



**VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA
CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN
EN LA PROVINCIA DE GRANADA Y
SU REPERCUSIÓN EN LA
SUPERVIVENCIA**

Tesis Doctoral

**ISABEL LINARES GALIANA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA, UNIVERSIDAD DE JAÉN Y
ESCUELA ANDALUZA DE SALUD PÚBLICA**



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN LA PROVINCIA DE GRANADA Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada, Universidad de Jaén y Escuela Andaluza de Salud Pública presenta la Licenciada ISABEL LINARES GALIANA

D. JOSÉ EXPÓSITO HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor asociado del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada, jefe de Servicio del Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario Universitario de Granada y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Oncología de Granada.

Certifica: Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a dieciocho de Marzo de dos mil dieciséis. Que Dña. Isabel Linares Galiana, licenciada en Medicina por la Universidad de Málaga, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN LA PROVINCIA DE GRANADA Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Sevilla, Universidad de Jaén y Escuela Andaluza de Salud Pública dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a dieciocho de Marzo de dos mil dieciséis.

Fdo. José Expósito Hernández

Dña. MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica, Experta Universitaria en Epidemiología e Investigación Clínica, profesora de la Escuela Andaluza de Salud Pública y Directora del Registro de Cáncer de Granada.

Certifica: Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a dieciocho de Marzo de dos mil dieciséis. Que Dña. Isabel Linares Galiana, licenciada en Medicina por la Universidad de Málaga, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN LA PROVINCIA DE GRANADA Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Sevilla, Universidad de Jaén y Escuela Andaluza de Salud Pública dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a dieciocho de Marzo de dos mil dieciséis.

Fdo. María José Sánchez

La memoria de tesis doctoral que lleva por título, **VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN LA PROVINCIA DE GRANADA Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA** ha sido presentada por la Licenciada Isabel Linares Galiana para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, habiendo sido dirigida por el Dr. José Expósito Hernández, Director de la Unidad de Gestión Clínica de Oncología de Granada y la Dra. María José Sánchez Pérez, Directora del Registro de Cáncer de Granada.

Fdo. Isabel Linares Galiana

“Una obra está terminada cuando ya no podemos mejorarla, aunque se la sepa insuficiente e incompleta. Cuando se está tan harto que no se tiene ya la fuerza de agregar una sola coma, aunque sea indispensable. Lo que decide el grado de perfección de una obra no es de ninguna manera una exigencia de arte o de verdad, es el cansancio, y, más aún, el hartazgo.”

(Emil Cioran)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Expósito, mi director de tesis y jefe de servicio, por el entusiasmo y fe que tuvo siempre en esta tesis. Fue él quien, por primera vez, me habló de variabilidad en la práctica médica y me propuso el tema de este trabajo. Su conocimiento, sabiduría y apoyo incondicional me han acompañado constantemente durante estos años. Su vitalidad y energía en los momentos más duros hicieron el viaje, sin duda, más llevadero. La confianza que me ha mostrado durante todo este tiempo me llena de asombro, y la gratitud que siento hacia él no puede quedar, por desgracia, reflejada en estas palabras.

A María José Sánchez, mi directora de tesis y directora del Registro de Cáncer de Granada, porque sin ella este trabajo no hubiera sido posible. Sin su paciente exigencia, sus numerosas e inteligentes correcciones, esta tesis sería otra muy distinta, a buen seguro peor.

A mi tutora, de la Universidad de Sevilla, Carmen Suárez, que me guió por ese mar de dudas burocráticas en el que vive inmerso todo doctorando.

Al excelente grupo del Registro de Cáncer de Granada: Daysi Yoe-Ling Chang, que participó en la recogida de datos y me enseñó pacientemente cómo se debía rellenar la base de datos; Elena Molina, que hizo el estudio de calidad de la base de datos y llevó a cabo el análisis estadístico sobre la incidencia del cáncer de pulmón en Granada; Julia Sánchez-Cantalejo, que realizó los análisis de supervivencia. Fue un verdadero placer haber trabajado con todos ellos.

A Juan Pedro Arrebola, que realizó todo el análisis descriptivo, le volví loco miles de veces y, lejos de quejarse, aún tuvo la generosidad y paciencia de enseñarme a manejar correctamente el SPSS.

A Francisco Miguel Pérez, Paco, que fue un apoyo constante, le volví también mil veces loco y sólo tuvo palabras de ánimo y cariño. Él fue quien me encontró siempre los artículos que me faltaban, se los pidiese un lunes o un domingo.

A mis compañeros de trabajo, Rosario del Moral, Rosa Guerrero, Mercedes Zurita, Isabel Tovar (podríamos editar un libro con todas las preguntas que te hice) y

Pilar Vargas (que hizo las labores de psicólogo en los momentos más duros). A mis residentes y ya amigas, Cristina, Sara y Alba: sin vosotras la escritura de esta tesis hubiera sido más dura, a ratos imposible.

A aquellos compañeros y amigos que, por causas del azar o la necesidad, estuvieron implicados de una u otra manera: Miguel Martínez, compañero en Granada y ahora en Jaén, Miguel Ángel, que fue el mejor residente mayor que alguien hubiera podido desear, a Marta, que siempre estuvo ahí cuando me entró el agobio, a Rafa y Teté, que me dieron cobijo, cariño y ánimo en mis viajes a Madrid, a Pedro, por todas las llamadas de teléfono de las que fue testigo, y a Alejandro, que desde Barcelona y África me hizo llegar siempre su ánimo y afecto.

A mis amigas de Málaga, Guio, Ana, Emma, Ángela, Lorena y Teresilla. A mis amigas de Granada, que ya es también mi ciudad.

A mi familia, porque aunque no se lo diga lo suficiente, siempre están ahí y sin ellos esto es imposible.

A mi futuro esposo, Jaime: empezamos este viaje como novios y salimos de él a punto de casarnos. Gracias por haber estado siempre ahí, por tu buen humor, por tu tiempo.

Y gracias, sobre todo, a nuestros pacientes: espero que este trabajo contribuya a mejorar en el conocimiento del manejo de su enfermedad y se vean beneficiados por la mejor evidencia médica de la que disponemos a día de hoy.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians
ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group
ADC: Adenocarcinoma
AG: Acuerdo de grupo
ASR-E: Tasas estandarizadas según la población europea
ASR-W: Tasas estandarizadas según la población mundial
APVP: Años potenciales de vida perdidos
BF: Fibrobroncoscopia
CANCON: European Guide on quality improvement in Comprehensive Cancer Control
CCA: Council Cancer Australia
CCE: Carcinoma de célula escamosa
CCG: Carcinoma de célula grande
CCP: Carcinoma célula pequeña
CHART: Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy
CI5: Incidencia de cáncer en 5 continentes
CIBERESP: CIBER de Epidemiología y Salud Pública RCPs
CIE-O-3: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología 3ª ed.
CMBD: Conjunto mínimo básico de datos
CP: Cáncer de pulmón
CPCP: Cáncer de Pulmón Células Pequeñas
CPNCP: Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas
EASP: Escuela Andaluza de salud Pública
EBUS: Ultrasonografía Endobronquial
EC: Ensayo clínico
ECO: European Cancer Observatory
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EE: enfermedad Extendida
EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
EL: enfermedad Limitada
ENCR: European network of cancer registries
EPAAC: European partnership for action against cancer
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESMO: European Society of Medical Oncology
EUCAN: European Conservation Action Network

EUREG: European Cancer Registries.
EUROCARE: European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients
EUROCIM: Cancer Incidence and Mortality in Europe
EUS: Ultrasonografía Endoscópica
GCCB-S: Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de SEPAR
GLOBOCAN: Global Conservation Action Network
GPC: Guías de práctica clínica
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR: High Resolution
IACR: International Association of Cancer Registries
IARC: International Agency for Research on Cancer
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
IMC: Índice de masa corporal
IND: Índice nacional de defunciones
INE: Instituto Nacional de Estadística
JRC: Joint research centre
MEB: Medicina basada en la evidencia
NC: No clasificado
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
OECD: Organisation of European cancer institutes
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina
PAI: Proceso Asistencial Integrado
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PS: Performance Status
QT: Quimioterapia
RC: Registro de cáncer
RCG: Registro de Cáncer de Granada
RCPs: Registros de cáncer poblacionales
REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer
RM: Resonancia Magnética
RETI: Registro Español de Tumores Infantiles
RT: Radioterapia
RTH: Radioterapia holocraneal
RX: Radiografía

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SR: Supervivencia relativa

TC: Tomografía Computerizada

TKI: Inhibidores de la Tirocin-Kinasa

UFO: Unidad Funcional Oncológica

UGC: Unidades de gestión clínica

VALSG: Veterans Administration Lung Study Group

VARA: Variabilidad y uso apropiado de la radioterapia en Andalucía

VATS: Cirugía Torácica Videoasistida

VM: Verificación microscópica

VPM: Variabilidad en la práctica médica

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. Cáncer como problema de salud pública	25
1.2. Fuentes de información sobre la magnitud del cáncer	27
1.2.1. Registro de cáncer de Granada	28
1.3. Estudios European High Resolution	29
1.4. Epidemiología del cáncer de pulmón	31
1.4.1. Magnitud del cáncer de pulmón	31
1.4.1.1. Incidencia	32
1.4.1.2. Prevalencia.....	33
1.4.1.3. Mortalidad.....	33
1.4.1.4. Supervivencia.....	34
1.4.2. Tendencias temporales: cambios epidemiológicos	37
1.4.2.1. Edad y sexo.....	37
1.4.2.2. Tipos histológicos	38
1.5. Organización asistencial, métodos diagnósticos y tratamientos	39
1.5.1. Organización asistencial.....	39
1.5.1.1. Proceso asistencial integrado del cáncer de pulmón	41
1.5.2. Métodos diagnósticos	45
1.5.3. Tratamientos.....	52
1.5.3.1. Cáncer de pulmón no célula pequeña	52
1.5.3.2. Cáncer de pulmón célula pequeña	58
1.5.3.3. Necesidad de los tratamientos.....	60
1.5.3.3.1. Cirugía	60
1.5.3.3.2. Radioterapia.....	61
1.5.3.3.3. Quimioterapia.....	65
1.6. Variabilidad en la práctica médica	71
1.7. Justificación del estudio.....	79
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
2.1. Hipótesis	83
2.2. Objetivos	83
3. MATERIAL Y MÉTODO	87
3.1. Diseño del estudio.....	87

3.2. Definición de caso y criterios de inclusión y exclusión	87
3.3. Fuentes de información	87
3.4. Lista de variables	88
3.5. Recogida de datos	95
3.6. Seguimiento	95
3.7. Análisis estadístico.....	95
3.8. Confidencialidad de los datos.....	98
4. RESULTADOS	101
4.1. Estudio de la incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Granada..	101
4.2. Estudio descriptivo de las características clínico-epidemiológicas de los casos de cáncer de pulmón, así como de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos	104
4.2.1. Características clínico-epidemiológicas	104
4.2.2. Métodos diagnósticos	107
4.2.3. Modelos de tratamiento	109
4.2.3.1. Cirugía.....	109
4.2.3.2. Radioterapia	111
4.2.3.3. Quimioterapia	117
4.2.3.4. Terapia dirigida.....	120
4.2.3.5. Tratamientos no realizados.....	121
4.2.3.6. Demoras en los tratamientos	122
4.3. Estudio de la supervivencia de los casos de cáncer de pulmón y su relación con factores pronósticos	122
4.4. Estudio de la variabilidad en la adecuación de la atención del cáncer de pulmón a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón y su repercusión en la supervivencia.....	142
4.4.1. Evaluar la adecuación de los métodos diagnósticos y tratamientos al Proceso Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón	142
4.4.2. Comparar la tasa y la mediana de supervivencia según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón ...	147
5. DISCUSIÓN.....	159
5.1. Fortalezas del estudio	159
5.2. Limitaciones del estudio	159
5.3. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Granada	160

5.4. Características clínico-epidemiológicas de los casos de cáncer de pulmón y estudio de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos	164
5.4.1. Características clínico-epidemiológicas	164
5.4.2. Métodos diagnósticos	168
5.4.3. Modelos de tratamientos	172
5.4.3.1. CPNCP: Tratamientos en estadios local y localmente avanzados	173
5.4.3.2. CPCP: Tratamientos en enfermedad limitada	178
5.4.3.3. CPNCP y CPCP: Tratamientos en estadios avanzados.....	184
5.4.3.4. Tratamientos con intención paliativa.....	184
5.4.3.5. Demoras en los tratamientos	186
5.5. Supervivencia de los casos de cáncer de pulmón y su relación con factores pronósticos	187
5.6. Variabilidad en la adecuación de la atención del cáncer de pulmón a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón y su repercusión en la supervivencia.....	194
5.6.1. Adecuación de los métodos diagnósticos y tratamientos al Proceso Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón	194
5.6.2. Supervivencia según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón.....	202
6. CONCLUSIONES	209
7. ANEXOS.....	213
8. BIBLIOGRAFÍA.....	217

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

El cáncer es un importante problema de salud a nivel mundial caracterizado por ser una enfermedad con un gran impacto socio-sanitario. Para medir el impacto del cáncer en la población es necesario conocer su magnitud, fundamentalmente, a través de cinco indicadores: a) la mortalidad, que traduce la letalidad de la enfermedad; b) los años potenciales de vida perdidos (APVP), que refleja la mortalidad ponderada por la edad en la que ésta sobreviene o mortalidad antes de los 70 años; c) la incidencia, que indica el riesgo de presentar la enfermedad; d) la prevalencia, que se refiere especialmente a la carga asistencial que produce la enfermedad, y e) la supervivencia, que refleja la historia natural de la enfermedad y la efectividad del tratamiento.

Estos indicadores aportan información relevante para la planificación de actividades preventivas, asistenciales y evaluadoras con las que se trata de lograr una disminución de la mortalidad e incidencia de cáncer, mejorar la asistencia, y con todo ello, la calidad de vida de los enfermos de cáncer. En definitiva, el conocimiento de estos indicadores contribuirá a la vigilancia y el control del cáncer en la población.

- Incidencia: casos nuevos de cáncer en una población definida, que aparecen durante un periodo de tiempo determinado. Se puede expresar como número absoluto de casos nuevos anuales o bien como una tasa anual por 100.000 habitantes (para cáncer infantil, la tasa anual se expresa por millón de niños/as). Para conocer la incidencia de cáncer en un ámbito definido es necesaria la existencia de un registro de cáncer de población (RCP), que recoja la información de todos los casos nuevos diagnosticados de cáncer residentes en su área. La incidencia expresa el riesgo de desarrollar un cáncer en una población específica, en un período de tiempo determinado. Para las comparaciones de la mortalidad y de la incidencia entre diferentes áreas geográficas se utilizan tasas estandarizadas por una población de referencia, que tienen en cuenta la estructura de edad de la población. Las poblaciones más utilizadas para estas comparaciones son la población estándar mundial y la europea.

- Prevalencia: la prevalencia total se refiere al número de personas vivas en un momento determinado que padecen o han padecido un cáncer a lo largo de su vida,

independientemente del momento en el que fueron diagnosticadas. Por tanto, incluye tanto los casos nuevos (incidentes) del período como los diagnosticados en períodos anteriores (prevalentes). A efectos de planificación sanitaria, se utiliza la prevalencia parcial a 1, 3 y 5 años. La prevalencia a 5 años es el número de personas, en una población definida, que han sido diagnosticadas de cáncer en los 5 años previos, y que todavía continúan vivas. La prevalencia a 1 año expresa el número de pacientes que se encuentran en fase de diagnóstico y/o primer tratamiento, a 3 años los pacientes que continuarán en tratamiento o seguimiento, y a 5 años, aunque algunos pueden seguir en tratamiento, un porcentaje elevado de los mismos se encontrará libre de enfermedad.

- Mortalidad: defunciones por cáncer que se producen en una población definida durante un período de tiempo determinado. Se puede expresar como número absoluto de defunciones anuales o bien como una tasa anual por 100.000 habitantes (para cáncer infantil, la tasa anual se calcula por millón de niños/as).

- APVP: defunciones ponderadas por la edad por enfermedades que producen muerte de manera más prematura. Se expresa como la suma de los años que habrían vivido los individuos si hubiesen cumplido con la esperanza de vida del país o región, al igual que los años de vida potencialmente discapacitados.

- Supervivencia: porcentaje de casos de cáncer vivos en una fecha determinada, que siguen vivos tras un periodo de tiempo determinado. Habitualmente se calcula a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de cáncer y puede expresarse como supervivencia observada y relativa.

- La *supervivencia observada* indica la proporción de personas que todavía están vivas en un punto determinado en el tiempo. Tiene en cuenta todas las muertes, independientemente de su causa; constituye el reflejo verdadero de la mortalidad total en el grupo de los casos estudiados, pero no de la mortalidad atribuible exclusivamente al cáncer. Para ello sería necesario eliminar todas las muertes debidas a causas diferentes a un cáncer, pero difícilmente se dispone de información fiable sobre la causa de muerte para todos los casos.

- La *supervivencia relativa* corrige la supervivencia observada teniendo en cuenta el riesgo de la población en estudio de morir por causas diferentes al cáncer, utilizando para ello las tablas de vida de la población general ¹.

1.2 FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE LA MAGNITUD DEL CÁNCER

Si bien los indicadores sobre cáncer tienen una larga tradición, durante los últimos años se ha realizado un importante esfuerzo de homogeneización de las técnicas de clasificación, codificación y difusión de los resultados, mejorando la calidad y comparabilidad de los datos. La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC), creada en 1965 como organismo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha tenido un papel relevante describiendo la carga de enfermedad atribuible al cáncer en el mundo, coordinando la actividad de los RCP y monitorizando las variaciones geográficas y las tendencias temporales del cáncer. Dos publicaciones de referencia de la IARC son *Cancer Incidence in Five Continents* y GLOBOCAN.

Cancer Incidence in Five Continents (CI5) es una publicación conjunta de la IARC y la IACR (International Association of Cancer Registries)². Contiene información sobre incidencia de cáncer en períodos de 5 años, procedente de RCP de diferentes países de todo el mundo, que cumplen con unos requisitos básicos de calidad. En el volumen X, publicado en 2013, el período de incidencia considerado es 2003-2007 y se incluyen datos de 68 países del mundo procedentes de 290 RCP, 13 de ellos son españoles (Albacete, Asturias, Canarias, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona).

GLOBOCAN³, en su última versión online, presenta estimaciones de mortalidad, incidencia y prevalencia en 2012, para 28 tipos de cáncer en 184 países del mundo. Por otro lado, la base de datos de mortalidad por cáncer de la OMS (WHO Mortality Cancer Database), gestionada por la Sección de Información sobre Cáncer de la IARC, incluye datos de mortalidad por cáncer en diferentes países, según año y localización anatómica. Para España incluye datos desde el año 1951 a 2013, procedentes del Instituto Nacional de Estadística (INE).

El Observatorio Europeo de Cáncer (European Cancer Observatory, ECO) es un proyecto desarrollado por la IARC en colaboración con la Red Europea de

Registros de Cáncer (European Network of Cancer Registries, ENCR), que proporciona información de la magnitud del cáncer en Europa, a través de 3 páginas Web: EUCAN (European Conservation Action Network), EUREG (European Cancer Registries) y EUROCIM (Cancer Incidence and Mortality in Europe) ⁴.

En 2010 se creó la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) ⁵, en la que se integran todos los registros de cáncer poblacionales españoles y el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). El objetivo principal de REDECAN es fortalecer el papel de los registros españoles y del RETI como uno de los elementos principales del sistema de información sobre el cáncer y conseguir contribuir en la vigilancia y el control del cáncer en España, proporcionando un marco continuo y organizado para las actividades de los distintos registros.

Hasta mediados de los años 1990, en la mayor parte de los países europeos, apenas existía información sobre supervivencia de cáncer en la población general. El estudio EUROCORE (European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients) cuyos primeros resultados se publicaron en 1995 ⁶⁻⁸, proporcionó la primera información sobre supervivencia de cáncer en Europa, incluyendo un amplio número de países. El proyecto está coordinado por el Istituto Nazionale Tumori (Milán, Italia) y en él colaboran el Istituto Superiore di Sanità (Roma, Italia) y un gran número de RCP europeos.

EUROCORE ha recogido y analizado datos sobre la supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer en distintos periodos: de 1978 y 1984 (EUROCORE-1) ⁶, de 1978 a 1989 (EUROCORE-2) ⁷, de 1983 a 1994 (EUROCORE-3) ⁸ y de 1988 a 2002 (EUROCORE-4) ⁹. EUROCORE-5 ¹⁰, cuyos datos han sido recientemente publicados, incluye más de 10 millones de casos de cáncer diagnosticados en el periodo 2000-2007 en 107 registros de cáncer de 29 países europeos. Los datos de España proceden de 9 RCP (Albacete, Castellón, Cuenca, Girona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona).

1.2.1 REGISTRO DE CÁNCER DE GRANADA

El Registro de Cáncer de Granada (RCG) es un RCP, que inicia su actividad en el año 1985 como proyecto de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía,

adscrito a la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). El RCG es miembro de la ENCR y de la IACR, participando en sus actividades, coordinadas por la IARC. El RCG también pertenece a REDECAN. En el ámbito de la investigación, el RCG está integrado en el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Es uno de los 15 RCP españoles que han publicado sus datos en las sucesivas ediciones de CI5, publicación de referencia internacional para los RCP, editada por la IARC.

En el año 2007 se crea y regula el Registro de Cáncer (RC) de Andalucía (Decreto 297/2007), adscrito a la Secretaría General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, e integrado por Registros de cáncer poblacionales (RCPs) establecidos en cada una de las provincias andaluzas. Tras su creación, el RCG iniciado en el año 1985, se incorpora al RC de Andalucía.

La calidad alcanzada por el RCG a lo largo de sus 30 años de actividad, y la incorporación de un componente importante de investigación de excelencia, amplía las características y el ámbito del RCG como sistema de información, pudiendo considerarse como una Unidad de Investigación en Cáncer ¹¹.

Actualmente, el RCG forma parte, junto con otros registros europeos, del nuevo proyecto European High Resolution Study (HR). El proyecto HR tiene por objetivo principal interpretar las diferencias en supervivencia del cáncer entre las poblaciones europeas, pero usando una información más detallada respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento que los habitualmente recogidos en la actividad rutinaria de los actuales RC.

1.3 ESTUDIOS EUROPEAN HIGH RESOLUTION

Los estudios HR en cánceres de mama, colo-rectal, próstata, testículo y estómago se llevaron a cabo en el marco del pasado EURO CARE -2 y 3, demostrando que al menos algunos RC Europeos están capacitados para recoger información clínica sobre el estadio, procedimientos de estadiaje, exámenes diagnósticos, tratamiento y seguimiento, adicionalmente a los datos recogidos en los RC de forma rutinaria. Desde estas primeras experiencias (documentadas en muchas publicaciones científicas ¹²⁻¹⁴), los estudios HR se han iniciado en muchos países, cuyo principal

objetivo es dar una explicación a las diferencias entre regiones de un mismo país, e investigar los patrones de atención del cáncer y adhesión a las guías.

Sin embargo, para la mayoría de los cánceres este objetivo sólo puede ser logrado después de un considerable lapso de tiempo entre la recogida de los datos, el análisis de supervivencia y la publicación de los resultados, así que si lo que queremos es comprender los cambios actuales en el diagnóstico y tratamiento es necesario recoger los datos de los pacientes diagnosticados tan pronto como sea posible. Desde esta visión, la recopilación de datos clínicos relevantes, además de los habitualmente registrados, serían más eficaces y sostenibles que los estudios tradicionales de HR basados en un muestreo retrospectivo y recuperación de datos. Sin embargo, esto significa esperar un período de seguimiento adecuado, antes de que los análisis de supervivencia se puedan llevar a cabo. Por lo tanto, los objetivos del estudio HR a corto y medio o largo plazo serían:

A corto plazo:

- Investigar y comparar los patrones de atención del cáncer y la adherencia a las guías clínicas acordadas internacionalmente para el diagnóstico y tratamiento de los distintos países, regiones o grupos de pacientes. En los próximos 2-3 años se llevarán a cabo proyectos europeos (“European Guide on quality improvement in Comprehensive Cancer Control”, CANCON), destinadas a armonizar las directrices clínicas nacionales existentes, y desarrollar directrices europeas para al menos algunos tipos de cáncer. Una red de los registros de cáncer de base poblacional que llevan a cabo los estudios HR, será de gran ayuda para supervisar el cumplimiento de estas directrices entre los países y evaluar su impacto en la práctica clínica actual;
- Investigar los resultados del cáncer específico a corto plazo, por ejemplo, la recaída y el intervalo libre de enfermedad, así como la difusión de nuevos tratamientos dirigidos en la práctica y las políticas de su uso clínico actual;
- Aumentar la calidad de los datos recogidos por los RC en el estadio y morfología y caracterizar mejor los tipos de cáncer, a través de biomarcadores validados.

- Probar como la viabilidad de la recogida de datos sobre la comorbilidad puede potencialmente influir en el pronóstico del cáncer. La capacidad de manejar a un paciente con cáncer con éxito depende en gran medida de la salud general del paciente, por lo que las variaciones en la atención y el resultado puede depender de la presencia de comorbilidad y de su estado funcional;

A medio-largo plazo:

- Actualizar el seguimiento de la calidad de vida y la recaída, después de un adecuado largo período de tiempo desde el diagnóstico, por ejemplo 5 o más años.
- Analizar la supervivencia libre de enfermedad y global en relación con los patrones de atención y otra información recogida con anterioridad. Los resultados de estos análisis contribuirán a explicar las razones de las diferencias de supervivencia entre las regiones y los grupos de pacientes.

1.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

1.4.1 MAGNITUD DEL CÁNCER DE PULMÓN

La IARC en su última publicación online, GLOBOCAN 2012, alerta sobre el continuo y progresivo aumento de las estimaciones de la incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo, pasando de 12.7 millones de casos nuevos de cáncer en el año 2008 a 14.1 millones en 2012. Se estima que para el año 2025 la incidencia de cáncer podría cifrarse en 19.3 millones de casos nuevos de cáncer. Centrándonos en el cáncer de pulmón (CP), éste causa más de 1.1 millones de muerte anualmente en el mundo, estableciéndose como la principal causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres ¹⁵. En Europa es el tercer cáncer más frecuente después del cáncer de mama y de próstata ¹⁶, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad europea de 64 y 19 por 100.000 hombres y mujeres respectivamente ¹⁷. España presenta unos datos similares pero con una mayor disparidad entre sexos. El CP es la cuarta causa más común de cáncer entre las mujeres en España, después del cáncer de mama, colon y cuerpo uterino, con 4.935 casos incidentes y una tasa estandarizada de 15.7 por 100.00 mujeres (5.6% de todos los cánceres) ^{4,18}. Esta diferencias, aunque todavía de gran importancia está decreciendo debido a la estabilización de la

incidencia en hombres y el progresivo incremento en las mujeres desde finales de la década de los 90 ¹⁹. Este cambio de tendencia también se ha observado en muchos países europeos y en Estados Unidos.

En la Tabla 1 se muestra los datos sobre incidencia, mortalidad, prevalencia y supervivencia del CP.

1.4.1.1 INCIDENCIA

Partiendo de la incidencia observada en los RCP existentes en el mundo y de la información sobre mortalidad, la IARC ha realizado estimaciones del número de casos nuevos de CP en países de todo el **mundo** para el año 2012 (GLOBOCAN 2012), mostrando que el número de nuevos casos de CP a nivel mundial para ambos sexos fue de 1.824.701, siendo la distribución por sexos de 1.241.601 casos en hombres y 583.100 casos en mujeres. El CP, junto con el cáncer de mama y colon-recto fueron los más frecuentes, representando el 35% del total de la incidencia de cáncer ²⁰.

Según las últimas estimaciones de la incidencia de CP en **Europa** para el año 2012 (EUCAN 2012), se diagnosticaron 409.618 casos, siendo la distribución en hombres y mujeres de 290.705 y 119.206 respectivamente. Los cánceres más frecuentes fueron los de mama, colon-recto, próstata y pulmón. Estos cuatro cánceres representan el 50% del total de la incidencia de cáncer ^{18, 21}.

La incidencia de CP estimada para **España** en el año 2012 fue de 26.715 casos para ambos sexos, siendo 21.780 de los casos en hombres y 4.935 en mujeres.

Según los datos obtenidos de REDECAN ⁵, en España se estima que en 2014 se diagnosticaron un total 27.859 nuevos casos, 22.455 en hombres y 5.404 en mujeres. En los hombres ocupó la tercera posición detrás de la próstata y el colon-recto y en las mujeres la cuarta posición, detrás de la mama, el colon-recto y el cuerpo uterino. Las tasas de incidencia ajustadas por edad a la población estándar europea fueron de 75,8 por 100.000 y 16,6 por 100.000 para hombres y mujeres respectivamente.

Por otro lado, para las áreas geográficas en las que existen RCP se puede conocer directamente la incidencia de cáncer, sin realizar estimaciones. Tal como se ha mencionado anteriormente, en la última publicación de CI5-X se incluyen datos de 290 RC cuya calidad ha sido previamente acreditada por la IARC. De ellos, 13 son españoles y abarcan aproximadamente el 30% del total de la población española.

Para el periodo 2003-2007, en el conjunto de los RCP españoles, los cánceres más frecuentes fueron los de próstata, pulmón y colon-recto en hombres y los de mama, colon-recto y cuerpo de útero en mujeres. Para ambos sexos la incidencia de CP fue de 23.489 casos ^{19, 22}.

Por otro lado, los datos de incidencia de CP en la provincia de **Granada** realizados en la EASP-RCG para el período 2008-2012 fueron de 1.566 casos en hombres y 263 en mujeres, siendo el segundo cáncer más frecuente en hombres y el octavo en mujeres ¹¹.

1.4.1.2 PREVALENCIA

La IARC realiza periódicamente estimaciones de la prevalencia de cáncer, utilizando información actualizada de incidencia y supervivencia de cáncer en todo el mundo. Según GLOBOCAN, se estima que el **mundo** en el año 2012 el número de casos prevalentes de CP a los 5 años del diagnóstico de cáncer fue de 1.9 millones (24% mujeres) ²⁰.

Según EUCAN 2012, en **Europa** en el año 2012, se estimaron 442.810 casos prevalentes de CP a los 5 años, siendo la prevalencia dispar en hombres y mujeres ^{18, 21}.

En **España** en el año 2012, la prevalencia a 5 años para el CP, se ha estimado en 28.148 casos. La prevalencia fue mayor en hombres ^{19, 22}.

1.4.1.3 MORTALIDAD

La IARC ha estimado que en el **mundo** en el año 2012 (GLOBOCAN 2012) se produjeron 1.59 millones de muertes por CP siendo éste la principal causa de muerte por cáncer seguido del cáncer de hígado y estómago. La razón entre el número de

muerres por CP en hombres y mujeres fue de 2,2 debido al mejor pronóstico del cáncer en la mujer ²⁰.

La IARC también ha realizado estimaciones de la mortalidad para **Europa** y cada uno de los países europeos para 25 cánceres para el año 2012, en la nueva versión de EUCAN 2012, estimándose en 1,7 millones el número de defunciones por cáncer (56% en hombres). El mayor número de muertes por cáncer correspondió, en orden decreciente, a los CP con 1.59 millones de defunciones, colon-recto, mama y estómago, siendo el CP el más frecuente como causa de muerte en hombres (1.1 millón de defunciones), mientras que el cáncer de mama lo fue en las mujeres ^{18, 21}.

Las datos de la mortalidad para **España** referidas al año 2013, muestran como datos más relevantes (INE, 2014), que el número de defunciones por cáncer fue de 111.869 (62% en hombres) siendo el cáncer la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa bruta de 295,2 fallecidos por cada 100.000 personas) y la segunda en mujeres (con 183,1). Los cánceres de pulmón en hombres, con unas cifras de 17.559 defunciones, y los de mama en mujeres fueron los más frecuentes como causa de muerte por cáncer ^{19, 22}.

En **Andalucía**, según muestran las últimas estadísticas para el año 2012 (Instituto Carlos III) ²³, el número de defunciones por cáncer fue de 17.130 (63% en hombres), siendo el CP en hombres la principal causa de muerte por cáncer, con unas cifras de 2.998 defunciones, frente a los 527 defunciones en las mujeres, siendo en éstas la principal causa de muerte por cáncer, el cáncer de mama. En relación a los APVP debido al CP, las tasas estandarizadas muestran un 359,55 y 94,64 en hombres y mujeres, respectivamente.

1.4.1.4 SUPERVIVENCIA

Según los últimos datos de EUROCORE-5, donde se analizan datos de 46 localizaciones tumorales (96% del total del cáncer) diagnosticadas en el periodo 2000-2007 en 107 RC de 29 países europeos, la supervivencia a 5 años fue superior al 80% en un tercio de todos los casos de cáncer, mientras que únicamente en un 25% la supervivencia fue inferior al 30%. Para el conjunto de los países europeos, los cánceres que presentaron unas supervivencias más altas fueron los de testículo y labio (90% a 5 años). En el extremo opuesto, los cánceres con supervivencias más

bajas fueron los de páncreas, pleura, hígado, esófago y pulmón. En relación al CP, la supervivencia es baja en toda Europa, con una supervivencia relativa (SR) del 42,9% y 7,1% a 1 y 5 años desde el diagnóstico en hombres y del 44,3% y 9,1% en mujeres.

El análisis por países se presenta únicamente para 10 tipos de cáncer (estómago, colon, recto, pulmón, melanoma cutáneo, mama, ovario, próstata, riñón y linfoma no Hodgkin). Para estos cánceres, según los datos de EUROCORE-5, España (datos procedentes de 9 RCP) presenta SR a 5 años, similares a la media europea. Los datos de SR a 1 y 5 años en CP para ambos sexos es del 43,1% y 3,3%¹⁰.

Los análisis de la provincia de **Granada** realizados en la EASP-RCG para el período 2000-2007 mostraron una supervivencia para el CP a 1 y 5 años del 37% y 7% en hombres y del 43% y 12% en mujeres¹¹.

Tabla 1. Datos epidemiológicos del cáncer de pulmón

Área	Incidencia								
	♂			♀			♀♂		
	Casos	Tasa Bruta	ASR-W	Casos	Tasa Bruta	ASR-W	Casos	Tasa Bruta	ASR-W
Mundial (2012)	1.241.601	34,9	34,2	583.100	16,7	13,6	1.824.701	25,9	23,1
Europa (2012)	290.705	81,4	46,6	119.206	31,1	15,1	409.911	55,3	29
España (2012)	21.780	94,2	52,5	4.935	20,9	11,3	26.715	57,1	30,3
Área	Mortalidad								
	♂			♀			♀♂		
	Casos	Tasa Bruta	ASR-W	Casos	Tasa Bruta	ASR-W	Casos	Tasa Bruta	ASR-W
Mundial (2012)	1.098.702	30,9	30	491.223	14	11,1	1.589.925	22,5	19,7
Europa (2012)	254.532	91,2	39,8	99.048	25,8	11,8	353.580	47,7	24
España (2012)	17.430	75,4	40,3	3.688	15,6	8	21.118	45,2	22,8

Área	Prevalencia a 5 años					
	♂		♀		♀♂	
	Casos	Proporción	Casos	Proporción	Casos	Proporción
Mundial (2012)	1.266.696	48,8	626.382	24,1	1.893.078	36,5
Europa (2012)	315.335	105,7	127.475	38,9	442.810	70,7
España (2012)	22.768	117,1	5.380	26,7	28.148	71
Área	Supervivencia relativa (%) a 5 años					
	♂		♀		♀♂	
Europa (2012)	11.97		15.87		12.99	
España (2012)	10.06		14.72		10.68	

Tabla 2. Incidencia cáncer de pulmón, Granada 2009-2011 (Nº casos, tasa bruta, tasa estandarizada europea (ASR_E) y tasa estandarizada mundial (ASR_W) x 100.000 habitantes).

Sexo	Casos	T bruta	ASR_E	ASR_W
Hombres	896	65.7	56.7	38.2
Mujeres	169	12.2	10.1	7.2
Ambos sexos	1065	38.7	31.3	21.5

Tabla 3. Mortalidad cáncer de pulmón, Granada 2009-2011 (Nº casos, tasa bruta, tasa estandarizada europea (ASR_E) y tasa estandarizada mundial (ASR_W) x 100.000 habitantes).

Sexo	Casos	T bruta	ASR_E	ASR_W
Hombres	858	62.9	52.7	34.8
Mujeres	142	10.2	7.7	5.2
Ambos sexos	1000	36.4	27.9	18.7

1.4.2 TENDENCIAS TEMPORALES: CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS

El CP continúa siendo la principal causa neoplásica de muerte en el mundo. Actualmente, considerando las tasas de incidencia a nivel mundial, el CP es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres y el segundo en Europa tras el cáncer de próstata. En las mujeres el CP ocupa la tercera posición tras el cáncer de mama y colon tanto a nivel mundial como Europeo. En los últimos años se vienen registrando algunos cambios en ciertos rasgos epidemiológicos básicos, como la distribución por edad y sexo o las estirpes histológicas. Estos cambios son apreciables en nuestra provincia, en la que se ha visto una disminución de la incidencia del CP en hombres a partir de 1994, mientras que la incidencia para mujeres fue aumentando progresivamente a lo largo de los años incluidos en el estudio (1985-2012) ²⁴.

1.4.2.1 EDAD Y SEXO

En los hombres, varios países han pasado el pico de la epidemia relacionada con el tabaco, y las tasas de incidencia y mortalidad están disminuyendo. En las mujeres, sin embargo, la incidencia ha aumentado en este período de tiempo ²⁵. La disminución de la incidencia de CP entre los hombres tiende a seguir el pico temprano y el cese posterior de los Estados Unidos y las poblaciones europeas donde las tasas de incidencia de CP han sido históricamente más altas ²⁶. La tasa de incidencia de CP en España muestra una marcada diferencia entre los sexos. Mientras que en todo el mundo la proporción es 2,7, siendo mucho más alta en el sur de Europa ²⁷, en 2012 se observó en España una razón de incidencia entre hombres y mujeres en torno a 4.

Las tendencias en la incidencia global y ajustada por edad de CP están determinadas por exposición de la población al consumo de tabaco: se estima que el 85-90% de los casos se pueden atribuir al consumo de cigarrillos. En los países occidentales, donde hay una amplia exposición a fumar desde hace casi 100 años, se observa una disminución en la incidencia y mortalidad gracias a las implementaciones de programas de control de población. Actualmente, el tabaquismo es un problema creciente en los países de reciente industrialización de Asia y Europa, y entre las mujeres jóvenes de todo el mundo ^{25, 28}. En España, se llegó a la cima en el tabaquismo entre los hombres en la cohorte de 1950-1959, pero el tabaquismo entre las mujeres fue raro hasta 1960. Las tasas de prevalencia de mujeres fumadoras aumentaron progresivamente entre las cohortes posteriores a 1980 ²⁹. La distribución

por edades de la prevalencia del tabaquismo en las mujeres en 1990 imita la observada en los hombres de 40 años antes ³⁰.

El riesgo de desarrollar CP entre la población fumadora presenta diferencias entre sexos. El CP parece ser una enfermedad biológicamente diferente en las mujeres y tener un mejor pronóstico, con una supervivencia mayor comparada con la de los hombres. Entre las posibles causas de esta desigualdad puede encontrarse la predisposición genética, la exposición a las hormonas sexuales y las características moleculares ³¹.

En lo que respecta a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia a que el diagnóstico de este cáncer se produzca entre pacientes de edades avanzadas. En nuestro país ya son más del 50% los casos de CP con más de 70 años ³². Estos datos reflejan, al menos en parte, el envejecimiento de nuestra población e implican probablemente un aumento de la comorbilidad asociada cuando se diagnostica esta enfermedad.

1.4.2.2 TIPOS HISTOLÓGICOS

La distribución histológica de CP entre las mujeres es claramente diferente de la de los hombres ³³⁻³⁵. Las mujeres fumadoras tienen más probabilidades de desarrollar Adenocarcinoma (ADC) de pulmón que el Carcinoma de célula escamosa (CCE), que es más común en los hombres ³⁶. De nuevo, en nuestra provincia, se observó que durante el periodo 1985-2012, el subtipo predominante en hombres fue el CCE (34% de los casos observados en la población), mientras que para las mujeres fue el ADC (57%) ²⁴. Observamos también, durante el último período, un cambio en las tendencias internacionales por tipo histológico. La incidencia de CCE y Carcinoma de célula pequeña (CCP) en los hombres ha disminuido en comparación con la tendencia estable o creciente del subtipo ADC. Entre las mujeres, aunque todos los subtipos histológicos presentan una incidencia creciente, es aún más pronunciada en el caso de ADC. Estas características epidemiológicas se han confirmado en las mujeres españolas ^{30, 37}, donde aproximadamente el 60% de las pacientes eran fumadoras actuales o fumadoras en el pasado y siendo el ADC el subtipo histológico más común. Se considera que estas modificaciones de tendencias están relacionadas con los cambios en los patrones de fumar y características de tabaco ^{38, 39}. Es el caso del humo de los cigarrillos modernos que contiene concentraciones más altas de

nitrosaminas que predisponen principalmente a desarrollar ADC en oposición a otros tipos de células ³⁰.

Las mujeres fumadoras tienen más probabilidades que los hombres de desarrollar ADC de pulmón y las mujeres que nunca han fumado también son más propensas a desarrollar CP que los hombres no fumadores ³¹. Por otra parte, el carcinoma bronquiolo-alveolar, ahora considerado un subtipo de ADC, es dos a cuatro veces más común en las mujeres, en particular entre las no fumadoras, en comparación con los hombres. Esta diferencia en la distribución histológica entre sexos, con una diferenciación glandular más común en las mujeres, podría explicar las diferencias en los factores genéticos, biológicos y hormonales ³¹.

1.5 ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS

1.5.1 ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL

Desde el punto de vista asistencial, el cáncer es un objetivo importante tanto por el elevado consumo de recursos que necesita, como por la complejidad de las medidas organizativas para su control.

La OMS define calidad de asistencia como el proceso en que cada enfermo recibe la mejor atención mediante la prestación de servicios asistenciales especializados de alta calificación y complejidad. Esta asistencia prestada deberá tener en cuenta las necesidades de los pacientes y deberá cumplir criterios de calidad, para ofrecerle los mejores resultados clínicos posibles (eficacia) reordenando todos los recursos en función de las necesidades reales de los pacientes, acordes con la evidencia científica, con los menores inconvenientes para el paciente y menor coste (eficiencia) ⁴⁰.

En los modelos de mejora de la calidad asistencial desarrollados en las últimas décadas se observa una creciente reflexión sobre la importancia de la inclusión de la perspectiva del paciente bajo el concepto de “asistencia centrada en el paciente y sus expectativas” ⁴¹⁻⁴⁴ y el desarrollo de modelos de cuidado centrados en el paciente ^{42, 45}.

La Consejería de Salud de la Junta de Andalucía comparte la necesidad, como cualquier organización de servicios sanitarios públicos, de optimizar sus resultados y aproximarse a las necesidades de los pacientes y usuarios del sistema, así como a las de las personas que desarrollan su labor profesional prestando servicios de salud. En este sentido se ha apostado por las estrategias de gestión centradas en la Calidad Total. Para conseguir el desarrollo de este modelo asistencial basado en una Red de calidad, ha sido necesaria la creación y posterior uso sistemático de instrumentos clínicos:

- Proceso Asistencial Integrado (PAI): secuencia lógica de actividades de los proveedores de la atención sanitaria, encaminadas a asegurar de forma rápida y sencilla el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en las personas que prestan los servicios, y en el proceso asistencial en sí mismo, con el fin de obtener un incremento en el nivel de salud ⁴⁶.
- Unidad Funcional Oncológica (UFO): equipo multidisciplinar de expertos en una patología tumoral cuya función es diseñar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para llevar a cabo en un paciente ⁴⁷.
- Comité de tumores: enfoque multidisciplinario inicial basado en la revisión del historial de un paciente por parte de los especialistas involucrados en el tratamiento de la neoplasia en cuestión, con el objetivo de conseguir un consenso sobre la estrategia a seguir.
- Guías de práctica clínica (GPC): conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, que ayudan a los profesionales a conseguir la optimización de la atención sanitaria de los pacientes ⁴⁸.

Los instrumentos de gestión (Unidades de Gestión Clínica UGC) se interrelacionan con los instrumentos clínicos anteriores y ambos sirven para conseguir los mismos objetivos: mejorar la comunicación e integración de cada paciente en la toma de decisiones, la continuidad asistencial, la investigación, la docencia y la formación ⁴⁹.

1.5.1.1 PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO (PAI) DE CÁNCER DE PULMÓN

La determinación del diagnóstico y el estadio del CP de forma precisa, es importante para que a los pacientes se les ofrezca el mejor tratamiento posible, pero el proceso suele ser complejo. La complejidad a veces se ve aumentada por la necesidad de considerar la aptitud del paciente que a su vez puede influir tanto en decisiones del diagnóstico y del tratamiento y puede requerir un cambio en las vías del diagnóstico y la estadificación. Si es evidente, que reducir al mínimo el número de pasos individuales y completar rápidamente las vías de diagnóstico y estadificación reduciría los retrasos y optimizaría el tratamiento ⁵⁰.

El Procesos Asistencial Integrado (PAI) de Cáncer de Pulmón ⁵¹, es un protocolo asistencial de Andalucía que recoge una secuencia lógica de actividades de los proveedores de la atención sanitaria, encaminadas a asegurar de forma rápida y sencilla el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente optimizando la utilización de pruebas diagnósticas y terapéuticas, tal y como se muestra a continuación, basado en varias GPC y sitios web de organizaciones que elaboran guías y asociaciones profesionales, y por tanto, de la mayor evidencia científica. Pero no hay que olvidar que cada caso es particular y habrá, en ocasiones, que seguir otras actuaciones; y éstas deben ser llevadas a cabo en un comité oncológico multidisciplinar.

Cuatro fueron las guías seleccionadas para la elaboración del PAI, pero diferenciando entre guías clave y complementarias. Las dos guías clave, del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁵² y del American College of Chest Physicians (ACCP) ⁵³ tenían una metodología explícita, basada en revisiones sistemáticas, y abordaban todo el proceso de CP. Las otras dos guías se consideraron complementarias por abordar sólo el tratamiento, guía de Council Cancer Australia (CCA) ⁵⁴ y por dar escasa información sobre la metodología seguida para su elaboración, guía de la European Society of Medical Oncology (ESMO) ⁵⁵⁻⁵⁷.

En la elaboración de las recomendaciones del PAI, se utilizaron los sistemas de gradación específicos de las GPC seleccionadas. Adicionalmente, las siglas AG (acuerdo de grupo) se correspondían con las recomendaciones propuestas por el grupo elaborador del PAI, en ausencia de recomendaciones graduadas en las GPC utilizadas.

Tabla 4: Sistemas de gradación de recomendaciones en las guías usadas en el PAI

GUÍA NICE, 2011 ⁵²	Desde hace algunos años, NICE ha dejado de hacer una gradación de las recomendaciones en sus guías de práctica clínica. Justifican este cambio para evitar que se confunda la jerarquía que antes utilizaban (ligada a la calidad de la evidencia científica) con el grado de prioridad para implantar las recomendaciones. Por este motivo, las recomendaciones explícitas basadas en la guía NICE que se recogen en el PAI se señalan simplemente como Recomendación NICE.
GUÍA ACCP, 2013 ⁵³	<p>Esta guía usa el sistema de gradación de recomendaciones del American College of Chest Physicians, que es una versión modificada de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation):</p> <p>Recomendación fuerte: Los beneficios claramente superan a los riesgos y costes (o viceversa). La recomendación es aplicable a la mayoría de pacientes y circunstancias.</p> <p>Recomendación débil: Hay una relación cercana al equilibrio entre los beneficios por un lado y los riesgos y costes por otro. El mejor curso de acción podría variar según las circunstancias o los valores de los/as pacientes y la sociedad.</p>
GUÍA ESMO, 2012-2013 ⁵⁵⁻⁵⁷	<p>Recomendación A: Evidencia fuerte sobre la eficacia, con un beneficio clínico importante. Fuertemente recomendado.</p> <p>Recomendación B: Evidencia fuerte o moderada sobre la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.</p> <p>Recomendación C: Evidencia insuficiente sobre la eficacia o el beneficio no compensa el riesgo o las desventajas (efectos adversos, costes). Recomendación opcional.</p> <p>Recomendación D: Evidencia moderada de falta de eficacia o existencia de efectos adversos. Generalmente no recomendado. Evidencia fuerte de falta de eficacia o existencia de efectos adversos. Recomendación en contra.</p>
GUÍA CCA (wiki: versión 2014) ⁵⁴	<p>Recomendación A - CCA: Se puede confiar en la evidencia existente para seguir la recomendación.</p>

	<p>Recomendación B - CCA: Se puede confiar en la evidencia existente para seguir la recomendación en la mayoría de los casos.</p> <p>Recomendación C - CCA: La evidencia existente aporta algún apoyo a la recomendación, pero debe tenerse cuidado en su aplicación.</p> <p>Recomendación D - CCA: La evidencia existente es débil y la recomendación debe aplicarse con cautela.</p> <p>PP: Punto de práctica - CCA: No hay evidencia de buena calidad que apoye la recomendación, pero hay consenso entre los miembros del grupo que elabora la guía.</p>
--	--

El PAI de CP establece una serie de recomendaciones clave que responden a las características de calidad que, según el grupo elaborador, aportan más valor al resultado final. Su grado de recomendación sigue la metodología establecida en la tabla anterior.

Tabla 5: Recomendaciones clave

RECOMENDACIONES	GRADO
El/la médico/a de familia solicitará una interconsulta a Neumología en las personas con alta sospecha clínica y/o radiológica de cáncer de pulmón, que se acompañará de informe clínico y estudio radiológico.	NICE ⁵²
Los/as pacientes con alta sospecha clínica y/o radiológica de cáncer de pulmón serán atendidos en Neumología en un plazo \leq una semana desde la interconsulta realizada por Atención Primaria.	AG
El/la neumólogo/a solicitará una TC torácica y abdominal superior, con contraste intravenoso, antes de realizar otras exploraciones diagnósticas, utilizando sus resultados para decidir la prueba que proporcione mayor información sobre el diagnóstico y la estadificación.	NICE ⁵²
Se realizará PET-TC a todas las personas con CPNCP (cáncer de pulmón no de células pequeñas) potencialmente aptas para tratamiento con intención curativa.	NICE ⁵²
Todas las personas que han alcanzado un diagnóstico de certeza de cáncer de pulmón deben beneficiarse de la consideración por un comité multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados.	NICE ⁵²

Se recomienda la información e intervención para el abandono del tabaco en todas las personas fumadoras a lo largo de todo el proceso de atención. En la consulta de cirugía torácica previa a la intervención quirúrgica, se informará además sobre el incremento del riesgo de complicaciones pulmonares y del beneficio de dejar de fumar sobre la supervivencia postoperatoria y a largo plazo.	FUERTE ⁵³
En pacientes con CPNCP en estadio I y II, se recomienda la cirugía radical si no hay contraindicación. En los casos con CPNCP estadio II (N1) y buen estado general, tras la cirugía se realizará quimioterapia adyuvante basada en platino.	FUERTE ⁵³
La técnica de resección pulmonar de elección, siempre que sea factible, será la lobectomía.	FUERTE ⁵³
En pacientes con CPNCP en estadio I y II con buen estado general (PS - Performance Status- de 0-1) que no sean candidatos/as para la cirugía (médicamente inoperables) o que la rechacen, se recomienda tratamiento con radioterapia radical con intención curativa.	NICE ⁵²
En pacientes con CPNCP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, se propondrá quimioterapia neoadyuvante, evaluación posterior y cirugía radical si el tumor es resecable. En otros casos de CPNCP en estadio IIIA que se hayan sometido a cirugía completa y tengan buen estado general (PS 0-1), se recomienda quimioterapia adyuvante basada en platino.	FUERTE ⁵³
En pacientes con CPNCP en estadio IV con buen estado general (PS 0-1), se recomienda como tratamiento de primera línea 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación. En el subgrupo de pacientes con mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) conocida, se recomienda la administración de una primera línea con un inhibidor de la tirosina-quinasa del EGFR.	FUERTE ⁵³
En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) con enfermedad limitada (T1-4 N0-3 M0) y buen estado general (PS 0-1), se recomienda tratamiento con quimioterapia (esquemas basados en platino) y radioterapia concomitantes, siempre que la enfermedad pueda ser incluida en un volumen adecuado de radioterapia.	FUERTE ⁵³
En pacientes con CPCP con enfermedad extendida, se recomienda el tratamiento con 4 ó 6 ciclos de quimioterapia, con cisplatino o carboplatino y etopósido o irinotecan.	FUERTE ⁵³
Se debe realizar tratamiento con radioterapia holocraneal profiláctica en pacientes con CPCP (enfermedad limitada o extendida) y PS 0-2, que tengan una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial.	FUERTE ⁵³
Se recomienda que los/as médicos/as que han realizado el tratamiento participen en el proceso de seguimiento y vigilancia a largo plazo.	FUERTE ⁵³

En pacientes tratados con intención curativa se realizarán visitas de seguimiento cada 3 meses durante los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta los cinco años, y anualmente después.	AG
--	----

1.5.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El CP se sospecha inicialmente en pacientes que tienen unos hallazgos en una Radiografía de Tórax (RX) y/o síntomas causados por los efectos sistémicos o locales del tumor. La mejor secuencia de exploraciones e intervenciones en un paciente debería ser estudiada de forma muy cuidadosa para lograr el máximo rendimiento (en diagnóstico y estadiaje), y evitando los procesos invasivos que fueran innecesarios. El método de diagnóstico del CP dependerá de:

- el tamaño y localización del tumor primario
- la presencia de metástasis
- y del plan de tratamiento a seguir en función del tipo histológico, cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) o cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP).

Para ello, nos valemos de las GPC, para la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas.

Ante la sospecha de un CP, la **RX de tórax**, en proyección Posterior-Anterior y Lateral, es el procedimiento inicial obligado para su puesta en evidencia, con una rentabilidad cercana al 90%, incluso hasta el 5-10% de los pacientes presentan alguna anomalía en la RX de tórax antes de que aparezcan los síntomas como único dato para sospechar un CP ⁵². La sospecha se basará en los siguientes síntomas y signos:

- Hemoptisis

- Cualquiera de los siguientes síntomas o signos sin otra explicación o persistentes durante más de 3 semanas, o menos tiempo si se trata de pacientes con factores de riesgo (fumadores o exfumadores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) relacionada con tabaquismo, exposición previa al amianto, y antecedentes de cáncer de cabeza y cuello):

- tos
- pérdida de peso
- disnea
- dolor torácico o de hombro
- signos torácicos compatibles (inspección, auscultación, etc.)
- ronquera
- acropaquias
- hallazgos sugestivos de metástasis (cerebral, ósea, hepática, piel, etc.)
- adenopatías cervicales o supraclaviculares.

• Cambios inexplicables en los síntomas basales de pacientes con problemas respiratorios crónicos previos, como EPOC.

La **tomografía computarizada (TC)** torácica y abdominal superior (helicoidal, con contraste intravenoso, que incluya desde la porción cervical baja hasta el polo renal inferior) aporta información esencial complementaria a la RX de tórax pudiendo determinar la resecabilidad o no del tumor ⁵².

Si existen datos de posibles metástasis a distancia se deben realizar pruebas más específicas guiadas por la clínica. Si hay presencia de signos o síntomas de metástasis óseas localizadas se debería de realizar una RX y, si el resultado de esta es negativo o no concluyente, otras pruebas de imagen (**gammagrafía ósea**, **resonancia magnética RM**). En pacientes con datos sugestivos de patología intracraneal una **TC de cráneo**, seguido de una **RM** si la TC fuera normal, o bien una RM como prueba inicial se debería de realizar ⁵².

Después de la evaluación inicial y la TC, las exploraciones que proporcionan la mayor información sobre el diagnóstico y la estadificación son las siguientes:

En pacientes con lesiones centrales en la TC se recomienda realizar **broncoscopia** simple, si la estadificación ganglionar no influye en el tratamiento. Si existen adenopatías mediastínicas accesibles (≥ 10 mm de eje corto máximo en la TC) puede efectuarse simultáneamente una **punción-aspiración transbronquial con aguja fina a ciegas (PAAF-BF)**. La **citología del esputo** debe reservarse para el estudio de pacientes con tumores centrales que son incapaces de tolerar o no están dispuestos a someterse a broncoscopia u otras pruebas invasivas ⁵².

En pacientes con lesiones periféricas, sin adenopatías mediastínicas en la TC, que requieran una muestra diagnóstica para decidir la actuación, se recomienda realizar alguna de las siguientes pruebas:

- **PAAF** (o si es factible, preferentemente **truc-cut**) **transtorácica**, guiada por TC o ultrasonido, dependiendo de la situación de la lesión.
- **Ultrasonografía endobronquial (EBUS) radial o Navegación electromagnética.**
- **Broncoscopia con control fluoroscópico**, si la TC muestra un bronquio que alcanza la lesión ^{53, 58}.

En pacientes potencialmente aptos para tratamiento con intención curativa, con lesiones centrales o periféricas y probabilidad intermedia/alta de malignidad mediastínica (adenopatías mediastínicas entre 10 y 20 mm de eje corto máximo en TC), puede ofrecerse una de las siguientes pruebas como primera exploración después de la TC: **PAAF transbronquial guiada por ultrasonografía endobronquial (PAAF-EBUS)** o **PAAF guiada por ultrasonografía endoscópica (PAAF-EUS)** o **PAAF a ciegas (PAAF-BF)**. En pacientes con alta probabilidad de malignidad mediastínica (adenopatías > 20 mm de eje corto máximo en TC), se recomienda broncoscopia con PAAF-BF; seguida de PAAF-EBUS o PAAF-EUS si la PAAF-BF fuera negativa ⁵².

Si existen adenopatías cervicales o supraclaviculares detectadas en TC, realizar como primera prueba **PAAF o biopsia** de las mismas guiada por ecografía ⁵². Realizar **PAAF o biopsia** de lesiones palpables sugestivas de metástasis (ej. nódulos cutáneos).

Si existe derrame pleural se recomienda realizar **toracocentesis** para diagnosticar su origen. Si la citología del líquido pleural es negativa, se recomienda realizar **biopsia pleural** (guiada por imagen si la TC muestra engrosamiento o nódulos/masas) o bien **toracoscopia** médica o quirúrgica; dado que una segunda toracocentesis aumenta el rendimiento diagnóstico de la citología de líquido pleural, se puede considerar su realización antes de proceder a la biopsia pleural.

En pacientes con sospecha de CP en los que hay una única imagen extratorácica sugestiva de metástasis, se recomienda obtener confirmación citológica o histológica de la metástasis siempre que sea factible la PAAF o la biopsia.

En pacientes con sospecha de CP que tengan lesiones altamente sospechosas de metástasis en localizaciones múltiples, cuya biopsia sea técnicamente dificultosa (ej. múltiples lesiones cerebrales u óseas) se recomienda que el diagnóstico de la lesión pulmonar primaria se obtenga por el método menos invasivo ^{53, 58}.

Los tipos histológicos deben plantearse siguiendo la clasificación de la OMS de 2004 y su correlación con la propuesta por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) para muestras pequeñas y citología ⁵⁹.

En personas con tumores que afectan la pleura, la diferenciación entre mesotelioma y ADC se basará en los resultados de un panel de ensayos inmunohistoquímicos (CEA, B72.3; CD15, TTF-1; EMA, Citokeratina, Calretinina y WT1, entre otros). En personas con tumores basados en el parénquima pulmonar, se recomienda distinguir entre CPNCP y CPCP mediante estudio morfológico. En casos en que el estudio morfológico no sea definitivo, se recomienda obtener la caracterización inmunohistoquímica y ultraestructural para una correcta clasificación. En estos casos, se puede usar la inmunorreactividad para napsin A y p63, pruebas que serán negativas en el CPCP. La arquitectura neuroendocrina y el índice proliferativo Ki-67 ayuda a distinguir especímenes de CPCP de tumores carcinoides. En los casos de CPNCP, se recomienda la diferenciación entre CCE y ADC. Para ello, además del diagnóstico morfológico, puede ser necesario el uso de marcadores inmunohistoquímicos: p63, CK5/6 y p40 (presentes en el CCE), y TTF-1 y napsin A (presentes en el ADC) ^{53, 60}.

Para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (TKI) en los casos de tumores avanzados y metastáticos, se recomienda realizar la determinación de alteraciones genéticas. La determinación del estado de mutación del EGFR (epidermal growth factor receptor) deberá analizarse sistemáticamente mediante secuenciación en CPNCP avanzados de histología no escamosa y en pacientes no fumadores de histología escamosa ⁵⁵.

El estudio de reordenamientos de ALK, otro receptor TKI sobre el que actuar con terapia dirigida, estaría indicado en pacientes con CPCNP no escamoso estadio IV, independientemente del hábito tabáquico, y en los no fumadores independientemente del tipo morfológico. Es decir, tendría las mismas indicaciones que el estudio de las mutaciones de EGFR.

Posteriormente se debe evaluar las pruebas complementarias realizadas, que determinarán la actuación a seguir (diagnóstico patológico, de valoración cardiopulmonar inicial, otras pruebas específicas para la valoración de la reseabilidad y de la información TNM de la TC).

Para la **estadificación** se recomienda utilizar la 7ª clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM), de la IASLC, y el nuevo mapa ganglionar. La clasificación se aplica a todo tipo de carcinoma, incluyendo el CPNCP y CPCP ^{57,61-64}. En el CPCP es también útil la clasificación que propuso Veterans Administration Lung Study Group (VALSG), la cual diferencia entre enfermedad limitada, EL (confinada a un hemitórax y que puede ser incluida en un volumen factible de radioterapia) y enfermedad extendida, EE.

Tabla 6: 7ª Clasificación TNM del cáncer de pulmón ⁽⁶³⁾

CPNCP. Clasificación TNM

T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar <ul style="list-style-type: none"> •T1a: Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro. •T1b: Tumor >2cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro.
T2	Tumor >3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, distante ≥ 2 cm de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no afecta a pulmón entero. <ul style="list-style-type: none"> •T2a: Tumor >3cm pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro. •T2b: Tumor >5cm 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 en bronquio principal a menos de 2 cm de la carina 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.
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	<ul style="list-style-type: none"> •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.

CPNCP. Estadios

0	Tis N0 M0
IA	T1a N0 M0 / T1b N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T1a,b N1 M0 / T2a N1 M0 / T2b N0 M0
IIB	T2b N1 M0 / T3 N0 M0
IIIA	T1 N2 M0 / T2 N2 M0 / T3 N1 M0 / T3 N2 M0 / T4 N0 M0 / T4 N1 M0
IIIB	T4 N2 M0 / Cualquier T N3 M0
IV	Cualquier T cualquier N M1a,b

En caso de CPCP, se solicitará TC o RM de cráneo y, si no hay datos de EE con las pruebas básicas ya realizadas, una gammagrafía ósea ⁵⁷.

En los casos potencialmente quirúrgicos, en que sea necesario, se completarán los estudios para valorar la resecabilidad y operabilidad:

En pacientes con CP del sulcus superior se aconseja la realización de **RM** cuando la TC no sea concluyente sobre la extensión de la enfermedad.

Considerar la realización de **RM o TC de cráneo** en pacientes seleccionados para tratamiento con intención curativa, especialmente en estadio III de la enfermedad.

Realizar **PET-TC** a todos los pacientes potencialmente aptos para tratamiento con intención curativa. La valoración conjunta de la TC inicial con contraste y de la PET-TC en esta fase, puede detectar imágenes sospechosas de metástasis a distancia o de metástasis ganglionares intratorácicas homolaterales o contralaterales, lo que generalmente obliga a realizar técnicas confirmatorias de la sospecha ⁵².

Estadificación extratorácica:

Se recomienda obtener una muestra de la lesión sospechosa en pacientes con hallazgo en las pruebas de imagen (ej. PET-TC) de una única lesión sugestiva de metástasis, con objeto de confirmar patológicamente la estadificación clínica antes de decidir el tratamiento y no se recomienda cuando hay una clara evidencia en pruebas de imagen de múltiples metástasis a distancia ^{53, 65}.

En pacientes con una única metástasis cerebral o suprarrenal o enfermedad oligometastásica confinada a los pulmones, estaría indicada la evaluación de resecabilidad (o de radioterapia con intención curativa) ⁵⁵.

Si la PET-TC no ha demostrado metástasis óseas no es necesario realizar gammagrafía ósea ⁵².

Estadificación locorregional:

Si se han descartado metástasis a distancia es obligado realizar una estadificación locorregional minuciosa para diferenciar estadios precoces (I/II) de estadios IIIA potencialmente resecables y de estadios III irresecables, de acuerdo con la 7ª clasificación TNM ⁵⁶.

En pacientes con infiltración mediastínica extensa (voluminosa, las adenopatías no se pueden distinguir o medir), la estadificación mediastínica mediante TC generalmente es suficiente, no siendo necesaria la confirmación con técnicas invasivas. No obstante, en estos pacientes, la toma de muestras del mediastino con frecuencia puede confirmar la estadificación y el diagnóstico con mínimo o ningún riesgo adicional, comparado con la toma de muestras sólo del tumor primario ⁶⁵. En pacientes con adenopatías mediastínicas moderadas/delimitadas, (≥ 10 mm de eje corto máximo, no voluminosas, lo suficientemente bien definidas como para poder medir su tamaño), con o sin captación en la PET, se recomienda estadificación mediastínica con métodos invasivos **PAAF-EBUS** o **PAAF-EUS**. En pacientes con mediastino normal en las pruebas de imagen (TC y PET-TAC) y tumores centrales o con adenopatías hiliares, se recomienda también la estadificación mediastínica con métodos invasivos (ya que, en estos casos, la probabilidad de afectación mediastínica es relativamente alta: 20-25%). **PAAF-EBUS** o **PAAF-EUS**, o la combinación de ambas

técnicas, con objeto de confirmar la afectación ganglionar ^{53, 65}. En pacientes con adenopatías sospechosas en las técnicas de imagen, con resultados negativos en EBUS/EUS, se recomienda estadificación quirúrgica (mediastinoscopia, cirugía torácica videoasistida –VATS-, etc.) ⁵².

En pacientes con CP en el lóbulo superior izquierdo, en los que esté indicada la estadificación mediastínica (como se define en las recomendaciones previas) se sugiere realizar evaluación invasiva de los ganglios de la ventana aorto-pulmonar (vía Chamberlain, VATS o mediastinoscopia cervical extendida) si no están afectadas otras estaciones ganglionares mediastínicas ^{53, 65}.

Todas las personas que han alcanzado un diagnóstico de certeza de CP en cualquiera de sus variedades deben beneficiarse de la consideración por un comité multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados ^{52, 53, 66}, de forma especial las que sean candidatas a resección quirúrgica curativa ^{53, 67}.

1.5.3 TRATAMIENTOS

El CP tiene tres enfoques terapéuticos, la cirugía, la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT). Los enfermos se evalúan en aspectos que permitan conocer su operabilidad ⁴⁷ y resecabilidad, de cara a un posible tratamiento quirúrgico. Los pacientes que no vayan a ser intervenidos deben ser remitidos a tratamiento oncológico quimioterápico y/o radioterápico ⁶⁹.

1.5.3.1 CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULA PEQUEÑA

Constituye el 80-85% de los cánceres de pulmón. Es normalmente diagnosticado en estadios tardíos, con una mediana de supervivencia global a 5 años para todos los estadios de sólo el 15% ⁷⁰.

ESTADIO I

Incluye a los estadios IA (T1a,bN0) y IB (T2aN0). El tipo de tratamiento de elección es la cirugía y la supervivencia a cinco años del estadio I en su conjunto se cifra entre un 60%-80% ⁷¹. Entre un 20-30% de los pacientes en estadio I desarrollan recidivas, siendo fundamentalmente a distancia (70%) y de ellas un 20% son metástasis cerebrales únicas ⁷². Más del 80% de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la cirugía.

Debido a este alto porcentaje de recaídas se ha investigado el beneficio de la QT adyuvante en el estadio I. Ninguno de los ensayos realizados⁷³⁻⁷⁵ ha encontrado un beneficio estadísticamente significativo con la administración de QT adyuvante respecto al tratamiento quirúrgico exclusivo ^{74, 75}. La cirugía por lobectomía es, por tanto, el tratamiento de elección y puede conseguir la curación. Los pacientes con mala función pulmonar pueden ser considerados para cirugía segmentaria del tumor primario ^{52, 56, 76}, pero con porcentajes de recaídas loco-regionales mayores ⁷⁷, además de elevar un 50% el riesgo de mortalidad por cáncer. Pero estas diferencias en supervivencia se equilibran cuando se evalúan pacientes mayores de 74 años ⁷⁸. Un aspecto más discutido es el tipo de evaluación mediastínica cuando se está ante un paciente con estadio I, con un abanico que abarca desde la observación hasta la linfadenectomía.

Los pacientes que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente o que rechazan la cirugía son candidatos a RT radical con intención curativa ^{52, 56, 75, 76}. La administración de la RT podrá realizarse mediante RT externa, donde se recomienda un régimen de RT con hiperfraccionamiento acelerado continuo (CHART), dosis de 54 Gy en 3 fracciones diarias de 1.5 Gy, en 12 días ó 55 Gy en 20 fracciones en 4 semanas ⁵², frente al convencional, o bien mediante SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy), siendo éste el tratamiento de elección en tumores periféricos, estadio I. Si la SBRT no está disponible, se aconseja radioterapia hipofraccionada, con una mayor dosis biológica equivalente (dosis biológica equivalente al tumor > 100 Gy). En tumores de tamaño > 5 cm y/o localización central se tratan preferentemente con RT radical con fraccionamiento convencional o esquemas acelerados ⁵⁶. La RT también se utilizará de forma adyuvante en este estadio en pacientes con cirugías R1 y R2.

ESTADIO II

Incluye los estadios IIA y IIB (T2bN0M0, T1ab-T2abN1M0, T3N0M0). El tratamiento estándar es la resección completa por lobectomía o neumonectomía y como tratamiento único supone una supervivencia a los 5 años inferior al 50%. La mayoría de los tumores N1 pueden ser resecados mediante lobectomía, aunque un 30% de ellos requerirán neumonectomía por invasión extranodal que afectará al bronquio principal o a la arteria pulmonar ^{52, 56, 75, 76}. Los pacientes con mala función pulmonar, al igual que en el estadio I pueden ser considerados para cirugía segmentaria del tumor primario ⁷⁵.

El tratamiento principal en el estadio II es, por tanto, la cirugía y en ocasiones la QT de forma adyuvante debido a que la enfermedad recidiva en un porcentaje significativo de pacientes. El uso de tratamiento adyuvante no ha sido aceptado universalmente ⁷⁹, pero existen numerosos ensayos donde se compara la QT adyuvante tras cirugía con solo la observación para estadios resecables en el que los resultados si son concluyentes, con una reducción del riesgo de muerte que va desde del 17 al 41% ^{73, 77}. De este modo, y de acuerdo con lo que contemplan las principales guías clínicas y consensos internacionales ⁵⁶, se puede recomendar el uso de 4 ciclos de QT adyuvante basada en un doblete de cisplatino para los pacientes con CPCNP estadios II.

De la misma forma que en el estadio I, los pacientes que no puedan ser intervenidos quirúrgicamente o que rechazan la cirugía serán candidatos a radioterapia radical con intención curativa ^{52, 56, 75}.

ESTADIO III

El CP localmente avanzado representa el 35-50% de los nuevos casos diagnosticados ⁸⁰. En este grupo se incluyen aquellos tumores en estadio IIIA (T3N1M0, T4N0-1M0, T1-3N2M0) y IIIB (T4N2M0, T1-4N3M0), con una supervivencia del 31% y del 30 % a 5 años respectivamente ⁸¹.

La gran heterogeneidad de presentaciones impide conocer el tratamiento óptimo ⁵⁶. La elección del manejo terapéutico debe seguir parámetros individualizados e institucionales, pues los resultados de los ensayos clínicos no son extrapolables, por

varios motivos: las poblaciones de estadio III son heterogéneas (N2, T4), la estadificación clínica de certeza del apartado N no siempre se realiza, los progresos en nuevos fármacos y los avances tecnológicos de la RT, influyen extraordinariamente en los resultados obtenidos y en la metodología de los ensayos. En nuestro caso, nos valemos de las recomendaciones presentes en el PAI de CP.

IIIA (T3N1, T1-3N2, T4N0-1) resecables o potencialmente resecables

Los pacientes T1-3N2 y T4N0-1 de inicio, deben de recibir un tratamiento inicial de QT de inducción basado en platinos por 4 ciclos, siendo el cisplatino el fármaco recomendado. Posteriormente serán reevaluados por TC o PET para ser considerados aptos para la resección quirúrgica, o bien, en su defecto a recibir tratamiento con RT asociado o no a QT concomitante. La cirugía se debe considerar en pacientes en los que sea esperable que tras QT, se pueda realizar una resección completa con lobectomía ⁵⁶.

En pacientes con buen estado general (PS: 0-1) sometidos/as a cirugía completa (R0) de inicio, se realizará tratamiento con QT adyuvante con 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en cisplatino ya que los últimos ensayos aleatorizados demuestran una reducción del riesgo de muerte del 17 al 31% ^{73, 82-84}, tras la adición de QT. En pacientes sometidos/as a cirugía incompleta (resección R1-2) y con buen estado general (PS: 0-1), se aconseja tratamiento postoperatorio con doblete de QT y RT concomitantes ^{52, 53, 82}.

Los pacientes que después de ser intervenidos mediante cirugía oncológica radical, se demuestre afectación ganglionar mediastínica, N2 postcirugía, recibirán tratamiento con doblete de QT basado en cisplatino por 4 ciclos junto con RT concomitante sobre mediastino, a una dosis de 50 Gy.

IIIA irresecable y IIIB (T4N2, T1-4N3)

El tratamiento de elección en pacientes con PS 0-1 y mínima pérdida de peso ^{56, 75, 76, 84-87}, es una combinación de un citostático de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina) con un platino (cisplatino o carboplatino), teniendo en consideración sus toxicidades, eficacia y conveniencia para el/la paciente y radioterapia concomitante. En estos casos se recomienda un esquema de

radioterapia de al menos 60Gy, 30 fracciones diarias de 2 Gy dónde sólo se deberá incluir la estación ganglionar afecta. Se puede ofrecer un tratamiento con un único agente (citostático de tercera generación), si la persona no tolera una combinación con platino.

En pacientes susceptibles de tratamiento con intención curativa, pero que rechazan o está contraindicada la Quimioterapia, se recomienda tratamiento con radioterapia hiperfraccionada acelerada (CHART) 54 Gy, tres fracciones diarias de 1.5 Gy, en 12 días. Si no está disponible tratamiento con radioterapia con fraccionamiento convencional (64-66 Gy, en 32, 33 fracciones).

Los pacientes no candidatos a quimioterapia y radioterapia concomitante por comorbilidad con un PS 2 o con pérdida de peso > 10%, se puede valorar un tratamiento de QT y RT secuencial. En pacientes con PS 3-4 o comorbilidades importantes, o bien, enfermedad demasiado extensa para tratamiento con intención curativa, se realizará tratamiento con radioterapia paliativa ^{75, 77, 82, 84}. El esquema e fraccionamiento debe elegirse en base al criterio médico y de las necesidades del paciente.

Tumor del Sulcus

Los pacientes con tumores T3-4 N0-1 resecables, el tratamiento empleado es la RT y QT concomitante con doblete de cisplatino hasta alcanzar una dosis de RT de 44-45 Gy de 1.8-2 Gy, posteriormente serán sometidos a cirugía. En los T3-4 N0-1 irresecables con buen PS, serán sometidos a un tratamiento definitivo con RT y QT concomitante radical con dosis de RT de 60 Gy.

En pacientes que no son candidatos/as a tratamiento con intención curativa, se recomienda realizar tratamiento con radioterapia paliativa ^{53, 85}.

ESTADIO IV

El CP diseminado constituye el 30-40% de los casos diagnosticados ⁸⁸. El tratamiento de la enfermedad diseminada es paliativo y se basará en la histología, biología molecular, edad, ECOG performance status (PS), comorbilidades y preferencias del

paciente ⁵⁵. La QT consigue alargar la vida de los pacientes y mejorar la sintomatología, aunque solo en aquellos en un estado general conservado ^{56, 76}.

Se recomienda como enfoque general para el tratamiento de primera línea en pacientes con buen PS (0-1), la administración de 4 ciclos de un doblete de QT basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina o pemetrexed), ya que ha mostrado ventajas en la supervivencia, calidad de vida y control de síntomas ^{53, 89}. No se ha demostrado que ninguno de estos regímenes sea superior a los demás. La elección de uno de los dobletes se individualizará en función de factores como la comorbilidad, el perfil de toxicidad o la relación coste-efectividad. En pacientes con ECOG 2 o ancianos frágiles que no son capaces de tolerar una combinación de QT, el tratamiento propuesto es monoterapia con un agente de tercera generación aplicado de forma semanal (Gemcitabina o Vinorelbina) ⁵². En caso de pacientes con ECOG >2 no se recomienda realizar tratamiento con QT. Debe limitarse el uso de pemetrexed, sea en combinación o como agente único, a pacientes con histología no escamosa ^{53, 89}.

En cuanto a las terapias dirigidas, el subgrupo de pacientes con mutación del EGFR, se beneficiarán de la administración de una primera línea de tratamiento con un TKI del EGFR (Gefitinib o Erlotinib) ^{53, 89-93}. El uso de Bevacizumab en primera línea de tratamiento, en combinación con carboplatino y paclitaxel se puede considerar en un subgrupo muy seleccionado de pacientes: PS 0-1, tumor de histología no escamosa, sin metástasis cerebrales, sin hemoptisis ni tratamiento con anticoagulantes ^{53, 89, 94}.

En este estadio la RT presenta también un papel importante de forma paliativa, dependiendo de los síntomas que presente y el estado general del paciente. Son susceptibles de ser tratados con RT paliativa síntomas derivados del síndrome de vena cava, dolor, clínica neurológica por metástasis cerebrales, hemoptisis...^{55, 88}.

CPNCP estadio IV oligometastásico:

Pueden tratarse con intención curativa los pacientes que presentan lesiones metastásicas solitarias localizadas en cerebro, glándulas suprarrenales o pulmón, si bien requieren una valoración individualizada:

En pacientes con CPNCP con metástasis sincrónica solitaria a nivel suprarrenal o cerebral se recomienda tratamiento del tumor primario pulmonar con resección o QT-RT en función del estadio y resección de la metástasis o también realizar radiocirugía en caso de la lesión cerebral. En pacientes sometidos a resección curativa de metástasis solitaria cerebral se aconseja realizar también RT holocraneal. Además a los pacientes sometidos a resección curativa de una metástasis cerebral o suprarrenal solitaria se aconseja la administración de QT adyuvante ^{53, 85}.

Los casos de metástasis solitaria en pulmón contralateral deben considerarse como un tumor primario sincrónico y se tratan con cirugía + QT adyuvante, RT radical o quimio-radioterapia ⁵⁵.

1.5.3.2 CÁNCER DE PULMÓN CÉLULA PEQUEÑA

Constituye el 15-20% de los cánceres de pulmón. El CPCP se estadía en enfermedad limitada (EL), cuando afecta sólo a un hemitórax y a ganglios regionales, pudiendo ser incluido en un campo de RT y enfermedad extendida (EE), cuando no sigue los criterios anteriores.

ENFERMEDAD LIMITADA

Sólo el 30- 35% de los pacientes con CPCP presentan EL. La supervivencia sin tratamiento es de 11 semanas. En este caso hablamos de un tratamiento potencialmente curativo, ya que el 40% de los pacientes siguen vivos a los 2 años, con una mediana de supervivencia en torno a los 16-20 meses ^{52, 81}.

El tratamiento estándar para los pacientes con PS 0-2 es la QT y RT concomitante, que mejora el control de la enfermedad local y la supervivencia. Este esquema está basado en un doblete de cisplatino-etopósido ^{52, 56, 76, 79, 95} recomendado frente a otros esquemas por 4 ciclos junto con RT. El esquema de RT más recomendado es el hiperfraccionamiento acelerado (dos fracciones diarias de 1.5 Gy, dosis total de 45 Gy) ^{53, 96}, y cuando éste no sea posible se administrará un esquema convencional (50 Gy, 25 fracciones de 2 Gy al día) ⁵². El volumen de irradiación incluirá las regiones afectas prequimioterapia y la irradiación electiva de las áreas ganglionares del mediastino ⁵⁷. Con este esquema de QT y RT es posible obtener tasas de respuesta del 70-90%, la mediana de supervivencia es de unos 18 meses y la

mediana de la duración de la respuesta está en torno a los 6-8 meses ^{52, 79, 95}. Se puede considerar sustituir cisplatino por carboplatino en pacientes con disminución de la función renal, pobre PS (2 o más) o con comorbilidades significativas.

En pacientes que no son candidatos adecuados para tratamiento concomitante con QT-RT (por comorbilidades asociadas, PS y edad) y que responden a la QT, se considerará la RT torácica secuencial tras QT. La QT y RT simultánea es preferible a la secuencial y la mayoría de los regímenes incorporan la radiación a partir del primer o segundo ciclo de QT ^{52, 56, 95}.

En el caso de pacientes con CPCP-EL, estadio clínico I (T1-2aN0M0), se puede considerar la resección quirúrgica ⁵². En aquellos pacientes sometidos a resección quirúrgica con intención curativa, se debe realizar un tratamiento adyuvante con QT (basada en platino) ^{53, 96}. Se administrará RT sobre mediastino si, tras linfadenectomía, se encuentran ganglios afectados ⁵⁷.

Se debe realizar, una vez administrados los esquemas de QT previstos, radioterapia holocraneal (RTH) profiláctica en pacientes con CPCP-EL y PS 0-2, que tras el tratamiento inicial presenten respuesta completa o parcial, ya que mejora de forma significativa la supervivencia. Se recomienda una dosis de 25 Gy (10 fracciones de 2.5 Gy) ^{52, 53, 96}.

ENFERMEDAD EXTENDIDA

En la mayoría de los pacientes con CPCP (65-70%) la enfermedad se diagnosticará en fase extendida. En este tipo de CPCP la posibilidad de curar es prácticamente nula. La supervivencia sin tratamiento es de 2 meses y con tratamiento quimioterápico se consiguen respuestas completas o parciales en el 50-85% de pacientes ⁹⁷ obteniendo un aumento de la mediana de supervivencia de 7-9 meses y el porcentaje de pacientes que sobreviven a los 5 años es del 2% y del 1% a los 10 años ^{52, 79, 95}.

El tratamiento empleado en estos casos es la QT con 4 o 6 ciclos con cisplatino o carboplatino y etopósido o irinotecán. En aquellos pacientes que tengan una buena respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial, se debe realizar tratamiento con RTH profiláctica.

En aquellos pacientes que tras tratamiento con QT presentan respuesta completa de las lesiones metastásicas y, al menos, respuesta parcial de la enfermedad torácica, se debe considerar tratamiento con RT torácica de consolidación ^{52, 53, 56, 95,96}.

En la enfermedad extendida, la RT se utiliza para la paliación de síntomas en caso de metástasis óseas, síntomas pulmonares (hemoptisis, atelectasia, etc.) o metástasis cerebrales ^{52, 95}.

1.5.3.3 NECESIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

De los pacientes que se curan, se estima que el 49% son por cirugía, el 40% por RT sola o combinada con otras modalidades y el 11% por QT sola o combinada con otras modalidades. La RT es también una opción altamente efectiva para la paliación y control de síntomas en muchos casos de cáncer avanzado o recurrente ⁹⁸.

1.5.3.3.1 CIRUGÍA

El porcentaje de pacientes que son susceptibles de someterse a una intervención quirúrgica con resección completa no es muy alto y además es muy variable.

Las cifras de cirugía en Japón son del 48,4% ⁹⁹, en Estados Unidos, rondan el 27%, mientras los datos europeos son discretamente más bajos ^{100, 101}. En Holanda las cifras son del 20%, en Suecia del 8,2, en Escocia del 10%, en Italia las cifras son del 19% y las cifras de España superan a las de otros países de su entorno y se acercan bastante a los datos americanos: el 17% en La Coruña ¹⁰², el 19,5% en Asturias ¹⁰³, el 23% en Castellón ¹⁰⁴ y el 24,9% en Cáceres ¹⁰⁵. Podemos decir que se interviene alrededor del 20% de los cánceres de pulmón diagnosticados y, si nos centramos en los carcinomas no microcíticos, donde la cirugía tiene su mejor indicación, el porcentaje de intervención oscila alrededor de un 23-25% ^{102, 105} y alcanza un 31,4% en series más recientes ¹⁰⁶.

El porcentaje de pacientes que se someten a cirugía es, posiblemente, uno de los factores pronósticos más importantes en la supervivencia a los 5 años. La supervivencia en diferentes series quirúrgicas depende, en gran medida, de la

selección de los pacientes ¹⁰⁷, fundamentalmente en función del estadio de la enfermedad en el momento de la cirugía. Sin embargo, en estas series no siempre se describe de forma precisa si la causa de muerte fue la enfermedad tumoral o si se debió a otros motivos no directamente relacionados, que a veces alcanzan el 40% de los casos ¹⁰⁸. En pacientes intervenidos con estadios precoces las causas más frecuentes de muerte por CP están relacionadas con la aparición de metástasis o la aparición de un segundo carcinoma.

Entre los grupos quirúrgicos, siguen existiendo algunas controversias ¹⁰⁹ como la realización sistemática de linfadenectomía mediastínica radical en los estadios más precoces de la enfermedad. La evaluación mediastínica cuando se está ante un paciente con estadio I, abarca desde la observación hasta la linfadenectomía. En el estudio Z0030 del Grupo Cooperativo ACOSOG ¹¹⁰, se demostró que la linfadenectomía y el muestreo ganglionar sistemático son similares en cuanto a morbimortalidad, recidivas y supervivencia a cinco años. Manser ¹¹¹ estableció a través de un metaanálisis, la mejor supervivencia de los pacientes sometidos a disección ganglionar frente a los que, solo, tienen muestreo ganglionar.

Otro aspecto discutido son las resecciones segmentarias, La resección atípica conlleva en el estadio pT1N0 el triple de riesgo de recidiva local con respecto a los pacientes con lobectomía, además de elevar un 50% el riesgo de mortalidad por cáncer ¹¹². Pero estas diferencias en supervivencia se equilibran cuando evaluamos pacientes mayores de 74 años ⁸¹, como ya se ha comentado previamente. En una revisión de tumores de CPNCP menores de 1 cm en estadio IA, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre resecciones sublobares y lobectomías ¹¹³.

1.5.3.3.2 RADIOTERAPIA

De los estudios disponibles se concluye que el 50% de todos los nuevos casos de cáncer y un 10% de pacientes en situación de recaída, serían susceptibles de tratamiento radioterápico ^{114, 115}, con una tasa de retratamiento del 23% (20-25%) ¹¹⁶. Algunos autores han aumentado el porcentaje de pacientes susceptibles al 76% ^{117, 118, 119}, consecuencia del aumento del papel de la RT.

Estas cifras se basan casi exclusivamente en la opinión de expertos, donde se observan variaciones significativas en las tasas de utilización de RT reales reportadas en Australia, Estados Unidos, Canadá y los países nórdicos, donde la utilización oscila desde 20 hasta 55% de todos los nuevos casos de cáncer ¹¹⁴. Estas variaciones hacen hincapié en la importancia de utilizar métodos rigurosos para estimar una tasa de utilización de la radioterapia óptima que puede actuar como un punto de referencia contra el cual las tasas de utilización reales se pueden comparar, por lo que actualmente, se emplea un sistema de estimación más consistente y próximo a la realidad, empleando datos epidemiológicos e indicaciones de RT basadas en la evidencia, lo que nos lleva a la obtención de las tasas apropiadas de irradiación según la medicina basada en la evidencia ⁹⁸ entendiéndose la tasa de uso de la RT como la proporción de una población definida de pacientes con cáncer que recibe al menos un curso de RT durante su vida ¹¹⁴.

La reciente actualización del estudio australiano ¹²⁰, llevado a cabo por primera vez en 2003, en el que se estimaba la necesidad de RT en pacientes con cáncer ha concluido que la tasa óptima de utilización de RT para todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en Australia ha cambiado de 52,3% en 2003 a 48,3% en 2012.

Centrándonos en el CP, muchos pacientes con este diagnóstico, con cifras que van del 28% en Sydney al 43% en Escocia, no reciben ningún tratamiento activo, es decir, la cirugía, la RT o la QT, en cualquier etapa de su enfermedad. Un estudio de los patrones de atención de CP en Sydney encontró que el 31% de los pacientes que no recibieron ningún tratamiento tampoco vio a un especialista, lo que sugiere que la decisión de no tratar fue hecha por los propios pacientes o médicos generales, aunque la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con CP se ha demostrado que mejora con tasas más altas de tratamiento activo, ya sea curativo o paliativo ¹²¹.

Tyldesley y colaboradores ¹¹⁵, debido a la gran variación en la proporción de pacientes con CP que reciben RT, desarrollaron un modelo basado en la evidencia de la utilización de la RT y la utilizó para estimar la proporción óptima de todos los pacientes con CP que debería, de acuerdo con la mejor evidencia disponible, recibir al menos un curso de RT en algún momento durante el curso de su enfermedad y comparó esta tasa óptima de uso de la RT con la práctica actual. Se demostró que el $53,6\% \pm 3,3\%$ de los casos de CPCP desarrollará una o más indicaciones para RT en algún momento del curso de la enfermedad, el $45,4\% \pm 4,3\%$ en su tratamiento inicial,

y el 8,2% \pm 1,5% más tarde para la recurrencia de progresión. En general, el 64,3% \pm 4,7% de los casos de CPNCP requieren RT, el 45,9% \pm 4,3% en su tratamiento inicial, y el 18,3% \pm 1,8% más tarde en el curso de la enfermedad. La proporción de casos de CPNCP que requieren RT es etapa-dependiente; 41,0% \pm 5,5% en el estadio I; 54,5% \pm 6,5% en el estadio II; 83,5% \pm 10,6% en estadio III; y el 65,7% \pm 7,6% en el estadio IV. En total, el 61,0% \pm 3,9% de todos los pacientes con CP desarrollará una o más indicaciones para RT en algún momento de la enfermedad, 44,6% \pm 3,6% en su tratamiento inicial, y el 16,5% \pm 1,5% después de recurrencia o progresión.

Delaney y colaboradores ¹¹⁴, estimaron la tasa óptima de uso de la RT en el 76% de todos los pacientes con CP, sobre la base de la mejor evidencia disponible. Las proporciones de pacientes con CPCP y CPNCP en los que se recomienda la RT son 79% y 75%, respectivamente. Dentro de los CPNCP, la proporción de casos que requieren RT en el estadio I es del 50%, en el estadio II del 50%, en el estadio III del 92% y del 83% en el estadio IV. Además, la mitad de todos los pacientes con CP que reciben RT deberían ser tratados con intención radical, el 49% deberían recibir RT paliativa, y el 1% de forma adyuvante.

Un estudio llevado a cabo en Suecia ¹²², con un primer informe reportado en 1996 y una actualización en 2003, pretende destacar los cambios en la práctica de RT que se han producido entre las dos evaluaciones. Este puso de manifiesto un incremento del 17% de nuevos casos diagnosticados desde 1992. La proporción de pacientes que recibieron RT aumentó de 56% a 68% y en relación al tratamiento con intención curativa, éste ascendió del 17% al 25% con un incremento del 31% al 46% en el tratamiento del tumor primario. En el caso de la RT con intención paliativa, el estudio sugiere una infrautilización de la RT en el CP.

Barbera et al ¹²³ estimaron las tasas apropiadas de RT en Ontario, a partir del denominado "*Benchmarking*", que no es más que tomar un centro de referencia de un área geográfica, donde el uso de la RT se basa en indicaciones según la evidencia, equipos multidisciplinares, personal especializado en la neoplasia estudiada y donde la población no tenga limitaciones de acceso al tratamiento. Se parte del hecho de que la tasa de irradiación de dicho centro, coincidirá con la tasa de irradiación recomendada. Compararon las tasas obtenidas de este modo con las previamente calculadas en base a datos epidemiológicos y de medicina basada en la evidencia ¹¹⁵. El resultado fue la obtención de tasas similares por el método basado en la evidencia y por el

método del Benchmarking. En general, 41,3% de los casos incidentes de CP recibió RT como parte de su tratamiento inicial en las comunidades de referencia en comparación con la estimación basada en la evidencia de un 41,6%. La tasa de uso de RT en el tratamiento inicial del CPCNP en las comunidades de referencia fue del 49,3% en comparación con la estimación basada en la evidencia del 45,9%. El uso de RT en el tratamiento inicial del CPCP en las comunidades de referencia fue 47,0% en comparación con la estimación basada en la evidencia del 45,4%.

En cuanto al papel de la RT de forma paliativa, diferentes autores han sugerido que el 46-53% de los tratamientos de radioterapia son administrados con esta finalidad, siendo en aproximadamente en el 3% de todos los tratamientos por patologías urgentes (compresión medular, síndrome de vena cava,...) ¹²⁴. Se calcula que cerca del 20% de los pacientes con tumores sólidos son diagnosticados con enfermedad diseminada y más del 30% desarrollarán metástasis en algún momento de su enfermedad tras el diagnóstico ^{125, 126}. Casi el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer recibirán RT paliativa en el transcurso de su enfermedad ¹²⁷. Se estima que un oncólogo radioterápico emplea el 50% de su tiempo real de trabajo en la paliación, calculándose que el paciente paliativo constituye el 30-40% del total de los pacientes atendidos ¹²⁸.

Barbera et al ¹²⁹ estimaron el beneficio derivado del uso de la RT en CP, para lo que se basaron en ensayos clínicos y meta-análisis. Calcularon un beneficio global de 7 meses por paciente tratado: 4,1 para el CPCP y 7,6 para CPNCP, en el caso de RT con intención radical. Así mismo, la RT también está indicada en el CP como tratamiento paliativo. El 50% de los pacientes notan mejoría de los síntomas de hemoptisis, dolor torácico y anorexia y el 60-80% mejoran del síndrome de vena cava superior, con la administración de RTE. La RT endobronquial mejora los síntomas de disnea, hemoptisis y neumonía obstructiva en el 82, 89 y 92% respectivamente ^{130, 131}. Barbera et al ¹²⁹ mostró una duración media del control de los síntomas de 3.9 meses por caso tratado para CPCP y 2.9 meses por caso tratado en CPNCP.

Por tanto, la RT es una opción de tratamiento de suma importancia en el cáncer de pulmón, con unas indicaciones claramente establecidas.

1.5.3.3.3 QUIMIOTERAPIA

A pesar de obtener resultados muy limitados, se ha producido un cambio de tendencia y un incremento de tratamientos quimioterapéuticos en los pacientes con CP, especialmente a partir de 1995, tras la publicación del metanálisis que mostraba un beneficio clínico de la QT u otros tratamientos frente a actitudes conservadoras ¹³². En el trabajo de Hernández et al. ¹³³ el porcentaje de pacientes que recibieron QT sola o asociada a RT se ha duplicado desde 1992 a 2002 (el 18,5 frente al 43,6%). Actualmente, los datos publicados sobre la aplicación de QT presentan valores que oscilan entre un 32 y un 44,4% ¹³³⁻¹³⁵.

QT adyuvante

Son numerosos los estudios ¹³⁶⁻¹⁴⁰ que han investigado el papel de la QT adyuvante en estadios tempranos de la enfermedad con efectos en la supervivencia global muy heterogéneos entre los diferentes estadios. Ninguno de los ensayos clínicos ha encontrado un beneficio estadísticamente significativo con la administración de QT adyuvante en el estadio I de la enfermedad. Por el contrario, los datos disponibles respecto al uso de QT adyuvante en los estadios II y IIIA si son concluyentes. Los últimos ensayos aleatorizados demuestran una reducción del riesgo de muerte tanto en estadio II (41%) ¹³⁹ como en estadio IIIA (21 y 31%,) ¹³⁶⁻¹³⁸. De este modo, y de acuerdo con lo que contemplan las principales guías clínicas y consensos internacionales ¹⁴¹, se puede recomendar el uso de QT adyuvante basada en cisplatino para los pacientes con CPCNP estadios II y IIIA.

QT Neoadyuvante

La QT de inducción seguida de cirugía frente a cirugía sola ¹⁴²⁻¹⁴⁵, puede mejorar la supervivencia de los pacientes en estadios III resecables. Los resultados de 4 ensayos han puesto de manifiesto en 2 de ellos, que existe una mejoría de la supervivencia y un aumento de pacientes vivos a 3 años del 56% ¹⁴² y 30% ¹⁴³. Sin embargo, en los otros dos estudios los resultados no encontraron diferencias significativas ^{144, 145}. Otros estudios valorar el papel de la QT-RT de inducción previa a la cirugía ^{146, 147}, y la conclusión que se obtiene de ellos es que la adición de RT a la inducción no aporta beneficio y sin embargo, aumenta la toxicidad.

QT en pacientes ancianos

Diversos estudios han analizado el beneficio en supervivencia global del uso de la QT en pacientes ancianos. Un ensayo randomizado en fase III ¹⁴⁸ en pacientes con CPNCP en estadio IB-II tras resección estudió el tratamiento con Cisplatino/Vinorelbina frente a la terapia de soporte para así poder comparar la supervivencia según la edad (población joven: igual o menor de 65 años, población anciana: mayor de 65 años). Los resultados mostraron un aumento de la supervivencia global en ambos grupos, incluso con menores dosis de cisplatino y vinorelbina que fueron empleadas en los pacientes ancianos.

Otros estudios han mostrado una mediana de supervivencia de 7-9 meses para pacientes igual o mayores de 70 años, PS menor a 2 y con CPNCP en estadio III-IV que recibieron Vinorelbina en monoterapia; 7 meses en pacientes tratados con Gemcitabina ¹⁴⁹; 5.8 meses en pacientes que recibieron Paclitaxel ¹⁵⁰ y 8.5 meses en pacientes que recibieron un régimen basado en platino (en este estudio el PS permitido fue 0-1) ¹⁵¹.

Por todo esto parece razonable afirmar que la edad no debe determinar el uso de la QT en los pacientes con CP, sino el PS y la capacidad para tolerar la QT combinada ¹⁵⁰.

QT en pacientes con PS 2

Los pacientes con mal estado general representan un grupo considerable de pacientes del total con CP donde el estándar de tratamiento continúa siendo debatido.

El metanálisis Non-Small Cell Lung Cancer del Collaborative Clinical Trials Cooperative Group ¹⁵², apoya el uso de QT con agentes en monoterapia (taxanos, Gemcitabina, Vinorelbina) o bien con dobletes asociados a platinos en dosis bajas en pacientes con CPNCP. Los pacientes con PS 3-4 y CPNCP no parecen beneficiarse del tratamiento con QT ^{52, 75, 77}.

En el caso de CPCP se defiende el tratamiento con QT estándar (Cisplatino/Etopósido) junto a RT para pacientes con estadio limitado con pobre PS. En el caso de los pacientes con CPCP limitado con un PS superior a 2, derrame pleural, afectación

supraclavicular, gran volumen tumoral o edad superior a 75 años, se puede valorar la RT secuencial, en vez de concomitante ⁵².

A continuación, se muestran las múltiples combinaciones de citostáticos, que pueden ser empleados, la utilización de uno u otro esquema dependerá de la histología, biología molecular, edad, ECOG performance status PS, comorbilidades, preferencias del paciente, además de los parámetros costo-efectivos.

Tabla 7. Principales esquemas quimioterapéuticos utilizados en CPNCP.

INDICACIÓN	ESQUEMAS
Estadio I resecada	<u>No quimioterapia</u>
Estadio II resecada	<u>Quimioterapia adyuvante:</u> Cisplatino-Vinorelbina Cisplatino-Vinblastina Cisplatino-Etopósido Cisplatino-Gemcitabina Cisplatino-Docetaxel Cisplatino-Pemetrexed (no escamoso) Carboplatino-Paclitaxel (comorbilidades o no tolerancia a cisplatino)
Estadio IIIA/IIIB resecable	<u>Quimioterapia adyuvante:</u> Cisplatino-Vinorelbina Cisplatino-Gemcitabina Cisplatino-Etopósido Cisplatino-Docetaxel Cisplatino-Vinblastina Cisplatino-Pemetrexed (no escamoso) Carboplatino-Paclitaxel (comorbilidades o no tolerancia a cisplatino) <u>QT-RT concomitante Adyuvante:</u> Cisplatino-Etopósido Cisplatino-Vinblastina Carboplatino-Pemetrexed (no escamoso) Cisplatino-Pemetrexed (no escamoso) <u>QT –RT secuencial Adyuvante:</u> Cisplatino-Vinblastina Carboplatino-Paclitaxel. <u>Quimioterapia neoadyuvante:</u> Cisplatino-Vinorelbina Cisplatino-Gemcitabina Cisplatino-Etopósido Cisplatino-Docetaxel Cisplatino-Vinblastina Cisplatino-Pemetrexed (no escamoso) Carboplatino-Paclitaxel (comorbilidades o no tolerancia a cisplatino)

<p>Estadio IIIA/IIIB no resecable PS 0-1</p>	<p><u>QT-RT concomitante:</u> Cisplatino-Docetaxel Ciplatino-Gemcitabina Cisplatino-Vinorelbina Cisplatino-Paclitaxel Carboplatino-Docetaxel Carboplatino-Gemcitabina Carboplatino-Vinorelbina Carboplatino-Paclitaxel</p>
<p>Estadio IIIA/IIIB no resecable PS 2</p>	<p><u>QT-RT secuencial</u> <u>Plantear uso de quimioterapia con un único fármaco:</u> Docetaxel Paclitaxel Gemcitabina Vinorelbina</p>
<p>Estadio IV PS 0-1</p>	<p><u>Quimioterapia combinada:</u> Cisplatino-Gemcitabina Carboplatino-Gemcitabina Cisplatino-Vinorelbina Carboplatino-Vinorelbina Cisplatino-Paclitaxel Carboplatino-Paclitaxel Cisplatino-Docetaxel Carboplatino-Docetaxel Cisplatino-Pemetrexed Carbo-paclitaxel-Bevacizumab (no escamoso) <u>Antidiana (EGFR mutado):</u> Erlotinib Gefitinib Afatinib</p>
<p>PS 2</p>	<p><u>Plantear uso de quimioterapia con un único fármaco</u> Vinorelbina Paclitaxel Gemcitabina Docetaxel Carboplatino-Paclitaxel Docetaxel-Gemcitabina <u>Antidiana (EGFR mutado):</u> Erlotinib Gefitinib Afatinib</p>
<p>PS 3 o 4</p>	<p><u>Control de síntomas</u></p>

Tabla 8. Principales esquemas quimioterapéuticos utilizados en CPCP.

INDICACIÓN	ESQUEMA
Enfermedad limitada	Cisplatino-Etopósido/Radioterapia precoz
Enfermedad extendida	Cisplatino-Etopósido Cisplatino-Irinotecan Carboplatino-Etopósido Carboplatino-Irinotecan

Nuevas dianas moleculares

Los avances más importantes en el tratamiento del cáncer, y concretamente del CP, se han desarrollado paralelamente a un mejor conocimiento de la biología molecular tumoral.

Junto con la identificación, cada vez más detallada y completa, de numerosos oncogenes y genes supresores implicados en la transformación neoplásica y en el crecimiento tumoral, se están conociendo con mayor profundidad los mecanismos de acción y las vías metabólicas que, al ser activadas o bloqueadas por la alteración de aquellos genes, transmiten señales que conducen a la proliferación y el desarrollo del tumor. Precisamente esta selección molecular de los tumores es la que ha permitido desarrollar fármacos dirigidos contra alteraciones concretas permitiendo mejorar significativamente la SG en estas subpoblaciones.

EGFR

En nuestro medio, las mutaciones están presentes en el 10-16% de los pacientes con CPNCP avanzado ¹⁵³. Las más frecuentes (85-90%) son las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 21. En la actualidad disponemos de 3 fármacos (gefitinib, erlotinib y afatinib) Los dos primeros fármacos son inhibidores selectivos del dominio tirosina quinasa del EGFR, el cual está sobreexpresado en el 40-80% de CPNCP mientras que el afatinib, es un inhibidor selectivo de la familia ErbB que irreversiblemente bloquea la señalización del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR / ErbB1), factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2 / ErbB2), y ErbB4 y dispone de un amplio espectro de actividad preclínica contra mutaciones de EGFR.

Estos fármacos han demostrado un claro beneficio en ensayos fase III aleatorizados en este contexto ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Por tanto, las principales guías clínicas recomiendan la prescripción de uno de ellos como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer avanzado ¹⁵⁷. Durante un tiempo existió un cierto debate sobre el perfil clínico de los pacientes en los que se debería analizar la presencia de estas mutaciones. Hoy en día existe suficiente evidencia para recomendar esta determinación en pacientes con CPNCP no escamoso estadio IV independientemente del hábito tabáquico, y en los no fumadores independientemente de la histología.

REORDENAMIENTO DE ALK

ALK es un receptor tirosina quinasa. Se calcula que el 2-7% de los pacientes con CPNCP tienen reordenamiento de ALK ¹⁵⁸, principalmente translocaciones, siendo de nuevo más frecuente en pacientes con escasa o nula historia de tabaquismo. Estos pacientes tienden a ser jóvenes, y no hay diferencia de género. Se trata en su mayoría de ADC, con frecuencia asociados a determinadas características morfológicas, por ejemplo células en anillo de sello o patrón cribiforme ¹⁵⁹. Los reordenamientos de ALK no suelen coexistir con las mutaciones de EGFR ¹⁶⁰.

Existen diferentes inhibidores de ALK en desarrollo clínico, si bien en Europa de momento solo está autorizado crizotinib. Diversos estudios han puesto de manifiesto que este fármaco con actividad frente a ALK, cMET y ROS1, proporciona un beneficio significativo en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) frente a QT ^{161, 162}.

El estudio de reordenamientos de ALK estaría indicado en pacientes con CPNCP no escamoso estadio IV, independientemente del hábito tabáquico, y en los no fumadores independientemente del tipo morfológico. Es decir, tendría las mismas indicaciones que el estudio de las mutaciones de EGFR.

OTROS

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular que interviene en el crecimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos (angiogénesis).

Varios estudios han puesto de manifiesto un beneficio en la SLP tras la administración de este fármaco ^{163, 164}. De tal forma que Bevacizumab está indicado en primera línea asociado a QT basada en platino en CPNCP avanzado y no resecable o metastásico, salvo en pacientes con tipo histológico escamoso, pacientes con metástasis cerebrales, PS superior a 1 o antecedentes de hemoptisis, ya que por su toxicidad puede producir hemorragias.

1.6 VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El concepto de variaciones en la práctica médica (VPM) se ha definido como las variaciones sistemáticas no aleatorias en las tasas estandarizadas de un procedimiento clínico concreto (preventivo, diagnóstico, terapéutico médico o quirúrgico...), a un determinado nivel de agrupación de la población ¹⁶⁵.

Genéricamente, los estudios sobre las VPM relacionan el número de residentes en las áreas geográficas a estudio, que han recibido un determinado servicio sanitario en un período de tiempo definido, con la población total de tales áreas en dicho período. Se busca comparar las tasas obtenidas y valorar si la variabilidad entre áreas implica una diferente utilización de los servicios estudiados. Los resultados obtenidos orientan sobre la existencia de componentes evitables de la atención sanitaria que, según la magnitud de las variaciones halladas, pueden repercutir en los costes y en la calidad de la atención médica, entendida en un sentido amplio y en relación con la accesibilidad, adecuación y efectividad.

Cuando hablamos de VPM, nos referimos a aquellas variaciones que no tienen que ver con diferencias en las necesidades (carga de enfermedad) de la población o con la distinta severidad de los pacientes atendidos. Las variaciones que se relacionan con las necesidades de la población o la severidad de los pacientes no deben

preocuparnos pues expresan una respuesta apropiada del sistema sanitario. Por eso cuando hablamos de variaciones, se añade con frecuencia el apelativo, variaciones injustificadas, haciendo referencia a que son las variaciones que no tienen que ver con las necesidades de la población o pacientes ^{166, 167}.

Hace aproximadamente cuatro décadas que Wennberg y sus colegas de la Universidad de Dartmouth describieron el fenómeno de las VPM ¹⁶⁷. En España, el Grupo Atlas de Variaciones en la Práctica Médica ha venido documentando desde 2003 la variabilidad en el Sistema Nacional de Salud ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Para algunas pruebas y tratamientos no es infrecuente que las tasas de utilización varíen cinco, diez y más veces entre poblaciones vecinas sujetas a condiciones de entorno y morbilidad similares. Los estudios de VPM muestran que miles y miles de personas recibirán más o menos hospitalizaciones, pruebas o tratamientos en función de su lugar de residencia. Más allá de ciertas decisiones individuales, las VPM preocupan a la comunidad sanitaria y a la sociedad porque sugieren que algunas personas están recibiendo menos atención de la que necesitan (underuse), otras reciben mucha más atención de la que necesitan (overuse) y, aun otras, pueden estar recibiendo una atención que no es la que necesitan (misuse). El impacto de estas VPM sobre la calidad de la atención, los resultados clínicos y el gasto sanitario puede ser extraordinariamente elevado.

Los estudios de VPM usan habitualmente dos tipos de diseños. Por un lado tenemos los estudios de base geográfica que analizan si las poblaciones residentes en territorios distintos (municipios, áreas de salud, provincias, regiones, etc.) reciben diferentes tipos de servicios (intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas, tratamientos farmacológicos, etc.), obtienen diferentes resultados clínicos (mortalidad, morbilidad, reingresos, etc.) o realizan un gasto sanitario diferencial. Son estudios de diseño ecológico (los individuos de análisis no son personas, sino cada uno de los territorios). Los principales instrumentos metodológicos son el análisis de áreas pequeñas "*small area variation analysis*" y los métodos bayesianos de análisis espacial. Estos estudios tienen una gran relevancia para la toma de decisiones de política y gestión clínica y sanitaria, aunque menos para el manejo clínico de pacientes individuales.

Pero las VPM no son sólo geográficas. También se producen entre médicos, servicios, centros sanitarios y hospitales. En estos casos se utilizan estudios de base

individual que analizan si los pacientes (no los territorios) atendidos por diferentes proveedores de servicios sanitarios (diferentes profesionales sanitarios, distintos centros u hospitales, etc.) reciben procedimientos distintos, tienen costes diferenciales y sobre todo, si sus resultados clínicos (mortalidad, complicaciones, reingresos, función, calidad de vida, etc.) son diferentes. Aunque admiten otros diseños, suelen ser estudios de cohortes y el principal instrumental metodológico es el ajuste de riesgos “*risk adjustment*”, en un esfuerzo por separar los resultados que dependen de la gravedad de los pacientes atendidos por cada centro de los atribuibles a la mayor o menor calidad con que son atendidos en cada centro ¹⁷¹.

Las causas de las VPM no están exactamente establecidas. Y su importancia relativa puede variar según entornos, servicios y tipos de pacientes. Las características de los pacientes (su diagnóstico, edad, comorbilidad, gravedad, etc.) explican una parte de la variabilidad en los estudios de base individual. Esta es, obviamente, una variabilidad legítima, necesaria para adaptar la atención a las circunstancias de cada paciente. Pero estas características no aclaran por qué pacientes similares reciben tratamientos muy diferentes, y apenas explican la variabilidad entre territorios vecinos con poblaciones epidemiológicamente equivalentes.

Las causas o factores de la VPM son las siguientes:

- *Inexactitudes en los datos o en su análisis:*

A efectos de clasificación, pueden separarse los problemas que afectan al numerador de la tasa (número de intervenciones) de los que afectan al denominador (población).

Entre los primeros cabe citar la frecuente omisión en las bases de datos de los ingresos en los hospitales privados, de la cirugía sin ingreso y la presencia de listas de espera importantes. Respecto a los problemas del denominador, una tasa debería incluir solamente a la población a riesgo y, no toda la población (por su edad, sexo u otras características).

Respecto a los problemas de análisis, en las poblaciones pequeñas el número de sucesos es escaso y las tasas pueden verse muy influenciadas, e igualmente, no

hay que descartar la posibilidad de años de comportamiento muy diferente al habitual por la existencia de alguna situación coyuntural que afecta marcadamente las tasas de intervenciones ¹⁷².

- Factores dependientes de la población:

La prevalencia de las diferentes enfermedades puede variar en diferentes poblaciones por diversas razones (dieta, genética, ocupación y entorno) y justificar las VPM. En los estudios de base individual existe una clara evidencia de que la variabilidad en duración de la estancia, pruebas diagnósticas y cuidados recibidos está fuertemente asociada al diagnóstico ¹⁷³ y al estado de salud, a la estabilidad clínica al ingreso y a la gravedad ¹⁷⁴.

Las diferencias en estructura demográfica de las poblaciones también pueden ser el origen de VPM. En los estudios de base individual, la edad, el sexo y el grupo étnico de los pacientes han sido importantes predictores de la utilización de determinados servicios como la estancia hospitalaria, radiología no rutinaria, interconsultas, procedimientos quirúrgicos y días de estancia en unidades de cuidados intensivos.

La mayor parte de los estudios ecológicos ha puesto en evidencia asociaciones entre las variables de tipo social, económico y educativo y las tasas de ingreso hospitalario ¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ y, en estudios de base individual, con la duración de la estancia y el consumo de recursos ambulatorios ¹⁷⁸. Del mismo modo, los componentes culturales y religiosos de algunas poblaciones pueden afectar las tasas de algunas intervenciones.

- Factores dependientes de la oferta de servicios:

Diversos estudios han asociado la utilización de servicios con el volumen de la oferta, entendido como la relación entre recursos y población ¹⁷⁹.

Con respecto a la accesibilidad económica a los servicios, el copago (ticket moderador) o la aplicación de incentivos económicos a los médicos ha sido útil para producir reducciones en la utilización de servicios. Del mismo modo, el volumen de pacientes con un mismo tipo de proceso que son tratados en un determinado centro parece influir en la variabilidad en la utilización y en los resultados de la atención

médica, asociándose la mayor experiencia a mejores resultados y a pautas más protocolizadas de duración de la estancia ¹⁸⁰.

Otras características como el tamaño del hospital o su ubicación rural frente a urbana también han sido objeto de interés como factores explicativos de las VPM. La introducción de nuevas tecnologías produce, obviamente, variaciones respecto a la atención prestada previamente, bien directamente al introducir nuevas formas de atención, bien ampliando la población susceptible de una intervención reduciendo riesgos o permitiendo nuevos abordajes.

Por último, es también obvio que las disfunciones en el proceso de prestación de servicios, como las deficiencias organizativas, la carencia de equipamientos o unidades especializadas y otras, son factores que pueden inducir VPM en las pruebas y tratamientos que reciben los pacientes, aunque su efecto a nivel poblacional es poco conocido.

- *Factores dependientes del proveedor directo:*

Los médicos pueden tener diferentes opiniones sobre los méritos relativos de las diversas opciones de tratamiento o la prescripción de medicamentos y las pruebas diagnósticas, una vez controladas las características de morbilidad y gravedad de los pacientes, también mantienen una fuerte asociación con la especialidad del médico que atiende al paciente, aunque Eisenberg ¹⁸¹ otorga una mayor importancia a las actitudes y motivación de los clínicos respecto a la satisfacción con su trabajo y sus condiciones de vida que a sus características demográficas o de especialidad.

En este sentido, factores del tipo prestigio profesional, incentivos económicos, búsqueda de un estilo personal de praxis y la aceptación por los líderes profesionales o los colegas del centro serían los auténticos determinantes de los estilos de práctica.

A partir de la importancia relativa otorgada a los diversos factores implicados en las VPM se han desarrollado tres teorías para su explicación. Una de ellas concede mayor importancia a los factores que influyen en la demanda de atención "*patient practice variations hypothesis*", mientras que las otras dos inciden en los factores de la oferta, en un caso a partir de la incertidumbre sobre la efectividad de los procedimientos y estilos de práctica médicos "*uncertainty hypothesis*" y en otro a partir

de la prevalencia de médicos entusiastas de un procedimiento “*enthusiasm hypothesis*”.

Las teorías que explican la VPM son:

- *La hipótesis de la incertidumbre* :

Es la más extendida, y se define como la ausencia de evidencias científicas y/o consenso profesional sobre qué debe hacerse ante una situación concreta. Esta peana sustentaría diversos factores de la demanda (accesibilidad, copagos, nivel cultural, etc.) y, sobre todo, de la oferta (volumen de recursos, sistemas de financiación a los centros y pago a los médicos, nivel de formación y actitud científica de los profesionales, etc.) que actuarían incrementando o reduciendo la utilización de servicios en unos territorios respecto a otros. También se han señalado importantes variaciones en procesos que cuentan con sólidas evidencias científicas, en estos casos, más que de incertidumbre estaríamos hablando de ignorancia (los médicos no conocen las evidencias o, aún conociéndolas, hacen caso omiso de ellas) ¹⁸¹.

- *La hipótesis del estilo de práctica del paciente* :

Esta hipótesis sostiene que las diferencias en morbilidad explican buena parte de las VPM y que las variables de la demanda (nivel socioeconómico del paciente, estudios, grupo étnico y otras) son importantes como fuente de variabilidad y, en consecuencia, la decisión del paciente de buscar tratamiento (influida por sus condiciones de morbilidad, sociodemográficas y culturales) es la principal explicación de las VPM ¹⁸².

- *La hipótesis de los médicos entusiastas* :

Se postula que las tasas de uso inapropiado son iguales en las áreas de alta y baja utilización; en las áreas de alta utilización habría unos pocos clínicos entusiastas del correspondiente procedimiento que serían los responsables de las VPM, y estas variaciones indican la existencia de pacientes no intervenidos en las áreas de baja utilización y, a diferencia de lo sugerido por la hipótesis de la incertidumbre ponen en evidencia un problema de subprovisión de cuidados ¹⁸³.

Las conclusiones que se pueden establecer de los estudios sobre la VPM son que la disminución de la variabilidad incide sobre la efectividad clínica y repercute por tanto en una mayor eficiencia social del sistema sanitario ¹⁸⁴ y las acciones encaminadas a la reducción de la variabilidad deben buscar una disminución de los cuidados innecesarios o inapropiados para los pacientes, aspecto que persiguen los gestores, profesionales de la salud y pacientes ¹⁸⁵, solo abordable desde una perspectiva científica. Esto es, ampliando el conocimiento de los resultados de un determinado procedimiento sobre un grupo de pacientes, se puede producir una reducción de los costes y una mejora de la calidad de la atención médica.

Esto se puede traducir en la importancia de las GPC cuyo fundamento es la medicina basada en la evidencia (MBE), asumiendo que para decisiones clínicas, los profesionales deben de tener en cuenta toda la evidencia disponible y así reducir la VPM.

Centrándonos en la atención de los pacientes con cáncer, aquí se añaden características particulares de interés, en relación a los estudios sobre VPM. La decisiones sobre un determinado tratamiento para un paciente se ve influida por factores que van más allá del conocimiento (y la ausencia de éste o incertidumbre) y las características del paciente (escenario clínico). Intervienen de forma muy sensible la propia posición del profesional frente al dolor o al pérdida, así como influencias externas (corrientes de pensamiento) ¹⁸⁶.

La VPM en oncología resulta poco estudiada y lo que podemos encontrar se refiere a estudios que se basan en dos tipos de métodos. Uno de ellos sería la comparación grosera del uso de una determinada opción de tratamiento entre áreas geográficas, basada en la revisión de historias clínicas o registros de pacientes con carácter descriptivo y sus ajustes por diferencias entre los pacientes de cada zona ¹⁸⁷. El otro tipo de estudios se basa en la obtención de información mediante encuestas de intención de tratar por diferentes profesionales, basadas en escenarios clínicos hipotéticos ¹⁸⁸. Ambas, aunque indirectas han confirmado la existencia de una considerable VPM en el tratamiento del paciente oncológico.

En Andalucía se han llevado a cabo varios estudios destinados a evaluar esta variabilidad, los proyectos VARA (Variabilidad y uso apropiado de la radioterapia en Andalucía). El proyecto VARA I ¹⁸⁹ llevado a cabo durante el año 2004, el VARA II ¹⁹⁰

en 2007 y el proyecto VARA III durante el 2013, que se centran en evaluar la homogeneidad y adaptación de la RT (acceso al tratamiento y las diferencias en los mismos entre los diferentes servicios), utilizando una metodología basada en la revisión directa de las historias clínicas y fichas de tratamiento de los pacientes. Estos proyectos se inscriben en el marco del Plan Integral de Cáncer, que considera que los estudios de VPM son especialmente útiles para la planificación sanitaria.

La forma idónea de hacer un uso apropiado de la utilización de servicios se llevaría a cabo mediante la utilización de GPC o procesos asistenciales. Éstas consideradas como directrices elaboradas para asistir a los clínicos en la toma de decisiones sobre una determinada atención sanitaria, puede basarse en opiniones de expertos, en el consenso de profesionales implicados o en la evidencia. Uno de los beneficios más importantes de las GPC o procesos asistenciales reside en la mejora de los resultados de salud de los pacientes promoviendo actuaciones adecuadas y por tanto disminuyendo la variabilidad no justificada en la selección de diagnósticos y tratamientos.

El cáncer es un problema sanitario frecuente e importante en términos de morbilidad, mortalidad y costos directos e indirectos aunque la mayor proporción del gasto sanitario asignado al cáncer (5-7%) es significativamente menor que la proporción de carga de la enfermedad (14-17%). Los estudios disponibles muestran que los costes indirectos generan el 20% y el 70% de los costes totales del cáncer ¹⁹¹.

La VPM tiene un impacto directo sobre la costo-efectividad, la costo-utilidad y el costo-beneficio de las intervenciones sanitarias.

Los datos publicados de un reciente estudio alemán ¹⁹² sobre el coste económico en la atención del CP, puso de manifiesto tras el análisis de 17.478 pacientes, que los mayores gastos relacionados con el cáncer alcanzan su punto máximo en los primeros seis meses después del diagnóstico inicial. Los gastos relacionados con el CP por caso se estimaron en 20.400€ (53% de todas las causas de gastos) con una gran variación de acuerdo con el régimen de tratamiento inicial, Cirugía: 20.400€, quimioterapia / radioterapia: 26.300€, No tratamiento específico: 4.200€. El costo por año ascendió a 15.500€ (55% de todos los gastos de causa) y según el tratamiento, Cirugía: 11.600€, quimioterapia / radioterapia: 20.200€, No tratamiento específico: 7.600€. De tal forma, que los análisis de los gastos

relacionados con el CP deberían de tener en cuenta las estrategias de tratamiento y la supervivencia.

Este enfoque económico forma parte de la VPM. Tanto el infrauso como el sobreuso pueden conllevar una pérdida económica.

1.7 JUSTIFICACIÓN

La atención a los pacientes con cáncer añaden características particulares de interés, en relación a los estudios sobre VPM. Por ello, en el contexto de un marco más amplio de investigación, nos proponemos estudiar la adecuación en la atención en el cáncer de pulmón a las recomendaciones establecidas en las principales GPC. Estas GPC, consideradas como directrices elaboradas para asistir a los clínicos en la toma de decisiones sobre una determinada atención sanitaria, pueden basarse en la opinión de expertos, en el consenso de los profesionales implicados y en la evidencia. En nuestro caso, el Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Cáncer de Pulmón en Andalucía ha sido nuestro punto de referencia, en el que se incluye no sólo las recomendaciones de las principales GPC, si no también, tal y como su nombre indica, el correcto proceso en la atención del cáncer.

Uno de los beneficios más importantes de las GPC y procesos asistenciales reside en la mejora de los resultados de salud de los pacientes promoviendo actuaciones adecuadas y por tanto disminuyendo la variabilidad no justificada en la selección de pruebas diagnósticas y tratamientos. Nuestro estudio ha sido posible gracias a la existencia de un registro de cáncer poblacional en nuestra provincia, el Registro de Cáncer de Granada (RCG). Dicho registro participa del proyecto europeo HR Study, que trata de estudiar la VPM a través del territorio europeo y la repercusión que dicha variabilidad pueda tener en la supervivencia de los pacientes. En nuestro estudio, y gracias a que hemos podido acceder al RCG, hemos podido aprovechar los datos que requería el HR Study, para estudiar la VPM en nuestra provincia y, concretamente, la adecuación en la práctica clínica de nuestros profesionales al PAI. En este punto nuestra labor ha consistido en rellenar dicha base de datos con los valores de los pacientes diagnosticados y tratados (cuando dicho tratamiento haya efectivamente ocurrido) de cáncer de pulmón durante los años 2011-2012.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

En el proceso de atención de los pacientes con cáncer de pulmón de la provincia de Granada existe una variabilidad en la práctica médica que tiene repercusión en la supervivencia.

2.2 OBJETIVOS

1. Estudiar la incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Granada
2. Describir las características clínico-epidemiológicas de los sujetos con cáncer de pulmón , así como los procedimientos diagnósticos y terapéuticos
3. Estimar la supervivencia observada y relativa de los casos de cáncer de pulmón y su relación con factores pronósticos
4. Estudiar la adecuación en la atención del cáncer del pulmón a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de cáncer de pulmón y su influencia en la supervivencia

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal. Este enfoque es útil para obtener información oportuna sobre los patrones de atención y permitir el análisis descriptivo sobre la frecuencia de los procedimientos o la adherencia a las guías.

3.2 DEFINICIÓN DE CASO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En nuestro estudio se han recogido 685 casos de cáncer de pulmón, que han sido todos los casos incidentes registrados por el RCG en los años 2011-2012 en la provincia de Granada. El número de casos necesarios para detectar diferencias significativas se calculó mediante los procedimientos adecuados, en función de los resultados (por ejemplo, probabilidades de ser tratados de acuerdo con un procedimiento dado y la supervivencia a los 5 años) teniendo en cuenta las experiencias pasadas de los estudios HR. Según esto, el número mínimo adecuado para detectar las diferencias era una muestra de 500 casos.

Se incluyeron pacientes adultos con edades ≥ 15 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón maligno, incluyendo los casos notificados sólo por certificado de defunción y los descubiertos en la autopsia. La localización anatómica, la morfología del tumor y su comportamiento han sido codificados de acuerdo con la tercera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3) publicada en el año 2000 ¹⁹³.

Se incluyeron tanto los casos microscópicamente verificados como los no verificados microscópicamente de cáncer de pulmón.

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Los casos han sido obtenidos del RCG, el cual registra todos los casos de cáncer invasivo diagnosticados por primera vez y residentes en la provincia de Granada, con una población próxima a los 900.000 habitantes.

La información del RCG procede de los centros sanitarios públicos y privados existentes en la provincia de Granada y la detección de los casos se realiza, fundamentalmente, a través de la información recibida con periodicidad en el Registro, procedente en su mayor parte del Registro de Cáncer Hospitalarios, del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de altas hospitalarias y de los Servicios de Anatomía Patológica.

Los datos referentes a nuestros pacientes, se obtuvieron a partir de las historias clínica facilitadas por otros servicios hospitalarios en los que se diagnostican y/o tratan pacientes con cáncer, (Oncología Médica, Oncología radioterápica, Neumología, Cirugía torácica, Cuidados Paliativos, Unidad del Dolor,...).

Los datos relacionados con la RT se obtuvieron de las historias clínicas y de las fichas de tratamiento. En algunos casos los datos también fueron obtenidos de la red Mosaic® que utiliza una base de datos común para los registros de radiación.

3.4 LISTA DE VARIABLES

En nuestro estudio, siguiendo protocolos específicos de los estudios HR se han recogido, además de los datos de identificación personal y sociodemográficos y datos esenciales del tumor, la información detallada sobre otros aspectos relacionados con la atención sanitaria (procedimientos diagnósticos y tratamientos). Para estudiar en mejor medida la adecuación de los tratamientos, hemos considerado útil la incorporación de variables más específicas relacionadas con la cirugía y con los tratamientos con RT de las ya presentes en la base de datos de los estudios HR. Para poder evaluar la adecuación a las guías se han añadido variables en relación a la adherencia al PAI. Las variables utilizadas han sido las siguientes:

▣ Variables clínico-epidemiológicas

- Sexo (Hombre/Mujer)
- Fecha de nacimiento
- Fecha de incidencia del tumor
- Sitio del tumor primario (ICD-O-3)
- Lateralidad (Izquierda/Derecha/Bilateralidad)
- Morfología del tumor primario (ICD-O-3)
- Comportamiento del tumor (Maligno)

- Grado tumoral (GI, GII, GIII, GIV)
- Mutación EGFR (Presente/Ausente/Desconocido)
- Base del diagnóstico (Clínica/Microscópica/Defunción/Desconocido)
- Encuentro incidental de cáncer en autopsia (Si/No/Desconocido)
- Inclusión en ensayo clínico controlado (si/no/desconocido)
- Presentado en comité multidisciplinar (Si/No/Desconocido)
- Fumador (Si/Si previamente/No/Desconocido)
- Enfermedad pulmonar previa (Si/No/Desconocido)
- IMC (Sobrepeso-obesidad/Peso Normal/Infrapeso)

Performance status:

- ECOG/OMS ¹⁹⁴ (<2/≥2/Desconocido),
- Karnofsky ¹⁹⁵ (<70/≥70/Desconocido)

Seguimiento

- Recaída (Local/Nódulos regionales o tejidos/órganos adyacentes/Metástasis a distancia)
- Fecha de recaída
- Situación de vida en último contacto (Vivo/Muerto)
- Causa de muerte (ICD-10)
- Fecha del último contacto

▣ Variables relacionadas con procedimientos diagnósticos

Exámenes diagnósticos al menos 3 meses (antes o después) desde el diagnóstico (Si/No/Desconocido)

- | | |
|------------|--------------------|
| ▪ RX tórax | ▪ Broncoscopia |
| ▪ TAC | ▪ Mediastinoscopia |
| ▪ PET | ▪ EBUS |
| ▪ RMN | ▪ Imagen cerebral |

Estadio en el diagnóstico

- | | |
|------|-----------------------|
| ▪ pT | ▪ Talla tumor (0-100) |
| ▪ cT | ▪ Talla tumor (0-100) |
| ▪ pN | ▪ cN |
| ▪ pM | ▪ cM |
- Localización de metástasis

▣ Variables relacionadas con los tratamientos

- CIRUGÍA

- Tipo de cirugía: Lobectomía/Neumonectomía/Resección parcial/Segmentectomía...
- Fecha cirugía
- Razones para no realizar cirugía
- Radicalidad de la cirugía: R0, R1, R2
- Linfadenectomía (Si/No/Desconocido)
- N° ganglios diseccionados (< 10 ó ≥10/Desconocido)
- pN2+ tras cirugía (Si/No/Desconocido)
- QUIMIOTERAPIA
- Fecha de inicio de QT
- Modalidad de QT (Adyuvante/Neoadyuvante/Paliativa/Desconocido)
- Tipo de modalidad de QT (Combinada/Monoterapia)
- Tipo de QT
- TRATAMIENTO CON NUEVA DIANAS
- Fecha de inicio de tratamiento diana
- Tipo de tratamiento diana
- RADIOTERAPIA
- Modalidad de RT (Adyuvante/Neoadyuvante/Paliativa/Desconocido)
- Fecha de inicio de RT
- Razones para no RT
- Intencionalidad: Radical/Paliativa
- Tipo de RT: QT-RT concomitante, QT-RT secuencial, antiálgica, SVCS, hemostática, holocraneal, pulmonar , radiocirugía, adyuvante QT-RT concomitante, adyuvante QT-RT secuencial, neoadyuvante QT-RT concomitante, RT adyuvante.
- Dosis total
- Dosis por fracción
- Energía
- Áreas de irradiación
- Profilaxis holocráneo en CPCP (Si/No/Desconocido)
- Dosis total holocráneo
- Dosis por fracción holocráneo
- Demoras. (<7/≥7 días en tratamientos con intención paliativa y <30/≥30 días en tratamientos con intención radical).

▣ Variables de Adherencia al PAI

- PAI Puntos críticos
- PAI Puntos críticos sin EGFR

- PAI Métodos diagnósticos
- PAI Métodos diagnósticos sin EGFR
- PAI Tratamientos
- PAI total
- PAI completo
- Causas no evitables de adherencia al PAI

A continuación se explican las variables relacionadas con la adherencia al PAI:

PAI PUNTOS CRÍTICOS

De las 16 recomendaciones de buena práctica clínica que se recogen en el PAI como recomendaciones claves (ver apartado 1.5.1.1 Proceso asistencial integrado (PAI) de cáncer de pulmón), es decir, aquellas que deberían de realizarse en todos los casos de pacientes con un diagnóstico de CP para llevar a cabo su correcto abordaje, se han seleccionado 10 puntos que consideramos de nuestro mayor interés y que hemos denominado puntos críticos. De tal forma, que la variable PAI puntos críticos muestra la adherencia o no a estas 10 recomendaciones seleccionadas que se muestran a continuación:

1. Se realizará PET-TC a todas las personas con CPNCP (cáncer de pulmón de células no pequeñas) potencialmente aptas para tratamiento con intención curativa.
2. Todas las personas que han alcanzado un diagnóstico de certeza de cáncer de pulmón deben beneficiarse de la consideración por un comité multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados.
3. En pacientes con CPNCP en estadio I y II, se recomienda la cirugía radical si no hay contraindicación. En los casos con CPNCP estadio II (N1) y buen estado general, tras la cirugía se realizará quimioterapia adyuvante basada en platino.
4. La técnica de resección pulmonar de elección, siempre que sea factible, será la lobectomía.

5. En pacientes con CPNCP en estadio I y II con buen estado general (PS - Performance Status- de 0-1) que no sean candidatos/as para la cirugía (médicamente inoperables) o que la rechacen, se recomienda tratamiento con radioterapia radical con intención curativa.
6. En pacientes con CPNCP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, se propondrá quimioterapia neoadyuvante, evaluación posterior y cirugía radical si el tumor es resecable. En otros casos de CPNCP en estadio IIIA que se hayan sometido a cirugía completa y tengan buen estado general (PS 0-1), se recomienda quimioterapia adyuvante basada en platino.
7. En pacientes con CPNCP en estadio IV con buen estado general (PS 0-1), se recomienda como tratamiento de primera línea 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación. En el subgrupo de pacientes con mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) conocida, se recomienda la administración de una primera línea con un inhibidor de la tirosina-quinasa del EGFR.
8. En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) con enfermedad limitada (T1-4 N0-3 M0) y buen estado general (PS 0-1), se recomienda tratamiento con quimioterapia (esquemas basados en platino) y radioterapia concomitantes, siempre que la enfermedad pueda ser incluida en un volumen adecuado de radioterapia.
9. En pacientes con CPCP con enfermedad extendida, se recomienda el tratamiento con 4 ó 6 ciclos de quimioterapia, con cisplatino o carboplatino y etopósido o irinotecan.
10. Se debe realizar tratamiento con radioterapia holocraneal profiláctica en pacientes con CPCP (enfermedad limitada o extendida) y PS 0-2, que tengan una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial.

PAI PUNTOS CRÍTICOS SIN EGFR

Esta variable es similar a la previa y determina la adherencia o no de los puntos críticos pero excluyendo el punto que hace alusión a los tratamientos con terapia dirigida como primera línea en los casos con determinación EGFR presente (punto crítico 7). Hemos considerado de nuestro interés crear esta variable debido a que la implantación de la técnica de determinación de la mutación de EGFR en nuestra provincia coincidió con nuestro periodo de estudio pudiendo nuestros resultados verse modificados.

PAI MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Esta variable hace alusión a la adherencia a las recomendaciones sobre los métodos diagnósticos publicadas en el PAI. Se incluye los puntos críticos relacionados con el diagnóstico (puntos crítico 1 previamente definido) junto con otra serie de recomendaciones como son:

- La realización de un TAC torácico y abdominal superior, con contraste intravenoso, antes de realizar otras exploraciones diagnósticas, utilizando este resultado para decidir la prueba que proporcione mayor información sobre diagnóstico y estadificación
- En caso de CPCP, se solicitará TAC O RMN de cráneo si no hay datos de enfermedad extendida
- La correcta realización de la determinación de la mutación EGFR en pacientes con estadio IV con histología de CPNCP de cualquier subtipo histológico excepto en CCE en paciente fumador

PAI MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SIN EGFR

Esta variable es similar a la anterior y mide la adherencia o no de los métodos diagnósticos al PAI pero sin incluir la determinación de la mutación EGFR como método diagnóstico.

PAI TRATAMIENTOS

La variable PAI tratamiento estudia la adherencia o no de los tratamientos para el CP según las recomendaciones del PAI. Incluye las recomendaciones de los puntos críticos relacionadas con el abordaje terapéutico (puntos críticos 3-10) junto con las siguientes:

- Realización de linfadenectomía en estadios precoces
- Número de ganglios extraídos mayor a 10 en la cirugía
- Esquema de tratamiento de quimioterapia: El empleo de terapia combinada y el uso del fármaco cisplatino en pacientes con buen PS y edades <75 años
- El empleo de dosis de RT > 45 Gy en CPCP con intención radical
- El área de irradiación del CPCP debe incluir la lesión pulmonar junto con el mediastino
- El área de irradiación del CPNCP debe incluir la lesión pulmonar y sólo las áreas ganglionares afectas
- El empleo de dosis RT >60 Gy en CPNCP con intención radical

PAI TOTAL

Esta variable es el resultado de la unión de las recomendaciones de las variables PAI puntos críticos, PAI métodos diagnósticos y PAI tratamientos.

PAI COMPLETO

La variable PAI completo es el resultado de la variable previa (PAI total) a la que se le ha unido el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del primer tratamiento (demoras) considerándose:

- Tiempo de demora en tratamientos paliativos >7 días
- Tiempo de demora de tratamientos con intención radical >30 días

CAUSAS NO EVITABLES DE ADHERENCIA AL PAI

Se consideraron causas no evitables de adherencia al PAI, la edad superior a los 75 años, mal PS (≥ 2) o comorbilidades, fallecimiento del paciente antes de realizar

los procedimientos diagnósticos y/o tratamientos o rechazo del paciente a realizar cualquier tratamiento o prueba diagnóstica.

3.5 RECOGIDA DE DATOS

La recogida y procesamiento de datos en el RCG ha seguido un procedimiento protocolizado cuya finalidad es garantizar la calidad de la información obtenida. Toda la información fue recogida en una base de datos, preparada y distribuida a los RCs participantes en el estudio HR, por la Unidad de Epidemiología analítica e impacto de la Salud, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. A su vez, se llevó a cabo una base de datos en formato SPSS con variables más específicas del tratamiento con Radioterapia y cirugía. Incluyéndose también en ella las variables de adherencia al PAI, tal y como se ha mencionado con anterioridad.

Para la correcta preparación del análisis de los datos, toda la información fue presentada en una base de datos en formato SPSS.

3.6 SEGUIMIENTO

El seguimiento se llevó a cabo a partir del Índice Nacional de Defunciones (IND), registros de mortalidad de Andalucía y búsqueda activa en los hospitales a partir de las historias clínicas.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron sus distribuciones de frecuencias y diagramas de barras y sectores y para las cuantitativas las medidas de tendencia central y dispersión.

Respecto a los análisis bivariantes, la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) se usó para evaluar el contraste de independencia de variables aleatorias cualitativas, si bien, cuando no se cumplían las condiciones de aplicación se usó el test exacto de Fisher. Para la evaluación de los niveles promedio de una variable continua en las distintas categorías de una variable cuantitativa se utilizó la prueba de la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA), según procediera y, como alternativas no

paramétricas, se usaron el test de la U de Mann-Whitney y la prueba de contraste de Kruskal-Wallis.

Para la comparación de valores de la misma variable, tomados en diferentes periodos de tiempo, se empleó el test de la t de Student para muestras apareadas. Para el estudio de las relaciones lineales entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (o sus alternativas no paramétricas: Rho de Spearman) y el análisis de regresión lineal.

El estudio de la supervivencia de los enfermos se realizó considerando tanto la supervivencia global, absoluta u observada como la supervivencia relativa o libre de enfermedad, medidas como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico o el fin del tratamiento, respectivamente, hasta el fallecimiento del paciente. El seguimiento se llevó a cabo a partir del IND, registros de mortalidad de Andalucía y búsqueda activa en los hospitales. El tiempo de los pacientes que no fallecieron durante el periodo de estudio o fueron perdidos en el seguimiento, se considera censurado. La estimación de ambas supervivencias en un solo grupo se llevó a cabo mediante el procedimiento de Kaplan-Meier, a partir de cuyos resultados se puede calcular cualquier percentil, en particular la mediana junto a sus intervalos de confianza al 95%. Este procedimiento consiste en, una vez ordenados de forma creciente los tiempos en que se produce al menos una muerte, dividir el número de muertes entre el número de personas a riesgo inmediatamente antes de ese tiempo; multiplicando ese cociente por todos los correspondientes a los tiempos anteriores al que se está considerando, se consigue la estimación de la probabilidad de sobrevivir al menos a ese tiempo. Para la estimación del error estándar de tales estimaciones, se utilizó el método de Greenwood. La comparación de las supervivencias en dos o más grupos, se llevó a cabo mediante el método log-rank.

Para el estudio de la contribución conjunta de los factores, tanto del enfermo como del tumor, al riesgo de muerte se utilizó un modelo de regresión multivariante: el modelo de Cox o de riesgos proporcionales. Este modelo utiliza como respuesta el llamado riesgo instantáneo de muerte, *hazard*, $\lambda(t/X)$ que es una función que depende tanto del tiempo t como de las características del paciente y del tumor, y que está ligado a las variables independientes mediante la expresión

$$\lambda(t/X) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p}$$

donde $\lambda_0(t)$ es la llamada función de riesgo base, que no depende de las características de los sujetos de estudio y solo cambia con el tiempo. La otra parte del modelo es donde entran en juego las variables predictoras. Mediante un procedimiento de máxima verosimilitud parcial, se estiman los coeficientes. La exponencial de un coeficiente se puede interpretar como la razón de riesgos instantáneos, *hazard ratio*, entre dos individuos que se diferencian en una unidad respecto de la variable correspondiente a tal coeficiente, a igualdad del resto de variables presentes en el modelo. Ya que por definición el modelo de Cox es un modelo multiplicativo, el riesgo entre dos individuos cualesquiera se puede conseguir multiplicando los riesgos correspondientes a cada una de las variables en que difieren tales individuos. Para el tratamiento de las variables cualitativas se crearon variables *dummy*, tantas como categorías menos una unidad tuviera la variable categórica.

Aunque el paciente sea diagnosticado de un cáncer de pulmón puede fallecer de otra causa no relacionada con ese cáncer, por ejemplo, por infarto de miocardio. La supervivencia considerada hasta ahora, denominada supervivencia absoluta, no distingue entre las muertes debidas al cáncer de pulmón de otras muertes no relacionadas con él, por lo que de esa manera se subestimaría la supervivencia del cáncer ya que se le imputan muertes no achacables a él.

Una forma de resolver el problema es calcular la supervivencia por causa-específica, donde las muertes no relacionadas con el cáncer serían tratadas como observaciones censuradas o, una mejor opción, como causas de riesgos competitivos. Para este tipo de análisis sería necesario conocer la causa de muerte de los pacientes de lo que, en general, no se tiene información.

La solución a las dificultades anteriores es la supervivencia relativa que compara la supervivencia absoluta con la supervivencia esperada en la población de la que provienen los enfermos. Para estos pacientes, la tasa de mortalidad total se puede expresar como la suma de dos componentes: la tasa de mortalidad debida al cáncer y la tasa de mortalidad debida a otras causas. Pasando de las tasas de mortalidad a las supervivencias, la supervivencia relativa se define como el cociente entre la supervivencia observada y la supervivencia esperada, obteniéndose esta última a partir de las tablas de vida correspondientes a los individuos del área geográfica de la que provienen los enfermos.

Para ello, se han construido las tablas de vida necesarias, a partir de las poblaciones y defunciones de Granada, extraídas del INE, en el período 2011-2013, esto es, desde el comienzo del estudio hasta el último año en que se dispone de estas estadísticas. Una vez construidas y transformadas tales tablas, se ha usado el modelo de Pohar-Perme ¹⁹⁶ que calcula, para cada momento del tiempo en el que se produce al menos un evento, la probabilidad de sobrevivir a ese tiempo, de forma equivalente al modelo de Kaplan-Meier con la supervivencia absoluta. De forma similar a la supervivencia observada se ha construido un modelo multivariante para estudiar la contribución de cada variable predictoras al riesgo de muerte.

En este y en el modelo de Cox la elección del modelo más parsimonioso se llevó a cabo mediante el procedimiento backward que consiste en construir un modelo complejo e ir sacando de él las variables no significativas hasta llegar a uno en el que todas sean significativas.

Los cálculos y gráficos se efectuaron con el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS v Chicago IL) versión 12.0 y el programa *R*, versión 3.2.0.

Para el estudio de la supervivencia absoluta, se hizo uso del paquete *survival*, de *R*. Para el estudio de la supervivencia relativa, se empleó el paquete *relsurv*, de *R*.

3.8 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información con la que se trabaja está generada en la práctica asistencial y, por tanto, sometida a las mismas normas de confidencialidad aplicables en las fuentes de las que procede.

En el RCG este hecho se materializa con la firma de un compromiso de confidencialidad por parte de todas las personas que, por razón de sus funciones, tengan acceso a los datos del Registro, incluso una vez finalizada su actividad profesional.

Siguiendo la legislación española, la base de datos del RCG está inscrita en la Agencia de Protección de Datos.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN LA PROVINCIA DE GRANADA, 2011-2012

El CP supone el 10% del total del cáncer en hombres y el 13% del total excluyendo los tumores de piel no melanoma. En mujeres esta neoplasia supone el 3% del total del cáncer en nuestra provincia y un 4% excluyendo los tumores de piel no melanoma.

De los 685 casos incidentes de CP, según la distribución por **sexo**, el 83,5% (572) de los casos fueron hombres y el 16,5% (113) correspondieron a mujeres, con un razón estandarizada europea (ASR-E) hombre/mujer de 5.3.

Tabla 9. Incidencia de cáncer de pulmón por sexo. Granada, 2011-2012. Nº casos, tasas brutas y estandarizadas x 100.000 habitantes y tasas acumulativas

INCIDENCIA * SEXO						
		INCIDENCIA				
		Casos	T Bruta	ASR-E	ASR-W	T acumulada * (0-74 años)
SEXO	Hombre	572	62,6	52,5	35,2	4,5
	Mujer	113	12,1	9,9	7,1	0,8
Total		685	37,2	29,3	20,1	2,5

* Tasa por 100 habitantes

El CP representó el segundo cáncer más frecuente en los hombres con una cifra de 286 casos nuevos al año, lo que supuso 63 casos nuevos x 100.000 hombres. En 1 de cada 22 hombres la neoplasia fue diagnosticada antes de los 75 años. En mujeres, el CP fue el séptimo cáncer más frecuente, con un diagnóstico de 56 casos nuevos al año (12 casos nuevos x 100.000 mujeres). En este casos 1 de cada 125 mujeres se diagnosticó antes de los 75 años.

La mediana de **edad** al diagnóstico fue de 69 años para ambos sexos, cuyo mínimo y máximo de edad fueron de 21 y 99 años respectivamente. Distinguiendo por sexo, la mediana de edad en hombres de 70 años y de 61 años en mujeres.

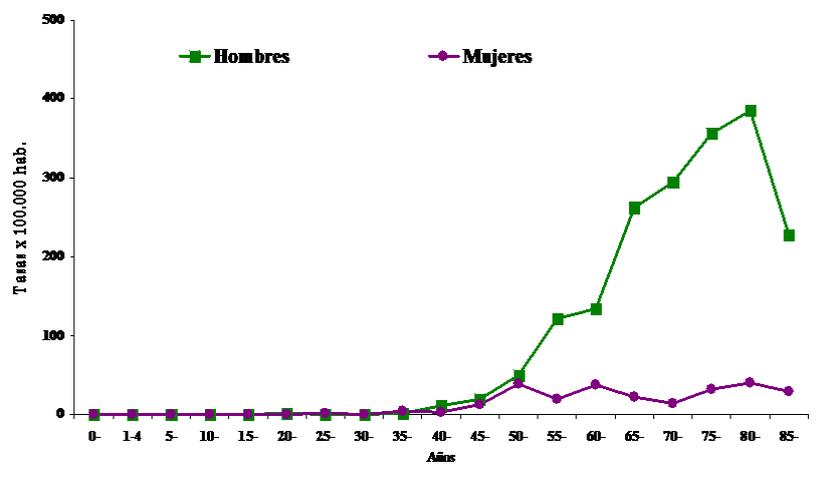
El 65% de la muestra eran pacientes mayores a 65 años, y de éstos el 69,6% correspondían a hombres y el 40,7% a mujeres.

En la Tabla 10 se presenta la distribución de los casos según sexo y grupos de edad (15-44, 45-54, 55-64, 65-74 y ≥ 75 años). El grupo de edad más frecuente en hombres fue el de ≥ 75 años (37%) y el de 45-54 años (30%) en mujeres siendo la asociación estadísticamente significativa, $p < 0.001$.

Tabla 10. Distribución de casos de cáncer de pulmón por sexo y grupos de edad

SEXO * GRUPOS DE EDAD (n y %)							
		Edad					Total
		15-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75	
Sexo	Hombre	10 (1,7%)	46 (8%)	118 (20,6%)	187(32,7%)	211 (36,9%)	572 (100%)
	Mujer	6 (5,3%)	34(30,1%)	27 (23,9%)	15 (13,3%)	31 (27,4%)	113(100%)
Total		16 (2,3%)	80(11,7%)	145 (21,2%)	202 (29,5%)	242 (35,3%)	685 (100%)

Gráfico 1. Tasas específicas de cáncer de pulmón por edad y sexo



En cuanto a la **clasificación histológica**, de los 685 casos, el 80,9% (554) fueron verificados microscópicamente (VM), de éstos el 2,3% la morfología fue desconocida o no especificada. De los 538 casos, al excluir los de morfología no especificada, el 19% (102) de los pacientes correspondían a CPCP, mientras que el 81% presentaban CPNCP. De los 436 pacientes diagnosticados de CPNCP, el 32,3% eran CCE, el 40,7% ADC, el 2,6% a carcinoma de células grandes (CCG) y el 5,4% otras histologías, Tabla 11.

El diagnóstico basado en métodos clínicos o instrumentales se hizo en el 19.1% de los casos totales (131), observándose un mayor porcentaje de casos en el grupo de edad ≥ 75 años, 40,1% frente al grupo de edad < 75 años en el que sólo en el 7,7% no se hizo la VM con una relación estadísticamente significativa, $p < 0,001$. Esto también fue observado en el grupo con un peor PS (ECOG ≥ 2 ó Karnofsky ≤ 60), donde la VM se realizó en el 68,3% frente al 88% en el grupo de buen PS.

Tal y como se muestra en la Tabla 11, de los casos con VM, el tipo histológico más frecuente en varones fue el CCE (37%), seguido del ADC (35%). Mientras, en las mujeres fue más frecuente el ADC (68,5%), seguido del CPCP (15,2%), con una asociación estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

Tabla 11. Incidencia de cáncer de pulmón por sexos, VM y subtipo histológico. Granada, 2011-2012. Nº casos, tasas brutas y estandarizadas x 100.000 habitantes y tasas acumulativas

INCIDENCIA * SEXO * VM * SUBTIPO HISTOLÓGICO						
	INCIDENCIA					
	Casos	%	T Bruta	ASR-E	ASR-W	T acumulada * (0-74 años)
HOMBRES						
Sin VM	114	19,9	12,5	8,6	5,0	0,4
Con VM	459	80,1	50,2	43,9	30,2	4,0
ADC	156	35	17,2	15,3	10,7	1,4
CCE	165	37	17,8	15,3	10,4	1,5
CCG	13	2,9	1,3	1,2	0,9	0,1
CCP	88	19,7	9,6	8,3	5,6	0,7
Otros	24	5,4	2,8	2,5	1,8	0,2
Total	446	100				
NC	13	2,3	1,4	1,2	0,8	0,1
MUJERES						
Sin VM	17	15,2	1,8	0,7	0,4	0,0
Con VM	95	84,8	10,2	9,1	6,7	0,8
ADC	63	68,5	6,8	5,9	4,3	0,5
CCE	9	9,8	1,0	0,9	0,7	0,1
CCG	1	1,1	0,1	0,1	0,1	0,0
CCP	14	15,2	1,5	1,4	1,0	0,1
Otros	5	5,4	0,5	0,5	0,4	0,0

Total	92	100				
NC	3	2,7	0,3	0,3	0,2	0,0
AMBOS SEXOS						
Sin VM	131	19,1	7,1	4,1	2,4	0,2
Con VM	554	80,9	30,1	25,2	17,7	2,3
ADC	219	40,7	11,9	10,2	7,3	0,9
CCE	174	32,3	9,3	7,6	5,2	0,7
CCG	14	2,6	0,7	0,6	0,5	0,1
CCP	102	19	5,5	4,6	3,2	0,4
Otros	29	5,4	1,7	1,4	1,1	0,1
Total	538	100				
NC	16	2,3	0,9	0,7	0,5	0,1

* Tasa por 100 habitantes

4.2 ESTUDIO DESRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS CASOS DE CÁNCER DE PULMÓN, ASÍ COMO DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

HÁBITO TABÁQUICO

En el 12,7% (87) de los casos la información sobre el hábito tabáquico fue desconocida. En los casos en los que se dispuso de la información, se obtuvo que en el 42,5% (254) de los casos diagnosticados de CP se produjo entre los fumadores, siendo más frecuente en hombres (44,2%) que en mujeres (34,3%). En el caso de los exfumadores el diagnóstico de cáncer ocurrió en 43,8% (262) mientras que el 13,7% (82) de los casos corresponde a pacientes nunca fumadores, siendo más frecuente en mujeres (54,3%), que en hombres (5,1%). La asociación es estadísticamente significativa $p < 0.001$.

ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA

La enfermedad pulmonar previa estuvo presente en el 36,4% (245) de los pacientes, con un porcentaje de casos desconocidos de un 1,8% (12).

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El porcentaje de pacientes con infrapeso presente en el momento del diagnóstico es bajo, sólo en el 2,5 % de los casos, el 35,3% presentaron un peso normal, el 40,6% tenían sobrepeso y el 21,6% obesidad. Los datos perdidos de esta variable fueron de un 41,8%.

PERFORMANCE STATUS

La mayoría de los casos presentaron un estado general conservado (ECOG 0-1 ó Karnofsky ≥ 70) en el 74% (413) de los pacientes, con una información perdida en el 18,5% (127).

LATERALIDAD Y LOCALIZACIÓN

Los tumores se distribuyeron de forma más frecuente en el hemitórax izquierdo en el 57,7%. La localización parenquimatosa más frecuente fue en lóbulo superior en el 48,5% de los pacientes, y en el lóbulo inferior en el 26,7% seguido por el bronquio principal (18,4%).

EGFR

La determinación de la mutación EGFR se realizó en el 32,3% de los casos VM (221), estando presente en el 24.9% (55).

ESTADIO DEL CÁNCER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Se presenta por separado, para los casos no operados y operados, la distribución según TNM clínico y según TNM quirúrgico-patológico.

Estadio clínico

El tamaño medio del tumor según la clínica, es decir obtenido mediante la medida a través de pruebas de imagen, se situó en 50 mm (0-350 mm).

De los 685 pacientes, en 12 no se especifica el estadio. En la Tabla 12 puede verse la distribución por estadios, donde es de destacar que la mayoría se encuentran estadios avanzados de la enfermedad con unos porcentajes del 57,5% (387) para el estadio IV y del 16,2% (109) para el estadio IIIB.

Tabla 12. Recuento (n) y porcentajes (%) de casos de cáncer de pulmón por estadios según la clasificación clínica

ESTADIO CLÍNICO				
		N	%	% válido
	E0	1	0,1	0,1
	I	72	10,5	10,7
	II	33	4,8	4,9
	IIIA	71	10,4	10,5
	IIIB	109	15,9	16,2
	IV	387	56,5	57,5
	Total	673	98,2	100
	No disponible	12	1,8	
Total		685	100	

El tamaño medio del tumor patológico se situó en 28,85 mm (0-115mm) en los 104 (15,6%) pacientes sometidos a cirugía (81% estadios I y II), Tabla 13.

Tabla 13. Recuento (n) y porcentajes (%) de casos por estadios según la clasificación patológica

ESTADIO PATOLÓGICO		
	N	%
E0	2	1,9
I	64	61,5
II	20	19,2
IIIA	15	14,4
IIIB	0	0
IV	3	2,9
Total	104	100

La distribución por estadio e histología se muestra en la Tabla 14. De los 436 casos de CPNCP, se conocía en 427 casos el estadio clínico con la siguiente distribución: 14,5% estadio I, 6,3% estadio II, 10,5% estadio IIIA, 14,8% estadio IIIB y 53,6% estadio IV mientras que de los 102 casos de CPCP (101 casos con estadio conocido), el 38% fueron EL y el 62% EE.

De los 129 casos con estadio conocido (131 casos totales) en los que no se realizó verificación microscópica, la distribución por estadios fue: 5,4% estadio I, 2,3% estadio II, 28,7% estadio III y 63,6% estadio IV.

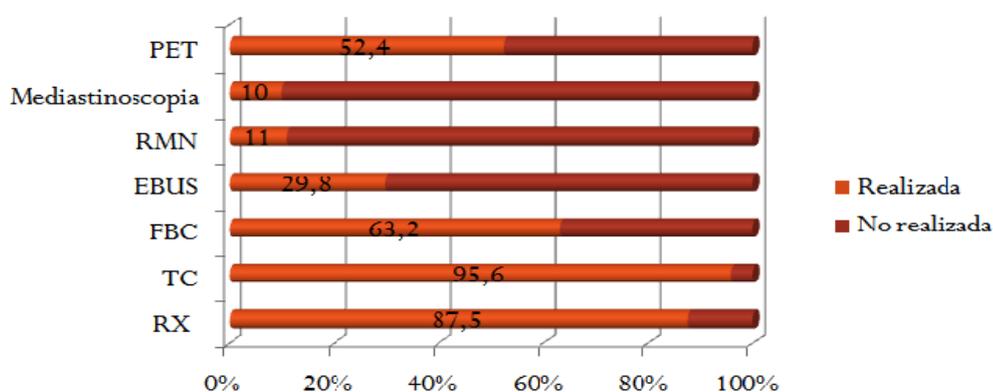
Tabla 14. Recuento (n) y porcentajes (%) de casos sometidos a cirugía por estadio e histología

ESTADIO * HISTOLOGIA (Recuento y %)						
		HISTOLOGIA				Total
		CPNCP	CPCP	NC	Clínica	
ESTADIO	0	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,1%)
	I	62(14,5%)	2 (2%)	1 (6,3%)	7 (5,4%)	72 (10,7%)
	II	27 (6,3%)	3 (3%)	0 (0%)	3 (2,3%)	33 (4,9%)
	IIIA	45 (10,5%)	8 (7,9%)	1 (6,3%)	17(13,2%)	71 (10,5%)
	IIIB	63 (14,8%)	25 (24,8%)	1 (6,3%)	20 (15,5%)	109(16,2%)
	IV	229 (53,6%)	63 (62,4%)	13 (81,3%)	82 (63,6%)	387 (57,5%)
Total		427 (100%)	101(100%)	16 (100%)	129 (100%)	673 (100%)

4.2.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En cuanto a los casos que se sometieron a las principales pruebas diagnósticas, Gráfico 2, en general, en el 87,5% (590) de los casos se realizó radiografía de tórax y casi en un 96% (646) de los casos la TC fue llevada a cabo, con unos valores de datos perdidos de 1,6% (11) y 1,3% (9).

Gráfico 2. Porcentajes de Pruebas diagnósticas realizadas



Al 30% de los casos (202) se le realizó EBUS, con un valor perdido del 1,2%. En el 52,4% (351) de los casos se realizó la tomografía por emisión de positrones.

Otros exámenes de diagnóstico (RMN tórax, mediastinoscopia) se realizaron en menos del 12 % de los casos con datos faltantes en el 2,9% (20) y 1,8% (12).

Se llevó a cabo una imagen cerebral para el diagnóstico de metástasis a distancia en el 63,6% de los casos. Esta prueba se realizó dentro de los 3 meses antes y siguientes al diagnóstico.

Según la distribución de la realización de EBUS (202 casos) por estadio, la mayoría se realizó en estadios IV y III, en el 49,7% y 33,7% (14,6% IIIA y 19,1% IIIB), respectivamente.

Se practicó una mediastinoscopia diagnóstica en 67 pacientes (10%), realizándose en el 50% de los casos en el estadio IV (33), en el 27% en el estadio IIIA (18), seguido del 13,4% (9) del estadio IIIB.

En la Tabla 15 se muestra el porcentaje de PET realizado en cada estadio, destacar que es el estadio IV con un 45% de los casos el estadio en el que más se empleó esta prueba diagnóstica, con una asociación estadísticamente significativa, $p < 0.001$, seguido del estadio IIIB con 16,8% de los casos y el I con un 18,2%.

Tabla 15. Recuento y porcentaje de PET realizado para cada uno de los estadios

ESTADIO * PET (Recuento y %)		
		PET
		n %
		Hecho
ESTADIO	E0	0 (0,0%)
	I	64 (18,2%)
	II	26 (7,4%)
	IIIA	44 (12,5%)
	IIIB	59 (16,8%)
	IV	258 (45%)
Total		351(100%)

Sólo en 45 de los 67 casos en que se realizó mediastinoscopia, se había realizado previamente PET, con la siguiente distribución por estadios: IA (3), IB (2), IIA (0), IIB (1), IIIA (15), IIIB (5), IVA (8), IVB (11).

DIAGNÓSTICO DE LA MUTACIÓN EGFR

Como ya se ha mencionado, la determinación de la mutación EGFR se realizó en el 32,3% de los casos VM (221), estando presente en el 24.9% (55).

De ese porcentaje total, sólo en 100 de los casos se realizó siguiendo las recomendaciones del PAI, es decir, pacientes con CPNCP estadio IV no fumadores de cualquier histología y en fumadores exceptuando la histología de CCE. Por tanto, en los 121 casos restantes se realizó sin adecuarse a las recomendaciones.

Por otro lado existió un 12,6% de pacientes (86) donde la determinación no se llevó a cabo y debería de haberse realizado según las recomendaciones del PAI.

De los casos en los que se ha realizado la determinación del EGFR siguiendo las recomendaciones del PAI, la determinación estuvo presente en el 33,3% (33). En cambio, la presencia de la determinación fue de un 18% (22) en los casos donde se realizó la determinación sin seguir las recomendaciones.

4.2.3 MODELOS DE TRATAMIENTOS

En el 72% de los casos la elección de los métodos diagnósticos y posterior tratamiento se había obtenido a través de un equipo multidisciplinar.

El 2,4% de los pacientes que recibieron tratamiento estaban incluidos en un ensayo clínico.

4.2.3.1 CIRUGÍA

Se practicó cirugía en 104/685 casos, lo que constituye un 15,2% de los pacientes de la muestra representando el 23,4% (102 casos) de los CPNCP. Para el conjunto de los estadios I y II, el 85,7% de los pacientes recibió cirugía. Según estadio, ésta se realizó en el 92% (57) de los estadios I y en el 70,4% (19) de los estadios II. En el estadio I, la cirugía se llevó a cabo de forma exclusiva en el 83% de los casos. En el resto de casos se le asoció otra modalidad de tratamiento (13,7% QT adyuvante, 1,7% RT adyuvante y 1,7% QT asociada a RT). En el caso del estadio II, la cirugía exclusiva sólo se realizó en el 52,6%. La combinación con otros tratamientos se

distribuyó de la siguiente manera: 26,3% QT adyuvante, 5,3% RT adyuvante, 5,3% QT neoadyuvante, y en algunos casos la QT adyuvante estuvo asociada a la RT de forma concomitante, en un 10,5%.

Para el estadio IIIA, el 37,8% (17) de los pacientes con esta histología de CPNCP recibieron cirugía, asociándose en el 82,4% otros tratamientos: 47,1% QT neoadyuvante, 5,9% QT-RT neoadyuvante, 17,6% QT adyuvante, 5,5% QT-RT adyuvante y 23,5% RT adyuvante.

El número de pacientes con resultado N2 patológico tras la cirugía estuvo presente sólo en el 4% de los casos intervenidos

En general, el tipo de cirugía más habitual fue la lobectomía (70%), Tabla 16, y se realizó también linfadenectomía en el 87% de los casos, con una tasa de resecciones completas (R0) del 93% y resecciones R1 y R2, en el 3,8 y 1,9%. La mayor parte de las linfadenectomías (71%) incluyeron un número inferior a 10 ganglios.

El número de resecciones parciales se realizó en el 15% (16 pacientes) de los casos sometidos a cirugía siendo mayoritariamente en el estadio IA (11/16).

Tabla 16. Técnicas quirúrgicas

CIRUGÍA		
	N	%
Lobectomía	73	70,2
Neumonectomía	8	7,7
Reseccion parcial	16	15,4
Segmentectomía	6	5,8
Tipo desconocido	1	1,0
Total	104	100,0

De forma global, entre las razones para la no realización de la cirugía, la presencia de cáncer avanzado en el momento del diagnóstico fue la principal causa en un 85% de los casos, seguida de la no indicación entendido como CPCP (10,5%), la contraindicación médica (5,4%) y el rechazo del paciente (1,8%).

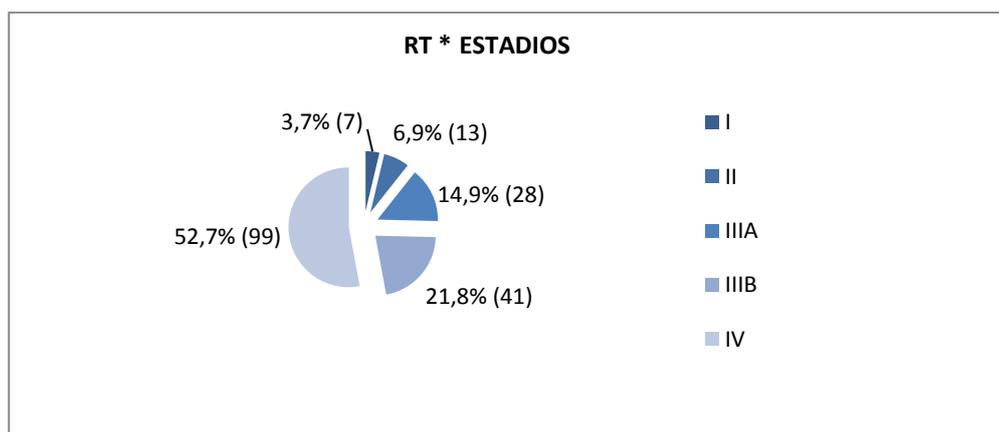
Las diferencias existentes entre la estadificación clínica y patológica (39,2%) fueron estadísticamente significativas (coeficiente kappa = 0,4, $p < 0.001$; coeficiente

Rho de Spearman= 0.6, $p < 0.001$), en los 102 casos en los que ambos estadios tanto clínico como patológico eran conocidos. Más de la mitad de los casos estuvieron infradiagnosticados (57,5%) pasando a estadios más avanzados tras la cirugía, excluyendo en estos casos el estadio IVb, donde lo que se realizó fue la resección de la metástasis, por lo que obviamente pasaron a un estado inferior.

4.2.3.2 RADIOTERAPIA

Un total de 189/685 (28%) casos recibió radioterapia, con diferencias entre los estadios, Gráfico 9: 4% estadio I y 7% estadio II, 15% estadio IIIA, 22% estadio IIIB y 53% estadio IV, con una $p < 0.001$ para estadios III y IV.

Gráfico 3. Distribución de casos que recibieron Radioterapia por estadio



El 46,4% de los tratamientos fueron con intención radical y el 53,5% con intención paliativa.

De los pacientes que recibieron RT con intención radical (86 pacientes) la distribución por estadios fue de 8% estadio I, 14% estadio II, 29% estadio IIIA, 38,4% estadio IIIB y 10,5% estadio IV, mientras que de los 99 pacientes que recibieron RT con intención paliativa, el 88% se administró en el estadio IV. Gráfico 4 y 5.

Gráfico 4. RT radical por estadio

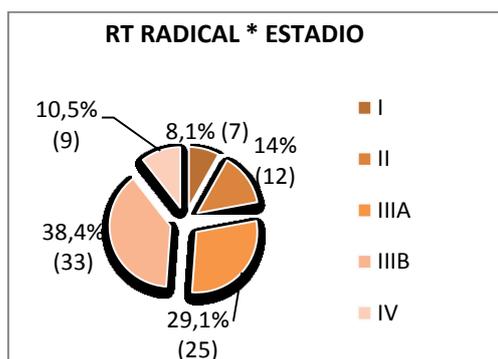
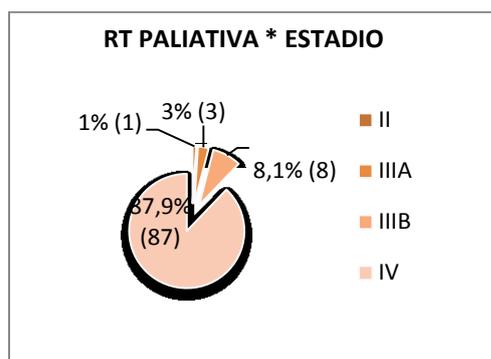


Gráfico 5. RT paliativa por estadio



Del total de los tratamientos con Radioterapia el 68% se realizó en CPNCP, el 25% en CPCP y un 3% tanto en los casos que no tenían una clara histología ni en los que habían sido verificados microscópicamente.

En la Tabla 17 se muestra el porcentaje de tratamiento con RT realizado según histología y para cada uno de los estadios

CPNCP

De los casos donde se disponía de la información sobre la RT, recibieron el tratamiento 126/429 (30%) de los CPNCP. El 13,3% (15) correspondieron al conjunto de los estadios I y II, (9,7% del estadio I y 33,3% del estadio II), el 20% al estadio IIIA, el 41% (25) al estadio IIIB y el 29,2% (66) al estadio IV. El estadio fue desconocido en 8 casos.

CPCP

De los 47/102 casos (46,5%) de CPCP que reciben RT, ésta se administró en el 50% del estadio I (1) y en el 100% (3) del estadio II. En el resto de los casos, el 75% en estadio IIIA (6), 64% estadio IIIB (16), 33,1% estadio IV (21). Para esta histología sólo en 1 caso no se disponía del estadio.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa, $p < 0.001$ para los estadios IIIA, IIIB y IV.

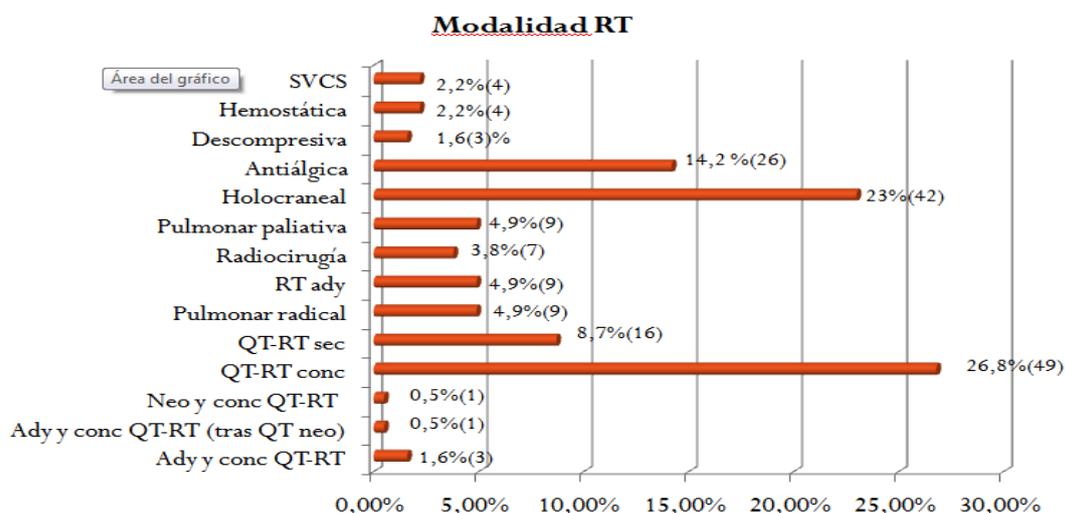
Tabla 17. Tratamiento con RT realizado según histología y para cada estadio

ESTADIO * HISTOLOGÍA * RT (Recuento y %)							
ESTADIO		HISTOLOGÍA				Total	
		CPNCP	CPCP	NC	Clinica		
Estadio I	RT	Hecha	6 (9,7%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (9,7%)
		no hecha	56 (90,3%)	1 (50%)	1(100%)	7 (100%)	65 (90,3%)
	Total		62 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	7 (100%)	72 (100%)
Estadio II	RT	Hecha	9 (33,3%)	3 (100%)		1(33,3%)	13 (39,4%)
		no hecha	18 (66,7%)	0 (0%)		2 (66,7%)	20 (60,6%)
	Total		27 (100%)	3 (100%)		3 (100%)	33 (100%)
Estadio IIIA	RT	Hecha	20 (44,4%)	6 (75%)	1 (100%)	1 (5,9%)	28 (39,4%)
		no hecha	25 (55,6%)	2 (25%)	0 (0%)	16 (94,1%)	43 (60,6%)
	Total		45 (100%)	8 (100%)	1 (100%)	17 (100%)	71 (100%)
Estadio IIIB	RT	Hecha	25 (41%)	16 (64%)	0 (0%)	0 (0%)	41 (38,3%)
		no hecha	36 (59%)	9 (36%)	1 (100%)	20 (100%)	66 (61,7%)
	Total		61 (100%)	25 (100%)	1 (100%)	20 (100%)	107 (100%)
Estadio IV	RT	Hecha	66 (29,2%)	21 (33,3%)	5 (38,5%)	4 (5%)	96 (25,1%)
		no hecha	160 (70,8%)	42 (66,7%)	8 (61,5%)	76 (95%)	286 (74,9%)
	Total		226 (100%)	63 (100%)	13 (100%)	80 (100%)	382 (100%)
Total	RT	Hecha	126 (29,9%)	47 (46,5%)	6 (37,5%)	6 (4,7%)	185 (27,8%)
		no hecha	295 (70,1%)	54 (53,5%)	10 (62,5%)	121 (95,3%)	480 (72,2%)
	Total		421 (100%)	101(100%)	16 (100%)	127 (100%)	665 (100%)

MODALIDAD DE RADIOTERAPIA

En cuanto a la modalidad de Radioterapia administrada los porcentajes quedan representados en el Gráfico 6.

Gráfico 6. Modalidad de Radioterapia empleada



En los casos de CPNCP, el tratamiento con RT pulmonar de forma exclusiva fue realizado en 15 pacientes, de los cuales 9 fueron administrados con intención radical y cuya distribución por estadios fue: estadio IB (4), estadio IIB (3) y estadio IIIA (2). Tratamiento con RT adyuvante a la cirugía se administró en 12 pacientes estando en 3 de los casos asociada la RT con QT concomitante. De ésta RT adyuvante administrada, 7 de los casos correspondían a pacientes con resultado de N2 patológico tras la cirugía por lo que una RT sobre mediastino fue llevada a cabo. En los casos de estadios IIB, donde la RT se administró, el 84% (21) la recibió combinada con la QT. De forma concomitante en el 64% (16) y el 20% (5) de forma secuencial.

En cuanto al CPCP que recibió RT, en los estadios I y II el 100%(4) de los pacientes recibieron tratamiento con QT-RT concomitante, mientras que para el estadio IIIA el porcentaje fue de un 84% (5). En el estadio IIB, el 62,5% (10) de los casos recibió QT-RT concomitante, 25% (4) de forma secuencial y 12,5% RT exclusiva con intención paliativa (2).

En el estadio IV, el 74,6% (50) de los CPNCP y el 71,4% (15) de los CPCP recibieron RT de manera paliativa, administrándose en el 100% de los casos (5) sin VM.

Al analizar de forma global los casos en los que se aplicó una terapia con QT-RT, con independencia de la histología, en el 83,3% de los pacientes el tratamiento se realizó de forma concomitante y en 16,7% de forma secuencial.

En pacientes con ECOG <2, el 81% realizaron el tratamiento de forma concomitante y el 18% secuencial mientras que en el 100% de los casos con ECOG >2 se realizó de forma concomitante.

En relación a la edad, pacientes con edades inferiores a 75 años, recibieron un tratamiento de forma concomitante en el 90,5% y en el 9,5% de forma secuencial. Para los casos de ≥ 75 años, en el 33,3% se realizó un tratamiento de forma concomitante y el porcentaje restante de forma secuencial.

Valorando de forma conjunta edad y PS, en los casos de ECOG <2 y edad <75 años, el 89,5% de los tratamientos fueron de forma concomitante y en los casos de

ECOG <2 y \geq 75 años en el 100% se realizó de forma secuencial. Mientras que en el 100% de los casos de pacientes con ECOG \geq 2 con edades mayores o menores de 75 años el tratamiento empleado fue el concomitante.

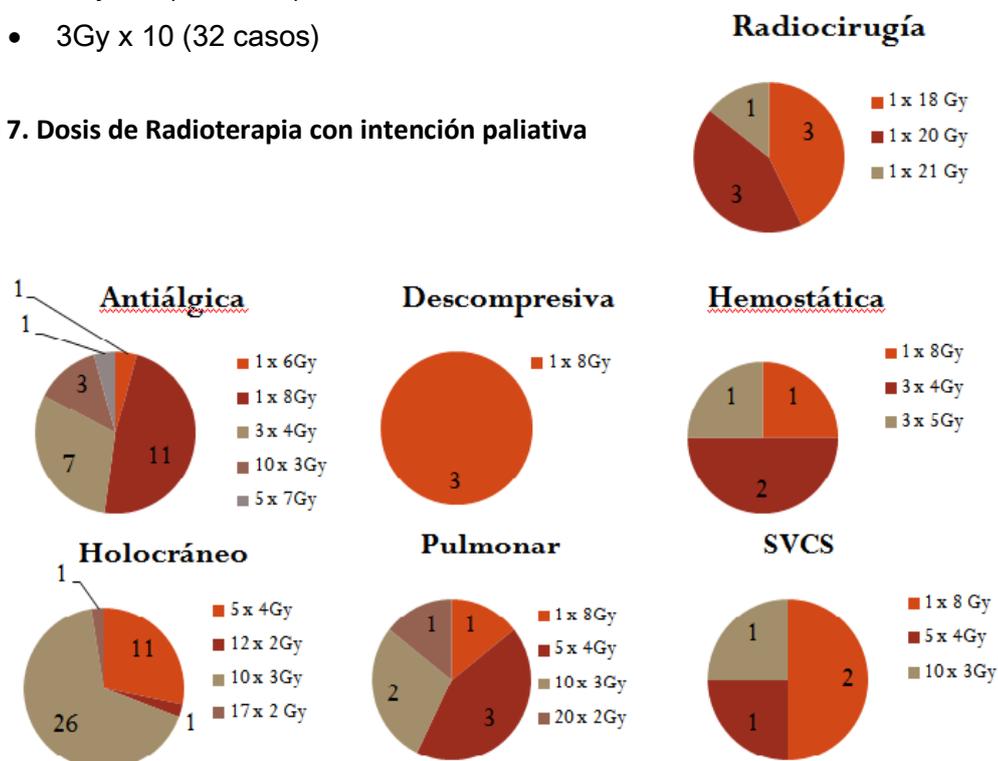
DOSIS DE RADIOTERAPIA

En el 86,4% de los CPCP se administró una dosis de 45-50 Gy. Según estadio, 50 Gy de forma concomitante o secuencial con QT se han administrado en el 100% de los casos en estadio I y II, 75% en estadio IIIA, 92% estadio IIIB y 13.4% estadio IV. En los casos de CPNCP, dosis iguales o superiores a 60 Gy se han administrado en el 76,5% de los casos. Centrándonos en el estadio IIIB, de forma concomitante en el 58,1% de los casos y en el 13% de forma secuencial.

Las dosis de tratamiento administradas con intención paliativa se muestran en el Gráfico 7. Los esquemas de dosis más frecuentes fueron:

- 8Gy x 1 (23 casos)
- 4Gy x 5 (22 casos)
- 3Gy x 10 (32 casos)

Gráfico 7. Dosis de Radioterapia con intención paliativa



ÁREAS DE TRATAMIENTO

Las áreas de tratamiento, excluyendo los tratamientos paliativos, en función de la histología se muestran en la Tabla 18. En CPCP que recibieron RT, en el 71% de los casos recibieron tratamiento sobre la lesión pulmonar y mediastino a dosis de 50 Gy. En CPNCP el 73% de los casos, excluyendo la irradiación de las áreas ganglionares mediastínicas con RT adyuvante a la cirugía en pN2, reciben dosis de 60-66 Gy sobre lesión pulmonar o lesión pulmonar más áreas ganglionares afectas. Se encontró una relación estadísticamente significativa, $p < 0.001$. Se encontró una relación estadísticamente significativa para los estadios IIIA, $p < 0.007$ y IIIB, $p < 0.001$.

Tabla 18. Áreas tratadas con Radioterapia según histología y para cada estadio

ÁREAS DE TRATAMIENTO * ESTADIO * HISTOLOGIA (Recuento y %)								
HISTOLOGIA			ESTADIO					Total
			I	II	IIIA	IIIB	IV	
CPCP	Áreas	LP	0(0%)	1(33,3%)	0(0%)	0(0%)	4(50%)	5(16,1%)
		LP+AG60-66	0(0%)	0(0%)	1(25%)	1(6,7%)	2(25%)	4(12,9%)
		LP+M50	1(100%)	2(66,7%)	3(75%)	14(93,3%)	2(25%)	22(71%)
	Total	1(100%)	3(100%)	4(100%)	15(100%)	8(100%)	31(100%)	
CPNCP	Áreas	AGM	0(0%)	1(14,3%)	6(35,3%)	0(0%)	0(0%)	7(9,9%)
		LP	5(100%)	5(71,4%)	2(11,8%)	6(19,4%)	6(54,5%)	24(33,8%)
		LP50+AG60	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(3,2%)	0(0%)	1(1,4%)
		LP60-6+AG50	0(0%)	0(0%)	3(17,6%)	7(22,6%)	0(0%)	10(14,1%)
		LP+AG60-66	0(0%)	1(14,3%)	6(35,3%)	16(51,6%)	5(45,5%)	28(39,4%)
		LP60+M50	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(3,2%)	0(0%)	1(1,4%)
	Total	5(100%)	7(100%)	17(100%)	31(100%)	11(100%)	71(100%)	
Total	Áreas		6(100%)	10(100%)	21(100%)	46(100%)	19(100%)	102(100%)

RADIOTERAPIA HOLOCRAANEAL PROFILÁCTICA

Los pacientes que recibieron RTH profiláctica fueron en el 92% de los casos CPCP frente el 8% de CPNCP con una asociación estadísticamente significativa $p < 0.001$. Se realizó en el 24,7% de todos los CPCP y en el 33,8% que presentaron un ECOG 0-2.

El fraccionamiento de dosis más frecuente empleado en la profilaxis holocraneal fue 25 Gy / 2,5 Gy en el 57,1% de los casos. Otros esquemas empleados fueron 3Gy x 10 (14,3 %), 2 Gy x 18 (19%), 2 Gy x 34 (4,8%) y 2 Gy x 12 (4,8%).

Entre las diversas razones para no la realización de tratamiento con Radioterapia, la no indicación en el momento del diagnóstico fue la principal causa casi en el 65% de los casos. Otras razones fueron la contraindicación médica (7,2%) y el rechazo del paciente (4,1%). Un porcentaje importante (23,7%) fueron debidas a otras causas no especificadas.

4.2.3.3 QUIMIOTERAPIA

Un total de 302 (45%) casos recibieron quimioterapia. En el 38% se realizó con intención radical (114) y ésta fue de forma neoadyuvante (4,3%), adyuvante (10,6%), concomitante (17,6%) y secuencial (5,3%) con la RT, mientras que el 62,3% (188) de los casos se administró de manera paliativa.

La distribución de la totalidad del tratamiento con QT por la histología fue del 70% para CPNCP y el 26% en CPCP, lo que supone que el 49% (211/430) de la totalidad de los casos con CPNCP y el 78% (78/100) de los de CPCP recibieron QT. Sólo el 3,1% (4) de los casos sin VM recibió QT.

Para el CPCP la totalidad de los casos en estadio I y II (5) recibieron QT, recibéndola el 62,5% (5) del estadio IIIA, el 84% (21) del estadio IIIB y un 76% (47) de los estadios IV.

Para el CPNCP, el mayor porcentaje de QT se administraron en los estadios avanzados de la enfermedad, en el 63% (39) de los estadios IIIB y en el 55% (125) de los estadios IV.

MODALIDAD DE QUIMIOTERAPIA

En los estadios I y II del CPNCP en el 100% (7) y 50% (1) de los casos la QT se administró de forma adyuvante mientras que para el estadio IIIA (28 casos) fue la QT neoadyuvante en el 35,7% la modalidad de tratamiento más empleada seguida de la adyuvante a la cirugía en el 28,6% y en el 21,4% de los casos de forma exclusiva y concomitante con la RT. En los casos de CPCP que recibieron QT, tanto en el estadios II (3) y IIIA, en el 100% (5) de los casos se realizó asociada de forma concomitante a la RT. En el estadio IIIB, en los CPCNCP tratados con QT (39 casos), la modalidad más empleada fue la QT-RT concomitante en el 41% de los casos frente

al 13% administrada de forma secuencial, destacando un porcentaje del 33% (13) de casos cuya administración de QT fue de forma paliativa. En los casos de estadio IIIB de CPCP que recibieron QT (21 casos), el 52,4% (11) de los pacientes recibieron tratamiento con QT-RT concomitante frente al 19% (4) que lo realizaron de forma secuencial. En el estadio IV, en el 95,2% (119/125) de los casos de CPNCP y en el 91,4% (43/47) de CPCP donde la QT fue realizada, se administró con intención paliativa.

TIPO DE QUIMIOTERAPIA

En el Gráfico 8 se muestra el tipo de QT. Se excluyeron los 46 pacientes cuyo resultado era desconocido. En la mayoría de los casos se realizó una QT combinada basada en carboplatino 128 (50%), seguida de una combinada basada en cisplatino 101 (39%). En el 10% de los casos se llevó a cabo una monoterapia. Los esquemas de fármacos empleados se muestran en la Tabla 19.

Gráfico 8. Tipo de Quimioterapia

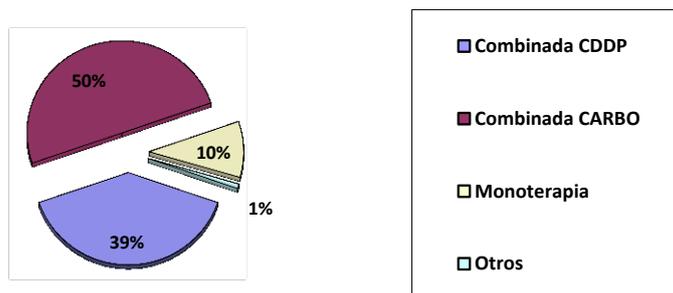


Tabla 19. Agentes quimioterápicos

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS				
QT		N	%	% válido
Válidos	Carbo-Etopósido	39	5,7	12,9
	Carbo-Gemcitabina	27	3,9	8,9
	Carbo-Paclitaxel	40	5,8	13,2
	Carbo-Pemetrexed	10	1,5	3,3
	Carbo-Vinorelbina	5	,7	1,7
	Carbo	9	1,3	3,0
	CDDP-Paclitaxel	1	,1	,3
	CDDP	2	,3	,7
	CDDP-Docetaxel	47	6,9	15,6
	CDDP-Etopósido	27	3,9	8,9

	CDDP-Gemcitabina	25	3,6	8,3
	CDDP-Irinotecan	1	,1	,3
	CDDP-Navelvine	1	,1	,3
	CDDP-Pemetrexed	23	3,4	7,6
	CDDP-Vinorelbina	26	3,8	8,6
	Docetaxel	2	,3	,7
	Etopósido	2	,3	,7
	Paclitaxel	2	,3	,7
	TPF	2	,3	,7
	Vinorelbina	11	1,6	3,6
	Total	302	44,1	100,0
Perdidos	Desconocido	46	6,7	
	No realizada	337	49,2	
	Total	383	55,9	
Total		685	100,0	

El uso de QT se vio influenciado por el PS y la edad, así como el tipo de esquema empleado.

El porcentaje de pacientes con PS <2 que recibieron QT fue del 57% (235) frente al 26,4% con peor PS. Se encontró una asociación estadísticamente significativa, $p < 0.001$. En los casos con un valor PS ≥ 2 , en el 77% se llevó a cabo una terapia combinada con carboplatino, mientras que en los casos con un mejor PS la distribución entre terapias con cisplatino y carbo se realizaron de forma equitativa, en el 45% en ambos grupos. El tratamiento con monoterapia fue realizado en mayor número en los casos de peor PS.

En relación con la edad, se administró la QT en 60,4% de los pacientes con edades inferiores a 75 años frente al 16% que presentaron edades superiores. Se encontró también una asociación estadísticamente positiva, $p < 0.001$. En este caso, en los pacientes con edades inferiores a los 75 años la terapia combinada basada en cisplatino (44,4%) y combinada con carboplatino (47,1%) fueron las más empleadas. En cambio, en los casos de edades superiores fue la combinada basada en carboplatino la que más se empleó en el 71% de los casos. En el caso de la monoterapia está también se llevó a cabo en mayor número en los pacientes mayores de 75 años, 25,8% frente al 7,6%, Tabla 20.

Tabla 20. Tipo de Quimioterapia empleada según PS y edad

QT * HISTOLOGIA * PS (Recuento y %)							
PS		HISTOLOGIA					Total
		CPNCP	CPCP	NC	Clínica		
PS <2	QT	combinada CCDD	63(45,3%)	24(47,1%)	3 (37,5%)	0 (0%)	90(45,2%)
		combinada CARBO	60(43,2%)	24(47,1%)	5(62,5%)	1(100%)	90(45,2%)
		Monoterapia	15(10,8%)	3(5,9%)	0(0%)	0(0%)	18(9%)
		Otros	1(0,7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0,5%)
	Total	139(100%)	51(100%)	8(100%)	1(100%)	199(100%)	
PS ≥2	QT	combinada CCDD	4 (18,2%)	0(0%)			4(11,4%)
		combinada CARBO	15(68,2%)	12(92,3%)			27(77,1%)
		Monoterapia	3(13,6%)	1(7,7%)			4(11,4%)
	Total	22(100%)	13(100%)			35(100%)	

EDAD							
<75	QT	combinada CCDD	71(44,4%)	25(45,5%)	3(42,9%)	1(33,3%)	100(44,4%)
		combinada CARBO	74(46,3%)	26(47,3%)	4(57,1%)	2(66,7%)	106(47,1%)
		Monoterapia	13(8,1%)	4(7,3%)	0(0%)	0(0%)	17(7,6%)
		Otros	2(1,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(0,9%)
	Total	160(100%)	55(100%)	7(100%)	3(100%)	225(100%)	
≥75	QT	combinada CCDD	1(6,3%)	0(0%)	0(0%)		1(3,2%)
		combinada CARBO	7(43,8%)	13(100%)	2(100%)		22(71%)
		Monoterapia	8(50%)	0(0%)	0(0%)		8(25,8%)
	Total	16(100%)	13(100%)	2(100%)		31(100)	

4.2.3.4 TERAPIA DIRIGIDA

El tratamiento con terapia dirigida se realizó en el 4,4% (30/671) de los pacientes, con un 2% de datos perdidos. El 97% eran pacientes con CPNCP, lo que supone un 7% de todos los casos de esta histología.

La mayoría del tratamiento con fármaco diana se realizó en CPNCP con la siguiente distribución por estadios, 21 pacientes estadio IV, El porcentaje restante de tratamiento diana se realizó en los casos en los que no se obtuvo clasificación histológica definida en el 4,5%, correspondiente al estadio IV. Tabla 21.

Tabla 21. Terapia dirigida empleada según estadio y hábito tabáquico

TT * HISTOLOGÍA * FUMAR * ESTADIO IV (Recuento y %)							
ESTADIO IV				Histología			Total
				CPNCP menos escamoso	Escamoso	CPCP	
No	SI	TT	Hecho	1(1,6%)	1(1,1%)	0(0%)	2(1,1%)
			no hecho	60(98,4%)	93(98,9%)	34(100%)	187(98,9%)
		Total		61(100%)	94(100%)	34(100%)	189(100%)
	NO	TT	Hecho	4(19%)	1(14,3%)	0(0%)	5(16,7%)
			no hecho	17(81%)	6(85,7%)	2(100%)	25(83,3%)
		Total		21(100%)	7(100%)	2(100%)	30(100%)
	Total	TT	Hecho	5(6,1%)	2(2%)	0(0%)	7(3,2%)
			no hecho	77(93,9%)	99(98%)	36(100%)	212(96,8%)
		Total		82(100%)	101(100%)	36(100%)	219(100%)
Si	SI	TT	Hecho	11(9,6%)	1(1,7%)	0(0%)	12(5,3%)
			no hecho	104(90,4%)	58(98,3%)	54(100%)	216(94,7%)
		Total		115(100%)	59(100%)	54(100%)	228(100%)
	NO	TT	Hecho	8(32%)	1(50%)	0(0%)	9(31%)
			no hecho	17(68%)	1(50%)	2(100%)	20(69%)
		Total		25(100%)	2(100%)	2(100%)	29(100%)
	Total	TT	Hecho	19(13,6%)	2(3,3%)	0(0%)	21(8,2%)
			no hecho	121(86,4%)	59(96,7%)	56(100%)	236(91,8%)
		Total		140(100%)	61(100%)	56(100%)	257(100%)

El tratamiento con terapia dirigida se realizó sólo en el 42% (23) de los casos en los que la mutación del EGFR estuvo presente, realizándose en el 2% (3) de los casos en las que la determinación estuvo ausente y aplicándose también en 1% (4) de los casos en los que la determinación de la mutación no se realizó.

El tipo de fármaco diana más empleado fue el Gefitinib en el 66,7% (20) seguido de Erlotinib en el 30% (9). En un 3,3% (1) se utilizó una vacuna adyuvante.

4.2.3.5 TRATAMIENTOS NO REALIZADOS

Alrededor del 38% (259) de los casos en general, no recibió quimioterapia ni radioterapia ni cirugía. El 1,5% y 1,3% de los casos presentó información desconocida en la quimioterapia y la radioterapia.

Entre los pacientes que presentaron un ECOG ≥ 2 (145), hubo mayor proporción de no tratamientos (tratamientos exclusivamente sintomáticos), 62,8% (91) frente al grupo con un ECOG < 2 (413) cuyo porcentaje de pacientes que no recibieron ningún tratamiento fue del 24,9% (103) siendo la asociación estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

Entre los pacientes de mayor edad, ≥ 75 años (242), hubo mayor proporción de no tratamientos o tratamientos exclusivamente sintomáticos, con unas cifras del 67,4% (163) frente al 21,7% (96) de tratamientos no realizados entre los pacientes con menor edad (443), siendo la asociación también estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

Entre los pacientes con ECOG < 2 y tenían una edad inferior a los 75 años (296/413), el tratamiento no se realizó en el 12,8% (38), mientras que en los mayores de 75 años (117/413), no se realizó en el 55,6% (65). En los pacientes con ECOG ≥ 2 y además fueron menores de 75 años (68/145) no se realizó tratamiento en el 42,6% (29) mientras que en los mayores de 75 (77/145) no se hizo en el 80,5% (62).

Los mayores porcentajes de tratamientos no realizados (252) se produjeron entre los estadios más avanzados de la enfermedad, 68,7% (173) en estadio IV y 16,7% (42) en estadio IIIB de la enfermedad.

4.2.3.6 DEMORA EN LOS TRATAMIENTOS

De los pacientes que recibieron algún tratamiento (426), entre los casos de tratamiento con intención radical, sólo el 35% (68/199) recibió tratamiento antes de las 4 semanas a partir de la semana desde el diagnóstico. En los casos de tratamiento con intención paliativa, sólo el 13,3% (32/227) de los casos recibió tratamiento antes de 7 días después de la semana tras el diagnóstico.

4.3 ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS CASOS DE CÁNCER DE PULMÓN Y SU RELACIÓN CON FACTORES PRONÓSTICOS

Del total de pacientes que reciben tratamiento (426 casos), el 64,6% (274) alcanzaron una respuesta completa. De éstos, el 54,7% (150) presentaron recaída de la enfermedad, el 12,4% (34) a nivel local, el 7,6% (21) a nivel regional y el 34,6% (95) a distancia con una mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 16,6

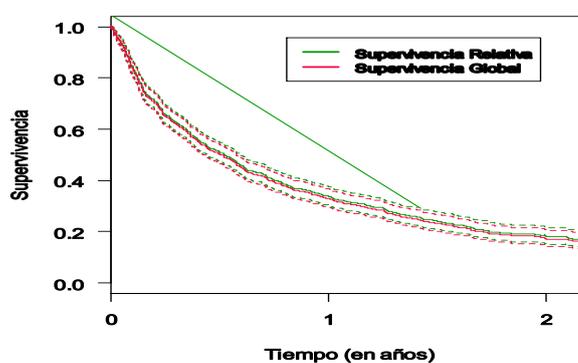
meses (intervalo de 0-39 meses). El 37,8% (259) de los pacientes tuvieron enfermedad presente durante todo el estudio.

Al final del estudio el 83,9% (575) de los pacientes habían fallecido con una mediana de supervivencia de 6 meses (intervalo de 0-42 meses) y una supervivencia a 1 y 2 años del 34% y 18%, Tabla 22 (% e IC).

Tabla 22. Supervivencia Global y relativa a 1 y 2 años de los pacientes con cáncer de pulmón

% SG 1 año	% SG 2 años	% SR 1 año	% SR 2 años
32,9 (29,6-36,6)	17.2 (14.3 – 20.6)	33.8 (30.3 – 37.6)	18.0 (15.1 – 21.6)

Gráfico 9. Supervivencia Global y relativa a 1 y 2 años de los pacientes con cáncer de pulmón



A continuación, se estudia la supervivencia en función de cada una de las variables. Los datos representados reflejan tanto la supervivencia global (SG) como la supervivencia relativa (SR) prestando especial atención a la relativa, que es a la que nos referimos en todo momento. La Tabla 23 ofrece un resumen de los factores de riesgo y sus p de significación estadística.

Tabla 23. Hazard ratio (HR) y significación estadística (p) de los Factores de riesgo

VARIABLES		P	HR
EDAD	<75	-	1 (ref)
	≥75	0,001	1,818
SUBGRUPOS DE EDAD	45-54	-	1(ref)
	15-44	0,620	1,170
	55-64	0,855	1,030
	65-74	0,116	1,273
	≥ 75	0,001	2,058

SEXO	Mujer	-	1(ref)
	Hombre	0,001	1,789
FUMAR	No	-	1(ref)
	Si	0,001	1,880
ENFERMEDAD PULMONAR	No	-	1(ref)
	Si	0,001	1,355
IMC	Sobrep-obesidad	0,412	1(ref)
	Peso normal	0,183	1,172
	Infrapeso	0,886	1,057
PS	<2	-	1(ref)
	≥2	0,001	3,431
HISTOLOGÍA	CPNCP	-	1(ref)
	CPCP	0,002	1,446
	Clínica	0,001	3,832
SUBTIPO HISTOLÓGICO	ADC	-	1(ref)
	CCE	0,755	0,962
	CCG	0,04	1,787
	Otros	0,001	1,431
	CCP	0,007	2,462
ESTADIO	I	-	1(ref)
	II	0,001	2,887
	III	0,001	5,414
	IV	0,001	11,603
CIRUGÍA	Si	-	1(ref)
	No	0,001	8,689
RT	Si	-	1(ref)
	No	0,001	1,554
QT	Si	-	1(ref)
	No	0,001	1,595
TT	Si	-	1(ref)
	No	0,001	2,219
TRATAMIENTO	Si	-	1(ref)
	No	0,001	4,870
EDAD Y ESTADIO	EDAD		
	45-54	-	1 (Ref)
	15-44	0,494	1,243
	55-64	0,253	1,207
	65-74	0,009	1,489
	≥ 75	0,001	2,773
	ESTADIO		
	I	-	1(ref)
	II	0,001	3,138
	III	0,001	5,261
IV	0,001	12,867	
SEXO Y ESTADIO	Mujer	-	1(ref)
	Hombre	0,001	1,950
	I	-	1(ref)

	II	0,003	2,655
	II	0,001	5,017
	IV	0,001	11,400
SEXO Y EDAD	Mujer	-	1 (ref)
	Hombre	0,001	1,670
	45-54	-	1 (ref)
	15-44	0,625	1,167
	55-64	0,396	0,865
	65-74	0,868	1,027
	≥75	0,001	1,680
ESTADIO E HISTOLOGIA	CPNCP	-	1 (ref)
	CPCP	0.465	1,094
	I	-	1 (ref)
	II	0.001	3,259
	III	0.001	4,796
	IV	0.001	11,989
SUBTIPO HISTOLÓGICO Y SEXO	MUJER	-	1 (ref)
	HOMBRE	0,001	1,856
	ADC	-	1 (ref)
	CCE	0,09	0,813
	CCG	0,10	1,608
	Otros	0,001	2,271
	CCP	0,05	1,291

GRUPOS DE EDAD

La mediana del tiempo de supervivencia es mayor en los pacientes <75 años con un valor de 7,5 meses con unos porcentajes de supervivencia a 1 y 2 años mayores en este subgrupo, Tabla 24. Si calculamos el riesgo, existe casi 1,8 veces más de muertes en los pacientes ≥ 75 años, siendo este resultado estadísticamente significativo, $p < 0,001$ (Tabla 23).

Tabla 24. Supervivencia Global y relativa a 1 y 2 años según edad (% e IC)

EDAD	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
< 75	39.3 (35.0-44.2)	21.0 (17.2-25.7)	40 (35.6-44.9)	21.6 (17.7-26.4)
≥75	21.1 (16.5-27)	10.0 (6.7-14.9)	22.4 (17.5-28.6)	11.1 (7.5-16.6)

Si calculamos la supervivencia según distintos subgrupos de edad, la supervivencia a un año varió notablemente para los distintos grupos, siendo mayor para el subgrupo de edad de 55-64 años y menor en los mayores de 75 siendo. A los 2 años la supervivencia fue mayor para el grupo de 15-44 años y menor también para los mayores de 75 años, Tabla 25. El riesgo para cada uno de los subgrupos queda

representado en la Tabla 23, siendo el grupo de mayor riesgo el de >75 años con una $p < 0.001$.

Tabla 25. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según subgrupos de edad (% e IC)

Grupos de edad	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
15-44	37,5 (19.9-70.6)	25.0 (10.7-58.4)	37.5 (20.9-67.5)	25.0 (11.5-54.5)
45-54	41.8 (32.2-54.2)	22.8 (14.4-36.2)	42.4 (32.8-54.8)	23.2 (14.9-36.3)
55-64	43.2 (35.9-52.1)	23,8 (17.0-33.2)	43.5 (36.2-52.4)	24.2 (17.4-33.6)
65-74	35,7 (29.6-43.0)	18.2 (13.4-24.9)	36.6 (30.4-44.0)	19.1 (14.0-25.9)
≥75	21.1 (16.5-27)	10.0 (6.7-14.9)	22.4 (17.5-28.6)	11.2 (7.5-16.6)

Gráfico 10. Supervivencia según edad

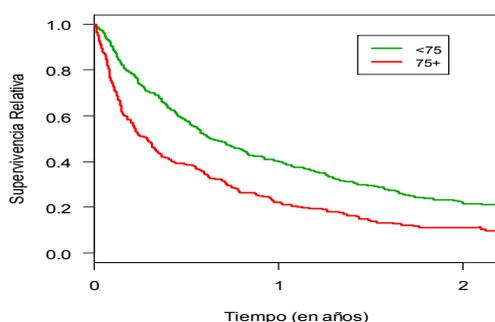
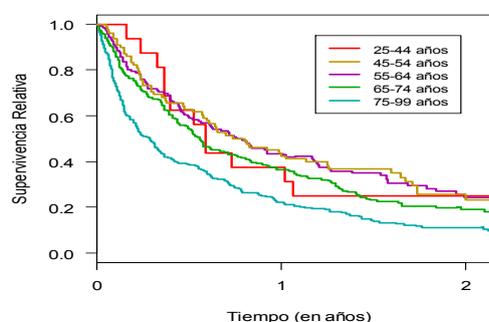


Gráfico 11. Supervivencia según subgrupos de edad



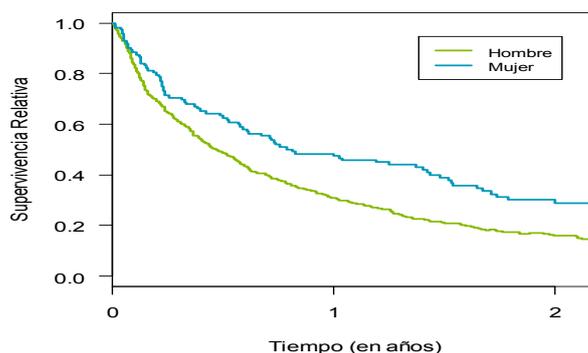
SEXO

La mediana del tiempo de supervivencia en hombres fue de 5,4 meses y de 9,5 meses en mujeres. La supervivencia al año y a los 2 años varió notablemente entre ambos grupos siendo del 31% y 15,8% en hombres y del 47,6 y 28,9% en mujeres (Tabla 26). Existe un 50% más de riesgo de muerte en los hombres comparado con las mujeres, con valor de $p < 0.001$. (Tabla 23).

Tabla 26. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según sexo (% e IC)

Sexo	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Hombre	30.2 (26.7-34.3)	15.0 (12.1-18.6)	31 (27.4-35.2)	15.8 (12.8-19.7)
Mujer	46.5 (38.1-56.7)	27.9 (20.4-38.2)	47.6 (39.1-57.9)	28.9 (21.2-39.4)

Gráfico 12. Supervivencia según sexo



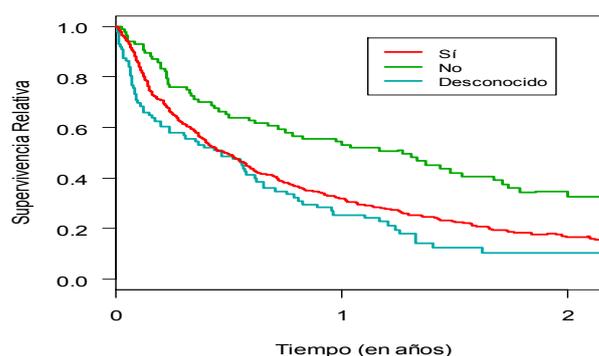
HABITO TABÁQUICO

La mediana de supervivencia es mayor de 12,5 meses para los pacientes no fumadores, con una supervivencia al año y 2 años del 52% y 34% (Tabla 27). Estas diferencias son estadísticamente significativas con un 50% más de riesgo de muerte en los fumadores, $p < 0.001$ (Tabla 23).

Tabla 27. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según hábito tabáquico (% e IC)

Hábito tabáquico	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
No Fumador	51.2 (41.5-63.3)	30.8 (21.8-43.6)	53.1 (43-65.6)	32.7 (23.2-46.1)
Fumador	31.2 (27.5-35.5)	16.0 (12.9-19.9)	32.0 (28.1-36.4)	16.8 (13.6-20.8)
Desconocido	25.0 (17.1-36.5)	10.2 (4.9-21.3)	25.5 (17.5-37.2)	10.5 (5.2-21.1)

Gráfico 13. Supervivencia según hábito tabáquico



ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA

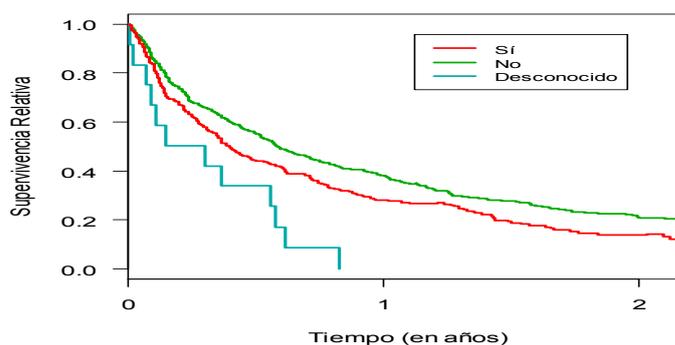
La mediana del tiempo de supervivencia para los pacientes con enfermedad pulmonar es menor que la de los pacientes sin enfermedad pulmonar previa (Tabla 28).

Estos resultados son estadísticamente significativos con un 50% más de riesgo para las pacientes con patología pulmonar previa (Tabla 23).

Tabla 28. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según enfermedad pulmonar (% e IC)

EP	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
No	37.2 (32.8-42.1)	19.9 (16.2-24.6)	38.1 (33.6-43.1)	20.9 (17-25.6)
Sí	27.2 (22.2-33.4)	13.3 (9.4-18.8)	28 (22.8-34.4)	14.0 (9.9-19.8)

Gráfico 14. Supervivencia según enfermedad pulmonar



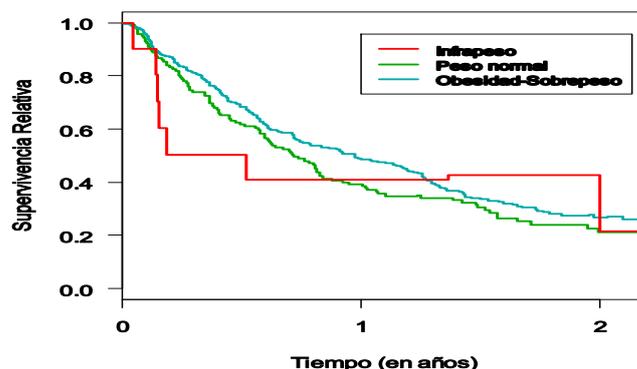
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

La mediana del tiempo de supervivencia fue mayor en los casos de sobrepeso-obesidad con un valor de 11 meses comparado con peso normal con una supervivencia de 8,6 meses. Se observó una menor supervivencia en los pacientes con infrapeso con un valor 2,2 meses. Estos porcentajes de supervivencia a 1 y 2 años pueden no ser valorables debido al poco número de pacientes en la categoría de infrapeso (10 casos), Tabla 29. El riesgo HR y p de significación se muestra en la Tabla 23, donde se observa que el riesgo es mayor para los casos en los que no hay sobrepeso.

Tabla 29. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según índice de masa corporal (% e IC)

IMC	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Peso normal	38.4 (31.1-47.4)	20.4 (14-29.7)	39.2 (31.9-48.4)	21.2 (14.7-30.5)
Infrapeso	40 (18.7-85.5)	20 (4.1-97.1)	41.0 (20.6-82.0)	21.4 (6.5-70.8)
Sobrep-obesidad	47.5 (41.7-54.2)	25.6 (20.4-32.2)	48.6 (42.7-55.4)	26.9 (21.4-33.7)

Gráfico 15. Supervivencia según índice de masa corporal



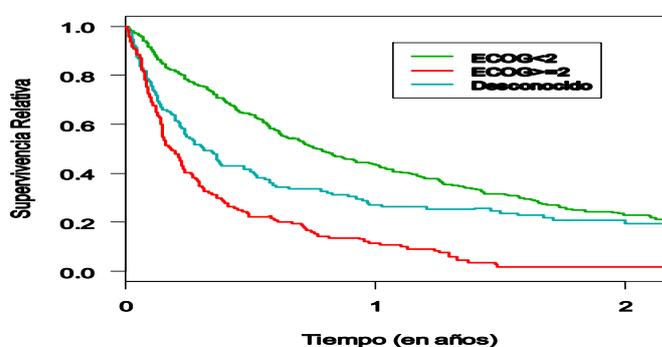
PERFORMANCE STATUS

La mediana de supervivencia para pacientes con ECOG PS <2 es de 9 meses frente a las 2 meses en pacientes con un ECOG PS \geq 2. La supervivencia a 1 y 2 años se muestra en la Tabla 30. Se observó un incremento más de riesgo del 150% en aquellos pacientes con peor PS, obteniéndose un valor estadísticamente significativo, $p < 0.001$, Tabla 23.

Tabla 30. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según PS ECOG (% e IC)

PS	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
ECOG < 2	42.7 (38.1-47.8)	22.1 (18.1-27.1)	43.5 (38.9-48.7)	23 (18.8-28.1)
ECOG \geq 2	10.6 (6.6-17.2)	1.5 (0.3-6.0)	11.5 (7.2-18.3)	1.8 (0.6-5.9)
Desconocido	26.5 (19.8-35.5)	18.6 (12.6-27.4)	27.0 (20.1-36.2)	19.5 (13.3-28.6)

Gráfico 16. Supervivencia según PS ECOG



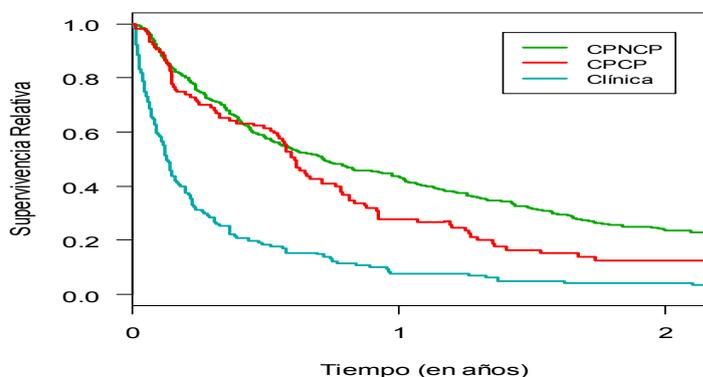
HISTOLOGÍA

Con respecto a la histología, si se consideran sólo 2 grandes grupos, CPCP y CPNCP, la supervivencia fue superior para estos últimos, una mediana del tiempo de supervivencia de 8,5 meses frente a una mediana de 7 meses; $p < 0,022$. En el caso de los pacientes sin verificación microscópica la supervivencia es menor, una mediana de 1,5 meses, con unas supervivencias a 1 y 2 años representadas en la Tabla 31. El riesgo es de casi el 50% más en el CPCP y de más del 150% para los casos no verificados comparados con los casos de CPNCP, $p < 0.001$, Tabla 23.

Tabla 31. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según histología (% e IC)

Histología	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
CPNCP	42.4 (38-47.4)	22.4 (18.5-27.2)	43.4 (38.9-48.5)	23.4 (19.3-28.4)
CPCP	27.5 (20-37.6)	12.2 (6.9-21.4)	27.8 (20.3-38.0)	12.4 (7.1-21.5)
No VM	6.9 (3.7-12.9)	3.6 (1.4-8.9)	7.6 (4.1-14.0)	4.1 (1.7-9.9)

Gráfico 17. Supervivencia a 1 y 2 años según histología



SUBTIPO HISTOLÓGICO

Las medianas del tiempo de supervivencia para cada uno de los subtipos histológicos se muestran en la Tabla 32, obteniéndose una mejor mediana en los casos de otras histologías no especificadas seguida del CCE con cifras similares a la de ADC.

Tabla 32. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) según subtipo histológico

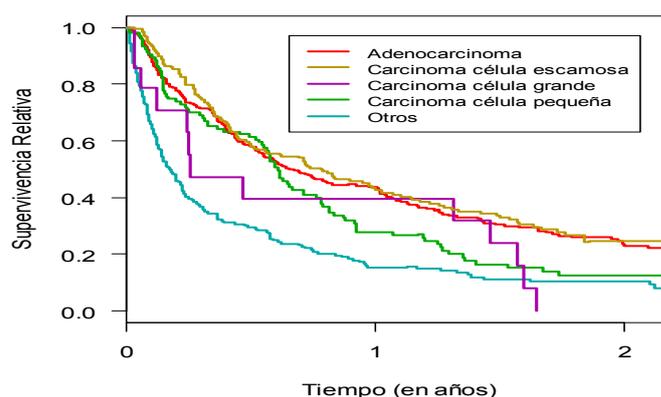
Subtipo histológico	Media	Mediana
Carcinoma célula pequeña	10,926	7,174
Adenocarcinoma	14,380	7,702
Carcinoma célula escamosa	14,850	8,893
Carcinoma célula grande	8,548	3,041
Otros	15,624	10,942
Global	13,982	7,769

La supervivencia a 1 y 2 años se muestra en la Tabla 33, siendo mayor en los casos de ADC y CCE seguido de CCG. Existe más riesgo en los casos de CCP en comparación con el subtipo ADC, Tabla 23.

Tabla 33. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según subtipo histológico (% e IC)

Subt. histológico	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
ADC	42.9 (36.8-50.0)	22.2 (17.0-29.1)	43.7 (37.5-50.9)	23.0 (17.7-30.0)
CCE	41.8 (35-49.9)	23.3 (17.2-31.7)	42.8 (35.9-51.5)	24.5 (18.1-33.1)
CCG	39.3 (20-77.4)	0 (0-0)	39.5 (21.0-74.2)	0 (0-0)
Otros	14.5 (10.1-20.8)	9.6 (5.9-15.5)	15.4 (10.8-22.0)	10.3 (6.4-16.7)
CCP	27.5 (20-37.6)	12.2 (6.9-21.4)	27.8 (20.3-38.0)	12.4 (7.1-21.5)

Gráfico 18. Supervivencia según subtipo histológico



ESTADIO

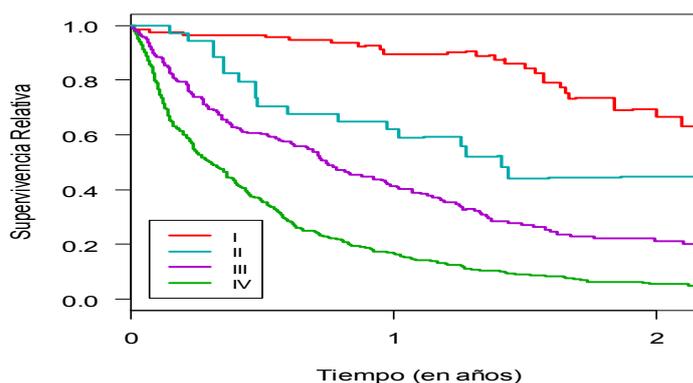
La mediana de supervivencia para cada estadio fue de 41 meses estadio I, 17 meses estadio II, 9 meses estadio III y 3,5 meses estadio IV. La SR a un año y a 2

años también disminuyó con la fase de avance del estadio (Tabla 34), con una significación estadística en todos los casos, $p < 0.01$ en estadio I, y $p < 0.001$ en el resto de los estadios, con un riesgo de 2,9 veces de muerte para los estadios II, de 5,41 veces para el estadio III y de 11,6 veces en el estadio IV comparado con el estadio I. Tabla 23.

Tabla 34. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según estadio (% e IC)

Estadio	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
I	87.5 (80.1 – 95.5)	62.5 (50.7 – 77.1)	89.7 (82.1 – 97.9)	66.5 (54.3 – 81.5)
II	60.6 (46.0 – 79.8)	42.6 (28.1 – 64.7)	62.0 (47.4 – 81.1)	44.1 (29.4 – 66.1)
III	40.3 (33.7 – 48.2)	20.3 (14.8 – 28.0)	41.4 (34.6 – 49.6)	21.1 (15.3 – 29.2)
IV	16.4 (13.1 – 20.6)	5.3 (3.4 – 8.3)	16.8 (13.4 – 21.0)	5.4 (3.5 – 8.4)

Gráfico 19. Supervivencia según estadio



CIRUGÍA

Los pacientes que reciben tratamientos tienen una mejor supervivencia. Así, para los casos que reciben cirugía, como cabe esperar la mediana del tiempo de supervivencia es mayor, con unas supervivencias al año y a los 2 años del 89,2% y 69% frente al grupo no quirúrgico con cifras del 23,8 y 9,2%, Tabla 35 y Tabla 36. Existe 8,68 veces más riesgo de muerte en aquellos casos no operados tal y como se muestra en la Tabla 23.

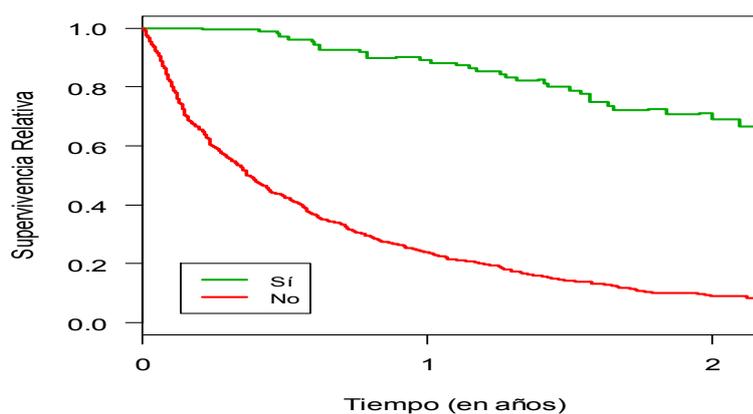
Tabla 35. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) según cirugía

Cirugía	Media				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	8,622	,446	7,749	9,495	4,397	,330	3,751	5,043
Si	30,232	1,307	27,671	32,794				
Global	11,949	,529	10,912	12,987	6,050	,462	5,145	6,954

Tabla 36. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según cirugía (% e IC)

Cirugía	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Si	87,3 (81.1-94.0)	65.8 (56.2-77.1)	89.2 (82.9 – 96.0)	69.0 (59.1 – 80.6)
No	23.2 (20.0-26.9)	8.8 (6.6-11.7)	23.8 (20.5 – 27.6)	9.2 (6.9 – 12.2)

Gráfico 20. Supervivencia según cirugía



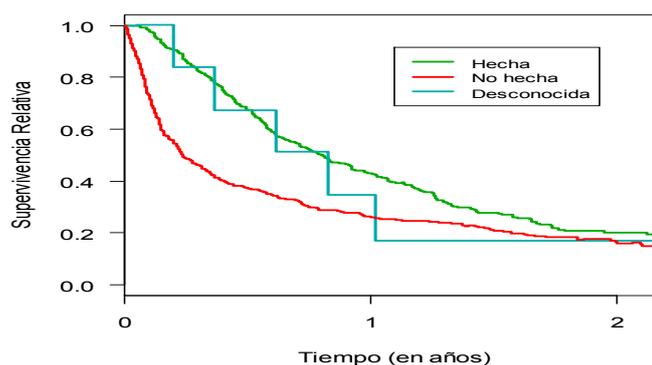
QUIMIOTERAPIA

La mediana de supervivencia en los casos sometidos o no a QT con cifras de 9,5 frente a 3 meses con una supervivencias a 1 y 2 años representadas en la Tabla 37. Existe 1,6 veces más de riesgo de muerte en el grupo que no realizó tratamiento con QT, como se muestra en la Tabla 23.

Tabla 37. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según Quimioterapia (% e IC)

QT	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Si	42.4 (37.2-48.4)	19.6 (15.3-25.2)	43.1 (37.8 – 49.1)	20.1 (15.7 – 25.9)
No	25.2 (21.2-30.0)	15.1 (11.6-19.6)	26.2 (21.9 – 31.2)	16.1 (12.4 – 20.9)
Desconocido	33.3 (10.8-100)	16.7 (2.8-99.7)	34.6 (13.2 – 90.5)	17.1 (4.2 – 68.7)

Gráfico 21. Supervivencia según Quimioterapia



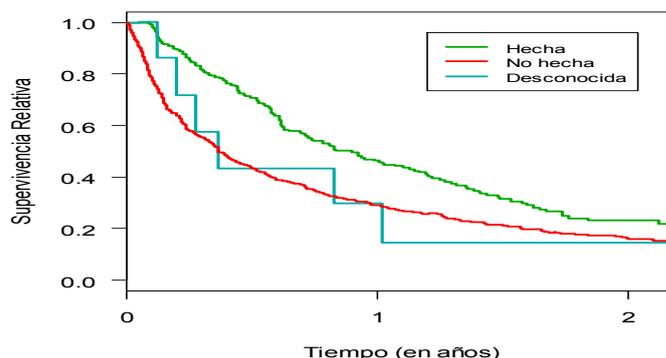
Al analizar la utilización de la QT por estadios, se observa que las medianas de supervivencia son superiores en los pacientes que reciben QT en los estadios II, III y IV, con unos valores de 23, 18 y 11 meses para cada estadio frente a 17, 7 y 7 meses.

RADIOTERAPIA

La mediana del tiempo de supervivencia fue mayor en el grupo que recibió tratamiento 10 meses frente a 4,3 meses, existiendo 1,5 veces más de riesgo de muerte en el grupo que no recibió este tratamiento, como se muestra en la Tabla 23. La supervivencia a 1 y 2 años se muestra en la Tabla 38.

Tabla 38. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según Radioterapia (% e IC)

RT	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Si	45.7 (39.1-53.5)	22.5 (16.7-30.4)	46.4 (39.7 – 54.3)	23.1 (17.2 – 31.0)
No	28.1 (24.4-32.4)	15.1 (12.0-19.0)	29.0 (25.2 – 33.4)	16.0 (12.8 – 20.1)
Desconocido	28.6 (8.9-92.2)	14.3 (2.3-87.7)	29.7 (10.9 – 81.0)	14.7 (3.5 – 60.8)

Gráfico 22. Supervivencia según Radioterapia

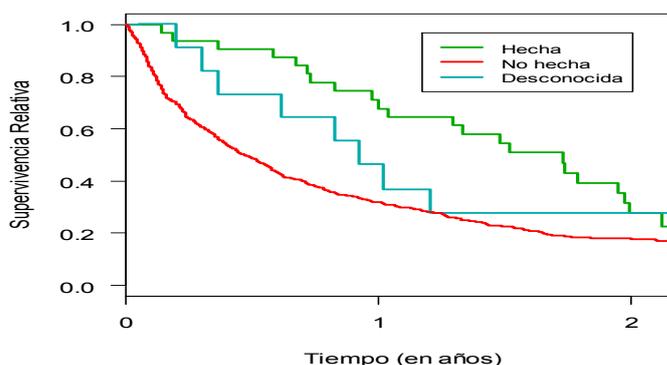
Al comparar las medianas de supervivencia por estadios, es de destacar los estadios III y IV, con una mediana de supervivencia en los que reciben RT en estadio III de 20,1 meses frente a los que no la reciben de 9 meses. Para el estadio IV los resultados son de 9,5 meses frente a casi 6 meses.

TERAPIA DIRIGIDA

La mediana de supervivencia fue mayor en el grupo que recibió tratamiento 18,3 meses frente a 5,4 meses, existiendo 2,2 veces más de riesgo de muerte en el grupo que no recibió este tratamiento, como se muestra en la Tabla 23. Los porcentajes de supervivencia a 1 y 2 años se presentan en la Tabla 39.

Tabla 39. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según terapia dirigida (% e IC)

Tto diana	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Si	66.7 (51.8-85.9)	26.7 (14.3-49.7)	67.8 (52.8 – 87.0)	27.7 (15.3 – 50.1)
No	31.1 (27.7-34.9)	16.9 (14-20.3)	31.9 (28.4 – 35.9)	17.8 (14.7 – 21.4)
Desconocido	45.5 (23.8-86.8)	27.3 (10.4-71.6)	46.5 (25.4 – 85.0)	27.7 (11.5 – 66.7)

Gráfico 23. Supervivencia según terapia dirigida

EDAD Y ESTADIO

La mediana del tiempo de supervivencia es mayor en los estadios I en cualquiera de los subgrupos de edad y la mediana es menor comparando los mismos estadios en los distintos subgrupos a partir de la edad de 65 años. El subgrupo de edad de 15-44 años no está presente pues los casos disponibles para el análisis es muy bajo (16 casos), Tabla 40. En la Tabla 41 se muestra la supervivencia a 1 y 2 años desde el diagnóstico. También se observó un aumento de riesgo a medida que avanza el estadio para todos los subgrupos de edad. La HR y sus p de significación quedan representados en la Tabla 23.

Tabla 40. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) por grupos de edad y estadio

Edad		Media				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
45-54	I	36,608	2,797	31,126	42,091				
	II	21,705	5,533	10,861	32,549				
	III	15,676	2,858	10,075	21,277	15,074	3,471	8,271	21,878
	IV	11,384	1,884	7,692	15,077	6,942	1,868	3,281	10,604
	Global	15,959	1,769	12,492	19,427	8,893	1,860	5,246	12,539
55-64	I	28,518	1,580	25,422	31,614				
	II	27,083	6,177	14,976	39,189				
	III	19,662	2,567	14,631	24,694	14,380	5,649	3,308	25,452
	IV	8,168	1,004	6,200	10,137	4,992	,418	4,172	5,812
	Global	15,156	1,273	12,659	17,652	8,661	1,275	6,162	11,160
65-74	I	29,796	2,819	24,271	35,321				
	II	16,624	3,504	9,757	23,491	15,107	5,704	3,927	26,288
	III	16,094	2,118	11,942	20,245	12,893	3,921	5,208	20,577
	IV	6,646	,660	5,353	7,940	4,397	,721	2,984	5,809
	Global	12,186	,932	10,360	14,012	6,545	,670	5,232	7,859
≥75	I	28,268	3,282	21,835	34,700	40,727	0,000		
	II	16,496	3,800	9,049	23,943	17,322	10,258	0,000	37,428
	III	8,053	,917	6,256	9,850	4,397	,786	2,855	5,938
	IV	3,623	,435	2,770	4,476	1,653	,155	1,349	1,957
	Global	8,040	,717	6,634	9,446	3,240	,407	2,442	4,037

Tabla 41. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según subgrupos de edad y estadio (% e IC)

Edad 15-44	n	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Estadio I	2	–	–	–	–
Estadio II	2	100 (100-100)	50.0 (12.5-100)	100 (100 – 100)	50.1 (18.8 – 100)
Estadio III	0	–	–	–	–
Estadio IV	12	16.7 (4.7-59.1)	8.3 (1.3-54.4)	16.7 (5.8 – 48.1)	8.3 (2.0 – 35.3)
Edad 45-54					
Estadio I	6	100 (100-100)	66.7 (30.0-100)	100 (100 – 100)	67.0 (34.9 – 100)
Estadio II	7	57.1 (30.1-100)	57.1 (30.1-100)	57.3 (32.0 – 100)	57.3 (32.0 – 100)
Estadio III	18	55.6 (36.8-84.0)	25.0 (10-62.6)	55.8 (37.5 – 83.0)	25.2 (11.0 – 57.7)
Estadio IV	49	27.1 (17.0-43.1)	13.8 (6.7-28.4)	27.7 (17.7 – 43.5)	14.1 (7.2 – 27.8)
Edad 55-64					
Estadio I	18	100 (100-100)	63.1 (41.2-96.8)	100 (100 – 100)	63.9 (42.8 – 95.4)
Estadio II	4	75.0 (42.6-100)	75.0 (42.6-100)	75.4 (46.2 – 100)	75.4 (46.2 – 100)
Estadio III	37	56.1 (42.0-74.8)	34.1 (19.5-59.8)	56.5 (42.6 – 74.9)	34.7 (20.4 – 59.0)
Estadio IV	83	21.7 (14.4-32.6)	8.6 (4.1-17.9)	21.8 (14.6 – 32.6)	8.7 (4.3 – 17.6)
Edad 65-74					
Estadio I	24	83.3 (69.7-99.7)	56.9 (38.6-84.0)	84.8 (71.2 – 100)	59.1 (40.7 – 85.9)
Estadio II	13	53.8 (32.6-89.1)	26.9 (10.5-69.3)	55.3 (34.5 – 88.6)	28.2 (12.1 – 65.7)
Estadio III	41	50.7 (37.4-68.8)	35.5 (23.4-53.9)	51.6 (38.3 – 69.5)	36.5 (24.2 – 54.9)
Estadio IV	120	18.5 (12.7-27.0)	3.4 (1.2-9.3)	18.8 (13.0 – 27.3)	3.4 (1.3 – 8.9)
Edad ≥ 75					
Estadio I	22	76.8 (60.8-96.9)	65.8 (48.0-90.3)	81.7 (65.1 – 100)	73.7 (54.4 – 99.9)
Estadio II	7	57.1 (30.1-100)	38.1 (13.7-100)	60.2 (33.8 – 100)	41.9 (17.6 – 99.8)
Estadio III	83	24.8 (17.0-36.2)	5.9 (2.4-14.9)	26.4 (18.1 – 38.5)	6.6 (2.8 – 15.6)
Estadio IV	123	6.6 (3.4-13.0)	1.2 (0.2-7.7)	7.0 (3.6 – 13.4)	1.3 (3.0 – 5.9)

SEXO Y ESTADIO

La mediana del tiempo de supervivencia y la supervivencia a 1 y 2 años va disminuyendo a medida que se avanza en el estadio de la enfermedad en ambos sexos, Tabla 42 y Tabla 43. Se concluye que existe un aumento de riesgo que va aumentando a medida que se sube de estadio en relación con el estadio I, existiendo en todos los casos una asociación significativa y a su vez, un aumento de riesgo de los hombres con respecto a las mujeres. El exceso de riesgo (HR) y sus p de significación quedan reflejados en la Tabla 23.

Tabla 42. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) según sexo y estadio

Sexo	Estadio	Media				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
HOMBRE	I	28,653	1,752	25,22	32,087
	II	19,698	2,545	14,71	24,687	15,339	3,44	8,596	22,082
	III	12,842	1,04	10,802	14,881	8,661	0,976	6,748	10,574
	IV	5,723	0,398	4,942	6,504	3,14	0,347	2,461	3,82
	Global	10,874	0,546	9,803	11,945	5,355	0,434	4,504	6,207
MUJER	I	36,894	2,294	32,397	41,391	40,727	0	.	.
	II	26,083	9,096	8,254	43,911
	III	15,02	2,595	9,933	20,107	9,818	5,436	0	20,472
	IV	11,635	1,613	8,474	14,796	6,843	1,337	4,223	9,463
	Global	16,728	1,525	13,74	19,716	9,488	2,085	5,4	13,575

Tabla 43. Supervivencia a 1 y 2 años según sexo y estadio (% e IC)

Hombre	n	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Estadio I	57	84.1 (75.1-94.2)	55.9 (42.4-73.7)	86.5 (77.3 – 96.8)	59.6 (45.6 – 77.8)
Estadio II	30	60.0 (44.8-80.4)	39.7 (24.8-63.6)	61.5 (46.3 – 81.8)	31.1 (15.6 – 62.2)
Estadio III	152	38.9 (31.8-47.6)	20.4 (14.5-28.8)	39.9 (32.6 – 48.9)	21.3 (15.1 – 30.0)
Estadio IV	322	13.2 (9.9-17.4)	2.9 (1.5-5.7)	13.5 (10.2 – 17.8)	3.1 (1.6 – 5.9)
Mujer					
Estadio I	15	100 (100-100)	82.5 (62.8-100)	100 (100 – 100)	86.6 (67.6 – 100)
Estadio II	3	66.7 (30.0-100)	66.7 (30.0-100)	66.8 (34.6 – 100)	66.8 (34.6 – 100)
Estadio III	27	48.1 (32.6-71.2)	18.6 (7.3-47.0)	49.3 (33.7 – 72.1)	18.8 (7.9 – 44.6)
Estadio IV	65	32.8 (23.1-46.4)	17.2 (9.9-30.2)	33.0 (23.4 – 46.6)	17.4 (10.1 – 29.9)

EDAD Y SEXO

La mediana del tiempo de supervivencia y la supervivencia por sexo para los distintos grupos de edad a 1 y 2 años queda representada en las Tablas 44 y 45. La supervivencia disminuye en las edades más avanzadas, menor para el grupo de edad ≥ 75 años y menor en los hombres que en las mujeres para los distintos grupos de edad. El número de pacientes incluidos en el grupo de edad de 15-44 fue muy bajo para ambos sexos (10 casos hombres y 6 en mujeres). Se observa que existe un aumento de riesgo de los hombres frente a las mujeres en todos los grupos de edad excepto en el grupo de 55-64 años, pero sin ser en este caso significativo. El exceso de riesgo (HR) y sus p de significación quedan reflejados en la Tabla 23.

Tabla 44. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) según edad y sexo

SEXO	Edad	Media	Mediana
HOMBRE	15-44	7,762	4,43
	45-54	11,247	6,942
	54-65	15,035	8,959
	65-74	11,61	6,248
	≥ 75	7,637	3,405
	Global	10,985	5,421
MUJER	15-44	20,063	8,826
	45-54	20,716	19,835
	54-65	15,294	9,124
	65-74	18,846	17,851
	≥ 75	9,536	2,744
	Global	16,478	9,488

Tabla 45. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según sexo y subgrupos de edad (% e IC)

Hombre	n	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
15-44	10	30.0 (11.6-77.3)	10.0 (1.6-64.2)	30.0 (12.8 – 70.4)	10.0 (2.3 – 42.8)
45-54	46	30.4 (19.7-47.1)	14.7 (6.0-36.0)	31.2 (20.4 – 47.8)	15.2 (6.8 – 34.2)
55-64	118	45.6 (37.4-55.6)	22.6 (15.2-33.6)	44.2 (36.1 – 54.1)	23.0 (15.6 – 33.8)
65-74	187	33.2 (27.0-40.7)	16.6 (11.8-23.4)	33.9 (27.6 – 41.5)	17.3 (12.4 – 24.4)
≥75	211	19.9 (15.1-26.2)	9,6 (6.2-14.8)	21.1 (16.0 – 27.7)	10.7 (6.9 – 16.4)
Mujer					
15-44	6	50.0 (22.5-100)	50.0 (22.5-100)	50.0 (24.6 – 100)	50.0 (24.6 – 100)
45-54	34	57.6 (43.0-77.2)	33.6 (20.2-55.7)	57.7 (43.3 – 76.9)	33.7 (20.7 – 54.9)
55-64	27	40.7 (25.9-64.2)	28.5 (15.5-52.5)	40.9 (26.3 – 63.5)	28.7 (16.0 – 51.5)
65-74	15	66.7 (46.6-95.3)	37.5 (19-73.8)	71.8 (52.3 – 98.7)	40.8 (21.9 – 75.8)
≥75	31	29.0 (16.7-50.3)	13.1 (4.9-35.1)	30.0 (17.7 – 51.0)	14.5 (5.9 – 35.7)

ESTADIO E HISTOLOGÍA

En el caso de CPCP, no se ha podido calcular ningún estadístico porque se han censurado todos los casos. En la Tabla 46 se muestra la mediana de supervivencia para cada estadio en los CPNCP. En la Tabla 47 se muestran las supervivencias a 1 y 2 años para ambas histologías, en el que se observa que la supervivencia disminuye a medida que se avanza en el estadio para ambas histologías siendo menores en CPCP. El riesgo y sus p de significación se muestran en la Tabla 23.

Tabla 46. Media y mediana de supervivencia (meses) según histología y estadio

HISTOLOGIA		Media				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CPNCP	I	32,669	1,408	29,910	35,429				
	II	20,196	2,628	15,044	25,347	17,025	1,917	13,268	20,782
	III	15,556	1,277	13,052	18,060	12,198	2,112	8,058	16,339
	IV	7,981	,616	6,774	9,189	4,760	,343	4,088	5,433
	Global	14,690	,725	13,269	16,110	8,397	,824	6,782	10,011

Tabla 47. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según histología y estadio (% e IC)

CPNCP	n	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
I	62	95.1 (89.9-100)	66.6 (53.9-82.2)	97.1 (91.7 – 100)	70.1 (57.1 – 86.0)
II	27	63 (47.1-84.1)	40.1 (24.4-66.0)	64.6 (48.8 – 85.6)	41.9 (26.0 – 67.4)
III	107	50.9 (42.2-61.4)	28.4 (20.3-39.8)	52.2 (43.3 – 62.9)	29.6 (21.2 – 41.3)
IV	229	21.3 (16.6-27.4)	6.4 (3.8-10.9)	21.6 (16.8 – 27.7)	6.5 (3.8 – 10.9)
CPCP					
I	2	50 (12.5 -100)	50 (12.5-100)	50.5 (18.8 – 100)	50.5 (18.8 – 100)
II	3	–	–	–	–
III	33	33.3 (20.6-54.0)	13.5 (5.5-33.0)	33. (21.2 – 53.7)	13.6 (5.9 – 31.6)
IV	63	19.1 (11.4-31.7)	5.8 (2.0-16.9)	19.4 (11.8 – 32.0)	6.0 (2.3 – 16.1)

SUBTIPO HISTOLÓGICO Y SEXO

La mediana de supervivencia es mayor en las mujeres para cualquier subtipo histológico, al igual que la supervivencia a 1 y 2 años, exceptuando la supervivencia a 2 años en los casos de CCE, Tabla 48 y 49. El número de casos en cada subgrupo no ha sido equitativo, por lo que los resultados pueden ser del todo valorables.

Tabla 48. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) según subtipo histológico y sexo

Subtipo		Media				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CCP	HOMBRE	10,631	1,293	8,096	13,167	6,942	,543	5,879	8,006
	MUJER	12,288	2,201	7,973	16,603	9,488	1,144	7,245	11,730
	Global	10,926	1,173	8,628	13,224	7,174	,417	6,356	7,992
ADC	HOMBRE	11,803	,959	9,924	13,682	6,744	,793	5,190	8,298
	MUJER	19,267	2,093	15,164	23,370	17,157	5,191	6,983	27,331
	Global	14,380	,994	12,432	16,328	7,702	1,047	5,651	9,754
CCE	HOMBRE	14,743	1,105	12,578	16,907	8,661	1,380	5,956	11,367
	MUJER	15,843	4,525	6,974	24,711	12,066	2,431	7,301	16,831
	Global	14,850	1,081	12,732	16,968	8,893	1,466	6,020	11,765
CCG	HOMBRE	7,602	2,287	3,120	12,084	3,041	,083	2,879	3,204
	MUJER	19,835	0,000	19,835	19,835	19,835			
	Global	8,548	2,303	4,034	13,062	3,041	2,329	0,000	7,605
Otros	HOMBRE	11,882	2,390	7,198	16,567	7,107	4,234	0,000	15,406
	MUJER	29,779	6,659	16,728	42,830				
	Global	15,624	2,780	10,176	21,072	10,942	2,786	5,482	16,402

Tabla 49. Supervivencia Global y Relativa 1 y 2 años según subtipo histológico y sexo (% e IC)

Mujer	n	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
ADC	156	54.0 (43.0-67.8)	37.1 (26.3-52.1)	54.3 (43.3 – 68.0)	37.5 (26.8 – 52.4)
CCE	165	50.0 (25.0-100)	18.8 (3.6-97.6)	50.2 (26.7 – 94.4)	18.9 (5.3 – 66.8)
CCG	13	100 (100-100)	0 (0-0)	100 (100 – 100)	0.3 (0 – 2.1)
Otros	88	26.9 (14.3-50.7)	23.1 (11.4-46.6)	29.1 (16.0 – 52.9)	25.5 (12.8 – 50.9)
CCP	150	42.9 (23.4-78.5)	7.1 (1.1-47.2)	43.2 (24.4 – 76.3)	7.2 (1.6 – 32.1)
Hombre					
ADC	65	38.4 (31.4-46.9)	16.1 (10.9-23.8)	39.4 (32.3 – 48.0)	17.0 (11.6 – 25.0)
CCE	9	41.4 (34.5-49.7)	23.5 (17.2-32.2)	42.5 (35.4 – 50.9)	24.7 (18.2 – 33.7)
CCG	1	34.2 (15.5-75.2)	0 (0-0)	34.4 (16.7 – 71.0)	0 (0 – 0)
Otros	14	12.3 (8.0-18.9)	7.1 (3.8-13.3)	12.9 (8.4 – 19.8)	7.6 (4.1 – 14.1)
CCP	26	25.0 (17.4-35.9)	13.6 (7.7-24.1)	25.4 (17.7 – 36.2)	13.9 (7.9 – 24.2)

4.4 ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD EN LA ADECUACIÓN DE LA ATENCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN A LAS RECOMENDACIONES DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PULMÓN Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA

4.4.1 EVALUAR LA ADECUACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PULMÓN

ADHERENCIA A CADA UNO DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DEL PAI

Los datos de adherencia para cada uno de los puntos críticos del PAI se calcularon teniendo en cuenta la exclusión de los casos perdidos.

Tabla 50. Adherencia a los puntos críticos del PAI

PUNTOS CRÍTICOS	SI	NO
	n y %	n y %
1. Se realizará PET-TC a todas las personas con CPNCP potencialmente aptas para tratamiento con intención curativa.	156/197 79,2%	41/197 20,8%
2. Todas las personas que han alcanzado un diagnóstico de certeza de cáncer de pulmón deben beneficiarse de la consideración por un comité multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados.	490/680 72%	190/680 28%
3. En pacientes con CPNCP en estadio I y II, se recomienda la cirugía radical si no hay contraindicación.	76/76 100%	0 0%
En los casos con CPNCP estadio II (N1) y buen estado general, tras la cirugía se realizará quimioterapia adyuvante basada en platino.	10/14 71,4%	4/14 28,6%
4. La técnica de resección pulmonar de elección, siempre que sea factible, será la lobectomía.	73/104 79,6%	31/104 29,8%

<p>5. En pacientes con CPNCP en estadio I y II con buen estado general (PS 0-1) que no sean candidatos/as para la cirugía (médicamente inoperables) o que la rechacen, se recomienda tratamiento con radioterapia radical con intención curativa.</p>	<p>5/7 71,4% Inoperables</p> <p>2/2 100% Rechazo</p>	<p>2/7 28,6%</p> <p>0 0%</p>
<p>6. En pacientes con CPNCP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, se propondrá quimioterapia neoadyuvante, evaluación posterior y cirugía radical si el tumor es resecable.</p> <p>En otros casos de CPNCP en estadio IIIA que se hayan sometido a cirugía completa y tengan buen estado general (PS 0-1), se recomienda quimioterapia adyuvante basada en platino.</p>	<p>7/8 87,5%</p> <p>3/13 23,1%</p>	<p>1/8 12,5%</p> <p>10/13 76,9%</p>
<p>7. En pacientes con CPNCP en estadio IV con buen estado general (PS 0-1), se recomienda como tratamiento de primera línea 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación.</p> <p>En el subgrupo de pacientes con mutación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) conocida, se recomienda la administración de una primera línea con un inhibidor de la tirosina-quinasa del EGFR.</p>	<p>133/181 73,5%</p> <p>17/39 43,6%</p>	<p>48/181 26,5%</p> <p>22/39 56,4%</p>
<p>8. En pacientes con CPCP con enfermedad limitada (T1-4 N0-3 M0) y buen estado general (PS 0-1), se recomienda tratamiento con quimioterapia (esquemas basados en platino) y radioterapia concomitantes, siempre que la enfermedad pueda ser incluida en un volumen</p>	<p>16/23 69,6%</p>	<p>7/23 30,4%</p>

adecuado de radioterapia.		
9. En pacientes con CPCP con enfermedad extendida y buen estado general (PS 0-1), se recomienda el tratamiento con 4 ó 6 ciclos de quimioterapia, con cisplatino o carboplatino y etopósido o irinotecan.	47/57 82,5%	10/57 17,5%
10. Se debe realizar tratamiento con radioterapia holocraneal profiláctica en pacientes con CPCP (enfermedad limitada o extendida) y PS 0-2, que tengan una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial.	24/71 33,8%	47/71 66,2%

ADHERENCIA A LA TOTALIDAD DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DEL PAI

Considerando globalmente los 10 puntos críticos del PAI, el 41,8% de los pacientes se adecuaron a las indicaciones, mientras que en el 58,6% de los pacientes no se cumplieron todos los puntos críticos. De ese 58,6%, en el 16,3% no se produjo la adherencia a las indicaciones por mal PS o edad avanzada, el 8,8% por ocurrir éxitos antes del inicio de los métodos diagnósticos o de los tratamientos y en el 2,8% por rechazo del paciente a seguir las indicaciones. De tal manera, que cuando se excluyó estos casos la adecuación al PAI se produjo en el 57,4% y la no adecuación en el 42,6% de los casos.

ADHERENCIA A LA TOTALIDAD DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DEL PAI POR ESTADIO

La adherencia a los puntos críticos del PAI, una vez se excluyeron las causas no evitables, se produjo más frecuentemente en los estadios iniciales de la enfermedad, adecuándose en menor medida en los estadios localmente avanzados (IIIA 48,9% y IIIB 48,1%) y avanzados (42,9%), Tabla 51.

Tabla 51. Adherencia a la totalidad de los puntos críticos del PAI para cada estadio de la enfermedad

PUNTOS CRÍTICOS * ESTADIO (Recuento y %)								
		Estadio					Total	
		0	I	II	IIIA	IIIB		IV
PAI	Si	1	41	18	23	40	152	275
		100,0%	62,1%	66,7%	51,1%	51,9%	57,1%	57,1%
	no	0	25	9	22	37	114	207
		0,0%	37,9%	33,3%	48,9%	48,1%	42,9%	42,9%
Total		1	66	27	45	77	266	482
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

ADHERENCIA A LA TOTALIDAD DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DEL PAI POR SEXO

Existió una mayor adherencia a los puntos críticos del PAI en las mujeres (68,3%) que en los hombres (44,8%) con una significación estadística, $p < 0,037$. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 18,5 meses en las mujeres (supervivencia a 1 y 2 años del 66,1% y 42,5%) frente a 11,1 meses en los hombres (supervivencia a 1 y 2 años del 46,4% y 25,8%) en los casos en los que hubo adecuación. Cuando no hubo adecuación la mediana del tiempo de supervivencia fue de 8,1 meses en mujeres (supervivencia a 1 y 2 años del 46,2% y 30,8%) frente a 5,5 en hombres (supervivencia a 1 y 2 años del 31,6% y 17,4%).

ADHERENCIA A PAI MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Por otro lado, quisimos ver el grado de adecuación al PAI sólo de los métodos diagnósticos, variable denominada PAI métodos diagnósticos (ver material y métodos, apartado *lista de variables: variables de adhesión al PAI*). Los resultados obtenidos mostraron que en el 57,4% de los casos se cumplieron las indicaciones. Al igual que en el caso anterior, de ese 43% que no se adhirieron a las recomendaciones, en un 19,4% se debieron a situaciones no evitables (11,7% mayor edad o mal PS, 6,2% éxitus y 1,5% rechazo del paciente a realizar los métodos diagnósticos apropiados). Finalmente, tras la exclusión de dichas causas el grado de adherencia se situó en el 70,7%.

ADHERENCIA A PAI MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SIN EGFR

Uno de los puntos incluidos en el análisis de los métodos diagnósticos, fue la realización de la determinación de la mutación del EGFR en pacientes con CPNCP en estadio IV de la enfermedad. Se quiso ver el grado de adherencia que alcanzaba la adhesión de los métodos diagnósticos cuando está indicación era excluida. Esta nueva variable a la que hemos denominado PAI métodos diagnósticos sin EGFR (ver material y métodos, apartado *lista de variables: variables de adhesión al PAI*), demostró un porcentaje de adherencia de un 75,7%. Se excluyeron del 24,3% del porcentaje de no adherencia las causas no evitables (11,4% mayor edad o mal PS, 5,8% éxitus y 1,5% rechazo del paciente), obteniéndose una adherencia al PAI del 93,1%.

De tal forma, que se observó que en un 22,4% de la no adherencia a las guías era debida a la determinación de la mutación del EGFR. Cuando se excluyó la determinación de EGFR, como uno de los puntos seleccionados, la adherencia aumentó de un 57,4% a un 67,8%.

ADHERENCIA A PAI TRATAMIENTOS

De la misma manera que se estudió la adherencia de los métodos diagnósticos, se estudió la adecuación de los tratamientos, variable denominada PAI tratamientos (ver material y métodos, apartado *lista de variables: variables de adhesión al PAI*). El grado de adecuación obtenido fue del 46% mientras que en el 54% de los casos no se siguieron las recomendaciones. Del porcentaje de no adecuación, en un 28% fueron por causas no evitables (16,4% mayor edad o mal PS, 8,8% éxitus antes de poder iniciar los tratamientos, y 2,8% rechazo del paciente a recibir cualquier que no fuese sintomático). Se obtuvo un 63,8% de adecuación a las recomendaciones publicadas cuando estas causas no evitables fueron excluidas.

ADHERENCIA A PAI TOTAL

Se analizó la adherencia al conjunto de los métodos diagnósticos, modelos de tratamientos y puntos críticos a lo publicado en el PAI, variable que hemos denominado PAI total (ver material y métodos, apartado *lista de variables: variables de adhesión al PAI*). Se obtuvo que el 35% de los pacientes se adhirieron adecuadamente a las recomendaciones. Cuando se estudió el 65% restante de no

adherencia, se observó que en un 28% de los casos, la causa de la no adecuación era debida a causas que hemos denominado no evitables (16,4% mal PS o edad avanzada, 8,8 éxitus y 2,8% rechazo del paciente). De tal forma que cuando se excluyeron dichas causas el porcentaje de adherencia aumentó a un 48,7%.

ADHERENCIA A PAI COMPLETO

Posteriormente se estudió el grado de adherencia cuando a la variable PAI total se le incluía la variable demora. Cuando se incorporaron los tiempos desde el diagnóstico hasta el inicio de los tratamientos, (radical < 30 días o paliativo <7 días), variable que habíamos denominado PAI completo (ver material y métodos, apartado *lista de variables: variables de adhesión al PAI*), el porcentaje de adherencia disminuyó hasta un 26,3%.

4.4.2 COMPARAR LA TASA Y LA MEDIANA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LA ADECUACIÓN AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PULMÓN

A continuación, se estudió las modificaciones en los resultados en supervivencia, tanto la SG como la SR (prestando especial atención a la relativa, que es a la que nos referimos en todo momento) en función o no de la correcta adecuación al PAI. Todas las supervivencias fueron calculadas excluyendo los casos en los que la no adecuación de los procedimientos al PAI había sido debida a causas no evitables (ver material y métodos, apartado *lista de variables: variables de adhesión al PAI*). La Tabla 52 ofrece un resumen de los factores de riesgo y sus p de significación estadística.

Tabla 52. Hazard Ratio (HR) y significación (p) de los factores pronósticos de adherencia al PAI

VARIABLES		P	HR
PAI PUNTOS CRÍTICOS Y ESTADIO	Si	-	1 (ref)
	No	0,001	1,848
	I	-	1 (ref)
	II	0,03	2,300
	III	0,001	4,405
	IV	0,001	10,185
PAI TOTAL	Si	-	1(ref)

	No	0,013	1,307
PAI COMPLETO (Tiempos)	Si	-	1(ref)
	No	0,001	1,943

ADHERENCIA A LA TOTALIDAD DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DEL PAI

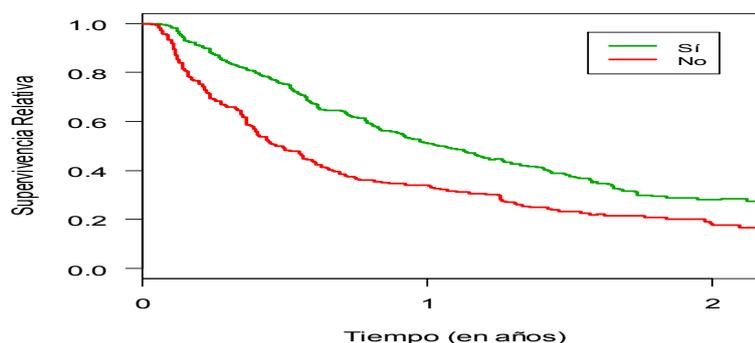
Considerando globalmente los 10 puntos críticos del PAI, la mediana de supervivencia de los pacientes que se adecuaron a las indicaciones fue de 12,1 meses, mientras que en los pacientes que no cumplieron todos los puntos críticos la mediana fue de 5,62 meses. La supervivencia al año y 2 años también fue mayor para el primer subgrupo, con unas cifras del 51% y 28%, Tabla 53. El estadístico Log-Rank muestra si las diferencias encontradas en la supervivencia son estadísticamente significativas. Como se observa en la Tabla 52, p toma un valor de 0,001, existiendo casi dos veces más de riesgo de muerte para el grupo con menos adherencia.

Cuando se excluyó la determinación de EGFR como uno de los 10 puntos críticos seleccionados, la mediana de supervivencia de los pacientes que se adecuaron a las recomendaciones fue de 11,1 meses frente a 4,9 meses en los casos que no se adherieron con una supervivencia a 1 y 2 años mostradas en la Tabla 53. En este caso, existió también una asociación estadísticamente significativa, $p < 0,001$, y 1,63 de exceso de riesgo, Tabla 52.

Tabla 53. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según la adherencia a los 10 puntos críticos del PAI (% e IC)

PAI	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Si	50.0 (44.4-56.2)	27.2 (22.0-33.6)	51.0 (45.3 – 57.3)	28.2 (22.9 – 34.9)
No	33,5% (27.6-40.6)	19,2% (12.1-23.4)	34.1 (28.2 – 41.3)	17.5 (12.7 – 24.3)
PAI SIN EGFR				
Si	47.7 (42.6-53.4)	26.1 (21.4-31.8)	48.7 (43.4 – 54.5)	27.2 (22.3 – 33.1)
No	33.5 (26.9-41.9)	15.8 (10.5-23.9)	34.1 (27.4 – 42.5)	16.5 (11.0 – 24.6)

Gráfico 24. Supervivencia a 1 y 2 años según la adherencia a los 10 puntos críticos del PAI



ADHERENCIA A LOS PUNTOS CRÍTICOS DEL PAI POR ESTADIO

La mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes que se adecuaron al PAI fue mayor que los que no se adecuan y fue así en cada uno de los estadios, disminuyendo a medida que se avanzó en el estadio de la enfermedad, Tabla 54.

Tabla 54. Medias y medianas del tiempo de supervivencia (meses) según la adherencia a los 10 puntos críticos del PAI para cada estadio

Medias y medianas del tiempo de supervivencia									
PAI	Estadio	Media				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Si	I	34,263	1,659	31,011	37,514
	II	24,594	3,119	18,481	30,708	27,008	.	.	.
	III	20,211	1,964	16,361	24,062	15,669	2,668	10,441	20,898
	IV	10,924	0,826	9,305	12,543	7,339	0,688	5,991	8,687
	Global	17,636	0,915	15,843	19,43	11,901	1,148	9,651	14,15
No	I	27,504	2,552	22,503	32,506	25,256	.	.	.
	II	22,476	3,828	14,973	29,978	27,174	11,965	3,721	50,626
	III	12,608	1,369	9,926	15,291	8,595	2,018	4,64	12,55
	IV	6,157	0,756	4,675	7,638	3,901	0,645	2,637	5,165
	Global	11,408	0,859	9,725	13,091	5,62	0,657	4,333	6,907

La supervivencia a 1 y 2 años también fue mayor en los casos de adecuación del PAI en cada estadio, Tabla 55. Existió un aumento de riesgo tanto en los casos de adecuación o no al PAI para cada uno de los estadios, el cual se incrementó a medida

que el estadio fue más avanzado. La HR y las p de significación se muestran en la Tabla 52.

Tabla 55. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según la adherencia a los 10 puntos críticos del PAI para cada uno de los estadios de la enfermedad (% e IC)

SI PAI	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Estadio I	95.1 (88.6-100)	74.0 (59.6-91.8)	97.4 (90.8 – 100)	77.9 (63.1 – 96.1)
Estadio II	72.2 (54.2-96.2)	51.9 (32.1-83.6)	74.0 (56.1 – 97.6)	53.6 (33.9 – 84.8)
Estadio III	59.3 (48.2-73.0)	36.3 (25.2-52.4)	60.3 (49.1 – 74.1)	37.2 (25.9 – 53.3)
Estadio IV	30.3 (23.8-38.5)	9.7 (5.8-16.1)	30.7 (24.2 – 39.1)	9.9 (6.0 – 16.3)
NO PAI				
Estadio I	84.0 (70.8-99.7)	51.7 (32.7-81.7)	85.3 (72.1 – 100)	54.5 (35.7 – 83.2)
Estadio II	77.8 (54.9-100)	51.9 (26.7-100)	78.8 (56.9 – 100)	53.5 (29.2 – 97.7)
Estadio III	43.7 (32.7-58.5)	18.0 (9.9-32.9)	44.9 (33.7 – 59.8)	18.9 (10.6 – 33.8)
Estadio IV	13.3 (8.3-21.4)	5.2 (2.2-12.1)	13.5 (8.5 – 21.4)	5.3 (2.4 – 11.8)

ADHERENCIA A PAI MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PAI MÉTODOS DIAGNÓSTICOS SIN EGFR

La mediana de supervivencia en los pacientes que cumplieron las indicaciones sobre métodos diagnósticos (PAI métodos diagnósticos) fue de 8,4 meses. La supervivencia de los pacientes que no se adhirieron fue de 1,9 meses. La supervivencia a los 1 y 2 fueron mayores en los casos que se adecuaron a la guía, Tabla 56. Se obtuvo una significación estadísticamente significativa, $p < 0.003$, y casi un 50% más de riesgo para el grupo de pacientes que no se adecuaron a las recomendaciones, Tabla 52.

Se estudió también la mediana de supervivencia en función de la realización de los métodos diagnósticos excluyendo la determinación de la mutación del EGFR como uno de sus puntos (PAI métodos diagnósticos sin EGFR). Los resultados mostraron que la mediana supervivencia de los casos donde se actuó de acuerdo a la guía fue de 8,7 meses frente a los 7 meses de los casos donde la adherencia no se produjo. En este caso, no se encontró significación estadística, $p < 0,993$.

Tabla 56. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según la adherencia a métodos diagnósticos y a métodos diagnósticos sin incluir la determinación EGFR (% e IC)

MÉTODOS DIAGNÓSTICO	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Sí	40.5 (36.4-45.0)	20.4 (16.8-24.7)	41.4 (37.3 – 46.0)	21.3 (17.6 – 25.7)
No	21.1 (11.4-39.0)	15.4 (7.2-32.8)	21.6 (12.0 – 39.0)	15.9 (7.6 – 32.9)
SIN EGFR				
Sí	40.4 (35.7-45.6)	19.5 (15.6-24.5)	41.3 (36.6 – 46.6)	20.4 (16.2 – 25.5)
No	37.7 (30.8-46.1)	21.8 (16-29.8)	38.5 (31.5 – 47.0)	22.8 (16.8 – 31.0)

Gráfico 25. Supervivencia a 1 y 2 años según adherencia a métodos diagnósticos

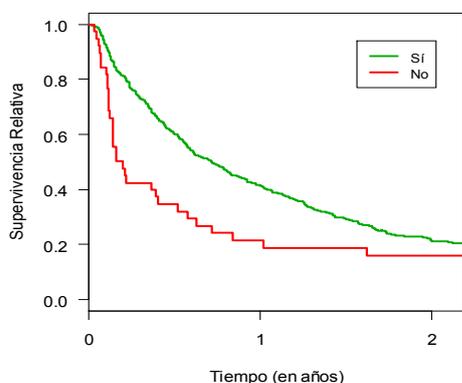
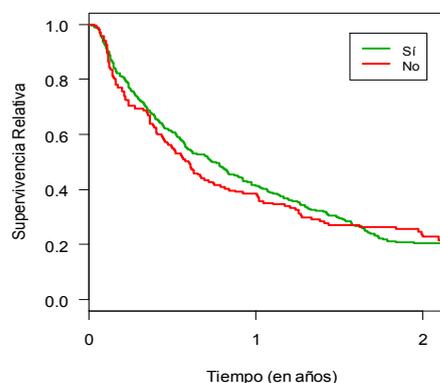


Gráfico 26. Supervivencia a 1 y 2 años según adherencia a métodos diagnósticos sin EGFR

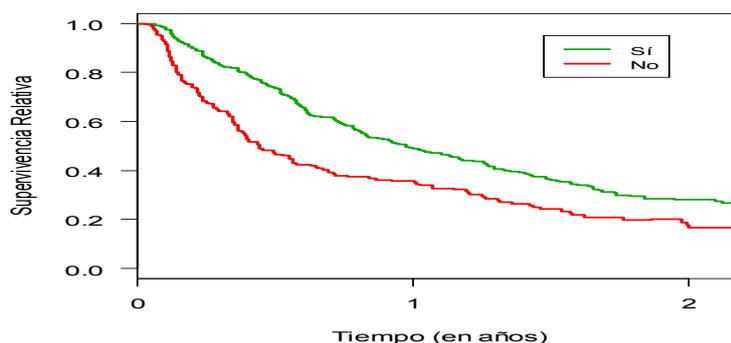


ADHERENCIA A PAI TRATAMIENTOS

Cuando se estudió la adecuación de los tratamientos a la totalidad de las recomendaciones publicadas en el PAI, (PAI tratamientos), la mediana del tiempo de supervivencia fue de 11,3 meses en los pacientes que siguieron las indicaciones mientras que en los pacientes que no la siguieron fue 5,3. La supervivencia a 1 y 2 años se muestra en la Tabla 57. La significación estadística obtenida fue $p < 0,001$ con 1,63 veces más de riesgo de muerte en los pacientes que no se adecuaron a las indicaciones en los tratamientos, Tabla 52.

Tabla 57. Supervivencia Global y Relativa a 1 y 2 años según la adecuación de los tratamientos al PAI (% e IC)

TTOS	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Sí	48.0 (42.7-53.9)	26.9 (22.1-32.8)	49.0 (43.6 – 55.0)	28.0 (23.0 – 34.2)
No	35.1 (28.6-42.9)	16.0 (10.8-23.6)	35.6 (29.1 – 43.6)	16.5 (11.2 – 24.3)

Gráfico 27. Supervivencia a 1 y 2 años según la adecuación de los tratamientos al PAI.

ADHERENCIA A PAI TOTAL Y PAI COMPLETO

En el análisis de la adherencia a las recomendaciones sobre métodos diagnósticos y modelos de tratamientos junto con los puntos críticos publicados en el PAI (PAI Total), se observó que la mediana de supervivencia de los pacientes que se adhirieron fue de 11,44 meses frente a 4,86 meses. La supervivencia a 1 y 2 años se muestra en la Tabla 58, y fue mayor en los casos de la correcta adherencia. Se encontró 1,3 veces más de riesgo de muerte en los pacientes que no se adecuaron a la totalidad de las recomendaciones del PAI con una $p < 0,013$, Tabla 52.

La supervivencia que se obtuvo cuando se incorporaron los tiempos desde el diagnóstico hasta el inicio de los tratamientos (variable PAI completo), fue de 18 meses de mediana de supervivencia para los pacientes que se ajustaron a las indicaciones frente a los 7,1 meses de los casos no adherencia. En la Tabla 58, se muestra la supervivencia a 1 y 2 años. Cuando se valoró la demora en el inicio de los tratamientos junto con la totalidad de las recomendaciones, existió 2 veces más de riesgo de muerte con $p < 0,001$, Tabla 52.

Tabla 58. Supervivencia Global y relativa a 1 y 2 años según la adherencia a las recomendaciones del PAI total y del PAI completo (% e IC)

PAI TOTAL	SG 1 año	SG 2 años	SR 1 año	SR 2 años
Si	47.5 (41.5-54.4)	23.8 (18.3-30.9)	48.5 (42.4 – 55.5)	24.8 (19.1 – 32.0)
No	38.9 (33.2-45.4)	21.6 (16.8-27.8)	39.5 (33.8 – 46.2)	22.5 (17.6 – 28.9)
PAI COMPLETO				
Si	58.4 (50.4-67.6)	35.6 (27.2-46.7)	59.6 (51.4 – 69.0)	36.9 (28.2 – 48.3)
No	37.2 (32.5-42.6)	18.1 (14.3-22.9)	37.9 (33.2 – 43.4)	18.9 (14.9 – 23.8)

Gráfico 28. Supervivencia a 1 y 2 años según la Adherencia al PAI total

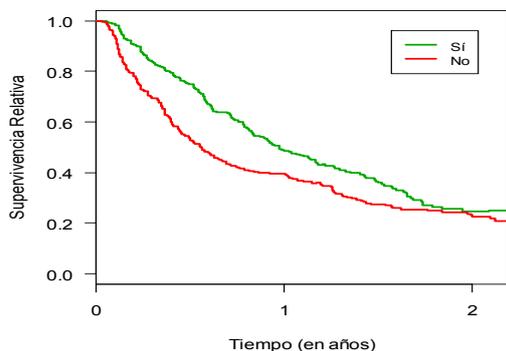
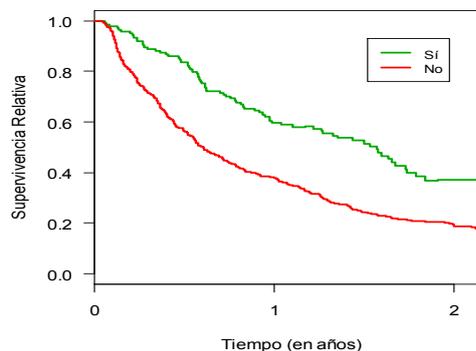


Gráfico 29. Supervivencia a 1 y 2 años según la adherencia al PAI completo



Supervivencia multivariante

Finalmente, se llevó a cabo un análisis multivariante tanto en supervivencia observada como relativa para las variables que influyen en la supervivencia. Las variables incluidas en el modelo fueron sexo, edad, histología, hábito tabáquico, enfermedad pulmonar previa, estadio, tratamiento y puntos críticos del PAI.

Se observó una asociación estadísticamente significativa con el hábito tabáquico, enfermedad pulmonar previa, PS, estadio, la aplicación de un tratamiento y la adecuación del PAI.

Se crearon dos modelos, uno primero con todas las variables predictoras exceptuando el PS, Tabla 59 y 60 y otro segundo modelo Tabla 61 y 62, igual al anterior al que se le añadió la variable PS. Con el modelo se trabajó con toda la población y en el modelo 2 se analizó sólo los pacientes que no tuvieron el valor perdido de PS.

Se observó que, a pesar de introducir la variable PS que presentó muchos valores perdidos (18,5%), en el modelo reducido los coeficientes del resto de variables se modificaron pero se siguió manteniendo la misma tendencia de asociación significativa. En el modelo 1 la variable sexo fue también significativa tanto en SG como SR, pero tras la introducción de la variable PS dejó de serlo. El resto de variables mantuvieron la significación estadística.

En el modelo 2 la variable PS se asoció significativamente con la supervivencia de manera que los pacientes que presentaron un PS ECOG ≥ 2 tuvieron 2,4 veces más riesgo de fallecer en el modelo de SG o 2,19 en el caso de SR que el resto.

Tabla 59. MODELO 1 SIN PS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

	B	ET	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Sexo	,726	,169	,059	1,376	,521	1,647
Hábito tabáquico (SI)	,462	,201	,021	1,588	1,070	2,355
Enfermedad pulmonar (SI)	,269	,113	,018	1,309	1,047	1,636
Estadio II	,856	,353	,015	2,354	1,177	4,710
Estadio III	1,403	,254	,001	4,069	2,469	6,708
Estadio IV	2,214	,244	,001	9,159	5,669	14,799
Tratamiento (NO)	1,024	,153	,001	2,786	2,063	3,762
PAI (NO)	,331	,116	,004	1,393	1,107	1,752

Tabla 60. MODELO 1 SIN PS DE SUPERVIVENCIA RELATIVA

	B	ET	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Sexo (HOMBRE)	,742	,170	,059	1,346	,531	1,038
Hábito tabáquico (SI)	,457	,207	,021	1,588	1,052	2,375
Enfermedad pulmonar (SI)	,229	,116	,018	1,309	1,000	1,581
Estadio II	,862	,383	,015	2,354	0,022	5,024
Estadio III	1,447	,280	,001	4,069	2,454	7,367
Estadio IV	2,219	,267	,001	9,159	5,450	15,535
Tratamiento (NO)	0,886	,153	,001	2,786	1,797	3,278
PAI (NO)	,308	,120	,004	1,393	1,076	1,722

Tabla 61. MODELO 2 GLOBAL CON PS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

	B	ET	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Hábito tabáquico (SI)	,600	,190	,001	1,823	1,254	2,649
Enfermedad pulmonar (SI)	,241	,113	,034	1,273	1,018	1,591
Estadio II	,920	,354	,009	2,510	1,253	5,028
Estadio III	1,390	,257	,001	4,016	2,426	6,647
Estadio IV	2,159	,249	,001	8,667	5,319	14,122
Tratamiento (NO)	1,083	,163	,001	2,956	2,147	4,068
PAI (NO)	,378	,116	,001	1,460	1,610	1,836
PS (ECOG \geq 2)	,876	,157	,001	2,403	1,763	3,275

Tabla 62. MODELO 2 GLOBAL CON PS DE SUPERVIVENCIA RELATIVA

	B	ET	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
					Inferior	Superior
Hábito tabáquico (SI)	,580	,196	,003	1,786	1,215	2,625
Enfermedad pulmonar (SI)	,196	,116	,091	1,217	0,968	1,530
Estadio II	,921	,385	,016	2,513	1,181	5,347
Estadio III	1,443	,283	,001	4,234	2,431	7,377
Estadio IV	2,164	,272	,001	8,709	5,104	14,860
Tratamiento (NO)	0,916	,160	,001	2,500	1,825	3,425
PAI (NO)	,344	,119	,004	1,411	1,115	1,784
PS (ECOG \geq 2)	,787	,157	,001	2,197	1,613	2,991

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Desde un punto de vista metodológico, frente a los estudios basados en encuestas a profesionales, nos parece de especial interés haber realizado el nuestro mediante la extracción directa de información de las historias clínicas y de las fichas de los pacientes. Dado que las encuestas a los profesionales aún siendo útiles para describir la práctica están sujetas al inconveniente de la “respuesta sesgada”, que siempre conlleva una diferencia con la práctica real.

Es por ello que consideramos nuestro estudio de especial relevancia ya que es la primera vez que se analiza y estudia la adherencia de las prácticas de los profesionales sanitarios de nuestra provincia al proceso asistencial elaborado por la Comunidad Autónoma a la que pertenece. Cabe destacar, igualmente, que nuestro estudio está realizado con un número elevado de pacientes y que, por tanto, los resultados obtenidos tendrán una mayor validez que los realizados para tamaños muestrales más pequeños.

5.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se pueden identificar diferentes limitaciones en nuestro estudio:

- ***Diseño del estudio.*** Se trata de un estudio retrospectivo lo que supone una limitación por la existencia de datos faltantes o incompletos y cierta dificultad para validar la información. Esto implica una mayor limitación para la interpretación correcta de los resultados, y limita la capacidad para efectuar propuestas y conclusiones adecuadas. Aunque esta falta de información de datos podría utilizarse para resaltar la necesidad de mejorar los sistemas de información.
- ***Análisis con un número reducido de casos.*** Determinados análisis se han realizado en subgrupos con un insuficiente número de casos, lo cual conduce a la pérdida de poder estadístico, con la consecuente precaución a la hora de interpretar los resultados.

- *Tiempo transcurrido entre la recogida de datos y su publicación.* Entre el período de recogida de datos 2011 y 2012 hasta la actual publicación han aparecido e implantado nuevas técnicas diagnósticas, nuevas técnicas moleculares, nuevos tratamientos y tecnologías que han quedado recogidas en el nuevo PAI de cáncer de pulmón.

5.3 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN LA PROVINCIA DE GRANADA

El cáncer de pulmón (CP) continúa siendo la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que ocasionan mayor mortalidad ³. En los últimos años se vienen registrando algunos cambios, que se deben tener en cuenta, en ciertos rasgos epidemiológicos básicos, como la distribución por edad y sexo, o las distintas estirpes histológicas ²⁴.

En nuestro estudio tuvimos la siguiente distribución por **sexo**: 83% varones y 17% mujeres, con una mediana de **edad** para ambos sexos de 69 años y que se aproxima a la de la mayoría de los registros españoles ^{35,134,197} e internacionales ¹⁹⁸, situada en torno a los 70 años. En varones, el grupo de edad más frecuente fue el de mayores de 75 años, mientras que para las mujeres fue el grupo de edades comprendidas entre los 45 y 54 años. Estas características epidemiológicas son concordantes con las de otras áreas geográficas, en las que también se constató una mayor incidencia entre los varones y una mayor edad al diagnóstico de la enfermedad.

Estas diferencias entre sexos, aunque siguen siendo de gran importancia en España, están disminuyendo debido a la estabilización de la incidencia en los hombres y un aumento progresivo en las mujeres. En nuestro estudio la razón hombre/mujer se sitúa en torno a 5,3, un poco más alta que en el resto de nuestro país, en el que se observó una razón de incidencia entre hombres y mujeres en torno a 4 en 2012. Globalmente, en el resto del mundo, la proporción es 2,7, aunque queremos destacar que esta proporción aumenta de nuevo en los países del sur de Europa ^{15,18}. Por otro lado, y como caso particular, la razón hombre/mujer en Estados Unidos ese encuentra próxima a 1 ¹⁹⁷. Es por ello que consideramos nuestra población en la provincia de Granada, en cuanto a las distribuciones por sexo, muy similar a la del resto del territorio nacional y los países del sur europeos. Estas diferencias en la distribución por sexo podrían llegar a ser relevantes si atendemos a algunos estudios que sugieren

una diferencia por sexo en el tiempo de demoras desde el diagnóstico al tratamiento para los pacientes con CP ¹⁹⁹.

Estos cambios en la incidencia global y ajustada por edad de CP están determinados en gran medida por la exposición de la población al consumo de **tabaco**, ya que se estima que el 85-90% de los casos de CP se pueden atribuir al consumo de cigarrillos ²⁰⁰.

Aunque tanto en EE.UU. como en varios países europeos se ha observado una ligera disminución de la incidencia de CP en varones desde la introducción de las campañas de deshabituación tabáquica, el tabaquismo es un problema creciente en los países de reciente industrialización de Asia y Europa, y entre las mujeres jóvenes de todo el mundo ^{23,26}. España no es ajena a esta tendencia mundial y la tasa de prevalencia entre mujeres fumadoras ha aumentado progresivamente en las últimas décadas ³⁰; conviene, además, señalar que la población femenina se inicia en el hábito tabáquico a edades más tempranas, lo que explicaría, en parte, la aparición del CP en edades más precoces en este grupo. Sin embargo, la mortalidad en mujeres continúa siendo en nuestro país muy inferior a la de los hombres, aunque la explicación a este fenómeno reside en que la población femenina empezó a fumar unas dos décadas más tarde que la masculina. Es por ello que, de seguir así los patrones de conductas entre sexos, se estima que la diferencia de mortalidad entre hombres y mujeres será cada vez menor ²⁰¹. Recientemente el profesor en Epidemiología y Estadística Médica de Oxford, Sir Richard Peto, hizo unas declaraciones contundentes al afirmar que "si las mujeres fuman como los hombres, morirán como los hombres". Podríamos extender la preocupación y sugerir que, si se mantiene el hábito de iniciarse al tabaco en edades más tempranas que las de los hombres, correrán el riesgo de no sólo morir igual que los hombres, sino también de hacerlo con más prontitud.

En nuestra población el 43% eran fumadores activos, el 44% exfumadores, y el 14% restante correspondió a pacientes que nunca habían fumado. Sin embargo, y aquí vemos, a día de hoy, la primera diferencia notoria entre sexos, en varones sólo el 5% de los CP ocurrieron en pacientes que nunca había fumado, mientras que en mujeres el porcentaje observado fue algo más de la mitad (54%). En los próximos años deberemos estar atentos a este porcentaje para mujeres, que, según lo ya comentado, irá previsiblemente disminuyendo.

En cuanto a variables relacionadas con el tumor, como es la **histología**, de los 685 casos que componen la muestra, en el 19,1% el diagnóstico estuvo basado en métodos clínicos, sobre todo en pacientes con edades avanzadas en los que la VM no pudo llevarse a cabo. En nuestra serie el mayor porcentaje de no VM se distribuyó, por tanto, en el grupo de pacientes >75 años (40,1%). La diferencia, respecto al resto de grupos, es importante y conviene destacarla, siendo el porcentaje para los pacientes < 75 años menor al 8%. Un aspecto que nos resulta, sin embargo, chocante, es que la VM pareció estar dominada mucho más por la variable edad que por la variable PS: el 88% de los pacientes que presentaron un buen estado obtuvieron una VM, mientras que el porcentaje disminuyó hasta el 68% para los casos con un mal estado general. La explicación a esta disparidad entre variables puede obedecer a factores de orden subjetivo y resultan difíciles de valorar. La relevancia de la edad a la hora de realizar pruebas diagnósticas y proponer tratamientos, independientemente del PS, es una de las cuestiones más controvertidas y sobre las que necesitaríamos mayor claridad en nuestras guías de tratamiento. Esto es así, a juicio de la autora, porque sin una VM resulta complicado elegir el tratamiento más adecuado para el paciente. Sería importante, por tanto, que nuestros pacientes fuesen conscientes, a la hora de firmar el consentimiento informado, sobre la relevancia que dicha prueba diagnóstica puede tener para el desenlace de su enfermedad. No queremos entrar aquí en polémicas ajenas a los objetivos principales de este estudio, pero deberíamos preguntarnos si no existen estrategias comunicativas que nos permitan compartir con ellos las dudas que a nosotros también nos asaltan a la hora de decidir algunos casos para los que las guías no ofrecen una solución clara.

Si comparamos nuestros datos de tumores histológicamente verificados (80.9%) con los de otros países ¹⁹⁸, estamos en una situación intermedia, desde un 74,0% en el Reino Unido a un 94,8% en Suecia, con datos del 85,6% en Australia, 81,8% en Canadá, 86,5% en Dinamarca y 89,9% en Noruega. La baja proporción de casos de VM en el Reino Unido es debida, como ya hemos indicado en el párrafo anterior, a que los pacientes de edad avanzada en este país son mucho menos propensos a sufrir dichos procedimientos invasivos debido a las preocupaciones sobre su fragilidad ²⁰². Esta preocupación, como se infiere de los porcentajes citados, no parece jugar un rol importante en los países escandinavos.

En los casos en los que se pudo realizar la VM, la morfología fue desconocida o no especificada en un 2,3%. Globalmente, el tipo histológico más frecuente fue el

CPNCP (81%) y, dentro de éste, el ADC (40,7%), seguido del CCE (32,3%). Estas cifras son similares a las de otras series, véase, por ejemplo, el 82% de casos de CPNCP de Noruega o, quizá un poco mayor, el 87,1% australiano. Dentro de los ADC, nuestro porcentaje es tan alto como el de los países con mayor incidencia de este subtipo histológico, Suecia (44,8%) y Canadá (41%). El porcentaje más bajo de ADC se obtuvo en la serie de Reino Unido, con un 25,2%. En cuanto al CCE, nuestra serie se sitúa por encima de los otros países, estando el rango de las series citadas entre el 20% de Australia y el 27,6% de Reino Unido ¹⁹⁸.

Consideramos relevante señalar, por otro lado, que en nuestra población hubo una diferencia importante por sexos en el subtipo histológico. Para los varones el tipo histológico más frecuente fue el CPNCP, siendo el CCE (37%) y el ADC (35%) los subtipos con más presencia. En mujeres, sin embargo, el tipo histológico más frecuente, y con un porcentaje que casi dobla al de los hombres, fue el ADC (69%), seguido, a mucha distancia, por el CPCP (15%). Esta distribución según subtipos histológicos es concordante con lo descrito por otras series y además hace pensar que el CP podría ser una enfermedad biológicamente distinta en la mujer, lo cual podría explicar, en parte, el mejor pronóstico de esta patología entre la población femenina ^{28, 32}. Queremos resaltar que este fenómeno no es local o específico de la provincia de Granada, puesto que a nivel internacional, durante el último periodo, también se ha ido observando un cambio en las tendencias por tipo histológico. La incidencia de CCE y CPCP en los hombres ha ido disminuyendo en comparación con la tendencia estable o creciente de ADC. Entre las mujeres, aunque todos los subtipos histológicos presentan una incidencia creciente, es aún más pronunciada en el caso de ADC (convendría resaltar que el humo de los cigarrillos modernos contiene concentraciones más altas de nitrosaminas que predisponen principalmente a ADC en oposición a otros tipos de células) ²³. Estas características epidemiológicas se han confirmado en las mujeres españolas ³⁵, donde aproximadamente el 60% de las pacientes exfumadoras o fumadoras activas presentan como subtipo histológico más común el ADC ^{33, 37}. De tal forma que las mujeres fumadoras son más propensas a desarrollar ADC que CCE, a diferencia de los varones ³³. También para los casos de CP en una población nunca fumadora, existen más probabilidades de que el subtipo encontrado sea ADC, estando, de nuevo, 2,5 veces más presente en la población femenina ²⁰³. Por otra parte, y particularmente entre poblaciones de no fumadores, el carcinoma bronquioloalveolar, ahora considerado un subtipo de ADC, es de dos a cuatro veces más común en las mujeres que en los hombres.

Aunque el tabaquismo es el principal factor de riesgo para el CP, los hábitos de fumar son insuficientes para explicar las diferencias de sexo citadas en el párrafo precedente. Esto es así, debido a que aproximadamente el 25% de los CP se producen en los no fumadores (aunque en nuestra serie fue del 12%). Entonces no está claro si esta mayor incidencia observada de ADC en las mujeres se debe a una susceptibilidad inherente a los efectos cancerígenos del humo del cigarrillo, o a una mayor contribución de factores de riesgo distintos del de fumar ²⁰⁴.

Todo esto hace pensar que el CP es una enfermedad biológicamente distinta en las mujeres. Esta diferencia observada en la distribución histológica podría explicarse por diferencias en la genética, y en los factores biológicos y hormonales. La variación genética entre hombres y mujeres está presente en algunos genes que codifican enzimas metabolizadoras de carcinógenos, como el aumento de la expresión del gen CYP1A1 en mujeres fumadoras, a consecuencia de la inducción por hormonas, en particular estrógenos. Otros estudios sugieren diferencias moleculares, estando las mujeres más predispuestas que los hombres a las aberraciones moleculares que se derivan de los efectos cancerígenos del humo del tabaco, como la mutación en el gen p53 ²⁹. Existen también diferencias hormonales significativas entre sexos; los estrógenos están implicados en la carcinogénesis de pulmón, ya sea actuando como ligandos del receptor de estrógeno y consiguiendo la activación de vías de proliferación celular, o bien por la activación metabólica que produce metabolitos intermedios capaces de unirse al ADN y causar un daño oxidativo. Estas vías estrogénicas también pueden actuar de manera desproporcionada en las mujeres y ser responsables de las diferencias sexuales encontradas en la carcinogénesis pulmonar ²⁰⁵.

5.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS CASOS DE CÁNCER DE PULMÓN Y ESTUDIO DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

5.4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

Un aspecto de relevancia a considerar en nuestra población fue la presencia de **enfermedades pulmonares previas**, tales como la EPOC o la bronquitis crónica; en nuestra serie observamos que un 36% de los pacientes presentaron una enfermedad pulmonar previa. Ya hemos mencionado, en los resultados de nuestro estudio, cómo la

presencia de dichas enfermedades previas tiene una incidencia negativa en la supervivencia de los pacientes, aunque su explicación no resulta del todo clara. Lo que sí que parece estar demostrado es que la presencia de enfermedades pulmonares previas está relacionada con una mayor predisposición a desarrollar CP. Numerosos estudios han investigado esta cuestión teniendo en cuenta el papel del hábito tabáquico, que podría actuar como factor de confusión ya que los pacientes con enfermedades pulmonares son frecuentemente fumadores y el fumar por sí solo aumenta el riesgo de CP. Mencionaremos, por considerarlo especialmente relevante, un estudio ²⁰⁶ llevado a cabo recientemente, y que establece la EPOC como factor de riesgo para el desarrollo de CP debido a que en dichos pacientes existen unos niveles anormalmente altos de células derivadas de supresores mieloides que conducen a la disfunción de las células T por fallos en la regulación de las cadenas de su receptor y que conducirían a una inmunidad tumoral deficiente.

Otra variable sociodemográfica importante a tener en cuenta en la población de pacientes con CP es la que se encarga de evaluar su **estado general**. Dicha variable tiene una relevancia capital a la hora de decidir el tratamiento más adecuado, siendo uno de los motivos principales de no adhesión a las guías, y en nuestro caso concreto al PAI, el tener un mal PS. Aunque haremos hincapié más adelante, conviene resaltar que la evidencia en la que se sustentan las recomendaciones internacionales, está obtenida principalmente de grupos de pacientes con un buen PS (un mal PS es, en la mayoría de los casos, motivo de exclusión) y es, por tanto, importante conocer con precisión dicha variable en la población a analizar, si queremos comprender mejor los motivos que pueden justificar una "correcta" no-adherencia al PAI. En nuestro caso, la mayoría de los pacientes presentaron un estado general conservado (74% obtuvieron una puntuación ECOG 0-1); no obstante, la pérdida de información en esta variable fue considerable, un 18,5%. El PS se considera clave en nuestro PAI para la elección de la acción terapéutica; es por ello que, resulta sorprendente, que los profesionales no estén consignando debidamente este dato, a diferencia de lo reflejado en los principales estudios publicados ²⁰⁷⁻²⁰⁹. En los apartados finales de esta Discusión hemos realizado algunas propuestas que consideramos oportunas a fin de que, en un futuro, este porcentaje de valores no registrados pueda disminuir y facilitar la interpretación correcta de la VPM.

En cuanto al **estado nutricional** en el momento de iniciar los tratamientos, la mayoría presentaban un estado nutricional conservado (97%), pero la cantidad de información perdida en esta variable fue del 42%, lo que implica una limitación para la interpretación correcta de los resultados.

No queremos terminar este apartado sin volver a insistir, y aún a riesgo de resultar pesados, que tanto el PS como el IMC (en menor medida), son variables de suma importancia ya que dependerá de ellas, en gran medida, la aplicación de los tratamientos más pertinentes y, en consecuencia, observándose un efecto positivo en la supervivencia. Son numerosos los estudios que evalúan el PS e IMC y consideran que estas variables deberían de formar parte de la clasificación pronóstica. Autores tipo de presentación clínica de la enfermedad y comorbilidades asociadas, demostrando que esta taxonomía de la enfermedad es superior al ECOG o la presencia de pérdida de peso. Este tipo de clasificación añade información al TNM y complementa el valor pronóstico de la clasificación final ^{210, 211}. Colinet ²¹² defiende una nueva clasificación de factores pronósticos en la que incluye un índice de comorbilidades, que tras aplicarlo a un grupo de pacientes con CP fue capaz de prever cambios en la supervivencia. No es, sin embargo, y dada la pérdida de datos en estas dos variables, un enfoque posible para la autora de este estudio.

Al analizar el **estadio**, se observó que la mayoría de los pacientes diagnosticados de CPNCP se encontraban en un estadio localmente avanzado y avanzado de la enfermedad, 25,3% estadio III y 53,6% estadio IV. Lo mismo sucedió para los pacientes diagnosticados de CPCP, donde el 62% fueron diagnosticados con enfermedad extendida. Como ya se sabe, y confirmado también en nuestro estudio, el diagnóstico en estadios avanzados tiene un impacto negativo sobre el pronóstico de la enfermedad; es por ello que debe ser una prioridad del sistema sanitario el conseguir diagnosticar el CP en una etapa más temprana. Una de las posibilidades sería avanzar en los programas de cribado, aunque debemos ser cautos a la hora de recomendar la realización de pruebas diagnósticas entre la población sana, como se está viendo por el intenso debate llevado a cabo estos últimos años en la literatura especializada a propósito del cribado mamográfico.

Si comparamos nuestros resultados con otras series nacionales y europeas, la mayoría de los pacientes con CPNCP son diagnosticados también en un estadio III-IV

de la enfermedad. Los porcentajes medios reflejan un 30,3% para los estadios III (rango: 23,3% para Italia y 40,9% para Portugal) y un 48,6% para estadios IV (rango: 41,3% para Alemania y 55,0% para Dinamarca). En relación al CPCP, nuestra serie de pacientes con EL (38%) está dentro de la media internacional, que oscila en torno al 30-50% ^{201, 213, 214}.

Un aspecto de suma importancia, y sobre el que queremos centrar nuestra atención, es el de la correlación entre el estadio clínico, cTNM, y el patológico, pTNM. Un correcto estadio cTNM es absolutamente necesario para elegir la estrategia de tratamiento y será, por tanto, un parámetro de calidad a evaluar en nuestro proceso. Se considera que el estadio pTNM refleja mejor el pronóstico del paciente y, por lo tanto, se le puede dar consideración de estadio "verdadero". En nuestra serie, el porcentaje de error clasificatorio de la variable pTNM, estimada por cTNM, fue del 39,2%. Este porcentaje, a nuestro juicio, alto, está sin embargo en consonancia con lo publicado en la literatura. Dentro del proyecto VARAI ²¹⁵ esta cuestión también fue estudiada consiguiéndose unas cifras de concordancia entre los dos estadios, para el conjunto de los hospitales públicos de Andalucía, del 77%. En el Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCCB-S), la clasificación clínica y patológica coincidieron en un 47% de los pacientes, siendo más frecuente que el estadio clínico fuese inferior al estadio patológico. A nivel internacional el nivel de acuerdo entre las clasificaciones TNM clínicas y patológicas oscilan entre 35%, 47% y 55% ²¹⁶. Rostad ²¹⁷ en pacientes mayores de 70 años, intervenidos por carcinoma broncogénico en Noruega, observó una precisión del 64,4% del cTNM frente al pTNM, y Cerfolio ²¹⁸, en una serie de 2048 pacientes, demostró una migración del estadio clínico I por infraestadificación en el 32% de los casos (193/598 pacientes) y por sobreestadificación en el 7% (99/1450 casos) -en esta última serie se utilizaron técnicas de estadificación clínica como el PET-TAC, EBUS y EUS. Este último hecho es remarcable, y merece nuestra atención, puesto que, a pesar de la incorporación de una tecnología diagnóstica más eficaz para la correcta estadificación, sigue existiendo incertidumbre en el estadio final de la enfermedad; la tendencia es hacia una infraestadificación de los pacientes ²¹⁹, lo que podría explicar la menor supervivencia en los estadios iniciales clínicos frente a los patológicos ²²⁰.

Sin embargo, y a pesar de lo dicho al final del último párrafo, esta tendencia no fue exactamente observada en nuestra población. De entre los pacientes con un error de clasificación en su cTNM, el 60% fueron, efectivamente, infradiagnosticados, lo que quiere decir que un 40% fueron sobrediagnosticados. La repercusión de esta mala

clasificación clínica fue fundamental para valorar tratamientos adyuvantes de QT o RT, así como la pertinencia de emplear cirugía para aquellos estadios iniciales en los que tiene un papel curativo.

Un caso especial fue el estudio danés ¹⁹⁷, donde pasaron de tener una correlación entre el cTNM y el pTNM del 68,2% en 2003, al 91,3% en 2012. Durante estos nueve años se vio una clara progresión, continua, en la que fue aumentando la concordancia. Por si fuera poco, consiguieron que dicha concordancia se produjera, finalmente, en todo el país, sin mayores diferencias significativas entre las distintas regiones. La espectacular concordancia encontrada entre el cTNM y el pTNM, en Dinamarca, no es resultado del azar, sino de un plan estratégico bien coordinado que discutiremos, con algo más de detalle, al final de nuestra discusión, con la esperanza de que en un futuro se pudieran implementar dichas estrategias en nuestro proceso asistencial. Si miramos nuestra serie y el resto de series nacionales e internacionales, y las comparamos con el ejemplo danés, parece claro que sea lo que sea que estén haciendo en Dinamarca, lo están haciendo mejor.

5.4.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para un diagnóstico rápido y correcto de los pacientes con CP es fundamental disponer de un proceso eficiente que minimice el número de procedimientos necesarios a realizar antes del inicio de tratamiento. Idealmente nos gustaría disponer de un único procedimiento que fuese capaz de proporcionar suficiente tejido para el diagnóstico, la determinación de la clasificación tumoral, la información del estadiaje del tumor, además de permitir realizar los test moleculares pertinentes. Sin embargo, en ocasiones, esto no resulta factible debido a las características individuales de los pacientes, la pericia técnica del especialista, la cantidad abundante de tejido que se puede requerir para las citologías, tanto las actuales como las que se realizarán más adelante, la inmunohistoquímica y los estudios moleculares.

Como ya hemos mencionado en el apartado de "Estadio" de esta Discusión, la mayoría de los pacientes continúan siendo diagnosticados es estadios avanzados, lo que contribuye al mal pronóstico de la neoplasia. Esto hecho resulta, a juicio de la autora, relevante, pues precisamente en los últimos años hemos visto un gran avance en la sofisticación de las técnicas de diagnóstico; si bien esto es loable, no parece fácil escapar, para el especialista, a una mezcla de emociones que van continuamente de la esperanza a la desazón, y viceversa; esto es así debido a que ante la nueva

promesa del último avance se contraponen luego la vieja certeza de que seguimos llegando, para el CP, demasiado tarde y, con más frecuencia de la deseable, mal (como ya se mencionó con anterioridad, a pesar de la incorporación de una tecnología diagnóstica más eficaz para la estadificación de la enfermedad, sigue existiendo incertidumbre en el estadio final al comparar los estadios clínicos y patológicos). Una última buena noticia, sin embargo, es que parece que empieza a haber cierta evidencia que sugiere que el cribado con TC de baja dosis puede reducir la mortalidad en un 20% ²²¹ al diagnosticar en estadios más precoces de la enfermedad. Sin embargo, no hay recomendaciones claras sobre la proyección de riesgo individual ²²² y se necesita evaluar los posibles riesgos a los que podría estar expuesta la población, al tratarse de un procedimiento que se realiza sobre individuos sanos.

Normalmente el inicio del diagnóstico de CP se produce por manifestaciones clínicas o por hallazgo en una RX de tórax. Ante la sospecha de un CP, la RX de tórax es un procedimiento inicial obligado para su puesta en evidencia. Aunque se sabe que el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico de la enfermedad puede jugar un rol importante en la supervivencia, este parámetro no ha sido evaluado en nuestro estudio. En nuestra serie al 87,5% de los pacientes se le realizó una primera RX y, para casi en un 96% de los casos, un TC fue llevado a cabo con el fin de aportar información esencial complementaria a la RX de tórax a fin de ser capaces de determinar la resecabilidad o no del tumor ⁵¹. Nuestras cifras concuerdan con las publicadas en otros estudios ²²³. Por la similitud entre nuestra población y la del reciente estudio italiano ²²⁴, convendría señalar que en nuestro caso, el porcentaje de TC realizados resultó ser un 10% más alto. Para los pacientes con CP del sulcus superior, y cuando la TC no sea concluyente sobre la extensión de la enfermedad, se recomienda realizar una RMN de tórax; en nuestro caso se realizó dicha prueba en un 11%, con cifras similares a las de otros estudios ^{223, 224}. Para aquellos pacientes con CPCP, según el PAI, se debe solicitar un TC o RMN de cráneo si no hay datos de enfermedad extendida; en nuestra población se realizó en el 78,4% (29/37), lo que podemos considerar como un porcentaje alto de adhesión.

En cuanto a las exploraciones para la obtención de muestras para diagnóstico histológico y estadificación, al 63,2% de los casos se le realizó la FBC, al 30% se le realizó un EBUS, y sólo en un 10% de la población se llevó a cabo la mediastinoscopia. Si comparamos nuestros porcentajes a la de otras series, como el estudio llevado a cabo en distintas regiones de Italia ²²⁴, el número de mediastinoscopias resulta algo

mayor en nuestra serie, y muestra cifras similares en la realización de FBC (63%) y RM (11%). Si lo comparamos con el estudio realizado en diversas regiones de Estados Unidos, el número de mediastinoscopias realizadas en su serie fue superior al de nuestro estudio, con cifras del 27,1% ²²³.

En los casos potencialmente quirúrgicos, en los que fue necesario que se completaran los estudios para valorar la reseccabilidad y operabilidad, conviene distinguir entre los diferentes métodos diagnósticos posibles: la RM, el TC y el PET-TC se consideran como no invasivos, el EBUS es una prueba mínimamente invasiva, mientras que la mediastinoscopia sería claramente invasiva. Un punto interesante a evaluar fue, precisamente, esto; es decir, la evaluación preoperatoria de la enfermedad mediastínica. Se puso de manifiesto cómo, a pesar de que en las más importantes GPC ^{49, 88, 225} se sigue recomendando la estadificación quirúrgica del mediastino previa a cirugía, en la práctica ésta sólo se lleva a cabo en un porcentaje muy pequeño de casos, que en nuestra muestra correspondió a un 10% de mediastinoscopias. Un porcentaje de toracotomías exploradoras alrededor del 8-10% nos confirma una adecuada práctica clínica ²²⁶. Sólo en 45 de los 67 casos en los que se realizó la mediastinoscopia, se había realizado previamente un PET; a juicio de la autora el porcentaje debería ser más alto, pues antes de someter a un paciente a una prueba invasiva se debería haber intentado, de ser posible un procedimiento no-invasivo.

Por otro lado, al 52% de los pacientes se les practicó una PET (el porcentaje es significativamente mayor en comparación con otras series, probablemente porque en nuestro región se dispone de un acceso fácil a la técnica), con una mayor porcentaje en los estadios avanzados \geq IIIB (61%) que el encontrado en la totalidad de la muestra. Estos hallazgos nos sugieren formular la hipótesis de que el empleo de la PET podría estar desplazando el uso de la mediastinoscopia en nuestro medio. Sin embargo, aún queda margen de mejora, puesto que el grado de adhesión al PAI fue de un 79%. El estudio Italiano ²²⁴ previamente mencionado, empleó el PET en sólo un 8,7% de los casos; otros estudios, a nivel de Estados Unidos ²²³ y a nivel europeo ²¹³, también presentan cifras inferiores con un porcentaje del 26,4% y el 34,1%.

Al igual que ocurre con el aumento de uso de PET, ocurre con el empleo de otras técnicas de muestreo de tejido mínimamente invasivas, como el EBUS o EUS, empleadas en el 30% de nuestros pacientes. Estas técnicas han demostrado tener bajas tasas de complicaciones y proporcionar un adecuado material celular para

diagnóstico patológico y las pruebas moleculares auxiliares necesarias ²²⁴. Éstas deberían ser consideradas como un componente importante en el enfoque de equipo multidisciplinario en la atención de pacientes con CP considerándose como el mejor plan de tratamiento basado en la evidencia. Aún así, las diferencias entre el ámbito académico y la práctica clínica en los hospitales entre los distintos países o incluso dentro de la misma región continúan existiendo, por lo que es necesario las mejoras en la formación de los profesionales, así como la adopción de los avances tecnológicos para reducir estas desigualdades.

Los avances más importantes en el tratamiento del cáncer, y concretamente del CP, se han desarrollado gracias al mejor conocimiento de la biología molecular tumoral. A día de hoy se conoce que juega un rol importante en el pronóstico de la enfermedad, la determinación de la mutación EGFR y el reordenamiento de ALK. En cuanto al reordenamiento de ALK no disponíamos de datos en nuestro estudio, al no haber sido analizado en ninguno de nuestros pacientes; esto fue debido a que, durante el período analizado, las técnicas moleculares necesarias para dicha determinación no estaban presentes en nuestra provincia (podemos señalar que, actualmente, estas determinaciones se están llevando ya a cabo). La determinación de la mutación EGFR se realizó en el 32,3% de los casos (221) verificados microscópicamente, estando presente en el 24,9% de los mismos (55). Del total de casos donde la determinación fue realizada, en 100 de ellos se realizó siguiendo las recomendaciones del PAI, es decir, pacientes con CPNCP estadio IV no fumadores de cualquier histología y en fumadores exceptuando la histología de CCE. Por tanto, en 121 casos se realizó fuera de indicación. Conviene señalar también que en un 12,6% de los pacientes (86) no se llevó a cabo la determinación aún cuando existía la recomendación para hacerla. Un aspecto a resaltar es el siguiente: de los casos en los que se realizó la determinación del EGFR siguiendo las recomendaciones del PAI, la determinación fue positiva en el 33,3% (33) de los mismo, mientras que para los casos realizados fuera de indicación el porcentaje fue de un 18% (22). Este resultado nos hace plantearnos, dado la importante mejora en la supervivencia de los pacientes tratados con fármaco diana, si no debería hacerse extensiva esta prueba a un determinado grupo de pacientes para los que el PAI no lo recomienda. Es decir, parte de la no-adherencia al PAI tuvo como consecuencia un resultado positivo no esperado y que convendría tener en consideración. Aunque a la autora de este estudio no se le escapa que aquí podrían entrar en juego análisis de coste-efectividad que no son objeto de interés en este trabajo. Cabe señalar, sin embargo, que la posible no adhesión encontrada (aunque

feliz en algunos casos) esté relacionada con que, durante el periodo estudiado, las técnicas de determinación de esta mutación estuvieran aún implantándose y requiriesen del consabido período de aprendizaje por parte de los profesionales implicados. Otra posible explicación, sobre todo en aquellos casos en los que la técnica fue llevada a cabo *indebidamente*, pudiera estar debida al desconocimiento del profesional sobre la correcta utilización de la técnica.

5.4.3 MODELOS DE TRATAMIENTO

Para discutir el papel y las necesidades de los tratamientos existen una serie de variables que nos van a condicionar la idoneidad de los mismos. Ya hemos discutido su pertinencia en otros apartados de este estudio (véase, Introducción/Necesidades de los tratamientos), así que no las volveremos a repetir en este apartado. A continuación recordaremos algunos datos que consideramos importantes a la hora de seguir el hilo conductual que sigue, a fin de que el lector pueda tenerlos presentes sin mayores problemas.

La mayoría de nuestros pacientes tuvieron un estado general conservado (74% obtuvieron una puntuación ECOG 0-1); no obstante, debemos recordar que la pérdida de información en esta variable fue considerable.

En cuanto a la edad, el 35,3% de los pacientes tuvieron una edad ≥ 75 años, concordante con lo descrito en la mayoría de los estudios epidemiológicos de nuestro país, que describen un porcentaje de pacientes con una edad ≥ 70 años en torno al 40%^{103, 134}.

Por último, la mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (26,7% estadio III y 57,5% estadio IV), Por tanto, el porcentaje de pacientes que fueron tratados con intención paliativa inicial puede ser atribuido a la proporción de pacientes diagnosticados en estadios avanzados. De la totalidad de los tratamientos de RT (28%), el 46% de los tratamientos fueron con intención radical y el 54% con intención paliativa, mientras que de la totalidad de los tratamientos de la QT (45%), el 38% se hizo con intención radical y el 62% se administró de manera paliativa.

5.4.3.1 CPNCP: TRATAMIENTOS EN ESTADIOS LOCAL Y LOCALMENTE AVANZADOS

El tratamiento de elección para el CPNCP en los estadios tempranos de la enfermedad fue la cirugía, pero sólo pudo acceder a ésta un pequeño porcentaje de los pacientes, el 23,4%. Si comparamos con otras series, cuyos porcentajes oscilan en torno a un 20% ^{103, 105}, podemos considerar que nuestra población alcanzó unas cifras similares a las ya publicadas. La cirugía se distribuyó, en nuestro caso, en un 58% para estadios I, un 19% para estadios II, y un 18% en los IIIA.

En nuestra serie los porcentajes de pacientes en estadios I y II fueron del 14,5% y 6,3%. Para el conjunto de los estadios I y II, el 85,7% de los pacientes recibió cirugía realizándose en el 75,4% de forma exclusiva, siendo éste, como se mencionará más adelante uno de los factores pronósticos más importantes en la supervivencia. En cuanto a la asociación de tratamientos, evaluándose los estadios en conjunto en el 24,6% de los casos, se realizó una terapia multimodal: QT adyuvante 16,8%, QT-RT adyuvante 3,9%, RT adyuvante 2,6% y QT neoadyuvante 1,3%.

Si comparamos nuestras cifras con algunos estudios publicados de otras series, los porcentajes varían mucho entre países. Un estudio llevado a cabo en distintos hospitales de Europa ²¹³, puso de manifiesto que se realizaba la cirugía en el 56,6% de los tumores diagnosticados en los estadios I, y II, variando las cifras entre el 54,5% de Bélgica y el 86,7% de Alemania, estando nuestra cifra (85,7%) muy próxima a los alemanes y claramente por encima de la media española (60,7%). Además de recibir la cirugía, las poblaciones europeas estudiadas recibieron, de media, un tratamiento de QT neo o adyuvante en el 39,9%, mientras que un 23,3% recibió RT (es interesante también destacar que el 32,9% de los pacientes que no se sometieron a cirugía recibieron un tratamiento con RT). Otro estudio llevado a cabo en distintos hospitales de Estados Unidos ²²³, presentaron unas cifras donde, de media y considerando aquí todos los estadios, el 74,2% recibió un tratamiento quirúrgico; el porcentaje restante (25,8%) recibió tratamiento con alguna terapia multimodal, cirugía más RT (9,8%), cirugía más QT (5,7%), o ambas modalidades de QT y RT (10,4%). Es fundamental destacar, a juicio de la autora, que el porcentaje quirúrgico de nuestra población se encontró muy por encima de la media, tanto a nivel global, como por estadios, estando a la cabeza de los países con tasas más altas, como son Alemania y Portugal. Este dato es relevante pues, como se ha visto

en la parte de resultados y se comentará más adelante en esta discusión, hay una correlación estadísticamente significativa entre la cirugía y la supervivencia.

La lobectomía fue el procedimiento más realizado en el 70,2% de los casos, siendo la resección atípica la segunda cirugía más frecuente (15,4%, con un porcentaje realizadas también en el estadio II); sólo el 7,7% de los pacientes fueron tratados con neumonectomía. Si comparamos nuestros resultados con otros estudios a nivel europeo ²¹³, nuestras cifras de lobectomía están por encima de la media europea (56,6%) y, a nivel internacional ²²³, nuestras cifras son muy similares a dichos estudios, que muestran unos resultados de 70,8% de lobectomías, 15,6% de resecciones parciales (realizándose también un alto porcentaje en estadios superiores al I), y un 13,6% de neumonectomías.

Aunque en la inmensa mayoría de los casos (97%) la cirugía del primario se acompañó de linfadenectomía, sólo en el 25% se obtuvo un número de ganglios igual o mayor a 10. Existe un notable cuerpo científico publicado acerca de las estaciones ganglionares y el número adecuado de ganglios a reseca aunque, por razones obvias, nunca dispondremos de ensayos clínicos aleatorizados que aclaren definitivamente la cuestión. Mientras alguna guía, como la de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica ²²⁷, sugiere una cifra de seis como el número mínimo adecuado de ganglios, otros autores, tras una amplia revisión de la literatura, recomiendan que sean diez ^{228, 229}. Nwogu et al. ²³⁰ llevaron a cabo en USA un análisis retrospectivo de la mayor base de datos de cáncer (SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results*), sobre una cohorte de 25.887 pacientes con cáncer de pulmón sometidos a cirugía curativa; encontraron una asociación positiva entre la supervivencia y el número de ganglios resecaos. Otros dos recientes estudios retrospectivos ^{231, 232} encontraron una mayor supervivencia global cuando se resecaó un número mínimo de 10 y 15 ganglios respectivamente. Es por ello que quizá habría que reevaluar el proceso actual de linfadenectomía en nuestra región, y plantear que se aumente el número de ganglios resecaos a tenor de la evidencia publicada.

Si nos centramos en el porcentaje de pacientes (14,3%) en estadios iniciales I y II con diagnóstico histológico de CPNCP que no recibieron tratamiento quirúrgico cuando estaba indicado, la mayoría (85%) coinciden con aquellos pacientes que presentaron edades avanzadas, contraindicaciones médicas para la cirugía, y, en otros casos, por rechazo explícito del paciente a la cirugía. Estas variaciones en los

patrones de tratamiento con respecto a las indicaciones establecidas en las guías se observan también en otros países y, sobre todo, en este tipo especial de pacientes.

En nuestro caso, casi en el 70% de los casos no operados por contraindicación médica y cuyos pacientes presentaron un buen PS (0-1), la RT fue llevada a cabo. El que no se realizase la RT para todos los casos de contraindicación médica para la cirugía fue porque, precisamente, esos mismos pacientes tampoco fueron aptos para el tratamiento con RT. En cambio, en todos los casos (100%) en los que se produjo el rechazo del paciente a la cirugía y presentaron un PS 0-1, la Radioterapia radical exclusiva con dosis de 60-66 Gy fueron llevada a cabo.

Diversos estudios ^{233, 234} han investigado el papel de la cirugía en pacientes con edades avanzadas concluyendo que la cirugía presenta una aceptable morbilidad y mortalidad en pacientes > 80 años debiéndose ofrecer este tratamiento.

En nuestra serie de estadios IIIA (10,5%), existió una amplia variabilidad a la hora de llevar a cabo su abordaje terapéutico. El 37,8% recibió un tratamiento con cirugía, el 22,2% recibió RT asociada a la QT, el 13,3% y 6,7% fueron tratados sólo con QT ó RT exclusiva, mientras que un 20% no recibió ningún tratamiento. De ese porcentaje de pacientes que no recibió tratamiento, en el 100% de los casos coincidió con pacientes con edades superiores a los 75 años, con mal PS, con contraindicaciones médicas o por propio rechazo del paciente a recibir cualquier tratamiento. De ese 37,8% de casos operados en nuestra serie, al 82,4% se le asoció otro tratamiento: 53% de forma neoadyuvante. De la RT adyuvante recibida (23,5%), ésta se administró en el 100% de los casos en el que la afectación ganglionar postquirúrgica correspondía a un pN2 tal y como se indica en las principales guías, y por tanto en el PAI ^{30, 50}, recibiendo una dosis de 50 Gy sobre mediastino. Merece la pena destacar el porcentaje de nuestros casos en estadios IIIA que son sometidos a cirugía, que contrasta con la cifra del 12% publicada en el citado estudio nórdico ²³⁵ o de las cifras publicadas por el estudio Holandés ²³⁶, cuyos valores varían en torno al 15-26% entre centros. Una posible explicación para este hecho puede ser la alta implantación en nuestros centros del empleo de QT neoadyuvante a la cirugía en estadios IIIA, frente a otras estrategias terapéuticas, del tipo de QT + RT concurrentes ²³⁷.

Es en el estadio III junto con el estadio IV de la enfermedad, donde la QT y la RT es más empleada, ya que como queda reflejado en nuestro PAI ⁵⁰, los estadios IIIA irreseccables y los estadios IIIB deberían tratarse mediante la combinación de QT-RT. En el caso del estadio IIIB (14,8%), al igual que en el estadio IIIA previamente expuesto, existió una amplia variabilidad a la hora de llevar a cabo su abordaje terapéutico. El 31,7% no recibió ningún tratamiento, mientras que el 34,9% recibió RT asociada a la QT. De ese porcentaje de pacientes que no recibió tratamiento alguno, en el 94,7% de los casos coincidió con pacientes que, o bien tenían edades superiores a los 75 años, o un mal PS, o se trataba de pacientes con contraindicaciones médicas, o rechazo del propio paciente a recibir cualquier tratamiento.

Diversos estudios han analizado la tendencia en el tratamiento del CP, coincidiendo la mayoría en afirmar que existe un aumento de la administración de tratamientos con QT, en detrimento del uso de la RT, y principalmente de la RT exclusiva. Los autores atribuyen esta tendencia a la mejora de los resultados en el tratamiento del CP con el uso de los tratamientos combinados, principalmente de la aplicación de la radioquimioterapia cuya eficacia ha quedado establecida tanto en CPNCP (estadios localmente avanzados) como en CPCP (EL) ^{106, 134, 238}, aunque también se ha descrito un incremento del uso de la QT exclusiva, principalmente en CPCP EE ²³⁸.

La mayoría de nuestros pacientes con estadio III recibieron QT de primera línea (62,3%). Si se compara con otras series ²¹³, el tratamiento con QT en estadio III fue más común en Bélgica (92%), en el resto de España (85,8%), Francia (86,4%), Alemania (83,6%) y Grecia (82,9%). La proporción de pacientes en nuestra serie con diagnóstico de CPNCP en estadio III con un mal PS o edades mayores a 75 años está por encima del 25% y 38% respectivamente, y la no realización de QT en estos casos ha estado vinculada a estos dos factores, recibándose en menos de 1/3 de los pacientes con ECOG ≥ 2 o ≥ 75 años; para estos casos, nuestro uso de la RT fue de un 33,3% y 25% respectivamente; y si lo comparamos con otras series, nuestro porcentaje de pacientes con edades >75 años que recibieron RT fue superior (entre el 1% y el 13%).

En el caso de los CPNCP, en el 89,2% la QT utilizada estaba basada en platino. Para el estadio III el 78,9% recibió una terapia combinada basada en platinos siendo

en el 40,4% el cisplatino el fármaco empleado. Tal y como queda reflejado en las principales GPC el tratamiento de elección es un doblete con platino y siempre que sea posible con cisplatino, de tal forma que en el 39,6% de los casos de nuestra serie no se ajustó a lo descrito en las guías. Las guías sí contemplan que la administración de carboplatino y el tratamiento con monoterapia deberían administrarse en pacientes con un mal estado general; en nuestra serie, y en el caso de los pacientes en estadio III con mal estado general, la distribución fue de 50% de combinada basada en cisplatino, y de 50% combinada con carboplatino. Es de señalar que en el caso de los pacientes >75 años, los porcentajes favorecieron a la monoterapia (60%), seguido de la combinada con carboplatino (30%), y sólo en un 10% se utilizó el cisplatino. Diversos estudios han valorado el papel de la utilización de la QT combinada en los pacientes de mayor edad concluyendo que estos pacientes se benefician más de un tratamiento combinado. La edad es, de nuevo, y como veremos en más partes de la Discusión, uno de los puntos más problemáticos a la hora de decidir el tratamiento a realizar.

En cuanto al tratamiento con RT, la recibieron el 42,9% de los pacientes en estadio III de CPNCP (44,4% estadio IIIA y 41% estadio IIIB). En relación a la RT con intención radical, el esquema de irradiación más utilizado fue el de una fracción diaria de 2 Gy por sesión, 5 sesiones por semana. La mayoría de los pacientes, excluyendo los casos quirúrgicos cuya administración de la RT fue de 50 Gy sobre las áreas ganglionares en pN2, recibieron una dosis igual o superior (76,5%) a 60 Gy. La dosis mínima estándar recomendada es de 60 Gy sobre lesión pulmonar y áreas ganglionares afectas ^{50, 51, 65, 88}. No obstante, esta dosis parece insuficiente para alcanzar un buen control local, lo que nos obliga a realizar un escalonamiento de dosis. Dicha escalada tiene un precio, a saber, la toxicidad en órganos de riesgo; a fin de minimizar este tipo de toxicidades al mínimo imprescindible, resulta muy importante delimitar de forma muy exacta el volumen de tratamiento.

En relación al volumen de irradiación, el área recomendada en CPNCP no quirúrgico, es la lesión pulmonar junto con las áreas ganglionares que estén afectas. En nuestra serie se realizó en el 100% de los casos teniendo en cuenta que la información estuvo pérdida en algunos casos. Creemos que debemos destacar lo siguiente: hubo un 17,6% de pacientes que, aunque recibieron dosis totales mayores de 60 Gy sobre la lesión pulmonar, recibieron también dosis inferiores a 50 Gy en las áreas ganglionares afectas sin ninguna justificación.

Valorándose de forma global, el 73% de los casos de CPNCP recibieron dosis de 60-66 Gy sobre lesión pulmonar o lesión pulmonar más áreas ganglionares afectas. El tratamiento combinado fue el más empleado (30,5%), principalmente el concomitante, seguido de cerca por el secuencial; si se compara con otros estudios, que analizan el tratamiento en distintos países a nivel europeo, nuestras cifras estuvieron por encima de la media (15,8%)²¹³. La radioquimioterapia es la estrategia terapéutica más recomendada en los estadios localmente avanzados del CPNCP^{50, 51, 65, 88} por lo que dicho 30,5% (23,1% concomitante y 7,4% secuencial) podría considerarse un bajo porcentaje y dentro del radioquimioterapia la concomitante la considerada la más eficaz.

Entre las causas de la administración de un esquema secuencial podría estar la demora en los tratamientos de RT, comenzado a administrarse la QT a fin de evitar que el paciente permanezca sin tratamiento. Dicha demora puede estar en relación al número de unidades de tratamiento, número de oncólogos radioterápicos, etc. Kepka et al²³⁹, analizaron el uso de la RT en el CP en los países de Europa Central y del Este, encontrando que el esquema combinado más utilizado fue el secuencial, con una correlación positiva entre la administración de QT de inducción y el número de unidades de tratamiento y aceleradores lineales.

Otra de las posibles causas sería el PS de los pacientes, puesto que un valor alto del PS haría pensar en una mala tolerancia al tratamiento concomitante. Para el conjunto de los estadios III, en el 36,4% de los casos fue la edad y en el 9,1% el estado general los responsables de que se llevase a cabo un tratamiento secuencial. Comprobamos, para sorpresa de la autora, que influyó más la edad del paciente que un pobre PS. De tal forma que en un 54,5% de los casos no existió ningún motivo para no llevar a cabo la concomitancia. Por otro lado, existen estudios que indican que la edad no debe ser un factor limitante para la administración de tratamientos y, por consiguiente, para la secuencialidad, pudiéndose estos pacientes con edades avanzadas beneficiarse de tratamientos más radicales.

5.4.3.2 CPCP: TRATAMIENTOS EN ENFERMEDAD LIMITADA

El sistema de estadificación del tumor, nódulo, metástasis (TNM) es el recomendado y resulta útil para la identificación de pacientes candidatos a la resección quirúrgica, aunque esto ocurre, por desgracia, en menos del 5% de los

pacientes, ya que la mayoría se presentan en estadios avanzados. Las guías establecen que en pacientes con CPCP-EL, estadio clínico I (T1-2a N0 M0), se puede considerar la resección quirúrgica ⁵². En aquellas personas sometidas a resección quirúrgica con intención curativa, se debe de realizar tratamiento adyuvante con quimioterapia (esquemas basados en platino) ^{51,96} y se administrará radioterapia sobre el mediastino si, tras la linfadenectomía, se encontrasen ganglios afectos ⁵⁶. En nuestra serie, en uno de los dos casos diagnosticados en estadio I, se llevó a cabo la cirugía, realizándose posteriormente la terapia combinada por afectación ganglionar.

Aunque la clasificación TNM es recomendada, los pacientes con CPCP se suelen dividir en aquellos con enfermedad en estadio limitado y con enfermedad extendida. Alrededor de un tercio de nuestros pacientes se presentaron con enfermedad limitada, aunque muchos de estos pacientes probablemente tuvieran enfermedad metastásica subclínica desde el inicio. En el caso de pacientes con CPCP limitado el tratamiento de elección es la radioterapia a dosis radicales, asociado a una QT combinada basada en platinos.

En nuestra población, de los pacientes con enfermedad limitada, el 86,4% recibieron dosis de 45-50 Gy, en un fraccionamiento estándar; para el resto de pacientes se prescribieron dosis superiores. No existen muchos ensayos sobre la dosis y el fraccionamiento óptimo de irradiación para este tumor, pero la dosis habitualmente administrada oscila entre los 45-50 Gy en fraccionamiento estándar. Las GPC recomiendan, normalmente, que los pacientes con CPCP EL, con buen estado general y sin comorbilidad asociada, sean tratados con RT hiperfraccionada (45 Gy: 1,5 Gy por fracción, 2 fracciones al día) concomitante con QT. Sin embargo, en muchos centros de Europa, la RT torácica hiperfraccionada no es el tratamiento estándar ya que su administración es compleja desde el punto de vista organizativo asistencial, así como por la aparición de una mayor toxicidad asociada. Por el momento, la dosis recomendada es de 45-50 Gy a fraccionamiento estándar, mientras que la administración de dosis superiores está contemplada en ensayos clínicos ^{52, 96}.

En cuanto a las áreas de irradiación existen estudios que evalúan la eficacia de llevar a cabo una irradiación profiláctica de todo el mediastino, región hiliar y región supraclavicular, si el mediastino superior está afecto, frente a una irradiación sólo de

las áreas afectas con el objetivo de reducir la toxicidad ²⁴⁰. Actualmente lo recomendado en las GPC, y lo contemplado en el PAI, es llevar a cabo una irradiación profiláctica del mediastino. En nuestro caso, en el 71% de los pacientes, la irradiación sobre lesión pulmonar y mediastino fue llevada a cabo, realizándose con dosis de 45-50 Gy.

La QT es un componente integral del tratamiento de los pacientes con CPCP en EL, debido a la alta probabilidad de difusión temprana. La RT es importante porque la progresión local del tumor, para aquellos pacientes tratados sólo con QT, se produce en porcentajes que pueden llegar a alcanzar el 80%. Diversos estudios han establecido que cuando la RT está asociada a la QT la supervivencia a largo plazo mejora comparado con la utilización de la QT sola ²⁴². De tal forma que el papel de la radioquimioterapia está claramente establecido, siendo el tratamiento de elección en el CPCP con EL ^{51, 52, 88}. En nuestra serie el 76,6% recibió tratamiento con QT-RT, realizándose en el 83,3% de forma concomitante. Varios meta-análisis ²⁴² han demostrado que existe un discreto beneficio en la supervivencia cuando la RT se administra de forma precoz (entendiendo por RT precoz aquella que se da con el 1º, 2º o 3º ciclo de QT) ²⁴³. El régimen de QT recomendado es la combinación de cisplatino y etopósido, o carboplatino y etopósido si los pacientes no pueden recibir cisplatino ²⁴⁴. En el 92,3% de nuestros pacientes este fue el régimen combinado utilizado, siendo en el 50% de los casos el fármaco empleado el cisplatino.

El 16,7% restante de tratamientos combinados se realizó, en nuestra población, de forma secuencial. De tal forma que hay diferentes formas de combinar las modalidades de tratamiento. Teóricamente el esquema secuencial permite dar las dosis completas de QT y RT, ya que se mejora en toxicidad. Sin embargo hay varios argumentos en contra, como la posibilidad de que el tumor se haga radioresistente, o se produzca la repoblación tumoral. El enfoque concomitante tiene la ventaja de un menor tiempo de tratamiento a costa de un aumento de toxicidad, sobre todo esofágica, pero esta toxicidad puede ser manejada por los clínicos, convirtiéndose la RT junto con la QT concomitante en el régimen más popular, puesto que los mejores resultados en términos de supervivencia se han obtenido con este esquema ²⁴⁵.

Si valoramos las causas de la aplicación de RT de forma secuencial, vemos que los pacientes con un PS < 2 y edad < 75 años, recibieron un tratamiento concomitante en el 81,6% de los casos. Aunque este porcentaje pueda parecer muy

alto, no lo es en absoluto, puesto que para este tipo de pacientes la concomitancia debería haber alcanzado el nivel del 100%. De tal forma que la aplicación de un tratamiento no adecuado estaría debido a otras causas, como podría ser las demoras en el inicio de la RT o la preferencia de los profesionales por optar por una menor toxicidad. Conviene resaltar que un 21% de los pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento, siendo las razones principales tres: edad > 75 años (57,1%), PS > 2 (14,3%) y contraindicación médica (28,6%). Comprobamos que tener más de 75 años es un factor determinante, mucho más importante que el tener un mal PS, a la hora de no recibir tratamiento de ningún tipo.

Las metástasis cerebrales son un problema frecuente en los pacientes con CPCP y son las responsables del deterioro en la supervivencia y la calidad de vida. Aproximadamente entre el 14-24% de los pacientes tiene metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico, y la mitad de los pacientes en respuesta completa después del tratamiento desarrollan una recaída cerebral. La irradiación craneal profiláctica para los pacientes sin metástasis cerebrales detectables puede disminuir la frecuencia de recaída posterior intracraneal y mejorar la supervivencia en pacientes con CPCP. En nuestra serie se llevó a cabo en el 33,8% de los pacientes con PS 0-2. Éste porcentaje tan bajo puede deberse a que los pacientes no respondieron o progresaron de su tumor durante el tratamiento, y, por tanto, la irradiación holocraneal profiláctica no se llevó a cabo. Estas circunstancias, sin embargo, no fueron analizadas en nuestro estudio por lo que no podemos afirmar que ésta sea la razón de su bajo uso. La dosis de tratamiento recomendada es de 25 Gy en 10 fracciones ²⁴⁶ ya que esquemas con dosis superiores no han demostrado disminuir la aparición de metástasis y si podrían aumentar la toxicidad. En nuestro estudio esta dosis se aplicó sólo en el 57,1% de los casos. Parece, por tanto, importante señalar que existe, por un lado, un infrauso de la RT y, por otro, un uso inadecuado de la misma; ambos resultados parecen difícil de justificar y deberían corregirse a fin de mejorar el tratamiento que les ofrecemos a nuestros pacientes.

5.4.3.3 CPNCP Y CPCP: TRATAMIENTOS EN ESTADIOS AVANZADOS

En relación al CPNCP, la gran parte de nuestros pacientes han sido diagnosticados en el estadio avanzado de la enfermedad (53%). Como ya se ha comentado, es en estos estadios donde se llevan a cabo la mayoría de los tratamientos con QT.

La QT administrada, en estas situaciones, fue de un 55,3%. Si comparamos nuestros resultados con otra series ²¹³, en el estadio IV de la enfermedad, Bélgica (94,7%), Francia (88,4%), y Alemania (90,1%) tiene las mayores tasas de QT; en la población global el porcentaje es del 82,2%, situándonos en nuestra población muy por debajo tanto de esa media como de la de España (78,8%). Esto pudiese estar causado por el empleo de terapias dirigidas que reducen el porcentaje de las QT clásicas, aunque para nuestro caso este porcentaje fue sólo del 9,4% para los pacientes en estadio IV y, por tanto, no parece suficiente por sí sola para explicar unos porcentajes tan bajos. Cabe pensar, por ello, que hay otra serie de factores que influyen en la baja cifra de administración de QT. Los sospechosos habituales son, como ya viene (y continuará) siendo habitual, el PS y la edad.

De hecho, el tipo de QT más frecuentemente administrada en el estadio IV ha sido la combinada con carboplatino. Podemos destacar, por ejemplo, que los pacientes que reciben monoterapia con un PS > 2 son sólo el 13,6%, mientras que para aquellos con edades superiores a los 75 años el porcentaje aumenta hasta el 50%. Diversos estudios han investigado el uso de la QT en pacientes iguales o mayores a 70 años y PS <2, obteniendo mejores medianas de supervivencia ¹⁴⁸⁻¹⁵¹. Por todo esto parece razonable afirmar que la edad no debería determinar el régimen a utilizar en los pacientes con CP, sino el PS y la capacidad para tolerar la QT combinada ¹⁶⁸. Los pacientes, por otro lado, con valor 2 en la escala ECOG PS representan un grupo considerable de pacientes del total con CP, y para los cuales el estándar de tratamiento continúa siendo objeto de discusión. Generalmente se ha señalado a este grupo como expuesto a un mayor riesgo de toxicidad, aunque algunos estudios ^{51, 74, 76, 152} no apoyan esta idea y defienden que el uso de la monoterapia o terapia secuencial debería de ser empleado.

La administración de un tratamiento dirigido se realizó en el 6,7% de todos los CPNCP, administrándose en el 9,4% del estadio IV. El fármaco que se empleó con mayor frecuencia fue el Gefitinib (66,7%). La realización de la terapia dirigida es inferior al porcentaje de EGFR positivos. Sólo se ha administró en el 41,8% de los pacientes con la determinación EGFR presente. Entre las posibles causas pudiese estar el retraso en la obtención de los resultados de la determinación de la mutación, considerándose en estos casos la aplicación de un tratamiento más precoz con QT. Por otro lado, también podría haber influido el fallecimiento de los pacientes antes de la instauración del tratamiento. Es importante recalcar la no correcta realización de la

determinación, realizándose también en pacientes fumadores con histología escamosa, otras histologías distintas del CPNCP, y en otros estadios no avanzados, donde la aplicación de esta técnica en las guías y nuestro PAI no queda registrada. Tal y como se ha mencionado en el apartado de *Discusión: características clínico-epidemiológicas*, esto podría estar causado por la reciente implantación de la técnica en nuestros centros y la variabilidad entre profesionales en la aplicación de dichos tratamientos. De todos modos, y como ya hemos comentado en otro apartado, hubo un porcentaje importante de pacientes que, aún no siendo pertinente la prueba de EGFR para ellos, dicha prueba resultó positiva y se pudieron beneficiar del tratamiento diana.

En cuanto al **CPCP EE**, el tratamiento recomendado es la QT con cisplatino o carboplatino, y etopósido o irinotecan ^{52, 96}. En nuestros pacientes, en el 75,8% se realizó la QT, estando en el 66,7% combinada con carboplatino, y en el 28,6% combinada con cisplatino, mientras que en un 4,8% de los casos fue aplicada en monoterapia, siendo el fármaco empleado el carboplatino. Los pacientes que no recibieron el tratamiento correspondían en su mayoría con aquellos que presentaron un mal PS (43,8%) o edades mayores a 75 (31,3%). En un 12,5% de los casos los pacientes fallecieron antes de poder recibir ningún tratamiento, quedando otro 12,5% de casos donde la causa de no realización del tratamiento con QT no estuvo, bajo ningún punto de vista, justificada.

Existe una recomendación débil para considerar el tratamiento con RT torácica de consolidación en pacientes que, tras el tratamiento con QT, presenten respuesta completa de las lesiones metastásicas y, al menos, respuesta parcial de la enfermedad ^{52, 96}. La RT en nuestra serie se aplicó como consolidación en un 23,8% sobre lesión pulmonar junto con el mediastino a dosis de 50 Gy en fraccionamiento estándar, y en el 14,3% sobre lesión pulmonar a dosis paliativas. El resto de la RT empleada en este estadio se realizó sobre el holocráneo (28,6%), distintas localizaciones óseas (28,6%), o los SVCS (4,8%). Las guías y el PAI recomiendan con un grado de recomendación fuerte realizar tratamiento con RTH profiláctica en pacientes que tengan una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento inicial ^{52, 96}. La RT profiláctica, sin embargo, fue realizada sólo en el 25% de los pacientes con CPCP. Este bajo porcentaje resulta difícil de explicar desde un punto de vista meramente administrativo, puesto que la RT es el tratamiento más coste-efectivo del que disponemos a día de hoy.

5.4.3.4 TRATAMIENTOS CON INTENCIÓN PALIATIVA

La radioterapia paliativa desempeña un papel importante en la atención de personas en la fase final del cáncer a través de la paliación de los síntomas tales como dolor, sangrado, obstrucción, etc. Además, es un tratamiento muy costo-efectivo en comparación con otros tratamientos paliativos disponibles ^{247, 248}.

En el uso de la RT paliativa en CP destaca la variabilidad de esquemas de irradiación empleados, al menos 10 fraccionamientos distintos, lo cual podría atribuirse a diferentes localizaciones de los volúmenes blanco (hueso, mediastino, etc). En nuestra población, el esquema más frecuente fue el de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy cada una (38,8%), seguido del de 1 fracción de 8 Gy (23,4%), y 5 sesiones de 4 Gy (24,8%). Van den Hout et al ²⁴⁹ analizaron el parámetro de coste-utilidad de dos esquemas de tratamiento con RT paliativa, 10 sesiones a 3 Gy por sesión frente a 2 sesiones de 8 Gy cada una. El primer esquema tuvo un mayor coste (5236\$) que el segundo (2512\$), sin embargo, la supervivencia fue mayor con el esquema más largo (incremento del 39%) que con el corto (30%). El esquema de 10 x 3 Gy obtuvo mayor coste-utilidad que el esquema de 2 x 8 Gy, siendo aceptable según el umbral de 50000\$ por años ganados ajustados por calidad de vida. Los factores que influyen en la elección de un esquema de tratamiento u otro, han sido analizados por varios autores ^{250, 251}: política del departamento, formación recibida por el oncólogo radioterápico y año de formación, experiencia (los especialistas con más experiencia utilizan más a menudo el tratamiento en dosis única), temor a mayores efectos agudos y menor duración del efecto terapéutico con la administración en dosis única, y la edad (a mayor edad, más uso de la dosis única).

Al igual que la RT, la QT ha demostrado un importante papel en el control sintomático del paciente con CP ⁸⁹, sin embargo, en nuestra población, el 44,7% de los pacientes con CPNCP y el 24,2% de los CPCP no recibieron QT. El motivo podría venir del hecho de que la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento paliativo presentaron malestar general, edad avanzada o contraindicaciones médicas que podrían haber condicionado la no administración del tratamiento citotóxico.

En el estadio IV, de forma global, en los CPNCP el 33,2% no recibió ningún tratamiento, siendo en el 45,3% de los pacientes con ECOG >2 y en el 72,1% de los pacientes con edades superiores a 75 años. De forma conjunta hay un 18,5% de los

pacientes que no reciben ningún tratamiento y no presentan ni ECOG>2 ni edades superiores, de tal forma que se desconoce la causa para la no realización, pudiéndose ser debido al rechazo del paciente a recibirlo o al fallecimiento antes de la administración de los mismos. Se trata, sin embargo, de un porcentaje elevado para que sólo sea debido a estas causas. En EE de forma global en los CPCP hay un 24,2% de pacientes que no reciben ningún tratamiento, siendo en un 7,5% de los casos por causas que no pueden atribuirse ni a la edad ni al PS. No parece descabellado concluir que el manejo de los pacientes paliativos supone un reto al que no estamos sabiendo responder adecuadamente. Cabría preguntarse hasta qué punto podemos considerar como justificable que para la mayoría de los pacientes que no reciben ningún tratamiento el motivo principal sea su edad avanzada.

Como se ha mencionado anteriormente la VPM es una realidad, tanto en las indicaciones de tratamiento, como en las características de los mismos. Dicha variabilidad se ha descrito no sólo para CP, sino también en distintas localizaciones tumorales. La RT paliativa no constituye una excepción. En nuestro estudio parece que uno de los factores que más podría influir en la variabilidad encontrada estaría en relación con los estilos de práctica médica. En el caso de la QT, aunque se trate de un tratamiento ampliamente aceptado, existen variaciones entre la aceptación de los pacientes a recibirla y entre los profesionales que la administran, traduciéndose en una subutilización de la misma ²⁵².

Las complejidades de estas decisiones resaltan la importancia de un enfoque multidisciplinario y la necesidad de obtener el enfoque de todos los médicos involucrados en la atención. Aunque, como comentaremos más adelante, casi el 72% de los casos se beneficiaron en nuestra provincia de un equipo multidisciplinar, resultando por tanto aún más sorprendente si cabe, los porcentajes injustificados para la aplicación de los tratamientos paliativos. El valor de un enfoque multidisciplinario reside, precisamente, en que las decisiones del tratamiento no son exclusivas de la relación individual entre el paciente y su clínico, estableciéndose por tanto un proceso de control que ayudaría al cumplimiento de las pautas de tratamiento y recomendaciones de las guías o, en nuestro caso, el PAI, ofreciendo unos mejores resultados a nuestros pacientes. Aparentemente, no hemos llegado aún a ese punto, y no parecen claros los motivos. Trataremos de discutir más adelante, de una manera más general y no sólo sobre los tratamientos paliativos, sobre este aspecto del equipo multidisciplinar y la pobre adhesión al PAI.

5.4.3.5 DEMORAS EN LOS TRATAMIENTOS

Prolongados intervalos de tiempo entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento aumentan el riesgo de resultados clínicos más pobres y están asociados con una peor experiencia de los pacientes de la atención del cáncer ²⁵³. En nuestro caso, se han utilizado los tiempos publicados en el PAI obtenido de la revisión exhaustiva de las principales guías. No se ha analizado en nuestro estudio el tiempo de demora entre primer síntoma y diagnóstico pero sí el intervalo entre el diagnóstico y inicio de los tratamientos. Se ha considerado que un tratamiento con intención radical debería de iniciarse antes de los 30 días y antes de 7 días en los casos paliativos. Entre los casos de tratamiento con intención radical, sólo el 35% de nuestros pacientes recibió tratamiento antes de las 4 semanas y sólo en el 13,3% de los casos paliativos lo recibió antes de 7 días. La importancia de estos retrasos, y su posible impacto en la supervivencia, está discutido en otros apartados de esta discusión. Deberemos señalar, de todos modos, que es importante reducir las demoras al máximo, a fin de reducir el estrés, la angustia y la ansiedad que puede sentir un paciente diagnosticado de cáncer.

Los estudios que examinan las desigualdades en la puntualidad de diagnóstico y tratamiento son por lo tanto particularmente bienvenidos; muchos de estos estudios presentan, todavía, importantes contradicciones entre ellos, y resulta difícil comprender a partir de qué momento una demora puede resultar relevante para la supervivencia del paciente ²⁵⁴⁻²⁵⁹. Nadpara et al ²⁵⁹, examinaron los intervalos de diagnóstico, tratamiento y asociaciones entre el tratamiento oportuno y la mortalidad cáncer de pulmón. Los resultados informan de una mediana de intervalo de diagnóstico (entre primera presentación sintomática y diagnóstico) de aproximadamente 180 días, pero más de uno de cada cuatro pacientes sufrieron intervalos de diagnóstico superiores a 300 días. En relación con esto, una mediana de intervalo de diagnóstico de 113 días (con un valor cuartil superior de 249 días) fue reportado por un reciente estudio Inglés ²⁶⁰ cuyos datos fueron obtenidos de los registros de los pacientes de cáncer de pulmón diagnosticados durante 2007-2010 y mayores de 40 años. Estos intervalos de diagnóstico alarmantemente largos reflejan la firma del CP, el cual está dominado por síntomas de bajo valor predictivo, lo que hace del CP uno de los tumores más complicados de sospechar.

También se han descrito disparidades entre la edad, el sexo y el intervalo de tiempo hasta el diagnóstico siendo mayor en los pacientes de edades avanzadas y en las mujeres ^{259, 260}.

También se han estudiado las variaciones en los intervalos entre diagnóstico y tratamiento. Previsiblemente, los intervalos fueron más cortos que los intervalos entre aparición de síntomas y diagnóstico, con intervalos entre diagnóstico e inicio de los tratamientos de 27 y 18 días para CPNCP y CPCP respectivamente, y teniendo en estos casos tanto la edad como el PS poca influencia. Los retrasos pueden ser un reflejo de la ineficiencia de los sistemas de atención del cáncer. Por otro lado la utilización de nuevos métodos diagnósticos como el PET-TAC o la determinación de mutaciones como el EGFR, que son usados para una mejor elección de los tratamientos, pueden contribuir a los retrasos. La definición de retrasos en el tratamiento puede ser difícil. Algunos consideran ²⁶¹ que la recepción de la cirugía, RT y QT debería de ser después de 8, 7 y 6 semanas respectivamente, aunque hay que remarcar que los tiempos especificados en las guías han variado a lo largo del tiempo por lo que el desarrollo de un consenso en la metodología debería de llevarse a cabo en estudios considerando los tipos de QT, RT, cirugía y si la intención de los tratamientos son radicales o paliativos.

5.5 SUPERVIVENCIA DE LOS CASOS DE CÁNCER DE PULMÓN Y SU RELACIÓN CON FACTORES PRONÓSTICOS

Según los resultados publicados en el reciente EUROCORE-5 ²⁶², la supervivencia de pacientes diagnosticados de CP es pobre en toda Europa, con una SR de 39% y 13% a 1 y 5 años desde el diagnóstico. Nuestros resultados muestran una supervivencia al año de un 34%.

Es importante averiguar esos factores que pueden influir en la supervivencia. El acceso al diagnóstico en estadios tempranos y la facilidad para recibir los tratamientos son los factores que más parecen estar implicados ²⁶³ y en consecuencia son los más estudiados. Pero otros factores como son el hábito tabáquico, y el PS, es necesario tenerlos en cuenta, pues son factores que influyen ampliamente sobre la realización o no de los tratamientos y en consecuencia su repercusión sobre la supervivencia será apreciable.

En nuestra serie se ha observado, al igual que en otros estudios ^{199, 264}, que la supervivencia es menor para los pacientes con edades mayores de 75 años en el momento del diagnóstico. En los resultados publicados por EUROCORE-5 ²⁶² los datos muestran unos porcentajes de 26,7% para la SG y del 28,8% para la SR a 1 año, algo más elevada a la de nuestros datos, que mostraron una SG y SR del 22,4% y el 11,1%. Este detrimento en la supervivencia en los grupos de mayor edad podría estar atribuido a una mayor prevalencia de co-morbilidades y, por tanto, a una mayor dificultad en la aplicación de tratamientos potencialmente eficaces ¹⁹⁹, aunque no sería el único aspecto a tener en cuenta y se debería analizar hasta qué punto la edad, por sí sola, se relaciona con la administración de tratamientos no adecuados.

Por otro lado, la ventaja de las mujeres, en la supervivencia con respecto a los hombres, ha estado presente en nuestro estudio, obteniéndose una mediana del tiempo de supervivencia en hombres de 5,4 meses frente a los 9,5 meses observados en la población femenina. La SR a 1 y 2 años, varió también notablemente entre ambos grupos, siendo del 31% y 15,8% en hombres y del 47,6 y 29% en mujeres. Esta mejor supervivencia de las mujeres podría ser debido a la menor presencia de comorbilidades o la posible diferente historia natural de la enfermedad ²⁶⁵.

Fumar, es el principal determinante para el cáncer y las tendencias varían por región y sexo. Los hombres fuman más que las mujeres en general en toda Europa, pero esta tendencia, como ya se comentó, está decreciendo, con la prevalencia entre mujeres incrementándose paulatinamente. Una cuestión importante a elucidar está en saber si la mujer resultaría más sensible a los daños perjudiciales del tabaco, aunque también habría que tener en cuenta que ya hay estudios que informan de la diferencias por sexo en el comportamiento de fumar, incluyendo la preferencia de las mujeres por los cigarrillos con bajo contenido en nicotina. Otros estudios, sin embargo, también informan de la actuación de otros factores que podrían jugar un papel en la carcinogénesis entre los no fumadores, actuando de forma distinta para las mujeres y los hombres, como sería el caso de los estrógenos ^{27, 28, 30}.

Es interesante, por todo ello, intentar identificar las variables que nos podrían ayudar a hacer una estimación pronóstica y, en algunos casos, ayudarnos a seleccionar el tratamiento más adecuado dependiendo de las características de nuestros pacientes.

Siguiendo el análisis univariante realizado, podemos resumir los resultados de nuestro estudio diciendo que la mediana de supervivencia tomó valores significativamente superiores para los pacientes de sexo femenino, menores de 75 años, no fumadores, sin enfermedad pulmonar previa, con un buen estado general. Además, esta mediana también aumentó si la enfermedad es diagnosticada en un estadio inicial y se pudo realizar una confirmación histológica. A todo ello, hay que sumar, que esta supervivencia se vio incrementada cuando se llevaron a cabo unos procedimientos diagnósticos y terapéuticos en consonancia con las recomendaciones del PAI. Este hecho nos permite resaltar la importancia, independientemente de los demás factores, que juega el proceso asistencial de CP desarrollado en nuestra provincia. Ya hemos comentado en esta Discusión (véase “Estudio Descriptivo/Características Sociodemográficas”) que hay estudios que señalan una posible correlación entre el CP y la enfermedad pulmonar previa. Nuestro trabajo vendría a confirmar esta hipótesis, ofreciendo unos resultados estadísticamente significativos. Respecto a la diferencia encontrada en nuestra población en función de la edad, cabría destacar que en el PAI las recomendaciones respecto a esta variable no son claras, pero sí que hemos podido comprobar que existe una tendencia de los especialistas a evitar la realización de los tratamientos más adecuados para aquellos pacientes que pertenecen al grupo de edad > 75 años, independientemente del PS.

En el caso de los análisis bivariantes, y centrándonos en el de edad y estadio, se concluye que existió, para cualquier subgrupo de edad, un aumento estadísticamente significativo del riesgo a medida que el estadio fue más avanzado. Este aumento del riesgo fue mayor en el grupo de pacientes > 75 años, siendo el grupo de edad 45-54 años el que presentó un menor riesgo. Creemos que, además del aumento de co-morbilidades en el grupo de más edad, volvió a jugar un rol importante el *efecto edad* ya mencionado con anterioridad. En cuanto a la relación existente entre sexo y estadio, para ambos sexos existió una menor supervivencia a medida que el estadio fue más avanzado, siendo en todos los casos significativa esta diferencia; deberíamos destacar, además, que nuestros resultados muestran que la supervivencia, para cada estadio, fue menor en los hombres, lo que vendría a confirmar, en parte, la hipótesis ya mencionada de que la biología del tumor es diferente en hombres que en mujeres. Igualmente, y en consonancia con lo anterior, al comparar edad y sexo, se encontró que, para todos los grupos de edad, existía una ventaja de las mujeres con respecto a los hombres; como ejemplo, citar que para el grupo de edad > 75 años, la SR a 1 y 2 años fue, para las mujeres, del 30% y 15%

respectivamente, mientras que estos porcentajes disminuyeron para los varones hasta el 21% y 10,7%; si comparamos nuestros resultados con los valores europeos, concluimos que nuestros porcentajes son similares para mujeres en SR a 1 años (29,7%), pero menores para los varones (28,3%).

Cuando, por otro lado, realizamos el análisis por estadios y la aplicación de tratamientos, se puso de manifiesto que la utilización de cualquier medida terapéutica supuso una disminución del riesgo en cada uno de los estadios, siendo los resultados significativos en todos los casos. Lo mismo ocurrió en los casos donde la aplicación de los métodos diagnósticos y terapéuticos se adecuó a las recomendaciones del PAI; se observó donde que en los casos donde no existía una correcta adecuación al PAI el riesgo de muerte se vio incrementado de forma significativa para cada uno de los estadios, siendo mayor en las etapas más tardías de la enfermedad por razones que ya hemos mencionado.

Al realizar el análisis multivariante encontramos que las variables que influyeron, de una manera estadísticamente significativa en la supervivencia, fueron el sexo, el hábito tabáquico, la enfermedad pulmonar previa, el estadio, la aplicación de un tratamiento y la adecuación al PAI. Debemos resaltar, sin embargo, que cuando se introdujo la variable PS, la variable sexo dejó de ser significativa pasando a tener significación el propio PS (conviene aclarar que en el primer análisis multivariante se decidió no incorporar la variable PS, puesto que los datos faltantes para este parámetro eran del 19%). Estos resultados parecen indicar que, si bien está clara la relación entre el aumento de supervivencia y factores como el PS, el hábito de fumar y la adecuación al PAI, queda aún por esclarecer el papel específico que juega el sexo. Dos puntos también a destacar, y que no ofrecen una interpretación evidente, fueron los siguientes: ni la variable edad, ni la histología mostraron en nuestra población, en el análisis multivariante, una relación estadísticamente significativa con la supervivencia, si bien la diferencia entre CPCP y CPNCP resultó, por separado, estadísticamente significativa en términos de riesgo de muerte, en consonancia con lo publicado en otros estudios ³⁵; así, para nuestro caso, la SR a 1 año en los casos de CPNCP fue de un 43,4%, cifras que se localizan entre el 30% de Reino Unido y el 46% de Suecia, con Canadá y Australia presentando también unas supervivencias altas con un 42%; en el caso de CPCP, nuestra SR a 1 año fue de un 27,8%, situada entre el 24,9% del Reino Unido y el 38,7% en Suecia. Como se puede comprobar, las diferencias porcentuales para CPNCP y CPCP varían bastante atendiendo a los

diferentes países, con una diferencia de sólo el 5% para Reino Unido, de casi un 8% para Suecia y, en nuestro caso, una diferencia relativa de más del 10%. Una posible razón para explicar esto, así como el hecho de que la histología no fuera significativa en el análisis multivariable, podría venir como consecuencia de que las otras variables mostraron un efecto mayor sobre la supervivencia y, para discernir los efectos menores de la histología, edad o sexo, necesitaríamos realizar nuestro estudio sobre una población más grande. Una última característica que cabe destacar de nuestro análisis multivariante es la siguiente: no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el aumento de riesgo y la realización de una VM; una posible explicación que, sin embargo, nos resulta poco atractiva, sería que los pacientes que no disponían de confirmación histológica serían aquellos que presentaba un peor PS.

De todas maneras, y pesar de lo dicho en el párrafo anterior, nos gustaría mencionar las diferencias encontradas en SR a 1 año encontradas según el subtipo histológico. Para los CP de CCE, ADC y CCG los porcentajes fueron, respectivamente, de un 43% para los dos primeros subtipos, y de un 39.5% para el tercero, mientras que para el CCP se obtuvo un valor mucho más bajo, en torno al 28%. Esto concuerda con los datos obtenidos de la media europea, donde el CEE y ADC presentaron una mayor supervivencia que los CCP y CCG, mejorando siempre la supervivencia cuando se trataba de mujeres, al igual que en nuestro estudio. Otras series, sin embargo, como la realizada en distintas regiones de Italia ¹⁹⁹, no encontraron una significación en supervivencia entre los distintos subtipos histológicos y es por tanto que todos estos datos deberían tomarse con cuidado, sobre todo a la luz de los resultados obtenidos en nuestro análisis multivariante. Es importante resaltar que esta subdivisión entre los subtipos histológicos del CPNCP no fue considerada como relevante en el pasado pero, a día de hoy, y a la luz de los nuevos desarrollos en terapias dirigidas, dicha subdivisión resulta trascendental; así, para un subtipo ADC será crítico conocer si existe mutación del EGFR o el reordenamiento ALK. Es de especial interés, por ejemplo, resaltar la mejora en la mediana de supervivencia que obtuvimos para los estadios IV de la enfermedad con la aplicación del fármaco diana, con cifras que llegaron a los 18 meses (frente a los 5 meses de aquellos pacientes que no pudieron beneficiarse de dicho tratamiento); esta mejoría, sin embargo, y teniendo en cuenta la SR a 1 y 2 años, decrece pasado el primer año un porcentaje considerable, del 70% al 33% respectivamente. Podemos, de todos modos, concluir, que esta forma de clasificar el CP junto con la introducción de las nuevas terapias podría suponer una mejora modesta en la

supervivencia, que se irá acentuando a medida que se implanten dichas técnicas de manera rutinaria en nuestros hospitales.

A pesar de todo le explicado anteriormente en este apartado, las diferencias en supervivencia fueron en gran parte explicadas por las diferencias en el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Dichas diferencias son también evidentes a nivel internacional e independiente del tipo de CP o el sexo de los pacientes. Para el caso concreto del CPNCP, a medida que el estadio avanzó, la supervivencia disminuyó en consecuencia, siendo la SR a 1 año del 97,1% para el estadio I y del 21,6% para el estadio IV de la enfermedad. Si comparamos con otras series, encontramos que nuestros resultados se encuentran ligeramente por encima de los de otros países, para los que tenemos SR a 1 año que van, para el estadio I, desde el 72,5% de Reino Unido, al 86,6% de Canadá; Dinamarca y Suecia tuvieron porcentajes del 73,3% y 88,4% respectivamente. En nuestro caso es importante destacar, sin embargo, que la población diagnosticada en un estadio tan precoz es tan escasa que los porcentajes anteriormente citados presentan un valor relativo. Para el caso del estadio IV las cifras de las otras series fueron desde el 15,9% del Reino Unido hasta el 20,8-25,6% de Dinamarca y Suecia. Para el caso de CPCP, y como consecuencia de los escasos datos en los distintos subgrupos, consideramos son difíciles de valorar los porcentajes obtenidos (SR a 1 año del 50,5% para el estadio I, y 19,4% para el estadio IV).

Por otro lado, y continuando con la discusión del párrafo anterior, conviene señalar que la aplicación de los tratamientos está muy relacionada con el estadio de la enfermedad. Así, como acabamos de comentar, los pacientes que presentaron una mejor supervivencia fueron aquellos que se encontraron en estadios iniciales. Estos pacientes pudieron beneficiarse de un tratamiento quirúrgico. Pero en nuestra serie, y no sólo para los estadios iniciales, los pacientes que recibieron cirugía presentaron unas mejores medianas de supervivencia (pacientes con un estadio I, II y III de la enfermedad). Estos datos no son extraños y concuerdan, bastante bien, con los de otras series publicadas ^{199, 201}.

En nuestro estudio también se puso de manifiesto que los pacientes que recibieron tratamiento con QT y RT también presentaron tanto unas mejores medianas de supervivencias como mejoras en la SR a 1 y 2 años. Para aquellos pacientes que recibieron QT, la mediana aumentó de 3 meses a 9,5 meses, con SR a

1 y 2 años del 43,1% y el 20,1% respectivamente. Las mejoras encontradas tras la administración del tratamiento con QT favorecieron la supervivencia principalmente en el estadio IV, aunque su papel fue muy relevante para los estadios III y, en menor medida, II de la enfermedad. Para los pacientes tratados con RT la mediana pasó de 4 a 10 meses y las SR a 1 y 2 años, del 46,4% y 23,1%, al 29% y 16% respectivamente. Estas mejoras en la administración de la RT se obtuvieron principalmente para el estadio III de la enfermedad, donde su papel queda claramente establecido en las GPC ⁵⁰⁻⁵³, aunque también juega un papel relevante en el estadio IV de la enfermedad, como tratamiento paliativo.

Varios autores ²⁶⁶⁻²⁶⁹ refieren una disminución significativa de la supervivencia según aumenta la edad de los pacientes. No obstante, en estos estudios, la población mayor recibe menos cirugía y menores dosis de QT y RT y aumenta el uso de dosis más paliativas. Cuando los pacientes superan la barrera de los 65 años, hubo una menor tendencia a la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sabiendo la importancia que tuvo en nuestro caso la aplicación de algún tratamiento frente a la situación en la que ningún tratamiento fue aplicado, convendría preguntarse de nuevo por la pertinencia del factor edad, aunque, como ya hemos repetido en numerosas situaciones, es difícil de valorar, no estando claro el manejo (por desconocimiento en algunos casos, pero también por la falta de evidencia en otros) de dichos pacientes por parte de los especialistas.

En el metanálisis de Früh et al ²⁷⁰, por ejemplo, se estudió la influencia de la edad en la supervivencia, concluyendo que la edad no era un factor pronóstico en CP, ya que no existían diferencias de supervivencia significativas entre los diferentes grupos de edad que recibieron tratamiento. Estudios anteriores también demostraron que pacientes con diferentes edades y tratamientos iguales tienen supervivencias similares, por lo que la edad no sería, si tenemos en cuenta estos estudios, un factor pronóstico de la supervivencia en CP ^{116, 148}. Debemos, sin embargo, hacer hincapié, en que nuestro PAI sí que recoge, para algunos casos, la importancia de la edad a la hora de elegir un tratamiento y, por tanto, resulta complejo valorar hasta qué punto es comprensible o no la adhesión de nuestros profesionales a esa variable.

El PS es, a la luz tanto de nuestros resultados como el de las series publicadas, junto con el estadiaje del tumor, el factor de mayor relevancia y, por tanto, se encuentra presente en la mayoría de las investigaciones, guías y procedimientos, como nuestro

PAI. Tal es su importancia, que se considera determinante a la hora de decidir la actuación a seguir en los pacientes con CP. Como era esperable, en nuestra serie se asoció significativamente tanto en el análisis univariante como en el multivariante. A juicio de la autora ésta debería ser la principal causa junto con las contraindicaciones médicas, y no tanto la edad, para la no correcta administración de un tratamiento. Sin embargo, y al estar recogida la edad en algunos puntos de nuestro PAI, hemos considerado en la mayoría de nuestros análisis que la edad fue una causa no evitable de no-adhesión.

De tal forma que, y a modo de conclusión para cerrar este apartado, podemos afirmar que todos estos factores, conjuntamente con (probablemente) el grado de nutrición (que no fue evaluado por falta de datos en nuestro estudio), las co-morbilidades previas tal que las enfermedades pulmonares, y el hábito tabáquico, demostraron influir en la supervivencia y deberán ser tenidos en cuenta. A todo ello hay que unir otra serie de factores, como, por un lado, el estándar de atención en relación con la disponibilidad de la buena calidad de los servicios de oncología, y, por otro, la facilidad en el acceso a la atención de los sistemas de salud en relación con las inversiones realizadas y a realizar, y que, aunque no han sido estudiados en nuestro estudio, pudieran influir en la supervivencia ²⁶².

5.6 VARIABILIDAD EN LA ADECUACIÓN DE LA ATENCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN A LAS RECOMENDACIONES DEL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PULMÓN Y SU REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA

5.6.1 ADECUACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PULMÓN

La creación de las GPC y los protocolos asistenciales tiene entre sus objetivos, ayudar a los clínicos a reducir la dificultad para asimilar de un modo crítico el gran volumen de información que se publica en la literatura científica y disminuir la variabilidad en la utilización de recursos sanitarios para el abordaje de situaciones clínicas específicas, y por tanto, incrementar la eficiencia de los recursos sanitarios. Para que estos objetivos se cumplan, es necesario que los profesionales sanitarios adopten las recomendaciones presentes en las guías clínicas y las integren en su práctica clínica diaria.

En nuestra región, y desde el año 2000, la Gestión por Procesos ha sido una de las estrategias claves puestas en marcha por la sanidad pública andaluza, siendo el PAI la herramienta utilizada para, entre otros beneficios, integrar el conocimiento actualizado a fin de ofrecer las mejores alternativas diagnóstica y de tratamiento a nuestros pacientes, de acuerdo con la evidencia recogida en las principales GPC. Una de las principales ventajas del PAI es que, al tratarse de una de las estrategias clave de nuestra salud pública, ha tenido la suficiente difusión entre los profesionales implicados. A juicio de la autora este es un hecho destacable y que descarta un problema a menudo encontrado en otros estudios sobre VPM, a saber, que los profesionales del sector sanitario implicados en el proceso asistencial puedan llegar a desconocer la existencia de las guías que deberían estar aplicando.

En nuestro estudio hemos comparado la adecuación de los métodos diagnósticos y tratamientos para la atención del CP, en los hospitales de la provincia de Granada, con las recomendaciones presentes en el PAI del cáncer de pulmón de Andalucía, a fin de obtener el grado de adhesión a los principales puntos críticos de buena práctica basados en la evidencia. Cabe resaltar que, a diferencia de otros estudios, el nuestro elimina el sesgo de subjetividad que encontramos en los estudios de VPM obtenidos a través de encuestas o entrevistas a profesionales; esto es así debido a que nuestros datos provienen de la revisión de las historias clínicas y los registros de pacientes. Aunque este abordaje parece solucionar la mayoría de los problemas, debemos resaltar que es dependiente de lo explícitos que sean los registros y lo detalladas que estén las historias clínicas. Si queremos comprender bien las causas de la VPM necesitamos saber los motivos por los que, por ejemplo, un paciente no se ha beneficiado de la RT recomendada, o la concomitancia RT-QT, o una lobectomía, por citar algunos ejemplos. En algunos casos los especialistas han dejado constancia por escrito de esta desviación siendo, por tanto, obvia la interpretación de los motivos por los que no se ajustaron al PAI; para los casos, sin embargo, en los que no ha quedado registrada la no-adherencia, nos encontramos ante una situación mucho más peliaguda: en unas situaciones podemos aventurarnos con cierta seguridad a deducir que, por ejemplo, fue probablemente la comorbilidad que consta en la historia clínica del paciente la principal causa de no-adherencia, mientras que en muchas otras debemos simplemente aceptar que desconocemos los motivos que desembocaron en una acción alejada de lo recomendado en el PAI. A juicio de la autora este hecho supone un hándicap importante a la hora de diagnosticar adecuadamente las discrepancias encontradas y encontrar, por lo tanto, un remedio. En este contexto,

las propuestas que podemos hacer de cara a mejorar la VPM, serán de orden general y estarán centradas en recomendaciones que busquen incentivar, por un lado, la descripción detallada de las causas de la variabilidad tanto en la historia clínica como en los registros de pacientes, así como, naturalmente, orientadas a reducir dicha variabilidad cuando no sea pertinente.

Al analizar la adherencia al PAI, considerando de forma global los 10 puntos críticos seleccionados, establecimos que sólo en el 41,8% de los casos el manejo de los pacientes se había realizado de acuerdo a las recomendaciones. La primera pregunta que deberíamos plantearnos, por sorprendente que parezca, pone en cuestión la pertinencia de aplicar el PAI de CP a los pacientes que nos encontramos en nuestra práctica clínica diaria. Esta pregunta no es, en modo alguno, ociosa y la encontramos ya planteada en otros estudios sobre VPM y adhesión a las guías²⁷¹⁻²⁷⁴. Nuestras guías (y en buena medida el PAI) están escritas teniendo en cuenta los ensayos clínicos llevados a cabo y, por tanto, la evidencia que ofrecen se relaciona *sensu stricto* con el tipo de paciente que forma la población del ensayo clínico en cuestión. Y éste sería el principal problema, a saber, que los pacientes que nos encontramos en nuestra clínica no son los mismos pacientes con los que se ha conformado la evidencia, puesto que tener una edad muy avanzada, presentar diferentes comorbilidades y tener un mal estado general, suelen ser motivos de exclusión de los ensayos clínicos. Ante este tipo de paciente cabe suponer que nuestros profesionales se preguntarán, legítimamente, cuáles serán los potenciales beneficios que tendrá un determinado tratamiento y, quizá más importante que esto, cuáles serán los riesgos y toxicidades potenciales a los que los están exponiendo. En un contexto como el actual, en el que el credo de la Medicina Basada en la Evidencia nos ha sido inculcado desde nuestro primer año de formación como especialistas, resulta comprensible que, ante la ausencia de la misma, nos volvamos prudentes y sabiamente escépticos, recuperando la máxima hipocrática de *primum non nocere*. Esta diferencia, por tanto, entre *nuestros* pacientes y los pacientes de los que extraemos la evidencia, ejemplifica hasta qué punto es difícil trasladar la evidencia a la práctica clínica.

Es por lo antedicho que hemos querido considerar como causas no evitables de la no adherencia aquellas que se debieron a un mal estado general, comorbilidades presentes y edades muy avanzadas; igualmente hemos tenido en cuenta otras como el fallecimiento de los pacientes antes del inicio de los métodos

diagnósticos o de los tratamientos, así como los casos en los que el propio paciente rechazó realizar cualquier prueba o tratamiento. Excluyendo todas estas causas obtuvimos un aumento en la adhesión a las 10 recomendaciones resaltadas, alcanzando casi el 60%. Un porcentaje de adhesión que, sin embargo, sigue siendo extremadamente bajo y resulta, en consecuencia, inquietante. Un posible motivo para esta adherencia tan baja consistiría en la falta de medios técnicos y humanos adecuados para cumplir con las recomendaciones del PAI; no es una hipótesis descabellada proponer que el porcentaje de pacientes que debieron recibir un tratamiento concomitante de QT-RT se vio afectado por las listas de espera y, a fin de no demorar más allá de lo razonable el inicio del tratamiento, se propuso un régimen secuencial. Queremos de nuevo hacer hincapié en la importancia que hubiera tenido dejar registrado precisamente esto, es decir, que la diferencia del tratamiento impartido frente al recomendado obedece no a un desconocimiento de los profesionales sino a un problema de recursos o/y organizativo; cuantificar dicha divergencia teniendo clara sus causas es el primer paso para proponer a nuestros administradores sanitarios soluciones que atajen el problema. Algunos estudios ^{273, 275} han mostrado una correlación entre el fácil acceso a un transporte (por ejemplo, vehículo propio y capacidad para conducirlo) de los pacientes y el grado de adhesión a las guías; en nuestro estudio, y al no estar registrado este aspecto, no podemos valorarlo adecuadamente. Merece sin embargo que nos detengamos un momento en él para señalar que, no resultaría descabellado que, para aquellos pacientes que vivían solos y no disponían de un transporte fácil al centro, se consideraran como una población menos favorable a recibir tratamientos de QT a causa de la exigencia de los propios tratamientos, sus efectos adversos y el riesgo de toxicidades de las que difícilmente podría hacerse cargo una persona sola. Otras causas señaladas en la literatura ²⁷³ y que consideramos dignas de mención son el estilo y la experiencia previa de cada especialista, así como la manera específica de interpretar una misma evidencia por dos hospitales distintos. Esto último es debido, normalmente, a actitudes que podríamos considerar de índole *histórica* y que se resumen en estilos de práctica con enfoques más agresivos o más conservadores, puestos en juego sobre todo a la hora de discernir aquellos casos menos evidentes y más complicados. Respecto a la experiencia previa de cada especialista debemos señalar que una situación previa traumática con un paciente (por ejemplo, la gravedad de un efecto adverso no anticipado) suele predisponer a evitar una acción por lo demás recomendada; estaríamos en el supuesto, por tanto, en el que la Medicina Basada en la Evidencia deja un pequeño lugar a aquella otra basada en la experiencia. Sería

interesante, a juicio de la autora, conocer si existe una correlación entre una mayor no adhesión al PAI y los años de experiencia como especialista, pues dichos casos anómalos o con resultados especialmente negativos y no esperados tienen, forzosamente, más probabilidad de aparecer cuantos más tiempo se ejerce la profesión.

Al analizar el grado de adherencia a nuestra variable *PAI Puntos Críticos* se observó que existía una mayor adherencia en los estadios precoces (estadio I 62% y estadio II 67%) que en los estadios avanzados de la enfermedad (estadio III 51% y estadio IV 57%). Este resultado es bien conocido por la literatura ^{276,277} y está probablemente causado, por un lado, por el recelo a impartir tratamientos en estadios avanzados y el miedo a las toxicidades sin aportar un beneficio claro, y por otro, por el aumento de complejidad que suponen para los especialistas estos estadios. Diversos estudios han puesto de manifiesto, por otro lado, que la administración de tratamientos en estadios avanzados de la enfermedad proporciona beneficios en la supervivencia ^{266, 267}.

Para variable *PAI Métodos Diagnósticos* obtuvimos un grado de adherencia en torno al 57%. Al igual que en casos anteriores un 19.4% de la no adherencia se debió a lo que hemos considerado como causas no evitables, quedando el porcentaje final de adecuación en un 71%. Aunque los estudios publicados suelen mostrar una mayor adherencia cuando se evalúa la adecuación de los procedimientos diagnósticos, consideramos que en nuestro caso el porcentaje del 71% enmascara un problema logístico y de formación latente, pero de índole transitoria, durante los años en los que hemos centrado nuestra recogida de datos. Esto es así debido a que, precisamente durante aquellos años, se habían empezado a implantar las técnicas moleculares para la detección de mutaciones, estableciéndose, por ejemplo, que la determinación del EGFR debería de realizarse en todos los casos de CPCNP en el estadio IV de la enfermedad en pacientes no fumadores de cualquier histología y en los fumadores exceptuando el CCE ^{50, 54}. Sin embargo, la correcta realización de la técnica no fue llevada a cabo de forma correcta en la mayoría de nuestros pacientes, siendo las posibles causas, a juicio de esta autora, la coincidencia de la reciente incorporación de la técnica en nuestros hospitales y la variabilidad entre los profesionales ante las indicaciones de las mismas por lo novedosos de la misma. Cabría esperar que si analizásemos ahora los datos de estos dos últimos años el porcentaje de adherencia se habría incrementado. Son estos los motivos que nos

llevaron a crear la variable *PAI Métodos Diagnósticos sin EGFR*, subiendo el grado de adhesión, desde el 71% hasta un 93%. Este resultado ya es más próximo a lo que cabría esperar de una variable que estudia la adecuación a los métodos diagnósticos y está en consonancia con los esfuerzos realizados en nuestra provincia para ofrecer un acceso rápido y eficaz de dichas técnicas a nuestros pacientes.

El punto crítico número 2 de la variable *PAI Puntos Críticos*, merece especial atención y queremos centrar nuestra atención en él. Esto es así, porque dicho punto establece que todos los pacientes que hayan alcanzado un diagnóstico de certeza deberían beneficiarse de la consideración de un equipo multidisciplinar sobre las mejores opciones de tratamiento^{50,51}. En nuestro caso es sorprendente afirmar que en el 72% de los casos la recomendación fue llevada a cabo. A juicio de la autora un porcentaje tan alto se hubiera debido traducir en una adhesión mayor al PAI en todas las variables estudiadas. Es sabido que uno de los factores clave a la hora de aumentar la adhesión a las guías es la aparición del equipo multidisciplinar; diversos estudios muestran que las decisiones que atañen a los pacientes atendidos por equipos multidisciplinarios se traducen en un grado de adhesión a las guías de casi el 100%, una vez excluidas las causas que nosotros hemos considerado, al igual que el resto de autores, como no evitables^{272, 278}. Esta discrepancia con nuestra situación, tan notoria, nos induce a pensar que, o bien los profesionales de la provincia de Granada emplean la palabra "Equipo multidisciplinar" en un sentido demasiado generoso, o dichos equipos están asombrosamente formados por miembros que desconocen el PAI. De nuevo, podríamos ajustar mejor nuestras hipótesis si hubiera constancia de los motivos por los que un comité multidisciplinar decide no aplicar el proceso asistencial al que debería adherirse.

Para la variable *PAI Tratamientos* encontramos un grado de adhesión del 46%, mientras que si excluimos las causas no evitables, este porcentaje sube hasta el 64%. Este porcentaje se encuentra lastrado por lo que consideramos un problema en las listas de espera, que favorece los tratamientos secuenciales QT-RT frente a la concomitancia; esto es así, por ejemplo, para los casos de CPCP en pacientes con EL y buen estado general, en los que la realización de un tratamiento con QT basada en platino y RT concomitante siempre que la enfermedad pueda ser incluida en un volumen adecuado de RT^{50, 52} es la opción recomendada. Asimismo, aquellos pacientes con estadio IV en CPCNP y mutación presente de EGFR debieron recibir un inhibidor de la tirosina-quinasa del EGFR, pero la adhesión fue sólo del 47%; a

juicio de la autora esta baja adhesión puede deberse al tiempo de demora que se origina hasta la obtención de los resultados de la determinación molecular que permita la administración del fármaco diana.

En la variable *PAI Total* hemos querido ver la adherencia a las recomendaciones en su conjunto incluyendo las variables anteriormente citadas. Como era de esperar la adherencia a esta nueva variable, más global, fue considerablemente más baja y se situó en el 35%. Al igual que en el resto de casos, cuando se excluyó el porcentaje de causas relativas a la edad, PS, fallecimiento y rechazo a los tratamientos, el porcentaje subió hasta casi un 50%. Cuando quisimos, además, tener en cuenta (variable *PAI Completo*) los intervalos de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento, este porcentaje disminuyó aún más, hasta situarse en torno a un 26%. Esta nueva variable tiene su importancia, pues uno de los aspectos más relevantes a la hora de valorar una buena atención sanitaria son los intervalos de tiempo que ocurren entre el primer síntoma y la fecha de diagnóstico, y entre el diagnóstico y el inicio de los tratamientos.

De tal forma que sólo las características de los pacientes como la edad, el estado general o las contraindicaciones médicas no justifican el porcentaje de no adhesión a las guías. Además este porcentaje es también elevado como para establecer que es debido a falta de acceso, o las limitaciones técnicas, las cuales no han sido valoradas en este estudio, siendo la subjetividad de los profesionales una de las posibles causas.

No quisiéramos terminar este apartado sin realizar alguna propuesta que, a nuestro juicio, sirva para mejorar el grado de adhesión al PAI. En una época en la que cada vez más están presentes el uso de programas informáticos y aplicaciones tecnológicas en nuestro día a día, sorprende el escaso esfuerzo que se ha realizado para facilitar a los profesionales el uso de las guías clínicas o, en nuestro caso, el PAI. Así, desde nuestro teléfono móvil podemos acceder a nuestros datos bancarios con facilidad, saber si hay un taxi libre cerca de nuestra casa u organizar un viaje con distintos usuarios que quieran desplazarse hacia la misma ciudad que nosotros. Sin embargo, cuando queremos saber el diagnóstico o tratamiento más apropiado para un paciente nuestro, debemos fiarnos de nuestra memoria o volver a leer el PAI para asegurarnos de nuestra decisión clínica. Un primer paso en esta dirección sería el disponer de un programa informático que, al rellenar los datos de la historia clínica de

nuestro paciente, nos propusiera la prueba diagnóstica o tratamiento pertinente recomendado por el PAI. Esto sería posible si las guías, además de estar escritas en lenguaje natural, se ofrecieran también escritas en un lenguaje menos ambiguo y fácil de interpretar informáticamente, como por ejemplo el Semantic Web Rule Language (SWRL) ²⁷⁹. Una vez que el programa ha ofrecido, si existe, la opción que recomienda el PAI, el profesional podrá aceptarla o rechazarla; si decide rechazarla, deberá especificar cuál es la decisión que toma y los motivos que le llevan a su decisión. Toda esta información se puede ir guardando fácilmente en una base de datos y hacerla accesible para su monitorización y consiguiente análisis. Un paso más, pero que ya se está implantando en algunos sectores de la medicina, consistiría en la implantación de algoritmos de inteligencia artificial, como el deep-learning, para los cuales ya existen compañías especializadas del sector ofreciendo sus servicios a los profesionales sanitarios; estos algoritmos serían capaces de analizar los casos más complejos y para los que no existen recomendaciones claras en las guías, y proponer alternativas diagnósticas y terapéuticas a medida que van "aprendiendo" de las decisiones que toman los profesionales y la evidencia que se vaya publicando al momento en diferentes áreas relacionadas con el caso-problema. Creemos, en definitiva, que una apuesta clara por la implantación de programas informáticos que faciliten la toma de decisiones y la auditoría posterior de esas decisiones, redundará en una disminución de la VPM.

Como, de todos modos, la intención de la autora no es la de volver a inventar la rueda, parece sensato proponer un modelo similar al que se ha establecido en Dinamarca durante los últimos 15 años ²⁸⁰ y que ha tenido, según el último estudio publicado en 2013, un grado altísimo de adhesión de sus profesionales a las guías. La principal diferencia entre su modelo y el nuestro estriba en que los profesionales están continuamente monitorizados, publicándose reports trimestrales gratuitos y de fácil acceso al público sobre el grado de adhesión a sus propias guías. Esto es posible gracias a un sistema informático centralizado, al interés que ha puesto el gobierno mediante subvenciones continuas al programa, y a la alta calidad y accesibilidad de las bases de datos de sus registros de cáncer. Además de hacer públicos en un lenguaje comprensible si sus profesionales se adhieren a las guías nacionales establecidas, se realiza una auditoría formal independiente de carácter anual, cuyos resultados evalúa la administración sanitaria pertinente a fin de ajustar el programa. Estas actitudes abiertas, con una clara voluntad de informar a sus propios ciudadanos, han establecido una cultura de responsabilidad y compromiso

entre los profesionales sanitarios daneses que tratan el CP que resulta clave a la hora de comprender sus altos grados de adhesión. Parece claro, por tanto, que nuestro Sistema Andaluz de Salud debería considerar estrategias de este tipo pues, como ya se ha mencionado con anterioridad, no creemos que la no adhesión se deba a un desconocimiento profundo del PAI por parte de sus profesionales, sino a un sistema de incentivos poco definidos o simplemente mal seleccionados. Esperamos que un futuro se pueda avanzar hacia un sistema que permita comprender a los ciudadanos de la provincia de Granada si están siendo diagnosticados y tratados de acuerdo a la evidencia publicada, a fin de que dicha presión nos obligue a los profesionales sanitarios a mantenernos con una exigencia mayor dentro de los parámetros que nos recomienda nuestro Proceso Asistencial Integrado para el Cáncer de Pulmón.

5.6.2 SUPERVIVENCIA SEGÚN LA ADECUACIÓN AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CÁNCER DE PULMÓN

Como ya se ha mencionado, el CP es la principal causa de muerte en el mundo y la supervivencia no ha mejorado mucho durante las últimas tres décadas, ni siquiera en aquellos tumores menos invasivos ²⁰¹. Las variaciones internacionales en la supervivencia del CP son evidentes, incluso entre los países Europeos ⁹.

Estas diferencias en supervivencia estarán sin duda influenciadas por las características de los pacientes y el tumor, pero deberemos preguntarnos si influyen otras variables que tradicionalmente se ha considerado que pueden jugar un rol importante. Es conocido, por ejemplo, que disponer del diagnóstico adecuado sin grandes demoras proporciona un rápido acceso al tratamiento apropiado, con el consiguiente beneficio en la supervivencia ²⁰¹.

Nuestro estudio ha pretendido revelar si la adecuación a las recomendaciones publicadas en el PAI sobre el abordaje del CP se traduce en unos mejores datos de supervivencia. Para ello hemos analizado la SG y SR, pero nos centraremos en la SR ya que corrige la supervivencia observada teniendo en cuenta el riesgo de la población en estudio de morir por causas diferentes al CP. En la discusión que sigue, por otro lado, hemos tenido en cuenta sólo los porcentajes de las variables excluyendo ya los datos de aquellos pacientes que consideramos que no se adhirieron por causas no evitables.

La supervivencia de pacientes diagnosticados de CP es baja en toda Europa, con una supervivencia relativa de 39%, pasado un año desde el diagnóstico ²⁶². Nuestras cifras presentan una mediana de supervivencia de 6 meses y una supervivencia al año del 34%, no alejándose mucho de los datos europeos.

Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes que se ajustaron a la variable *PAI Puntos Críticos*, presentaron una mediana del tiempo de supervivencia de 12,1 meses frente a los 5,6 meses que obtuvimos para aquellos que no se ajustaron. La SR a 1 y 2 años fue del 51% y 28% para el primer grupo (adherencia) frente al 34% y 17.5% para el segundo (no adherencia). Estos datos parecen alentadores y muestran que la adherencia a estos 10 puntos es clave si queremos prolongar la vida de nuestros pacientes. Un aspecto sobre el que merecería detenerse un momento es el siguiente: ¿qué sucede al excluir la determinación del EGFR de estos 10 puntos? Al parecer, no gran cosa, con la supervivencia reduciéndose para el primer caso de 12 a 11 meses, y para el segundo de 5,6 a 4,9 meses. Pero lo interesante aquí sería resaltar que esta prueba se realiza, principalmente, para el grupo de pacientes de estadio IV de la enfermedad con CPNCP y, por tanto, el análisis anterior nos aporta unos datos engañosos. Cuando tenemos en cuenta el efecto que tuvo, sobre los pacientes de este grupo, la aplicación del fármaco diana, observamos que la mediana de la supervivencia aumenta de 5 meses (pacientes sin terapia dirigida) a 18 meses (pacientes con terapia dirigida). Este resultado, a nuestro juicio, clave, nos pone ante el reto inmediato de conseguir un fácil acceso a la prueba del EGFR para nuestros pacientes a fin de que puedan beneficiarse del tratamiento diana recomendado. Otro punto interesante a resaltar aparece cuando se analizó la adecuación de los puntos críticos del PAI para cada uno de los estadios, siendo notable la ganancia estimada por la mediana de la población para el estadio III (15.6 meses vs. 8.6 meses) y el estadio IV (7.3 meses vs. 3.9 meses), pero no para el estadio II de la enfermedad (27 meses vs. 27.1 meses); pero si elegimos como estimador de la población la media, en lugar de la mediana, obtenemos un efecto positivo para aquellos pacientes en el estadio II que se adhirieron a nuestra variable (24.6 meses vs. 22.4 meses).

Ya vimos en la sección de resultados que la no adecuación a *PAI Puntos Críticos* era más frecuente entre los estadios localmente avanzados (IIIA 49% y IIIB 48%) y avanzados de la enfermedad (43%). Esto podría estar debido a que en los pacientes de mayor edad y estadio avanzado de la enfermedad se decide no realizar el tratamiento por miedo a las toxicidades; sin embargo, en diversos estudios se

establece que la administración de un tratamiento mejora la supervivencia en los pacientes en edades avanzadas y en estadios avanzados de la enfermedad ²⁶⁶⁻²⁶⁹. Este es un punto sin lugar a dudas controvertido y que no resulta fácil de manejar para nuestros especialistas. Cabe destacar que, por ejemplo, la guía NICE inglesa establece que, para este grupo de pacientes, sólo se deberá tener en cuenta el estado general del paciente y no la edad. El PAI, a este respecto, muestra un cariz dubitativo y si bien recoge la mayoría de las recomendaciones de la guía NICE inglesa, ha decidido tener en cuenta la edad para según que tipo de tumor y estadio. Parece claro que esta disyuntiva, encontrada sutilmente en el PAI, se ha traducido, y probablemente exagerado, en una actitud defensiva de nuestros especialistas ante el paciente de una edad avanzada.

Otro de los resultados que quizá ofrezca una interpretación más sencilla es el obtenido al analizar y comparar las variables *PAI Métodos diagnósticos* y *PAI Métodos diagnósticos sin EGFR*. Esto es así porque los pacientes que no se adhirieron a la primera variable tuvieron una mediana de 1,9 meses y una SR a 1 y 2 años del 21.6% y 16% respectivamente, mientras que aquellos pacientes que no se adhirieron a esa misma variable quitando la determinación del EGFR ofrecieron unos datos muy distintos: mediana de 7 meses y SR a 1 y 2 años del 38.5% y 23% respectivamente. Es decir, una vez constatado en nuestro estudio que el PET se realiza en casi todos los casos que debe realizarse, la principal causa en métodos diagnósticos por la que disminuye la SR es la no realización de la determinación de EGFR. Nos parece también importante destacar que un 31,7% de los pacientes que cumplieron con la variable *PAI Diagnóstico* pero no mostraron adhesión al *PAI Tratamiento* vieron su mediana de supervivencia disminuida desde los 8.4 meses hasta los 6 meses. Este dato sirve, de nuevo, para recalcar hasta que punto fue más importante la realización de la prueba de determinación EGFR.

Para nuestra variable *PAI Tratamientos* obtuvimos, en cuanto a supervivencia en función de la adhesión o no, unos resultados dentro de lo esperado, con una mediana de 11,3 meses para el grupo que mostró adherencia a la variable y 5,3 meses para la población que no. La supervivencia a 1 y 2 años fue también, obviamente, mayor en el primer grupo que en el segundo (49% y 28% vs. 35,6% y 16,5%). Decimos que estos resultados están dentro de lo esperado porque es, precisamente, esperable, que impartir el tratamiento correcto tenga una incidencia sobre la supervivencia.

Cuando se analizó la supervivencia para *PAI Total*, aquellos pacientes que se adhirieron a la variable tuvieron una mediana de supervivencia obtenida de 11,4 meses frente a 4,8 meses para aquellos que no cumplieron. La SR a 1 y 2 años fueron del 48,5% y 25% para el primer caso y del 39% y 22% en los casos que no se ajustaron a la totalidad de las recomendaciones. Este resultado es coherente con lo obtenido en el análisis de la variable *PAI Tratamiento* y consideramos que no merece más atención.

Encontramos, en cambio, relevante señalar el análisis cuando incluimos los tiempos de demora desde el diagnóstico hasta el inicio de los tratamientos (variable *PAI Completo*). La mediana de supervivencia para los pacientes que se ajustaron a las indicaciones fue de 18 meses frente a los 7,1 meses que sufrieron retrasos. La supervivencia a los 1 y 2 años fue del 60% y 37% frente a 38% y 19%. Estos datos muestran hasta qué punto jugó un rol determinante la demora en nuestras pacientes. La literatura se ha mostrado contradictoria a este respecto; aunque los estudios publicados al respecto son pocos y de calidad diferente, la mayoría de las publicaciones hablan de una correlación negativa entre demoras y supervivencia, es decir, los pacientes que sufrieron demoras tuvieron una supervivencia menor ^{253, 255, 257} ²⁸¹. Sin embargo, encontramos estudios que mencionan exactamente lo contrario y fueron los pacientes que tuvieron demoras los que mostraron una supervivencia mayor o no se vio afectada la supervivencia por la demora ^{254, 256, 258}. Independientemente de las contradicciones puntuales encontradas, todo el mundo hace hincapié en que un tiempo de demora más alto supone un riesgo para nuestros pacientes, si bien no se sepa aún establecer si se trata de un efecto continuo o existen umbrales de tiempo muy específicos según el estadiaje y tipo de tumor. Ante la falta de estudios de este tipo creemos que nuestro trabajo aporta un resultado extraído con buenos datos empíricos y que no admite dudas al respecto, contribuyendo a aclarar un poco más el debate. A fin de cuentas, la diferencia de medianas es la segunda más alta observada en nuestro estudio, con 11 meses de diferencia (la primera corresponde a los 18 meses vs 5 meses del subgrupo de pacientes en estadio IV que se hubieran beneficiado del tratamiento diana pero no lo hicieron). Por otro lado, e independientemente de la influencia en la SR, la demora tiene un coste psicológico en nuestros pacientes que no conviene soslayar. Aún suponiendo que una demora de más de 21 días no supusiera ningún riesgo real para la supervivencia, esta información resulta difícil de integrar y asimilar para el enfermo de cáncer quien, una vez que ha aceptado que tiene un tumor maligno, suele reaccionar deseando plantarle

cara desde el primer día y, a ser posible y cuando se den las circunstancias, queriendo la extirpación de esa anomalía de su cuerpo. Es por dichas razones que la autora de este trabajo considera que, aún cuando no se demostrase un beneficio sustancial en la supervivencia al reducir las demoras (que no es nuestro caso), se debería seguir intentando mantener estos tiempos dentro de unos criterios mínimos que faciliten la tranquilidad psicológica y disminuyan el estrés y la ansiedad al que estarán sometidos los pacientes diagnosticados de un CP.

Para concluir podemos decir, que el factor pronóstico, estadio, estado general, hábito tabáquico, enfermedad pulmonar previa, tratamiento y la adecuación al Proceso Asistencial Integrado aparecen como factores protectores en el análisis multivariante. No ser fumador, tener un estadio inicial de la enfermedad, poseer un buen estado general, no presentar una enfermedad pulmonar previa y adecuar el tratamiento al Proceso Asistencial Integrado aumentan estadísticamente la supervivencia.

Queremos poner el punto final a este apartado de discusión resaltando, una vez más, que nuestro estudio nos ha permitido cuantificar que los pacientes que se adecuan a las directrices regionales, a saber, el PAI, y en consecuencia a las nacionales e internacionales, presentan mejores tiempos de supervivencia. La escasez de estudios sobre este tópico pone de manifiesto la importancia de nuestro trabajo y esperamos que contribuya a esclarecer el debate en torno a algunos puntos claves de las guías, y anime a otros investigadores a contribuir con sus análisis al conjunto de la evidencia tan necesaria para la correcta práctica clínica con nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1- Nuestra serie es similar a otras series publicadas en la literatura.
- 2- Hay una mayor proporción de pacientes que siguen siendo diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad siendo ésta una de las causas de la no aplicación de tratamientos y siendo una parte responsable de la no adecuación a las guías.
- 3- El 82,2% de los pacientes habían sido diagnosticados de cáncer de pulmón no célula pequeña, mientras que el 17,8% fueron diagnosticados de cáncer de pulmón célula pequeña. Se observa un cambio de tendencia en los subtipos histológicos y de éstos en relación al sexo, produciéndose un aumento de diagnósticos de adenocarcinomas frente a los carcinomas de células escamosas. Existió también una estabilización y tendencia a la disminución de diagnósticos de cáncer entre los hombres con un incremento en las mujeres y en edades más tempranas, pudiéndose estar todo esto en relación con los hábitos del tabaco.
- 4- La supervivencia sigue siendo pobre con una mediana de supervivencia de 6 meses y una supervivencia a 1 y 2 años del 34% y 18%.
- 5- El grado de adecuación a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de los pacientes con cáncer de pulmón que fueron diagnosticados o recibieron tratamiento en la provincia de Granada fue de 57,4%.
- 6- La mediana de supervivencia en los pacientes que se adecuan tanto en los procedimientos diagnósticos como tratamientos a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado es superior a la mediana de la supervivencia de los pacientes que no lo adecuan. Existe una asociación positiva entre la adecuación al Proceso Asistencial Integrado y la supervivencia (12 meses frente a 5,6 meses) consiguiéndose una asociación estadísticamente significativa.
- 7- Este aumento de Supervivencia que se produce en los casos donde ha existido una adecuación al proceso asistencial integrado se evidencia para cada uno de los estadios de la enfermedad, con una asociación estadísticamente significativa en todos los grupos.

- 8- En cuanto a las estrategias de tratamiento, creemos que la variabilidad encontrada podría estar relacionada principalmente con los estilos de práctica médica. La constitución de comités de tumores con la participación de todas las áreas implicadas favorecerían la accesibilidad y la toma de decisiones basadas en la evidencia clínica.

- 9- El factor pronóstico, estadio, estado general, hábito tabáquico, enfermedad pulmonar previa, tratamiento y la adecuación al Proceso Asistencial Integrado aparecen como factores protectores en el análisis multivariante. No ser fumador, tener un estadio inicial de la enfermedad, poseer un buen estado general, no presentar una enfermedad pulmonar previa y adecuar el tratamiento al Proceso Asistencial Integrado aumentan estadísticamente la supervivencia. Por otro lado, la edad no debe ser una limitación en el uso de los tratamientos. El estado general y las comorbilidades que acompañan al paciente deben ser los elementos de análisis para la determinación de riesgo.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO I

ESCALA ECOG / KARNOFSKY ^{194, 195}

Escala ECOG performance status

0	Paciente totalmente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Paciente con síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria y sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	Paciente incapaz de desempeñar su trabajo, presenta síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. No satisface la mayoría de sus necesidades pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba como por ejemplo la limpieza de la casa.
3	Paciente encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas, precisando ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	Paciente encamado el 100% del día, precisando ayuda para todas las actividades de la vida diaria,
5	Paciente moribundo o que morirá en horas.

Escala de Karnofsky performance status

Puntuación	Actividades
100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse por sí mismo, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere una asistencia considerada y frecuentes cuidados médicos.
40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
30	Invalidez severa, hospitalización indicada.
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad.
0	Muerte.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Vigilancia del Cáncer en Andalucía. Evaluación de Resultados en Salud Pública. Sevilla 2006. Disponible en: URL:

http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/vigilancia_cancer.pdf

2. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J eds (2013). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. Disponible en: URL: <http://ci5.iarc.fr> last accessed on the 11th of January 2014

3. 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 No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/January/2014

4. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H, Bray F: European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: URL: <http://eco.iarc.fr>, accessed on 11/January/2014

5. REDECAN. Disponible en: URL: <http://redcan.org/es/index.cfm>

6. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Estève J (eds). Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCORE Study. IARC Scientific Publ. No 132. Lyon: IARC, 1995.

7. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al (eds). Survival of Cancer in Patients in Europe: The EUROCORE-2 Study. IARC Scientific Publ. No. 151. Lyon: IARC, 1999.

8. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, et al (eds). Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCORE-3 Study. *Ann Oncol* 2003; 14, Supplement 5: pp. v1-v155.

9. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M; EUROCORE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCORE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8(9):773-83.

10. Minicozzi P, Otter R, Primic-Žakelj M, Francisci S. Survival of Cancer Patients in Europe, 1999–2007: The EUROCORE-5 Study. *European Journal of Cancer* 2015; 51 (15): 2099-2268.

11. Registro de cáncer de Granada. Disponible en: URL: http://cancergranada.org/es/estadisticas_introduccion.cfm

12. Allemani C, Storm H, Voogd A, et al. Variation in “standard care” for breast cancer across Europe: a EUROCARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer* 2010; 46:1528-36.
13. Allemani C, Sant M, Weir HK, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer* 2013; 132:1170-81.
14. Allemani C, Rachet B, Weir HK, et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open* 2013; 3:e003055.
15. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
16. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10; 2010. Available at: <http://globocan.iarc.fr> [Internet].
17. OECD (2012), *Health at a Glance: Europe 2012*, OECD Publishing. OECD (2012), *Health*. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>.
18. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cncer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49:1374-403.
19. Sánchez, M. J., Payer, T., De Angelis, R., Larrañaga, N., Capocaccia, R., Martinez, C. (2010). Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol: ESMO*, 21 Suppl 3(Supplement 3), iii30–36.
20. Globocan 2012 in: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
21. EUCAN 2012 in: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerSearch.aspx>
22. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El cáncer en España.com. Disponible en: URL: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014#content>
23. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/mortalidad-cne.shtml>
24. Linares I, Molina-Portillo E, Expósito J, Baeyens JA, Suárez C, Sánchez MJ. Trends in lung cancer incidence by histologic subtype in the south of Spain, 1985-2012: a population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2015 Sep 2. [Epub ahead of print].
25. Ridge, C. A, McErlean, A. M., & Ginsberg, M. S. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30(2): 93–98.
26. De la Cruz, C. S., Tanoue, L. T., Matthay, R. A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine* 2011; 32(4): 605–44. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001
27. Devesa, S. S., Bray, F., Vizcaino, a P., Parkin, D. M. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer. Journal International Du Cancer* 2005; 117(2): 294–9.

28. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Brüning T. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131(5):1210–9.
29. Remon J, Molina-Montes E, Majem M, et al. Lung cancer in women: an overview with special focus on Spanish women. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 517-528.
30. Fernández E, Schiaffino A, Borràs JM, et al. Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain 1910-1990. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12:57-62.
31. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291(14):1763–1768
32. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclicP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006;42:446–52.
33. Osann K, Anton-Culver H, Kurosaki T, et al. Sex differences in lung cancer-risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993; 54: 44-48.
34. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-70.
35. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K, et al. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. *Ann Oncol* 13 2002; 13: 1087-93.
36. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-1586.
37. Salmeron D, Chirlaque MD, Izarzugaza MI, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med* 2012; 106: 1301-8.
38. Parente I, Abal J, García MJ. Cáncer de pulmón en mujeres comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999-2006. *Archivos de Bronconeumología* 2011; 47: 61-5.
39. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 534–9.
40. Ministerio de Sanidad y Política social. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid 2010. Disponible en: URL: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
41. Laing A. Meeting patient expectations: healthcare professionals and service re-engineering. *Health Service Management Research* 2002; 15: 165-172.

42. Ponte PR, Conlin G, Conway JP et al. Making Patient-centered Care Come Alive. Achieving Full Integration of the Patient's Perspective. *JONA* 2003; 33(2):8290.
43. Ford S, Schofield T, Hope T. What are the ingredients for a successful evidence-based patient choice consultation?: A quality study. *Soc Sci Med* 2003; 56:589602.
44. Suess A, March JC, Prieto MA, Escudero MJ, Cabeza E, Pallicer A. El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. *Oncología* 2006; 29(9): 357-367.
45. Greer AL, Goodwin JS, Freeman JL, Wu ZH. Bringing the Patient Back In. Guidelines, Practice Variations, and the Social Context of Medical Practice. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18(4):747.
- 46 Paneque-Sosa P. Gestión por procesos en el sistema sanitario público de Andalucía. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Sevilla 2002. Disponible en: URL: http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/gestion_procesos.pdf
47. Corral R, Cruz Elías M, Gómez B, Mañez MA, Palacios MP, Romero E, et al. Unidad de Gestión clínica del cáncer. Modelos organizativos en el entorno hospitalario de provisión pública. Disponible en: URL: http://www.bartolomebeltran.com/actualidad/archivos/modelo_organizativo.pdf
48. National Research Council. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
49. Expósito J, Escalera C, Torró C, Dominguez C (coordinadores). II Plan Integral de Oncología de Andalucía, 2007-2012 [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía - Consejería de Salud; 2007 [citado 17-7-2014]. URL: <http://goo.gl/oUAom>
50. National Collaborating Centre for Cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer (update), Guideline. Wales 2011.
51. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Proceso Asistencial Integrado Cáncer de pulmón. 2ªEd. 2014.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer [Internet]. Manchester: NICE; 2011 [citado 4/11/2014]. NICE clinical guideline 121. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>
53. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Executive summary. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 31/10/2014];143(5)(Suppl):e7S-37S. URL: <http://goo.gl/HFD765>
54. Cancer Council Australia Lung Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [Internet]. Sydney: Cancer Council Australia; 2014 [citado 18/2/2014]. URL: <http://goo.gl/3h1z7>

55. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. *Ann Oncol*. 2012 [citado 5/11/2014];23(Suppl7):vii56–vii64. URL: <http://goo.gl/FsjzIZ>
56. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. *Ann Oncol*. 2013 [citado 5/11/2014]; 24(Suppl6):vi89–vi98. URL: <http://goo.gl/SRIN8X>
57. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Smallcell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. *Ann Oncol*. 2013 [citado 4/11/2014]; 24(Suppl6):vi99–vi105. URL: <http://goo.gl/UnpS4z>
58. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 3/11/2014];143(5)(Suppl):e142S-65S. URL: <http://goo.gl/aCbMw5>
59. 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 [Internet]. *J Thorac Oncol*. 2011 [citado 4/11/2014];6(2):244–85. URL: <http://goo.gl/MhR1Jg>
60. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 3/11/2014];145(5)(Suppl):e251S-62S. URL: <http://goo.gl/AFPOI8>
61. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours [Internet]. *J Thorac Oncol*. 2007 [citado 5/11/2014];2(8):706–14. URL: <http://goo.gl/aRbnHp>
62. Goldstraw P (editor). International Association for the Study of Lung Cancer. *Staging Manual in Thoracic Oncology* [Internet]. Orange Park, Florida, USA: Rx Press; 2009 [citado 12/2/2013]. URL: <http://goo.gl/gLloE1>
63. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer, 2009.

64. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami- Porta R, Goldstraw P, on behalf of the members of the IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [Internet]. *J Thorac Oncol*. 2009 [citado 5/11/2014];4:568- 77. URL: <http://goo.gl/6pbLQi>
65. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging nonsmall cell lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines
66. Ost DE, Yeung SJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 4/11/2014];143(5) (Suppl):e121S-41S. URL: <http://goo.gl/glsaKb>
67. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 [citado 3/11/2014];143(5) (Suppl):e166S–90S. URL: <http://goo.gl/NndiOQ>
68. Varela-Simó G, Barberà-Mir JA, Cordovilla-Pérez R, Duque-Medina JL, López- Encuentra A, Puente-Maestu L; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 686-697.
69. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584-594.
70. American Cancer Society. Cancer Reference Information (2004). Disponible en: URL: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_41X_What_are_the_key_statistics_for_lung_cancer.
71. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 234S-242S.
72. Thomas P, Doddoli C, Thirion X, Ghez O, Payan-Defais MJ, Giudicelli R. Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1065-1670.
73. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552-9.

74. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26:5043-51.
75. National Comprehensive Cancer Network(NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer; 2015. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
76. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2005. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf>
77. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
78. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 128: 237-245.
79. Bressler L. Cáncer de pulmón. En: *Pharmacotherapy Self Assessment Program-Hematología y Oncología*. 1ªed. Barcelona. 2006. p.61-107.
80. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17: 473-83.
81. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Disponible en: URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
82. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 5/11/2014];143(5)(Suppl):e314S-40S. URL: <http://goo.gl/AYFJgR>
83. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-97.
84. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
85. Kozower BD, Larnier JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special Treatment issues in non-small cell lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 4/11/2014];143(5)(Suppl):e369S-99S. URL: <http://goo.gl/AgnfVo>

86. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker T et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):330-353.
87. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46:87-98.
88. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline [Scottish Intercollegiate Guideline Network Web site]. February, 2005. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign80.pdf>.
89. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 4/11/2014];145(5)(Suppl):e341S-68S. URL: <http://goo.gl/VUroaP>
90. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-8.
91. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
92. Zhou C, Yi-Long Wu, Gongyan Chen et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 8:735-742.
93. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, in press.
94. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550.
95. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer; 2008. Disponible en Internet: <http://www.nccn.org>.
96. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Internet]. *Chest*. 2013 [citado 5/11/2014];143(5)(Suppl):e400S-19S. URL: <http://goo.gl/UWbaggX>
97. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001990.

98. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, Slotman B, Glimelius B, Lievens Y, Van den Bogaert W. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 75:355-365.
99. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1759-1764.
100. Ferguson RJ, Gregor A, Dodds R, Kerr G. Management of lung cancer in South East Scotland. *Thorax*. 1996;51:569-74.
101. Damhuis RAM, Schütte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 1996; 9:7-10.
102. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:209-16.
103. Alonso-Fernández MA, García-Clemente M, Escudero-Bueno C, en representación del Grupo ASTURPAR de Cáncer de Pulmón (GACP). Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:478-83.
104. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M, Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, 1993-2002. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:553-7.
105. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:268-74.
106. Hernández Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Paniagua Tejo S, Sánchez Marcos JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencia en una década. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:304-10.
107. Padilla J, Peñalver JC, Jordá C, Calvo V, Escrivá J, Cerón J, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio IA. Cirugía y patrones de mortalidad. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:180-4.
108. Padilla J, Calvo JC, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, García A, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas en estadio I y diámetro máximo de 3 cm. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:110-3.
109. Freixenet J, Rodríguez P. ¿Se ha modificado el abordaje quirúrgico del cáncer broncogénico? *Arch Bronconeumol*. 2005;41:177-9.

110. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Incullet RI, Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW, Putnam JB Jr. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 662-670.

111. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Cirugía para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 número 3. Oxford: UpdateSoftware Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>).

112. Ginsberg RJ, Rubinstein LV, for the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann ThoracSurg* 1995; 60: 615-623.

113. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer<=1 cm in size: a review of SEER data. *Chest* 2011; 139: 491-496.

114. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M, The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104:1129-1137.

115. Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:973-985.

116. Statewide Services Development Branch. Radiotherapy management information system report 2003. Sydney: NSW Health Department, 2004.

117. Royal College of Radiologist. Equipament, Workload and Staffing for Radiotherapy in Scotland. 1997.2003. RCR. Ref. nº BFCO (05)1. Sept. 2003. London: The Royal College of Radiologist.

118. Foroudy F, Tyldesley S, Walker H, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1240-1253.

119. Foroudy F, Tyldesley S, Barnera L, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:51-63.

120. Barton M, Jacob S, Shafiq J, et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: A review of changes from 2003 to 2012. *Radiotherapy and Oncology* 2014 ; 112: 140-4.

121. Delaney G, Barton M, Jacob S, Jalaludin B. A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 120–28.

122. Lindholm C, Cavallin-Stahl E, Ceberg J, Frödin JE, Littbrand B, Möller TR for the SBU Survey Group. Radiotherapy Practices in Sweden Compared to the Scientific Evidence. *Acta Oncol* 2003; 42:416-429.
123. Barbera L, Zhang-Salomons J, Huang J, Tyldesley S, Mackillop W. Defining the need for radiotherapy for lung cancer in the general population: a criterion-based, benchmarking approach. *Med Care*. 2003; 41(9):1074-85.
124. Nieder C, Pawinski A, Haukland E, Dokmo R, Phillipi I, Dalhaug A. Estimating need for palliative external beam radiotherapy in adult cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 ;76(1):207-11.
125. Board of the Faculty of Clinical Oncology. Equipment, workload and staffing for radiotherapy in the UK 1997-2002. London: The Royal College of Radiologists; 2003.
126. Falkmer U, Järhult J, Wersäll P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):620-633.
127. Lutz S, Korytko T, Nguyen J, Khan L, Chow E, Corn B. Palliative radiotherapy. When is it worth and when is it not? *Cancer J*. 2010 Sep-Oct; 16(5):473-82.
128. Calvo Manuel FA, González Domingo ME, Álvarez González A, Díaz González JA, Meiriño Seoane RM. Radioterapia paliativa. En: Calvo FA editor coordinador. *Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 1273-1294.
129. Barbera L, Walker H, Foroudi F, Tyldesley S, Mackillop W. Estimating the benefit and cost of radiotherapy for lung cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004; 20(4):545-551.
130. Van Oorschot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. Palliative Radiotherapy- New approaches. *Semin Oncol* 2011;38(3); 443-449.
131. Konski A, Feigenberg S, Chow E. Palliative radiation therapy. *Semin oncol* 2005;32; 156-164.
132. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients of 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
133. Hernández Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Paniagua Tejo S, Sánchez Marcos JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencia en una década. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40:304-10.
134. García Prim JM, González Barcala FJ, Paz Esquete J, Pose Reino A, Fondevilla López A, Valdés Cuadrado L. Lung cancer in a health area of Spain: incidence, characteristics and survival. *Eur J Cancer Care* 2010; 19(2):227-233.

135. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol*, 2004; 40:268-74.
136. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-60.
137. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-97.
138. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719-27.
139. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
140. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552-9.
141. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-18.
142. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994 May 4; 86(9):673-80.
143. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994 Jan 20; 330(3):153-8.
144. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 1; 20(1):247-53.
145. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg.* 1992 Jun; 53(6):992-8.
146. Albain K, Rusch V, Crowley J, et al. Long-term survival after concurrent cisplatin/etoposide (PE) plus chest radiotherapy (RT) followed by surgery in bulky, stages IIIa(N2) and IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): six-year outcomes from Southwest Oncology Group Study 8805. *J Clin Oncol* 1999; 18 (suppl): abstract 467.

147. Fleck J, Camargo J, Godoy D, et al. Chemoradiation therapy (CRT) versus chemotherapy (CT) alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary report of a phase III prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 12 (suppl): abstract 1108.
148. Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Gram B, Livingston RB et al. Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin in Elderly Patients: National Cancer Institute of Canada and Inergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1153-1161.
149. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):362-372.
150. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA et al. Single-agents versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The cancer and Leukemia Group B(study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23(1):190-196.
151. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3):173-181.
152. Sweeney C, Zhu J, Sandler A. Outcome of patients with performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: A phase III trial in metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2635-2647.
153. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361:958---67.
154. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9652):1809-1818.
155. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5892-9.
156. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3327-34.
157. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Panel Members: Panel Members. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1681---90

158. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247---53.
159. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 [consultado Jul 2014]. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0100866> 10. Kris MG, Johnson BE,
160. Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014; 311:1998-2006.
161. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94.
162. Mok T, Kim DW, Wu YL, Solomon BJ, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALKpositive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol*. 2014; 32(5s) (suppl; abstr 8002).
163. Socinski MA. Bevacizumab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Drugs Today* 2008; 44(4):293-301.
164. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1227-1234.
165. Mcpherson K. Cómo debería modificarse la política sanitaria ante la evidencia de variaciones en la práctica médica. *Var Pract Med* 1995; 7: 9-17.
166. Marión J, Peiró S, Márquez S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas, implicaciones. *Med Clin (Barc)*. 1998; 110:382-90.
167. Wennberg JE, Gittelsohn AM. Small area variations in health care delivery. A population-based health information system can guide planning and regulatory decision-making. *Science* 1973; 18:1102-1108.
168. Oliva G, Allepuz A, Kotzeva A, Tebé C, Bernal-Del-gado E, Peiró S, Librero J, Ridao M y Grupo VPMSNS. Variabilidad en hospitalizaciones por cirugía oncológica en el Sistema Nacional de Salud. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud*. 2009; 4:241-72.
169. Grupo de variaciones en la práctica médica en el Sistema Nacional de Salud. Variabilidad en las hospitalizaciones de las personas mayores en el Sistema Nacional de Salud. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud*. 2010. 4:299-313.

170. Abadía-Taira MB, Martínez-Lizaga N, García-Armesto S, Ridao-López M, Yañez F, Seral-Rodríguez M, et al. Variabilidad en las hospitalizaciones potencialmente evitables relacionadas con la reagudización de enfermedades crónicas. *Atlas Var Pract Med Sist Nac Salud*. 2011; 4:345-63.
171. Peiró S, Bernal-Delgado E. Variaciones en la práctica médica: apoyando la hipótesis nula en tiempos revueltos. *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86: 213-217.
172. Marión Buen J, Peiró S, Márquez Calderón S, Meneu de Guillerna R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 382-390.
173. Horn SD, Horn RA. The Computerized Severity Index. A new tool for casemix management. *J Med Systems* 1986;10: 73-78.
174. Horn SD, Sharkey PD, Buckle JM, Backofen JE, Averill RF, Horn RA. The relationship between severity of illness and hospital length of stay and mortality. *Med Care* 1991; 29: 305-317
175. Bunker JP, Brown BW. The physician patient as informed consumer of surgical services. *N Engl J Med* 1974; 290: 1.051-1.055.
176. McLaughlin CG, Normolle DP, Wolfe RA. Small area variation in hospital discharge rates: do socioeconomic variables matter? *Med Care* 1989; 27: 507-521.
177. Billings J, Zeitel L, Lukomnik J, Carey TS, Blak AE, Newman L. Impact of socioeconomic status on hospital use in New York city. *Health Aff* 1993; 12: 162-163.
178. Dutton D. Financial organization and professional factors affecting health care utilization. *Soc Sci Med* 1986; 23: 721-724
179. Wennberg JE. Population illness rates do not explain population hospitalization rates. A comment on Mark Blumberg's thesis that morbidity adjusters are needed to interpret small area variations. *Med Care* 1987;25: 354-359.
180. Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice make perfect? Part I: the relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Med Care* 1984; 22: 98-114.
181. Eisenberg JM. Physician utilization. The state of research about physicians' practice patterns. *Med Care* 1985; 23: 461-483.
182. Longo DR. Patient practice variation. A call for research. *Med Care* 1993; 31: YS81-YS85.
183. Chassin MR. Explaining geographic variations: the enthusiasm hypothesis. *Med Care* 1993; 31: YS37-YS44.
184. Ortún Rubio V, Rodríguez Artalejo F. De la efectividad a la clínica a la eficiencia social. *Med Clinic* 1990; 95: 385-388.

185. Berwick DM. Controlling variation in health care: a consultation from Walter Shewhart. *Med Care* 1991; 29: 1212-1225.
186. Dixon A. The evolution of clinical policies. *Med Care* 1990; 28:201-220.
187. Burnet NG, Benson RJ, William MV, Peacock JH. Improving cancer outcomes through radiotherapy: lack of UK radiotherapy resources prejudices cancer outcomes. *BMJ* 2000; 320: 198-199.
188. Mackillop WG, et al. The use of experts surrogates to evaluate clinical trials in non small cell lung cancer. *BRJ Cancer* 1986; 54:661-667.
189. P.Cabrera. Variabilidad en la Práctica Radioterápica en los Centros Hospitalarios de Andalucía (tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada. 2007. <http://www.ugr.es>
190. Tovar I, Expósito J, Jaén, J, Alonso E. Underuse of Radiotherapy in lung cáncer has negative consequences for patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2013; 8 (1): 62-67.
191. López-Batista J, Serrano-Aguilar P, Duque-González B. Los costes socioeconómicos de la enfermedad cardiovascular y del cáncer en las Islas Canarias en 1998. *Gac Sanit* 2003; 17(3): 210-7.
192. Schwarzkopf L, Wacker M, Holle R, Leidl R, Günster C, Adler JB, Huber RM. Cost-components of lung cancer care within the first three years after initial diagnosis in context of different treatment regimens. *Lung Cancer* 2015; 90: 274–280
193. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of disease for oncology (ICD-O), 3rd edn. World Health Organization, Geneva, 2000.
194. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
195. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984; 2:187-193.
196. Roche L, Danieli C, Belot A, Grosclaude P, Bouvier AM, Velten M, et al. Cancer net survival on registry data: use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int J Cancer* 2013; 132(10):2359-69.
197. Escuín JS. Lung cancer in Spain. *Current Epidemiology, Survival, and Treatment. Arch Bronconeumol* 2009; 45(7):341-348.
198. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Demark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax* 2013; 68: 551-64.
200. Levi F, Bosetti C, Fernandez E, Hill C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in lung cancer among young European women: the rising epidemic in France and Spain. *Int J Cancer* 2007; 121:462–5.

201. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* 2010; 21(3 Suppl):14-20.)
202. Beckett P, Woolhouse I, Peake MD, et al. The influence of age on management of lung cancer patients in England. *Thorax* 2010; 65: 167-8.
203. Keohavong P, DeMichele MAA, Melacrinis AC, et al: Detection of K-ras mutations in lung carcinomas: Relationship to prognosis. *Clin Cancer Res* 1996; 2:411-418.
204. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rate in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 691-9.
205. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3212-8.
206. Scrimini S, Pons J, Agustí A et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: potential link between inflammation and cancer. Abstract Send to: Cancer Immunol Immunother. 2015 Jun 28 as supplied by publisher)
207. Jakobsen E, Green A, Oesterlind K, Rasmussen TR, Iachina M, Palshof T. Nationwide quality improvement in lung cancer care: the role of the Danish Lung Cancer Group and Registry. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1238-47.
208. Sleeman D, Moss L, Gyftodimos E, Nicolson M, Devereux G. A comparison between clinical decisions made about lung cancer patients and those inherent in the corresponding Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) guideline. *Health Informatics J*. 2010;16(4):260-73.
209. Mangone L, Minicozzi P, Vicentini M, Giacomini A, Caldarella A, Cirilli C, et al. Key factors influencing lung cancer survival in northern Italy. *Cancer Epidemiology* 2013; 37:226–232.
210. Pfister DG, Wells CK, Chan CK, Feinstein AR. Classifying clinical severity to help solve problems of stage migration in nonconcurrent comparisons of lung cancer therapy. *Cancer Res* 1990; 50: 4664-4669.
211. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21:64-73.
212. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daurés JP, Pujol JL, for the oncolLR health network. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer* 2005; 93: 1098-1105.
213. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Mar; 30(3):447-61.

214. Vinod SK, Hui AC, Esmaili N, Hensley MJ, Barton MB. Comparison of patterns of care in lung cancer in three area health services in New South Wales, Australia. *Intern Med J.* 2004; 34(12):677-683.
215. Jaén J, Expósito J, Alonso E, Díaz V, Tovar I. Análisis descriptivo del tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en los centros del sistema sanitario público de Andalucía. Proyecto VARA II. *Rev Esp Patol Torac* 2012; 24 (3): 279-284.
216. López-Encuentra A, García-Luján R, Rivas JJ, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela-Simo G and the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Comparison between clinical and pathological staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 974-979.
217. Rostad H, Naalsund A, Strand T-E, Jacobsen R, Talleraas O, Norstein J. Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 325-328.
218. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 917-922.
219. Buccheri G, Ferrigno D. Prognosis value of stage grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1247-1255.
220. Van Rens MTM, Brutel de la Rivière A, Elbers HRJ, Van den Bosch JMM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117: 374-379.
221. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409
222. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; 307: 2418-29.
223. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2051-6.
224. Folch E, Costa DB, Wright J, VanderLaan PA. Lung cancer diagnosis and staging in the minimally invasive age with increasing demands for tissue analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4 (4): 392-403
225. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:740-801.
226. Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 96s-103s.
227. De LP, Lardinois D, Van SP et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2:357-61.

228. Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA. Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1059-65.
229. Zhong W, Yang X, Bai J et al. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:187-95.
230. Nwogu CE, Groman A, Fahey D et al. Number of lymph nodes and metastatic lymph node ratio are associated with survival in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1614-9.
231. Saji H, Tsuboi M, Yoshida K et al. Prognostic impact of number of resected and involved lymph nodes at complete resection on survival in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1865-71.
232. Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH et al. Predictors of death, local recurrence, and distant metastasis in completely resected pathological stage-I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1115-23.
233. Miura N, Kohno M, Ito K, Senba M, Kajiwara K, Hamaguchi N, et al. Lung cancer surgery in patients aged 80 years or older: an analysis of risk factors, morbidity, and mortality. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63(7):401-5.
234. Berry MF, Worni M, Pietrobon R, D'Ámico TA, Akushevich I. Variability in the treatment of elderly patients with stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (6): 744-52.
235. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. *Thorax* 2007; 62:991-997.
236. Wouters MW, Siesling S, Jansen-Landheer ML, et al. Variation in treatment and outcome in patients with non-small cell lung cancer by region, hospital type and volume in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 Suppl 1:S83-S92.
237. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379-386.
238. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung cancer* 2003; 41(3):245-258.
239. Kepka L, Danilova V, Saghatelian T, Bajcsay A, Utehina O, Stojanovic S, et al. Resources and management strategies for the use of radiotherapy in the treatment of lung cancer in Central and Eastern European countries: results of an international Atomic Energy Agency (IAEA) survey. *Lung cancer* 2007; 56:235-245.

240. Baas P, Belderbos JS, Senan S, Kwa HB, van Bochove, van Tinteren, et al. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:625-30
241. Paumier A, Le Péchoux C. Radiotherapy in small-cell lung cancer: Where should it go?. *Lung cancer* 2010; 69:133-40.
242. Altan M, Chiang AC. Management of small cell lung cancer. *The cancer Journal* 2015; 21(5): 425-33.
243. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited –stage small cell lung cancer. The national Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44.
244. Simon Gr, Turrisi III AT. Management of small cell lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:324-39.
245. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer : results of the Japan Clinical Oncology Group study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.
246. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):467-74.
247. Fine PG. Palliative radiation therapy in end-of-life care: Evidence-based utilization. *Am J Hosp Palliat Care.* 2002;19:166–170.
248. Samant RS, Roberts GH, Dunscombe PB. Case-costing of palliative radiotherapy: A Canadian single-institution perspective. *Curr Oncol.* 2002; 9:20–26.
249. van den Hout WB, Kramer GW, Noordijk EM, Leer JW. Cost-utility analysis of short- versus long course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(24):1786-1794.
250. Bradley NME, Husted J, Sey MSL, Sinclair E, Li KK, Husain AF, et al. Did the pattern of practice in the prescription of palliative radiotherapy for the treatment of uncomplicated bone metastases change between 1999 and 2005 at the Rapid Response Radiotherapy Program? *Clin Oncol.* 2008; 20:32-336.
251. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidencebased practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1501-1510.

252. Davidson PM, Jiwa M, Goldsmith AJ, McGrath SJ, DiGiacomo M, Phillips JL, et al. Decisions for lung cancer chemotherapy: the influence of physician and patient factors. *Support Care Cancer* 2011; 19:1261–1266.
253. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review, *Br. J. Cancer* (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.48>.
254. Gomez DR, Liao KP, Swisher SG, Blumenschein GR, Erasmus JJ Jr, Buchholz TA, Giordano SH, Smith BD. Time to treatment as a quality metric in lung cancer: Staging studies, time to treatment, and patient survival. *Radiother Oncol* 2015;115(2):257-63
255. Živković D. Effect of delays on survival in patients with lung carcinoma in Montenegro. *Acta Clin Croat.* 2014;53(4):390-8.
256. Yorio JT, Xie Y, Yan J, Gerber DE. Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity?. *J Thorac Oncol.* 2009;4(11):1322-30.
257. Gonzalez-Barcala FJ, Falagan JA, Garcia-Prim JM, Valdes L, Carreira JM, Puga A, Martín-Lancharro P, Garcia-Sanz MT, Anton-Sanmartin D, Canive-Gomez JC, Pose-Reino A, Lopez-Lopez R. Timeliness of care and prognosis in patients with lung cancer. *Ir J Med Sci.* 2014;183(3):383-90.
258. Radzikowska E, Roszkowski-Śliż K, Głaz P. The impact of timeliness of care on survival in non-small cell lung cancer patients. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012;80(5):422-9.
259. Nadpara P, Madhavan SS, Tworek C. Guideline-concordant timely lung cancer care and prognosis among elderly patients in the United States: a population-based study, *Cancer Epidemiol.* (2015), doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.06.005>.
260. Din NU, Ukoumunne OC, Rubin G, Hamilton W, Carter B, Stapley S, et al., Age and gender variations in cancer diagnostic intervals in 15 cancers: analysis of data from the UK clinical practice research datalink, *PLoS One* 10 (2015), doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127717> e0127717.
261. Koo MM, Zhou Y, Lyratzopoulos G. Delays in diagnosis and treatment of lung cancer: Lessons from US healthcare settings. *Cancer epidemiol* 2015. doi: 10.1016/j.canep.2015.08.008.
262. 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 EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2242-53.

263. Butler CA, Darragh KM, Currie GP, Anderson WJ. Variation in lung cancer survival rates between countries: do differences in data reporting contribute? *Respir Med.* 2006;100 (9):1642-6.
264. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer* 2009; 45:1006–16.
265. Wisnivesky JP, Halm EA. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol* 2007; 25:1705–12.
266. Subramanian J, Velcheti V, Gao F, Govindan R. Presentation and stage-specific outcomes of lifelong never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2007; 2(9):827-30.
267. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani ChP, Oton AB, Gooding W, Taioli E et al. Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Base. *J Clin Oncol* 2007; 25(35):5570-5576.
268. Herbst PS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl Med* 2008; 359:1.367-80
269. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung* 2008; 186(2):97-102.
270. Früh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3573-3581.
271. Vinod SK. Decision making in lung cancer – how applicable are the guidelines?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(2):125-31.
272. Boxer MM, Duggan KJ, Descallar J, Vinod SK. Do patients discussed at a lung cancer multidisciplinary team meeting receive guideline-recommended treatment?. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015 Oct 19. doi: 10.1111/ajco.12421. [Epub ahead of print]
273. Brouwers MC, Makarsi J, Garcia K, Akram S, Darling GE, Ellis PM. A mixed methods approach to understand variation in lung cancer practice and the role of guidelines. *Implement Sci.* 2014; 22;9(1):36.
274. Witzmann M, Litwinenko KP, Fischbeck O, Schüttle W. Implementation of the German guideline for the prevention, diagnosis, treatment and follow-up of non-small cell lung cancer at the Diakoniekrankenhaus Halle/Saale. *Pneumologie* 2013;67(12):683-7.
275. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Factors associated with adherence to chemotherapy guidelines in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 75 (2): 255-60.

-
276. Couraud S, Fournel P, Moro-Sibilot D, Pérol M, Souquet PJ. Are clinical guidelines applied in routine daily practice?: a French regional survey of physicians' clinical practices in lung cancer management (EPOTRA). *Clin Lung Cancer* 2011;12(5):298-306.
277. Christmas T, Findlay M. Lung cancer treatment in New Zealand: physician's attitudes. *N Z Med J*. 2004;18;117(1196):U931
278. Conron M, Phuah S, Steinfors D, Dabscheck E, Wright G, Hart D. Analysis of multidisciplinary lung cancer practice. *Intern Med J* 2007; 37 (1): 18-25.
279. Sleeman D, Moss L, Gyftodimos E, Nicolson M, Devereux G. A comparison between clinical decisions made about lung cancer patients and those inherent in the corresponding Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) guideline. *Health Informatics J* 2010; 16 (4): 260-73.
280. Jakobsen E, Green A, Oesterlind K, Rasmussen T, Lachina M, Palshof T. Nationwide quality improvement in lung cancer care: the role of the Danish Lung Cancer Group and Registry. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (10): 1238-47.
281. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *BMJ* 2015; 112: 92-107.