
Multimed 2022; 26(5): e2784

Septiembre-Octubre

Artículo original

Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Survival of patients with non-small cell lung cancer

Sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão de células não
pequenas

Adonis Frómeta Guerra^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-0436-5974>

Sandra Amalia Sánchez Figueredo¹  <https://orcid.org/0000-0001-6154-6347>

Liannys Lidia Naranjo Flores¹  <https://orcid.org/0000-0003-3550-4340>

Eduardo Enrique Fuentes Liens¹  <https://orcid.org/0000-0001-8628--5796>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes.” Bayamo. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: adonisfrometaguerra@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón tiene elevada incidencia a nivel mundial. En cuanto a mortalidad, es la primera localización en ambos sexos, con una tasa de 58,0 por 100 000 y 32,5 por 100 000 en el año 2017 en hombre y mujeres respectivamente.

Objetivos: identificar los factores relacionados con la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Métodos: se realizó un estudio analítico y observacional de cohorte en pacientes atendidos con el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en el servicio de Oncología de del hospital general universitario “Carlos Manuel de



Céspedes" de Bayamo, Granma, en el período comprendido desde el 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre de 2019.

Resultados: el factor más relevante y de carácter independiente fue clasificar en estadio IV al incrementar el riesgo de morir a 1,304 veces (IC: 1,011-2,025; p: 0,000) seguido del estadio IIIB (HR: 1,070; IC: 1,004-2,113; p: 0,000). El modelo de regresión de Cox tiene una capacidad discriminativa adecuada para predecir los pacientes que fallecerán de los que no en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (área: 0,727; IC: 0,516-0,737; p: 0,025).

Conclusiones: el estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas tuvo una relación inversamente proporcional con la sobrevida de los pacientes; la edad avanzada incrementó el riesgo de morir. El modelo de regresión proporcional de Cox tuvo una capacidad discriminativa adecuada para precisar la menor supervivencia de los pacientes con el mencionado diagnóstico.

Palabras claves: Cáncer de pulmón; Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: lung cancer has a high incidence worldwide. In terms of mortality, it is the first location in both sexes, with a rate of 58.0 per 100,000 and 32.5 per 100,000 in 2017 in men and women respectively.

Objectives: to identify factors related to the survival of patients with non-small cell lung cancer.

Methods: an analytical and observational cohort study was conducted in patients treated with the diagnosis of non-small cell lung cancer in the Oncology service of the "Carlos Manuel de Céspedes" general university hospital in Bayamo, Granma, in the period from January 1, 2014 to December 31, 2019.

Results: the most relevant and independent factor was to classify in stage IV by increasing the risk of dying to 1,304 times (CI: 1.011-2.025; p: 0.000) followed by stage IIIB (HR: 1.070; CI: 1.004-2.113; p: 0.000). The Cox regression model has an adequate



discriminative capacity to predict patients who will die from those who will not in patients with non-small cell lung cancer (area: 0.727; CI: 0.516-0.737; p: 0.025).

Conclusions: the stage of non-small cell lung cancer had an inversely proportional relationship with the survival of patients; older age increased the risk of dying. The Cox proportional regression model had an adequate discriminative capacity to specify the shortest survival of patients with the aforementioned diagnosis.

Keywords: Lung cancer; Non-small cell lung cancer; Survival.

RESUMO

Introdução: o câncer de pulmão em alta incidência em todo o mundo. Em termos de mortalidade, é a primeira localização em ambos os sexos, comum ataxa de 58,0 por 100.000 e 32,5 por 100.000 em 2017 em homens e mulheres, respectivamente.

Objetivos: identificar fatores relacionados à sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Métodos: estudo de coorte analítica e observacional foi realizado em pacientes tratados com o diagnóstico de câncer de pulmão de células não pequenas no serviço de Oncologia do Hospital Universitário Geral Carlos Manuel de Céspedes, em Bayamo, Granma, no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2019.

Resultados: o fator mais relevante e independente foi classificar na fase IV o aumento do risco de morrer para 1.304 vezes (IC: 1.011-2.025; p: 0,000) seguido da etapa IIIB (HR: 1.070; CI: 1.004-2.113; p: 0,000). O modelo de regressão de Cox tem uma capacidade discriminatória adequada para prever pacientes que morrerão daqueles que não morrerão em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (área: 0,727; CI: 0.516-0.737; p: 0,025).

Conclusões: o estágio do câncer de pulmão de células não pequenas teve uma relação inversamente proporcional com a sobrevivência dos pacientes; a idade mais velha aumentou o risco de morrer. O modelo de regressão proporcional de Cox apresentou capacidade discriminatória adequada para especificar a menor sobrevida dos pacientes com o diagnóstico acima mencionado.

Palavras-chave: Câncer de pulmão; Câncer de pulmão de células não pequenas; Sobrevivência.

Recibido: 8/9/2022

Aprobado: 16/9/2022

Introducción

La elevada frecuencia y mortalidad del cáncer de pulmón es un problema socio-sanitario mundial. Es el tumor de mayor impacto económico y representa la principal causa de años de vida perdido por cáncer.⁽¹⁾

En 2018 hubo 2,1 millones de nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón. Entre los hombres, el cáncer de pulmón sigue siendo el diagnóstico de cáncer más común con aproximadamente 1,37 millones de diagnósticos en 2018, con las tasas de incidencia más altas en Micronesia (54,1 por 100.000), Polinesia (52,0 por 100.000), Europa central y oriental (49,3 por 100.000) y Asia oriental (47,2 por 100.000). Entre las mujeres, las tasas de incidencia son generalmente más baja que los hombres con aproximadamente 725,000 casos diagnosticados. Los contrastes entre las tasas de incidencias de hombres y mujeres se le atribuyen a la diferencia histórica en el consumo de cigarrillos siendo superior en los hombres.⁽²⁾

Entre las mujeres, las tasas de incidencia más altas ocurren en América del Norte.⁽³⁾

El cáncer de pulmón comprende principalmente el cáncer de pulmón de células no pequeñas siendo el más frecuente con más del 83% de todos los casos (CPCNP) y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).⁽²⁾ Debido al diagnóstico tardío y la recurrencia del tumor, la tasa de supervivencia general a 5 años de pacientes con CPCNP y CPCP permanece bajo (aproximadamente 23 y 6%, respectivamente).^(2,3)

El 15 % de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios tempranos y presentan una supervivencia mayor del 50 % a los cinco años, pero cuando se determina la supervivencia global involucrando todas las etapas esta es de 18 %. Esto se debe a que



más del 70 % se diagnostican en estadios avanzados: etapa IIIB enfermedad avanzada loco-regional) o etapa IV (enfermedad metastásica), cuando ya no existen opciones para el tratamiento curativo. EL índice de curabilidad es bajo y cerca del 90 % de los pacientes mueren antes de los cinco años. ⁽⁴⁻⁷⁾

Se pronostica que en los próximos años una de cada 14 personas presentaría riesgo de desarrollo de neoplasia pulmonar durante toda su vida. ⁽⁸⁾

El tabaquismo es causante de aproximadamente 85 –90 % de todos los afectados por este tipo de cáncer (90 % en los hombres y 80 % en mujeres), pues se han identificado más de 4 mil partículas cancerosas relacionadas con el humo del cigarro. Los cambios en el estilo de vida de la mujer respecto al hábito de fumar, han provocado una modificación en la manifestación de la enfermedad desde el punto de vista estadístico. ⁽⁸⁾

En Cuba el cáncer es la segunda causa principal de muerte y la primera de años de vida potencialmente perdido, lo cual ocasiona un impacto significativo en la esperanza de vida; igualmente es la entidad maligna de mayor incidencia y además la causa fundamental de muerte por cáncer en el país. ⁽⁹⁾

En específico en Santiago de Cuba, durante el 2011, la primera causa de fallecimientos fue atribuida a las enfermedades neoplásicas, con 1 843 decesos, y el cáncer de pulmón prácticamente representó la quinta parte, con 19,47 %. A medida que va pasando el tiempo se diagnostican más pacientes, y se calcula que, de continuar esta tendencia, para el año 2040 existirán unos 3 060 casos nuevos solo en esta provincia oriental. ⁽⁹⁾

A pesar de las mejoras sustanciales en la supervivencia en los últimos años para la mayoría de los otros tipos de cáncer en los Estados Unidos, solo ha habido pequeñas mejoras en la supervivencia a 5 años entre los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón. Esta falta de mejora se debe principalmente porque la mayoría de los pacientes son diagnosticados con etapa tardía enfermedad donde las tasas de supervivencia son pésimas.

Aunque la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas ha sido profundamente estudiada existen insuficiencias en el

conocimiento del comportamiento de los diferentes factores de riesgo relacionados con la supervivencia en nuestro contexto, por tanto, la presente investigación se realizó con el objetivo de identificar los factores relacionados con la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Métodos

Se realizó un estudio analítico y observacional de cohorte en pacientes atendidos con el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en el servicio de Oncología de del hospital general universitario “Carlos Manuel de Céspedes” de Bayamo, Granma, en el período comprendido desde el 1º de enero del 2014 al 31 de diciembre de 2019, tomando como base de datos, la historia clínica del protocolo de tratamiento del cáncer de pulmón del Departamento de Oncología Clínica del hospital y el modelo de seguimiento de los pacientes confeccionado a tales efectos, con el objetivo de identificar aquellos factores influyentes en la supervivencia de los pacientes con el diagnóstico de CPCNP.

Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, que completaron los esquemas de tratamiento programados y pudieron ser seguidos en la cohorte.

Se excluyeron aquellos fallecidos por enfermedades asociadas que no guardaron relación directa con la enfermedad (infarto agudo de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cerebrovascular) y donde los datos aportados no fueron suficientes, para evitar el sesgo de selección.

Los datos necesarios para las variables que se evaluaron como posibles factores pronósticos se recogieron del departamento de oncología clínica, las historias clínicas y en los seguimientos de los pacientes.

Preparación del procedimiento

En el caso de los pacientes operados se analizó el intervalo libre de enfermedad (ILE) y, en los no operados, la respuesta al tratamiento y duración de la misma.



Esquema de tratamiento quimioterápico:

- ✓ Ciclofosfamida: 750 mg/m² de superficie corporal.
- ✓ Adriamicina: 50 mg/m² de superficie corporal.
- ✓ Cisplatino: 75 mg/m² de superficie corporal.

Este esquema estuvo programado para 6 ciclos con un intervalo de 21 para cada paciente.

Radioterapia empleada

Primaria: Consiste en 6 000 Cgy aplicados con equipo de mega voltaje al plano medio del volumen del tumor, empleando fraccionamiento convencional. Requiere de una planificación cuidadosa con empleo de un Simulador para mayor definición del volumen proyectado y evitar las estructuras normales críticas en lo posible.

Adyuvante: Consiste en 5 000 Cgy aplicados con equipo de mega voltaje sobre el lecho tumoral y vías de diseminación empleando el fraccionamiento convencional. También requiere de planificación con Simulador.

Para evaluar la recaída nos basamos en los resultados de los siguientes estudios:

Hematología: hematocrito, leucograma con diferencial y conteo de plaquetas.

Hemoquímica: pruebas funcionales hepáticas y renales.

Imagenología: radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de tórax, abdomen, cráneo o según la sospecha clínica de la localización de la metástasis y ultrasonido abdominal.

Broncoscopia con toma de biopsia en los casos en los que se sospechó recaída local.

Características del universo y la muestra

Se trata de una muestra de las llamadas “poblaciones infinitas” porque no están definidas por un tiempo y espacio determinados sino por las características delimitadas por los criterios de inclusión y exclusión.

Durante el periodo investigativo, fueron atendidos 112 pacientes en la consulta especializada en cáncer de pulmón de Oncología durante cinco años, procedentes de

áreas urbanas (69 pacientes representado un 61,60%) y rurales (43 pacientes representado un 38,40%) de la provincia.

Métodos empleados en la investigación

Se utilizaron diferentes métodos como teórico, método histórico-lógico, nivel empírico, la observación y método estadístico-analítico: para determinar y evaluar los resultados.

Diseño de la investigación

Delimitación y operacionalización de las variables:

- ✓ Variable dependiente: se consideró el tiempo desde el diagnóstico con cáncer de pulmón hasta la muerte.
- ✓ Variables independientes: aquellos factores cuya influencia en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón se estaba evaluando se estaba evaluando.
- ✓ Se consideró como dato censurado todo paciente que fallecieron por razones ajenas al cáncer de pulmón, aquellos en los que se pierda el seguimiento por emigración o cualquier otra causa y aquellos en que no se presentó el evento muerte al finalizar el período de observación.

La edad se cuantificó en años cumplidos, variable que se convirtió en dicotómica, al considerar como expuesto a los pacientes con 65 años o más.

El género fue agrupado según sexo biológico, considerándose como probable factor a los varones.

Comorbilidad: se seleccionaron aquellas presentes en el enfermo antes del diagnóstico CPCNP y que por sus características pudieran influir en el pronóstico: insuficiencia cardiaca (grados III o IV de la clasificación de la New York Heart Association), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad hepática crónica (cirrosis hepática y hepatitis crónica de cualquier causa) y desnutrición.

Histología: según el resultado de la CAAF y biopsia (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma broncoalveolar).

Estadios: estadificación del cáncer de pulmón, 7a edición (2010). Agrupación por estadios y su supervivencia a 5 años.⁽¹⁰⁾

Fuentes de recolección de datos

Los datos se obtuvieron en las consultas durante las diferentes entrevistas realizadas por el autor u otro especialista de Oncología o Medicina Interna (miembro de la consulta), por separado y, posteriormente, se compararon los resultados, previo conocimiento y consentimiento del paciente.

Recolección de datos. Los datos extraídos de las fuentes antes señaladas se llevaron inicialmente a una planilla recolección de datos para la conservación y protección de los mismos (anexo I) y luego a una base de datos realizada con el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows.

Seguimiento de la cohorte: Se define el momento cero o de comienzo del estudio el 1 de enero de 2014, desde enero a diciembre de ese mismo año se desarrolló la estrategia de selección de las variables a estudiar como posibles factores determinantes de la supervivencia de los pacientes. Se reclutaron los enfermos diagnosticados y seguidos desde 2014 y se siguieron incluyendo los casos diagnosticados por años hasta el 2019.

Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización de la muestra, lo que implicó una descripción de todas las variables. Para las variables cuantitativas se determinaron las medias y desviaciones estándar, junto con los valores mínimos y máximos de cada distribución, además se compararon los valores medios entre los vivos y los fallecidos, el estadígrafo que se utilizó con este fin fue la t de Student, por tener las variables una distribución aceptablemente parecida a la distribución normal.

Las estimaciones de los tiempos de supervivencia se realizaron a través del procedimiento de Kaplan Meier y fueron comparadas usando la prueba no paramétrica de Log-rank.



Finalmente, para determinar aquellos factores con influencia independiente en la supervivencia de los pacientes con CPCNP, se realizó una regresión de Cox.

Se realizaron modelos de regresión usando el método de introducción por pasos, se estimaron los coeficientes de regresión (B), el error estándar (ET), el estadígrafo de Wald de cada variable, lo que se contrastó con el nivel de significación elegido y se tabularon los $\exp(B)$ expresados como la razón de riesgos (Hazard ratio, HR) con IC del 95% y una probabilidad (p) de entrada del 0,05 y de salida de 0,1.

Para evaluar la significación global de los modelos se utilizará la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitudes (test de ómnibus en SPSS) calculada para cada modelo generado.

Se aplicó también el estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo.

Finalmente, basados en los datos aportados por el modelo de regresión de proporcional de Cox se generó la curva receptor-operador (de sus siglas en inglés, ROC: receiver operating characteristic) para determinar la capacidad discriminativa del modelo.

Todo el procesamiento estadístico de los datos se realizó usando el programa SPSS 22.0.

Regulaciones éticas

En la presente investigación se cumplieron los preceptos éticos básicos de los procesos investigativos clínico-epidemiológicos. La dirección del hospital y el comité de ética del centro, dieron su aprobación.

Se informó a los pacientes que todos los datos obtenidos de sus consultas y que fueran objeto del presente estudio serían utilizados, siempre y cuando ellos estuviesen de acuerdo su carácter confidencial y se les aseguró su salud e intimidad. Se permitió la libertad de retirarse del estudio si lo deseaban, sin repercusión negativa en su atención médica. La aceptación de los pacientes a participar en la investigación fue solicitada de forma verbal y por escrito.

Se preservó la privacidad de la información y se protegió la base de datos del acceso de otras personas ajenas a la investigación.



Control de sesgos

Con el objetivo de aumentar la precisión y exactitud de los datos necesarios para la investigación se tuvieron en cuenta el control los siguientes sesgos:

Sesgos de selección: todos los pacientes tenían las mismas posibilidades de exposición, todos eran ambulatorios.

Sesgos de clasificación: se utilizó la historia clínica ambulatoria de los pacientes (minimizando el uso de la memoria). Dos especialistas por separado realizaron las entrevistas y luego se confrontaban, se aplicaron cuestionarios estructurados, la búsqueda intensiva de los factores era igual en todos los sujetos, al tener igual posibilidad de morir.

Sesgos de información: mediante el uso de instrumentos de medición validados y de criterios estandarizados en la recogida de la muestra, y se garantizó un adecuado procesamiento de los datos, con control de calidad.

Sesgos por precisión: el procesamiento de los resultados se realizó por el autor y un especialista ajeno al estudio y los resultados fueron coincidentes.

Resultados

En la presente investigación se siguieron durante 5 años, 112 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, de los cuales fallecieron 70 para un 62,50%.

La mayor parte de los pacientes con 65 años o más de edad fallecieron durante la cohorte (43 para un 59,72%) de forma parecida se comportó el género masculino (47 pacientes para un 60,26%). La variedad histológica que predominó entre los fallecidos fue el adenocarcinoma, diagnosticados en 44 pacientes y representó el 64,71% todos los enfermos con esa variedad patológica. Mientras que la inmensa mayoría de los individuos identificados en etapa IV fallecieron en el seguimiento de la cohorte (32 para un 94,12%).

Referente a la edad media fue de 67,39 años (desviación estándar: 8.077), y no se encontró diferencias significativas al comparar la edad media entre los fallecidos y los



vivos ($p: 0,952$), sin embargo, existió diferencias significativas entre el tiempo de seguimiento y la sobrevida de los enfermos ($p: 0,008$).

En la tabla 1 se muestra el resultado del análisis de las variables cualitativas y su posible asociación con la menor sobrevida de los pacientes con diagnóstico de CPCNP. Los factores que mostraron relación en orden de importancia se encuentran: clasificar en etapa IV ($p: 0,000$), etapa IIIB ($p: 0,009$), etapa IIIA ($p: 0,000$) y la comorbilidad ($p: 0,047$).

Tabla 1. Factores que influyen en la supervivencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Variables	Fallecidos N = 70		Validación N = 42		*p
	Número	%	Número	%	
Género masculino	47		31		0,450
Comorbilidad	18		21		0,047
Etapa IB	4		3		0,462
Etapa IIA	2		5		0,655
Etapa IIB	6		10		0,452
Etapa IIIA	9		15		0.009
Etapa IIIB	20		7		0.006
Etapa IV	32		2		0,000
Carcinoma epidermoide	24		9		0,148
Carcinoma broncoalveolar	2		1		0,880
Adenocarcinoma	44		24		0,549

En el análisis de la asociación del género, la edad y la supervivencia a través de una curva de Kaplan Meier muestra que la edad igual o mayor de 65 años redujo la supervivencia en los pacientes con diagnóstico de CPCNP a menos de 20 meses de forma significativa (Log Rank, $p: 0,038$) sin embargo la mayor supervivencia de los sujetos más jóvenes fue aproximadamente de 27 meses. Mientras que el género no mostró tales diferencias (Log Rank, $p: 0,869$)

En cuanto a la comorbilidad, las curvas de Kaplan Meier muestran que la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CPCNP fue menor que en los enfermos sin

antecedentes patológicos de otra enfermedad distinta al cáncer (Log Rank, $p: 0,001$)

figura 1.

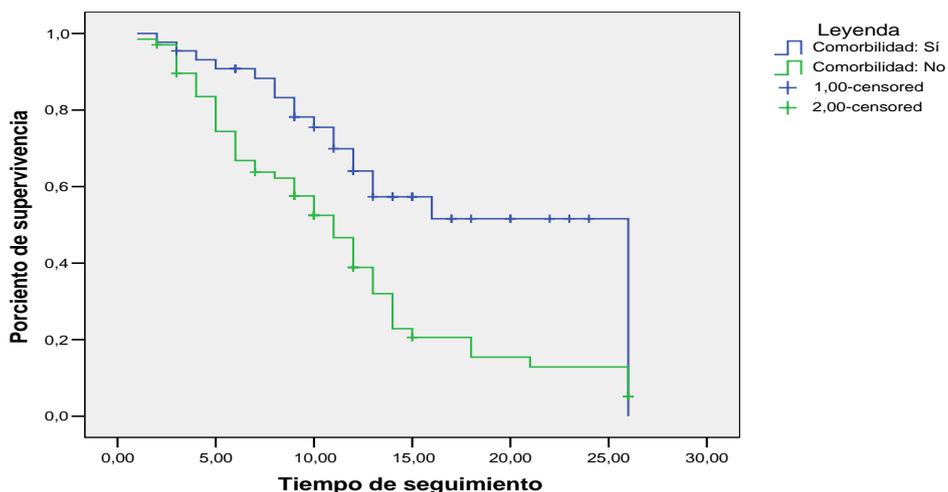


Fig. 1. Curvas Kaplan Meier que muestran la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón células no pequeñas, según comorbilidad.

Log Rank (Mantel-Cox): $X^2: 10,932$ $p: 0,001$.

El análisis de la influencia de la supervivencia de acuerdo al estadio en que clasificó el paciente en el momento del diagnóstico mostró que solo el estadio IB no tuvo mayor influencia en la muerte (Log Rank, $p: 0,155$). Mientras que los estadios de mayor importancia en la reducción de la vida en estos sujetos fue clasificar en el estadio IV (Log Rank, $p: 0,869$) figura 2 y en el estadio IIIB (Log Rank, $p: 0,017$)

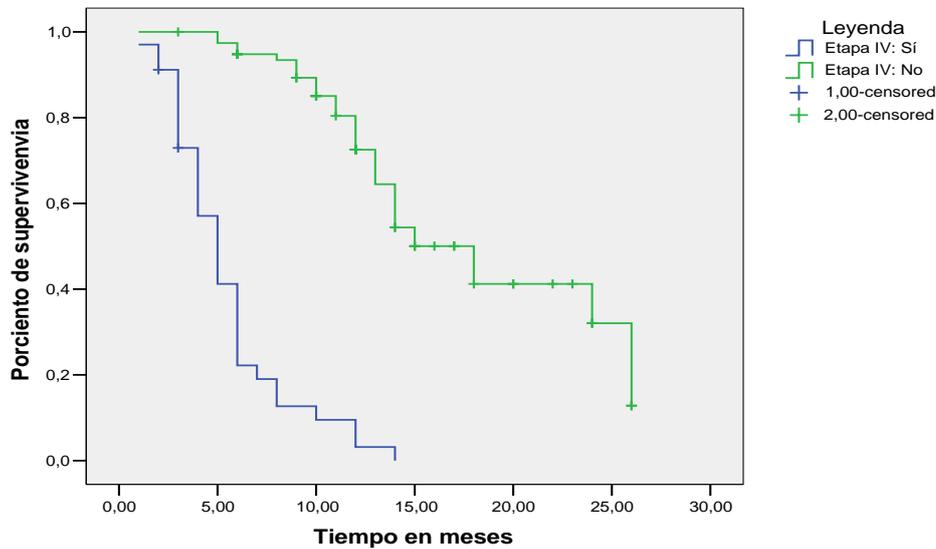


Fig. 2. Curvas Kaplan Meier que muestran la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón células no pequeñas, en etapa IV.

Log Rank (Mantel-Cox): X2: 98, 73 p: 0,000.

Se comparó la supervivencia entre los diferentes diagnósticos etiológicos, sin embargo, no mostraron diferencias significativas con la menor supervivencia. Adenocarcinoma (Log Rank, p: 0,524), carcinoma epidermoide (Log Rank, p: 0,450) y el carcinoma broncoalveolar (Log Rank, p: 0,923). Por lo que la mayor mortalidad estaría relacionada con otros factores.

Con el fin de identificar la influencia independiente con la menor supervivencia de los pacientes diagnosticados con CPCNP, se realizó una regresión proporcional de Cox (tabla 2). Se puede observar que el factor más relevante fue clasificar en estadio IV al incrementar el riesgo de morir a 1,304 veces (IC: 1,011-2,025; p: 0,000) seguido del estadio IIIB (HR: 1,070; IC: 1,004-2,113; p: 0,000).

Tabla 2. Factores que influyen en la supervivencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Variabes	Coficiente	Desviación	p	HR	Intervalo de confianza al
----------	------------	------------	---	----	---------------------------

		estándar			95%	
					Inferior	Superior
Etapa IV	1,409	0,879	0,000	1,304	1,011	2,025
Etapa IIIB	1,367	0,576	0,000	1,070	1,004	2,113
Etapa IIIA	0,897	0,870	0,002	1,065	1,012	2,360
Etapa IIA	0,596	1,098	0,018	1,061	1,009	2,641
Etapa IIB	0,448	0,864	0,056	1,022	1,035	1,046
Adenocarcinoma	0,505	0,531	0,089	1,005	0,143	1,546
Carcinoma epidermoide	-0,674	0,519	0,194	0,510	0,184	1,410
Carcinoma brocoalveolar	-1,164	0,888	0,190	0,312	0,055	1,778
Edad mayor o igual a 65 años	0,509	1,282	0,049	1,001	1,346	1,945
Sexo masculino	-0,056	0,283	0,842	0,945	0,543	1,644

Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow $p=0.571$.

Finalmente, se determinó la capacidad discriminativa del modelo de regresión de Cox con respecto a la supervivencia, y como se puede observar en la figura 3, el modelo discrimina de forma significativa mejor que el azar el riesgo de morir de los pacientes con CPCNP (área: 0,727; IC: 0,516-0,737; $p: 0,025$).

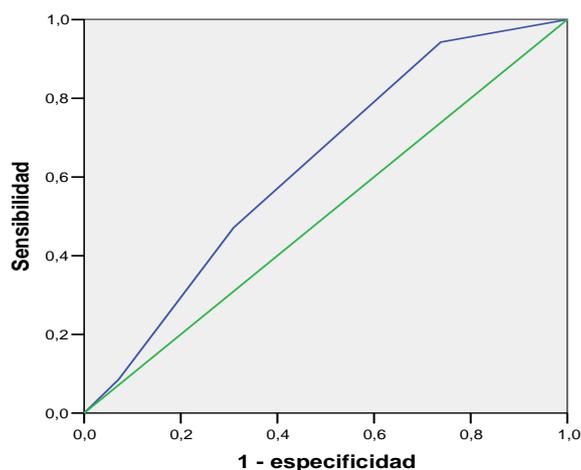


Fig. 3. Supervivencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa del modelo de regresión de Cox.

Discusión

El desarrollo de un cáncer pulmonar es consecuencia de un proceso con múltiples pasos, desde la lesión premaligna hasta el cáncer franco tras una serie de años. El humo del tabaco u otros carcinógenos estimulan cambios genéticos y epigenéticos secuenciales, que se traducen en la pérdida de los mecanismos de controles normales del crecimiento celular. Estos cambios afectan a 1) oncogenes, que son homólogos de los genes celulares normales y, cuando sufren mutaciones, determinan su activación y ganancia de la función; 2) genes supresores de tumores, que son genes del cáncer cuya pérdida de función por mutación elimina los sistemas de inhibición del control del crecimiento celular, y 3) factores de crecimiento.⁽¹¹⁾

Hasta un 19% de los pacientes con cáncer pulmonar no tienen inicialmente síntomas. El diagnóstico se suele establecer por casualidad en una radiografía de tórax realizada por otros motivos.^(12,13) Este aspecto tiene extraordinaria importancia para estimular hábitos de salud adecuados.

Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos de prevención y prevención que lleva a cabo el sistema de salud, este tipo de cáncer es muy frecuente, lo que impone la realización de diversas investigaciones en aras de identificar un grupo de factores que permitan establecer pronósticos de los pacientes afectados.

Tanto es así, que el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo, y la variedad de CPCNP constituye alrededor del 85 % de los nuevos diagnósticos. Aproximadamente el 65% de estos pacientes se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad (IIIB/IV) al momento del diagnóstico. Solamente el 15% de estos sujetos están vivos a los cinco años después del diagnóstico.^(4,14-16)

De manera general, los pacientes con CPCNP que no pueden recibir tratamiento quirúrgico, por lo que usualmente son considerados como portadores de una

enfermedad incurable, por lo que se impone el desarrollo de nuevos fármacos con mayor efectividad.⁽¹⁵⁾

Varios autores como Barron⁽¹⁵⁾ y Alarcón⁽¹⁷⁾, cita como la clasificación histológica del cáncer de pulmón más frecuente al adenocarcinoma (40%), seguido de carcinoma epidermoide (30%) y el carcinoma de células grandes(15%).

La inmensa mayoría de los enfermos a los que se diagnostica un carcinoma de pulmón tienen una enfermedad incurable y la supervivencia aproximada a los 5 años es del 15%. La probabilidad de sobrevivir en pacientes con un CNCPP depende del estadio de la enfermedad.⁽¹⁵⁾ Aspecto que se comportó de forma similar en la presente serie donde el mayor número de fallecidos se encontraban en los estadios avanzados.

La edad mayor de 60 años es considerada como un factor de mal pronóstico por varios autores,^(16,17) hecho que coincide con la presente investigación. El CPCNP es una enfermedad que se presenta fundamentalmente en personas de edad avanzada y fumadoras en las cuales es usual encontrar enfermedades crónicas, que hacen más tardío el diagnóstico y limitan las opciones terapéuticas suelen limitarse, lo cual incrementa la mortalidad.⁽¹⁷⁾

Por otra parte, que a medida que se envejece ocurren cambios en el sistema inmune, observándose afectaciones en el funcionamiento tanto de células B, como de las células T. Además, se ha descrito la existencia de respuestas reducidas tanto a antígenos extraños como a autoantígenos, y consecuentemente inmunoglobulinas menos protectoras, de bajos títulos y poca afinidad en individuos envejecidos. Sin embargo, el hecho de haber encontrado una relación entre la edad y el tiempo de supervivencia, sugiere que la influencia de la edad no puede ser atribuida a la capacidad del individuo de generar anticuerpos específicos, sino a la capacidad funcional de estos o quizás al tiempo que necesita un sistema inmune ordenado de manera diferente.^(12,14) Estos aspectos pudieran explicar los hallazgos de la presente serie.

El promedio de supervivencia de los pacientes de la presente serie coincide con la bibliografía consultada, que es alrededor de los 10 a 15 meses.^(4,12,15) En el CPCNP el pronóstico va a depender sobre todo del estadio, aspecto este que suele ser avanzado

en el momento del diagnóstico, con múltiples metástasis y opciones terapéuticas mínimas o solo poder brindar tratamiento paliativo.⁽¹⁶⁾ Estos elementos darían explicación a la baja supervivencia de los pacientes investigados en la presente serie.

Los datos disponibles de resultados según el género son controversiales. Algunos reportes sugieren que las mujeres presentan mejores resultados cuando se utiliza la triple modalidad (cirugía, quimioterapia y radiación).^(17,18) Sin embargo, en el presente estudios no se evidenció que el sexo incrementara la mortalidad en los sujetos investigados, lo cual coincide con otros autores.^(15,18) No se encontró evidencia en la literatura consultada explicación sólida de que el género femenino incrementara la supervivencia en individuos con cáncer.

Al igual que en otras series, en la presente investigación se encontró una elevada comorbilidad. El cáncer de pulmón es una enfermedad que se presenta fundamentalmente en personas de edad avanzada y fumadoras en las cuales es usual encontrar enfermedades asociadas. Varias de estos estados patológicos, y en particular la EPOC y la insuficiencia cardíaca no solo hacen más difícil el tratamiento y respuestas inmunológicas inapropiadas, sino que, además, las propias descompensaciones de estas entidades pueden desencadenar la muerte.^(2,4,10,19,20)

Está demostrado por numerosas series que existe una relación inversamente proporcional entre el estadio clínico de los pacientes con el diagnóstico de CPCNP y el tiempo de supervivencia de los pacientes.^(5,16,20) Aspecto que coincide con la presente investigación.

Sin dudas el peso de la evidencia ha demostrado que El TNM de la enfermedad se considera el principal factor pronóstico individual, con una relación inversamente proporcional al tiempo de supervivencia de los sujetos con cáncer. En etapas avanzadas se pierde el criterio de tratamiento quirúrgico e incluso de la quimioterapia y radioterapia, aunado a las complicaciones que van ocurriendo a medida que el cáncer avanza, tales como la pérdida de peso y desnutrición, el mal estado general, las metástasis óseas y del sistema nervioso central, la presencia de síntomas incapacitantes como la disnea grave y rebelde al tratamientos convencionales, son sin

dudas factores adversos más contrastados en la enfermedad avanzada,^(10,12,15) estos aspectos serían explicaciones a los hallazgos de presente estudio.

El autor de la tesis considera que esta diferencia de resultado puede estar influida por los aspectos metodológicos de los diferentes estudios, aunado a la variedad de opciones terapéutica que se tiene en los diferentes centros de investigación. En Cuba existe en la actualidad un grupo importante de opciones terapéuticas para los pacientes con CPCNP que no tienen criterio quirúrgico, con demostrada eficacia y efectividad (quimioterapia y tratamiento inmunológico, por ejemplo: vacuna CIMAvax-EGF), Aspectos que pueden explicar los resultados de la presente serie.

Por otro lado, en este país, existen políticas para su control del cáncer en general y el de pulmón en particular, aunado a la introducción de los avances tecnológicos que garanticen un mejor diagnóstico y una mayor calidad de la atención a las personas aquejadas de cáncer de pulmón, pueden ser explicaciones a los logros de Cuba en este aspecto.

En la presente investigación es relevante el lugar que ocupa el estadio IV, seguido de los otros estadios, excluyendo al IB como principales factores del mal pronóstico independientes para la menor supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CPCNP; también fue mostró esa relación a la edad mayor o igual a 65 años.

Los factores pronósticos relacionado con la menor supervivencia en pacientes diagnosticados con CPCNP, universalmente aceptados son pocos y se reducen al estadio TNM, al estado general, y a la pérdida de peso. En la revisión del Sistema Internacional del Cáncer de Pulmón se establece que la supervivencia a los 5 años para el estadio IIIA es de aproximadamente el 25%, mientras que sólo el 11% y 5% de pacientes con estadio IIIB y IV están vivos a los 2 años.⁽¹⁹⁾

Aspectos que coincide con la presente investigación. Sin lugar a dudas, el pronóstico de un sujeto con un cáncer de pulmón dependerá del estadio inicial con que se diagnostica, existiendo una relación inversamente proporcional entre la sobrevida y el estadio; a mayor avance de la enfermedad más serán los órganos vitales afectados lo cual conduciría a la disfunción de los mismo, a lo que se une los efectos adversos de la terapia anticancerígena. Por otra parte, el deterioro inmune de estos pacientes por la

enfermedad per se y los diversos tratamientos, hacen que las infecciones reduzcan la vida en estos enfermos.^(4,16,19)

Muy relacionado con el estadio en la presente investigación fue la edad mayor de 65 años, la cual mostró ser un factor independientemente, coincidiendo con diversos autores.⁽²⁰⁾

En estas circunstancias, la integridad del sistema inmune se deteriora debido a la disminución en los niveles de células T CD4 funcionales, tanto vírgenes como de memoria central, y una expansión de poblaciones T CD28, que en su mayoría se encuentran en un estado de diferenciación terminal y, por lo tanto, no funcionan efectivamente. Aspectos estos que no solo incrementan el riesgo de infecciones graves, sino también a mayor avance del cáncer y malas respuesta a las terapias contra el cáncer.⁽²¹⁾

Otros factores estudiados en la presente serie no mostraron una relación independiente con la menor supervivencia en los pacientes con diagnóstico de CPCNP, por lo que sería necesaria la presencia de los factores de mayor importancia.

Finalmente, con el propósito de evaluar la capacidad discriminativa de los factores independiente relacionados con la menor supervivencia de los pacientes con CPCNP, obtenidos de la regresión proporcional de Cox, se determinó el área bajo la curva ROC, la cual demostró que los factores pronósticos más importantes predicen mejor que el azar el riesgo de morir en los pacientes con cáncer pulmonar.

En este sentido se puede concluir que, con los resultados de la regresión de Cox, se puede estimar los factores relacionados con la peor supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CPCNP, y que dicho modelo tiene un buen poder predictivo o discriminativo.

Finalmente, el aporte principal de la investigación es un modelo de regresión que permitió identificar los factores de peor pronóstico, donde predomina el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados, lo que obliga sin dudas a una reflexión sobre el diagnóstico precoz del CPCNP, en aras de reducir la mortalidad en estos pacientes, asimismo, se debe trabajar en grupos de mayor riesgo como los ancianos.

Por otra parte, para el paciente y para el médico de asistencia, la investigación proporciona un pronóstico individual probable, asienta una base sobre la cual pueden discutirse, de manera anticipada y bastante posible, las expectativas de la enfermedad, además la estratificación por estos factores permite la comparación de nuevos tratamientos con el estándar.

Como limitaciones de la presente investigación fue no poder incluir algunas variables marcadoras de la biología tumoral, el índice de Karnofsky y las diferentes modalidades terapéuticas.

Conclusiones

El estadio del cáncer de pulmón de células no pequeñas tuvo una relación inversamente proporcional con la supervivencia de los pacientes con el mencionado diagnóstico; de igual manera la edad avanzada incrementó el riesgo de morir. El modelo de regresión proporcional de Cox tuvo una capacidad discriminativa adecuada para precisar la menor supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez LF. Análisis de la utilidad de la tomografía computarizada volumétrica de tórax en la evaluación de operabilidad de pacientes con cáncer de pulmón. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2017. [citado 15/9/2022]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/683396/fernandez_rodriguez_lucia.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019; 28(10):1563-79.



3. Wu LL, Li CW, Lin WK, Qiu LH, Xie D. Incidence and survival analyses for occult lung cancer between 2004 and 2015: a population-based study. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):1009.
4. Camacho Sosa K, Alonso Lemus L, Ramírez Rodríguez D, Carreño Rolando I, Mendoza Jorge E, García Soto J. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Matanzas. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2021 [citado 15/9/2022]; 43(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3902/5021>
5. Hsu JC, Wei CF, Yang SC, Lin PC, Lee YC, Lu CY. Lung cancer survival and mortality in Taiwan following the initial launch of targeted therapies: an interrupted time series study. *BMJ Open*. 2020; 10(5):e033427.
6. Global cancer facts & figures. Integrative cancer care. MISKAWAAN [Internet]. 2021 [citado 7/9/2022]. Disponible en: <https://www.miskawaanhealth.com/cancer/global-cancer-statistics/>
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.
8. Goldman L, Schafer A, Arend W, Armitage J, Clemmons D, Drazen J, et al. *Goldman's Cecil Medicine*. 24 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
9. Cobian Caballero CO, Acosta Brooks SC, Martínez Feria FM, Romero García LI. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas vacunados con CIMAvax-EGF. *Medisan*. 2016; 20(03):320–8.
10. American cancer society. Etapas del cáncer de pulmón no microcítico. [Internet]. Estados Unidos: ACS; 2019. [citado 19/9/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9438.00.pdf>
11. Vaz M, Hwang SY, Kagiampakis I, Phallen J, Patil A, O'Hagan HM, et al. Chronic Cigarette Smoke-Induced Epigenomic Changes Precede Sensitization of Bronchial Epithelial Cells to Single-Step Transformation by KRAS Mutations. *Cancer Cell*. 2017;32(3):360-76.

12. Pérez Martínez O, Vidal García I, Montero Martínez C, Provencio M, Ruano Ravina A. Características al diagnóstico y supervivencia de estadios I y II de cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2018; 54(8):420–6.
13. Cordova Sanchez GA, Ugarte Palacios CV, Ugarte Palacios NA, Morales Labre KO. Cáncer de pulmón y su importancia en el diagnóstico primario. RECIAMUC. 2022;6(2):208–17.
14. García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y, Chávez Chacón MA. El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas, del diagnóstico y el tratamiento. Archméd Camagüey. 2018; 22(5):641–52.
15. Barrón Barrón F, Guzmán de Alba E, Alatorre Alexander J, Aldaco Sarvide F, Bautista Aragón Y, Blake Cerda M, et al. Guía de Práctica Clínica Nacional para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. Gac Mex Oncol. 2019; 17(4):201-32.
16. Cervera Deval J, Barrios Benito M, Peñalver Cuesta JC, Martínez Pérez E, Santiago Contreras S, Cruz Mojarrieta J, et al. Cribado de cáncer de pulmón: Supervivencia en un amplio programa de detección precoz en España (I-ELCAP). Arch Bronconeumol. 2022;58(5):406–11.
17. Alarcón ML, Bruges R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Rev. Colomb. Cancerol. 2021; 25(2): 103-9.
18. Cáceres Lavernia H. Caracterización del cáncer de pulmón de células no pequeñas con relación al género. Acta Médica. [Internet]. 2020 [citado 15/9/2022]; 21(2). Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/41/html>
19. Sánchez Ríos CP, Rodríguez Cid JR, Martínez Barrera LM, Santillán Doherty P, Alatorre Alexander JA. Descripción clínico-epidemiológica y molecular del cáncer de pulmón en un centro de referencia nacional. Neumol Cir Torax. 2019; 78(4):356-62.
20. Vinageras Neninger E, López Portugal S, Cáceres Lavernia HH, Varona Rodríguez M. Influencia de enfermedades asociadas en pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas. Revista Cubana de Oncología. 2020; 18(3): e-56.

21. Saavedra D, Garcia B, Lage A. T Cell Subpopulations in Healthy Elderly and Lung Cancer Patients: Insights from Cuban Studies. *Front Immunol.* 2017; 8:146.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribución de los autores

Adonis Frómeta Guerra, como autor principal originó la idea del tema del artículo; participó en la conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, diseño de la investigación, desarrollo de software, visualización, validación, redacción-borrador original y redacción – revisión y edición.

Sandra Amalia Sánchez Figueredo: contribuyó en el diseño de la investigación, curación de datos, análisis formal y redacción del borrador original.

Liannys Lidia Naranjo Flores y Eduardo Enrique Fuentes Liens: participaron en la curación de datos, análisis formal y metodología.

