

**SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR ENFERMEDAD SEGÚN CAPACIDAD
DE DIFUSIÓN PULMONAR EN RESECCIÓN PULMONAR MAYOR POR
CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE MASTER

Autor: Juan Diego Avilés Parra.

Director: Dr. Raúl Embún Flor.

Zaragoza, Agosto de 2019



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Departamento de
Medicina, Psiquiatría
y Dermatología
Universidad Zaragoza

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de realizar todas mis metas.

A mis padres y hermano por apoyarme siempre en cada paso de mi vida.

A mi director y amigo Dr. Raúl Embún por brindarme su conocimiento para la realización de este proyecto y en la especialidad en la cual me estoy formando.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AJCC: Comisión Conjunta Estadounidense sobre el cáncer.

CPCNP: Cáncer pulmonar de células no pequeñas.

CO: Monóxido de carbono.

DE: Desviación estándar.

DLCO: Capacidad de difusión pulmonar.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEV1: Volumen espiratorio en el primer segundo.

FVC: Capacidad vital forzada.

HR: Hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial esencial.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.

IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.

IC: Intervalo de confianza.

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer.

SEE: Supervivencia específica por enfermedad.

UICC: Unión Internacional para el Control del Cáncer.

VATS: Cirugía toracoscopia asistida por video.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN.....	8
EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE PULMON	8
Etiopatogenia y factores de riesgo.....	9
Tabaquismo	10
Enfermedades respiratorias.....	11
CLASIFICACION TNM.....	12
TNM del cáncer de Pulmón 8va edición IASLC.....	13
Cambios del descriptor T en las últimas ediciones del sistema TNM.....	14
Estadios del tumor maligno de cáncer de pulmón según 8va edición TNM	15
Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas según estadios	16
CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR	18
Interpretación de la DLCO	19
DLCO y Cáncer de Pulmón.....	20
OBJETIVO	22
Objetivo principal	22
Objetivos secundarios.....	22
MATERIAL Y METODOS	23
Diseño.....	23
Población de estudio.....	23
Variables.....	24
Protocolo de estudio	25
Análisis estadístico	26
Limitaciones del estudio.....	27
RESULTADOS	28
Análisis descriptivo de la muestra	28
Análisis de supervivencia	32
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37

RESUMEN

Nuestro estudio pretende determinar si la DLCO se comporta como marcador de progresión de enfermedad en pacientes intervenidos de cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Metodología

Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes intervenidos por CPCNP (2009-2016). Como criterio de exclusión se consideraron, tumores meta-crónicos y sincrónicos, cirugías exploratorias, resecciones quirúrgicas menores, pacientes sin DLCO preoperatorio, muerte postoperatoria y muertes en 30-60 días postoperatorios.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como media e intervalo de confianza 95%. Las variables cualitativas como frecuencias absolutas y porcentajes.

Se dividió a los grupos de comparación según el porcentaje de DLCO preoperatorio marcando como punto de corte 60%.

Estimamos la supervivencia por el método de Kaplan-Meier, se realizaron análisis bivariantes, y multivariantes por método de regresión de Cox.

Resultados

La muestra la conformaron 673 pacientes con una media de edad 65 años (IC 95% 48-79) de los cuales 79.5% (535p) fueron hombres, 74,9% (504p) son fumadores o exfumadores, 33% (223p) se abordó por Videotoracoscopia, FEV1 media 86% (IC 95% 53-119), DLCO media 81% (IC 95% 49-114), las características de los grupos de estudio y el análisis univariante se encuentran reflejados en TABLA 5-6 y 7.

Supervivencia específica por enfermedad

Grupo DLCO < 60% la supervivencia al año de seguimiento es de 87,8% IC 95% (85,9-89,7), a los 3 años de 64,4% IC 95% (61,2-67,6), y a los 5 años de 46,9% IC 95% (43,2-50,6).

Grupo DLCO > 60% la supervivencia al año de seguimiento es de 96% IC 95% (95,5-96,5), a los 3 años de 81,2% IC 95% (80,2-82,2), y a los 5 años de 65,9% IC 95% (64,3-67,5). Con un Log Rank significativo $p=0.001$, para ambas curvas.

Al realizar la regresión de Cox introduciendo al modelo, DLCO, estadio N y tamaño tumoral TABLA 7. Obtenemos una HR 1.7 para el grupo de DLCO < 60%.

Conclusiones

Nuestro estudio demostró que la DLCO de los pacientes intervenidos de cáncer de pulmón de célula no pequeña es un factor pronóstico independiente de progresión de enfermedad.

ABSTRACT

Our study aims to determine if the DLCO (Diffusing capacity of lung for CO) behaves as a marker of disease progression in patients underwent surgery for non-small cell lung cancer.

Methodology

This is a retrospective study of a cohort of patients underwent surgery for NSCLC (2009-2016). We included as exclusion criteria: meta-chronic and synchronic tumors, exploratory surgeries, minor surgical resections, patients without presurgical DLCO, postsurgical death and the deaths in 30-60 days postsurgical treatment were considered.

The results of the quantitative variables were express as mean and 95% confidence interval. Qualitative variables are expressed as absolute frequencies and percentages.

The study groups are divided according to the percentage of presurgical DLCO marking 60% as cut-off point.

We estimated survival curves using the Kaplan-Meier method, we did the analyzing bivariate and multivariate were performed whit the Cox regression method.

Results

The sample was formed of 673 patients with a mean age of 65 years (95% CI 48-79) of which 79.5% (535p) they were men, 74.9% (504p) they were smokers or ex-smokers, 33% (223p) they were underwent surgical by videothoracoscopy, the FEV1 mean was 86% (95% CI 53-119), the DLCO mean was 81% (95% CI 49-114), the characteristics of the study groups were summed up in Table 5-6 and the bivariate analysis was described in Table 7.

Disease specific survival

DLCO Group <60% survival for the first was 87.8% 95% CI (85.9-89.7), after 3 years it was 64.4% 95% CI (61.2-67.6), and the survival at 5 years follow-up was 46.9% 95% CI (43.2-50.6).

DLCO Group > 60% survival for the first year was 96% 95% CI (95.5-96.5), after 3 years it was 81.2% 95% CI (80.2-82.2), and the survival at 5 years follow-up was 65.9% 95% CI (64.3-67.5). With a significant Log Rank $p = 0.001$, It was for both curves.

When we performing Cox regression whit: DLCO, N stage, and tumor size, the results reflected in TABLE 8. We obtain a HR: 1.7 for the DLCO group <60%.

Conclusions

Our study concludes that the DLCO of patients underwent surgecry for non-small cell lung cancer is an independent prognostic factor for disease progression.

1. INTRODUCCION

1.1 Epidemiología del cáncer de Pulmón.

«Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina «metástasis». Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer. ⁽¹⁾

El cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; en el 2018 se atribuyen 9.5 millones de muertes por esta causa, casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad, siendo el cáncer de pulmón la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial; causando 1.7 millones de muertes (18.4%), con una incidencia de 2 millones de casos anuales, siendo el más frecuente junto con el cáncer de mama y colorrectal. ⁽²⁾

En España en el año 2018 se registraron 270.363 nuevos casos de cáncer, que ocasionaron 113.584 muertes; durante el año 2018 se reconocieron 27.000 nuevos casos de cáncer de pulmón, con una mortalidad de 22.800 que corresponde al 20% de las muertes por cáncer; convirtiéndose en la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país. ⁽³⁾

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages

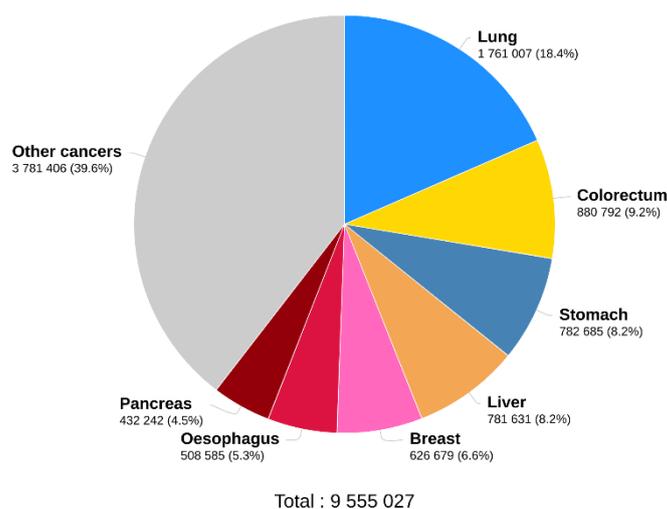


Figura1. Estimador de numero de muertes por cáncer en 2018, ambos sexos, todas las edades. (tomado de Globocan 2018).

1.2 Etiopatogenia y factores de riesgo.

La exposición a determinados agentes ambientales y ocupacionales, así como la susceptibilidad individual determinan el riesgo individual de desarrollo de cáncer de pulmón.

Está claro que, cualquiera que sea la causa inicial, para que una célula normal se convierta en cancerosa y transmita a sus descendientes las características tumorales, el cambio tiene que estar marcado de algún modo en su material genético. Esto implica que, si bien los agentes desencadenantes de cáncer pueden ser múltiples, todos ellos actúan sobre un sustrato genético común dentro de la célula. En otras palabras, el material genético (moléculas de ácidos nucleicos) es el blanco central de la carcinogénesis. Las nuevas técnicas de bioingeniería nos han permitido, en los últimos años, analizar los componentes del sustrato genético celular que son alterados en los procesos cancerosos. Posiblemente el resultado más espectacular de este análisis ha sido el descubrimiento de una serie de genes implicados en procesos tumorales, los oncogenes. Con este descubrimiento fundamental el cáncer ya no se presenta como una colección de patologías diferentes, vagamente relacionadas entre sí⁽⁴⁾. Además, el estudio de los oncogenes y el

desarrollo de nuevos conceptos relacionados con ellos nos permiten hoy por hoy empezar a vislumbrar ya los mecanismos moleculares íntimos que son comunes a todos los procesos tumorales.

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar tres tipos principales de genes: protooncogenes, genes supresores de tumores y genes de reparación del ADN.

1.2.1 Tabaquismo

El tabaquismo es uno de las principales causas de cáncer de pulmón, una de las primeras descripciones fue realizada por Adler en 1912, que sugiere la posibilidad de que la inhalación de humo de tabaco se relacionase con la aparición de cáncer de pulmón⁽⁵⁾. El primer estudio que demostró la asociación de tabaco y cáncer de pulmón mediante un estudio de casos y controles se realizó en 1950 por Doll y Hill⁽⁶⁾. Se demostró un efecto cancerígeno del humo de tabaco en los pulmones y ha sido reconocido por las autoridades reguladoras y de salud pública desde mediados de la década de 1960⁽⁷⁾.

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2017, un 18,8% de mujeres y un 25,6% de hombres fuman a diario. El porcentaje más alto en los hombres corresponde al grupo de edad de 25 a 34 años y en las mujeres al grupo de 45 a 54 años. La población que fuma diariamente se concentra en las edades de 25 a 54 años, con porcentajes en torno al 30%. A partir de los 55 años, disminuye la población fumadora diaria, aunque en mayor medida para las mujeres⁽⁸⁾.

El consumo de tabaco se ha asociado con al menos 17 tipos de cáncer humano y cobra la vida de más de 6 millones de personas cada año, El humo del tabaco es una mezcla compleja de productos químicos, entre los cuales al menos 60 son carcinógenos⁽⁹⁾; El benzopireno, un compuesto del hidrocarburo aromático policíclico, las N-

nitrosaminas, las aminas aromáticas y otros componentes orgánicos e inorgánicos como el benceno y arsénico; son carcinógenos clásicos que dañan el ADN, los cuales se encuentran en el humo del tabaco y en el medio ambiente como resultado de la combustión del combustible.

La bioactivación del benzopireno *in vivo* por el citocromo P450 y el epóxido hidrolasa generando radicales libres y electrófilos altamente tóxicos, como el epóxido de benzopirenodio⁽¹⁰⁾. Estos compuestos pueden dañar irreversiblemente el ADN al formar aductos de ADN a través de la unión covalente u oxidación, lo mismo que a una exposición mantenida generan alteraciones en la metilación del ADN y un cambio en la estructura del gen supresor tumoral P53, siendo esta una de las causas principales de cáncer de pulmón en fumadores, en recientes estudios se evidencia igual riesgo para fumadores de cigarrillos electrónicos al generar el mismo metabolito por la combustión del tabaco⁽¹¹⁾.

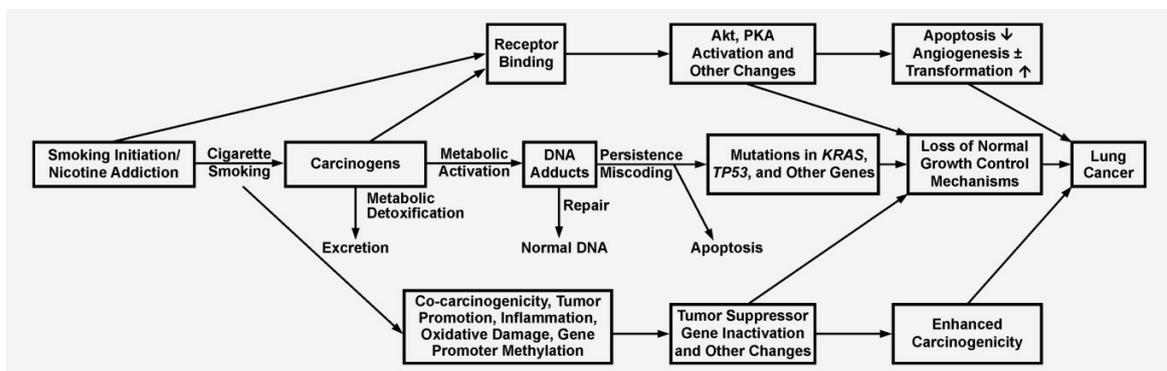


Figura 2 Carcinogénesis pulmonar inducida por el tabaco. Tomado (Hecht et al. Lung carcinogénesis by tobacco smoke).(12)

1.2.2 Enfermedades respiratorias

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón, y varios estudios han sugerido que esto es independiente del tabaquismo⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, un estudio no ha confirmado esto y concluye que es

imposible excluir un efecto residual del tabaquismo en la literatura publicada ⁽¹⁶⁾. Un metaanálisis de estudios de cáncer de pulmón y asma en personas que nunca fumaron informó un riesgo relativo de 1.8 (IC del 95%: 1.3 a 2.3) ⁽¹⁷⁾.

Se ha encontrado que los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón, datos publicados en el estudio que involucró a una gran cohorte de pacientes con tuberculosis de Shanghai, China ⁽¹⁸⁾, el riesgo relativo de cáncer de pulmón en los sujetos con antecedentes de tuberculosis fue de 1,5 y 20 años después del diagnóstico de tuberculosis fue de 2,0; También se observó una correlación con la ubicación de las lesiones de tuberculosis. No está claro si el exceso de riesgo es causado por el estado inflamatorio crónico del parénquima pulmonar o por la acción específica de *Mycobacterium*. Seis estudios que exploraron el riesgo de cáncer de pulmón entre individuos con marcadores de infección por *Chlamydia pneumoniae* detectaron consistentemente una asociación positiva. Sin embargo, los estudios basados en muestras pre-diagnósticas tuvieron estimaciones de riesgo más bajas que los estudios basados en muestras post-diagnóstico. No se ha establecido una asociación entre la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer de pulmón ⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

1.3 CLASIFICACION TNM

El sistema de clasificación del cáncer TNM (tumor, ganglio, metástasis) aceptado mundialmente, fue creado con el objetivo de brindar una asistencia con calidad a pacientes con cáncer, establecer pronósticos, mejorar la investigación y valorar el comportamiento de la enfermedad entre grupos de enfermos. ⁽²¹⁻²²⁾

T: describe el tamaño tumoral y la diseminación del cáncer al tejido cercano.

N: Describe la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos.

M: describe las metástasis, es decir; la diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo.

1.3.1 TNM del cáncer de Pulmón 8va edición de la Asociación internacional para el estudio de cáncer de pulmón (IASLC).

La estructura fundamental de la clasificación por etapas es el sistema TNM: T para las características del tumor primario, N para la afectación ganglionar y M para la metástasis (distante). Las categorías específicas T, N y M que exhiben un comportamiento similar se unen en grupos de etapas. Los organismos que deciden formalmente sobre las definiciones de las categorías y grupos de etapas T, N y M son la Comisión Conjunta Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) en los Estados Unidos y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC). Si bien es fundamental que la clasificación por etapas represente una nomenclatura estable y de uso constante, se necesitan revisiones periódicas a medida que la tecnología cambia y la capacidad de definir matices con respecto al avance del tumor, Por lo tanto, el AJCC y la UICC realizan revisiones periódicas, y el 1 de enero de 2017 marca la introducción de la octava edición de la clasificación TNM representado en siguiente esquema. ⁽²⁴⁻²⁹⁾

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor diagnosticado a base de la detección de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero no visible en pruebas radiológicas o en broncoscopia
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma preinvasivo (in situ)
T1	Tumor con una dimensión máxima ≤ 3 cm, rodeado del parénquima pulmonar o pleura visceral, en la broncoscopia no invade el bronquio principal (a)
T1(mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo (b)
T1a	Tumor con una dimensión máxima ≤ 1 cma
T1b	Tumor con una dimensión máxima > 1 cm, pero ≤ 2 cm (a)
T1c	Tumor con una dimensión máxima > 2 cm, pero ≤ 3 cm (a)
T2	Tumor con una dimensión máxima > 3 cm, pero ≤ 5 cm, o ≥ 1 de las siguientes características (c): <ul style="list-style-type: none"> – invade bronquios principales sin incluir la bifurcación de la tráquea – invade la pleura visceral – tumor que produce atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende hasta el hilio, pero no se extiende a una parte o a todo el pulmón

T2a	Tumor con una dimensión máxima >3 cm, pero ≤4 cm
T2b	Tumor con una dimensión máxima >4 cm, pero ≤5 cm
T3	Tumor con dimensión máxima >5 cm, pero ≤7 cm o con ≥1 de las siguientes características: – invade directamente la pleura parietal, pared torácica (incluso el tumor del vértice pulmonar), nervio frénico o pericardio – tumor con varios focos del cáncer en el mismo lóbulo pulmonar
T4	Tumor con una dimensión máxima >7 cm o ≥1 de las siguientes características: – invade el diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, carina o cuerpo vertebral – tumor con varios focos del cáncer en otro lóbulo pulmonar del mismo pulmón
Metástasis a los ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No se objetivan metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales o invasión directa de dichos ganglios
N2	Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en los ganglios subcarinales
N3	Metástasis en los ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales Metástasis en los ganglios supraclaviculares
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
M0	No se objetiva metástasis a distancia
M1a	– Foco(s) de cáncer en el pulmón contralateral – Focos de cáncer en la pleura o pericardio, o derrame pleural/pericárdico (d)
M1b	Metástasis a distancia (fuera del tórax) aisladas (e)
M1c	Metástasis a distancia (fuera del tórax) múltiples en uno o varios órganos
<p>a La infrecuente diseminación superficial de un tumor de cualquier tamaño, limitada a la pared bronquial (incluso de un bronquio principal) se clasifica también como T1a.</p> <p>b Adenocarcinoma solitario ≤3 cm, con patrón de crecimiento lepidico, con infiltración ≤ 5 mm en cualquier foco.</p> <p>c Un tumor T2 con estas características se clasifica como T2a, si su dimensión máxima es ≤4 cm o si no puede determinarse su tamaño, y como T2b si su dimensión máxima es de >4 cm pero ≤5 cm.</p> <p>d Generalmente la aparición de un derrame pleural o pericárdico en el transcurso del cáncer pulmonar tiene un carácter neoplásico. En una pequeña parte de los enfermos el examen microscópico del líquido pleural o pericárdico no evidencia células neoplásicas, no contiene sangre y no tiene características de exudado. Si no existen elementos clínicos que asocien los derrames con la neoplasia, la presencia de derrames pleurales y/o pericárdicos no debe tenerse en cuenta durante la estadificación de la neoplasia.</p> <p>e Incluye también un ganglio linfático solitario, a distancia (no regional).</p>	

Tabla 1. TNM de pulmón 8va edición, elaboración propia. (24-29)

1.3.2 Cambios del descriptor T en las últimas ediciones del sistema de clasificación TNM.

Para el análisis del descriptor T (tumor) han sido evaluados 70 967 pacientes con CPCNP de los cuales 33 115 tenían clasificación clínica o patológica para la talla tumoral. 6-8 Se utilizó el análisis multivariado regresión de Cox ajustado por edad, sexo, tipo histológico y región geográfica. El punto de corte de 3 cm se mantiene separando T1 de T2, no obstante se pudo determinar que de 1 a 5 cm, cada cm separa los tumores con respecto al pronóstico. El pronóstico de los pacientes con tumores mayor de 5 cm pero igual o menor a 7 cm es equivalente a T3 y aquellos mayores a 7 cm a T4. El compromiso bronquial menor de 2 cm de la carina, pero sin envolver esta y atelectasia total o neumonitis tiene un pronóstico parecido a T2. El compromiso del diafragma tiene un comportamiento similar a los de T4, generando así la 8va edición del TNM como parte de la clasificación anatómica del cáncer de pulmón⁽³⁰⁾.

6 ^a edición del TNM 2002 ^a	7 ^{ma} edición del TNM 2010 ^a	8 ^{va} edición del TNM 2015 ¹¹
(Base de datos retrospectiva con 5319 pacientes. <i>Anderson Cancer Center of Houston Texas. Dr Clifton Mountain</i>)	(Base de datos retrospectiva con 100 869 pacientes. <i>International Association for study of lung cancer</i>)	(Base de datos prospectiva con 77 156 pacientes. <i>International Association for study of lung cancer</i>)
T en: T1: ≤ 2cm T1: tumor > 2 cm y ≤ 3cm (T1: todos los tumores menores de 3 cm)	T1 en: T1a: tumor ≤ 2cm T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3cm (punto de corte 3 cm)	T1 en: T1a: ≤ 1 cm T1b: >1 a ≤ 2 cm T1c: >2 a ≤ 3 cm (punto de corte 3 cm, con gran diferencia pronostica por cada cm)
T2: > 5 cm, pero ≤ 7 cm. T2: > 7 cm	T2 en: T2a: tumor > 3cm y ≤ 5cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T 2, pero ≤ 5cm) T2b: tumor > 5cm y ≤ 7cm T2 > 7 cm se reclasifica como T3	T2 en: T2a (>3 a ≤ 4 cm) T2b (>4 a ≤ 5 cm) Tumores que invaden el bronquio principal independientemente de la distancia de la carina, atelectasia parcial o total T3: Tumores > 5 cm ≤ 7 cm.
T4: nódulos en el mismo lóbulo.	T4 por nódulo(s) adicional(es) en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3 .	T4: Tumores > 7 cm, Invasión del diafragma. Se quita la invasión de la pleura mediastinal como descriptor.
M1: nódulos en otro lóbulo ipsilateral	M1 por nódulo(s) adicional(es) en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4 .	
T4: afectación pleural o pericárdica.	T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a.	

Tabla 2 Cambios del descriptor T en las últimas ediciones del sistema de clasificación TNM. Tomado de: Garcia M; et al. The 8th edition of TNM in lung cancer: T descriptor evaluation.

1.3.3 Estadios del tumor maligno de cancer de pulmón según 8va edición.

		N0	N1	N2	N3
M0	Tis	0			
	T1mi	IA1			
	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<hr/>					
M1a	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
<hr/>					
M1b	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
<hr/>					
M1c	Tx	IVB	IVB	IVB	IVB

Tabla 3 Estadio tumoral del cáncer de pulmón según 8va edición TNM. Tomado de: Garcia M; et al. The 8th edition of TNM in lung cancer: T descriptor evaluation

1.3.4 Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas según estadios

En los últimos años como hemos visto, se han introducido importantes avances en las diferentes áreas relacionadas con el diagnóstico y la estadificación del CPCNP, cambios en la clasificación patológica de los adenocarcinomas y la última edición de la estadificación TNM. Todo ello ha contribuido a una mejor planificación y elección de las distintas estrategias terapéuticas, incluyendo una mejor selección de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico.

Así mismo hemos presenciado a importantes avances en las técnicas quirúrgicas y a un desarrollo sin precedentes en la cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de pulmón. Todo ello con la finalidad de mejorar los resultados, disminuir la morbilidad postoperatoria y mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Del mismo modo se ha realizado una investigación a fondo en el papel del tratamiento multimodal en cáncer de pulmón en estadios iniciales, con la consecuente aparición de diferentes esquemas de tratamiento adyuvantes a la cirugía, en un intento de mejorar la supervivencia y los resultados de estos pacientes. ⁽³¹⁻³²⁾

a. Estadio I A

Cirugía + vigilancia

b. Estadio I B

Cirugía + quimioterapia adyuvante

c. Estadio II

Cirugía con márgenes de resección positivos: nueva cirugía + quimioterapia

Cirugía con márgenes de resección positivos: radioterapia + quimioterapia

Cirugía con márgenes de resección negativos: quimioterapia

d. Estadio III A (Evaluar posibilidad quirúrgica)

Es operable

Cirugía con márgenes de resección negativos: quimioterapia + radioterapia.

Cirugía con márgenes de resección positivos: quimioterapia y radioterapia concomitantes, radioterapia + quimioterapia adyuvante.

Es marginalmente operable.

Quimioterapia y radioterapia concomitantes preoperatorias + cirugía + quimioterapia.

Es inoperable quimioterapia y radioterapia concomitante

e. Estadio III B

Buenas condiciones del paciente: quimioterapia + radioterapias concomitantes + quimioterapia.

Malas condiciones del paciente: quimioterapia + radioterapia no concomitante ó radioterapia sola

f. Estadio IV

Buenas condiciones del paciente < 70 años: quimioterapia + anticuerpo monoclonal

Malas condiciones del paciente > 70 años

Si hay mutación de EGFR: Tratamiento con anti EGFR

Si no hay mutación de EGFR quimioterapia.

g. Enfermedad en recaída

Si la lesión es única y localizada, evaluar la factibilidad de tratamiento local (cirugía y/o radioterapia).

Si es sistémica, quimioterapia con esquemas que no se hayan utilizado anteriormente.

1.4 CAPACIDAD DE DIFUSION PULMONAR

La principal función de los pulmones es establecer el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre tejidos y aire ambiente. El intercambio gaseoso depende de 3 procesos: ventilación, difusión y perfusión pulmonar.

La difusión de gases a nivel pulmonar ha sido uno de los aspectos de la fisiología respiratoria que más controversia y discusión ha originado. Así, a principios de este siglo se pensaba que el paso de oxígeno desde el alveolo hacia el capilar pulmonar se producía tanto por difusión pasiva como por secreción activa.⁽³³⁾ Esta idea se mantuvo hasta que, en el año 1914, Marie Krogh realizó la primera medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)⁽³⁴⁾, demostrando que el paso de gases se producía simplemente por difusión pasiva desde un lugar con mayor presión parcial hasta otro con menor presión.

La determinación de la DLCO no tuvo aplicaciones clínicas reales hasta que Ogilvie et al describieron y estandarizaron, en 1957, la medición de la DLCO por el método de respiración única. ⁽³⁵⁾ A partir de esa fecha la determinación de la DLCO se extendió progresivamente hasta convertirse en un test rutinario dentro de la fisiopatología respiratoria. ⁽³⁶⁻³⁸⁾

La técnica consiste en realizar inicialmente una espiración forzada hasta volumen residual y, posteriormente, una inspiración rápida hasta capacidad pulmonar total. El gas inspirado corresponde a una mezcla que contiene un 0,3% de CO, un 10% de Helio, un 21% de Oxígeno y el resto nitrógeno. Tras haber inspirado dicha mezcla hasta TLC, se mantiene la respiración durante unos 10 segundos aproximadamente (tiempo de apnea) y, finalmente, se realiza una espiración rápida, eliminándose la parte inicial de la misma (750-1000 c.c.) considerada como volumen de gas correspondiente al espacio muerto que no ha intervenido en la transferencia de gases, recogándose los siguientes 500-1000 c.c. como muestra de gas alveolar. En esta muestra de gas alveolar recogida se mide la concentración de helio y, mediante analizadores de infrarrojos, la concentración de CO. Con los datos así obtenidos se calcula, tras una serie de pasos matemáticos intermedios, la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

1.4.1 Interpretación de la DLCO

La medición de la difusión da información sobre la transferencia del gas entre el alvéolo y la sangre de los capilares pulmonares y generalmente nos referimos a ella como la capacidad de difusión DLCO. Para valorar la integridad funcional del proceso de difusión se debe utilizar un gas que no exista en sangre venosa, que tenga afinidad por la hemoglobina y que sea soluble en la sangre. El gas universalmente utilizado es el monóxido de carbono (CO).

De forma muy resumida, las enfermedades en las que se puede observar un descenso de la DLCO se engloban en 3 grandes grupos: enfermedades pulmonares obstructivas (enfisema, fibrosis quística), enfermedades pulmonares restrictivas o con afectación predominante del intersticio pulmonar (Sarcoidosis, neumoconiosis, neumopatía intersticial idiopática, enfermedades colageno-vasculares), y enfermedades con afectación predominante de la vascularización pulmonar (Tromboembolismo pulmonar agudo, hipertensión pulmonar primaria, obstrucción tromboembólica crónica), además de ello existen otras patologías que también disminuyen los valores de DLCO como son, la valvulopatía mitral, IAM, Insuficiencia ventricular izquierda, embolismo graso. (39-40)

1.4.1 DLCO y Cáncer de Pulmón

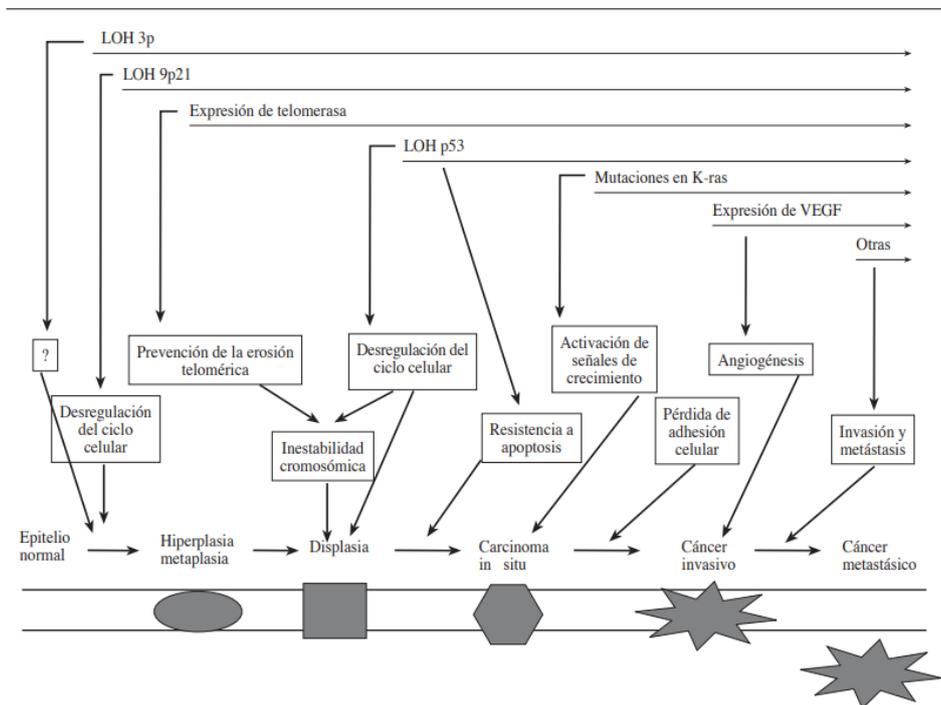


Figura 3 Carcinogénesis pulmonar. Tomado (Iniesta P., Carcinogénesis pulmonar)

En el momento actual, se ha establecido que el cáncer de pulmón se desarrolla como consecuencia de la acumulación de múltiples alteraciones moleculares que afectan a secuencias génicas que codifican proteínas relacionadas con el control de la

proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, además, se han detectado otros cambios moleculares entre los que cabe destacar las deleciones y traslocaciones que afectan a distintos locus genéticos, la inestabilidad en la secuencia de microsatélites y la expresión desregulada de la telomerasa y factores implicados en la angiogénesis, lo que produce una alteración en el epitelio pulmonar con su consecuente disfuncionalidad, estos cambios generan una disminución de la DLCO por alteraciones en la membrana alveolar, inherentes a los cambios degenerativos intrínsecos causados por las células tumorales. En la figura se muestra un modelo sencillo en el que se recogen los principales acontecimientos moleculares que explican la progresión del cáncer de pulmón ⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo principal

Analizar si la DLCO se comporta como marcador pronóstico de progresión de enfermedad en pacientes intervenidos de cáncer de pulmón de célula no pequeña.

2.2. Objetivos secundarios

Analizar las características clínico-quirúrgicas de las variables según el porcentaje de DLCO de los pacientes.

Determinar la diferencia en las variables histológicas por grupos de comparación de acuerdo al porcentaje de DLCO.

Identificar las principales variables que influyen en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña mediante análisis bivariante por el método de Cox.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 DISEÑO

Estudio observacional retrospectivo de cohortes en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña intervenidos quirúrgicamente mediante resección pulmonar anatómica.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña intervenidos quirúrgicamente en el servicio de cirugía torácica del Hospital Miguel Servet – Zaragoza en el periodo de enero 2009 a diciembre de 2016; y que se ajusten a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Que la resección pulmonar haya sido anatómica, considerando como tal la realización de una lobectomía, bilobectomía o neumonectomía.
- Que la intervención quirúrgica se haya realizado entre primero de enero del 2009 a 31 de diciembre del 2016.
- Pacientes incluidos en la base de datos de intervenciones quirúrgicas del servicio de cirugía torácica del HUMS.
- Que la resección pulmonar se haya realizado por diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes a los que se haya realizado una resección atípica o cirugías exploradoras.
- Pacientes que mueran en el postoperatorio inmediato o a los 30 días.

- Pacientes sin pruebas funcionales preoperatorias registradas.
- Pacientes no incluidos en la base de datos en el periodo de tiempo determinado para este estudio.
- Paciente con diagnostico anatomopatológico de metástasis de otros tumores, o resultado benigno.

3.3 VARIABLES

3.3.1 Variables Independientes

- **Demográficas:** edad (años), sexo: varón, mujer.
- **Tabaquismo:** no fumador, exfumador o fumador.
- **Comorbilidades:** **Cardiovascular:** se consideran antecedentes personales de cardiopatía isquémica, arritmia, HTA, insuficiencia cardiaca, vasculopatía periférica; **Endocrina:** diabetes mellitus. **Neurológica:** ACV previo.
- **Fecha de la cirugía**
- **Abordaje quirúrgico:** considerando si se realizó una toracotomía convencional o abordaje VATS.
- **Tipo de resección:** lobectomía, bilobectomía, neumonectomía.
- **Histología:** de acuerdo al informe de anatomía patológica distinguiendo:
Escamoso, adenocarcinoma, carcinoide, indiferenciado.
- **Grado de diferenciación tumoral:**
Bien diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado, indiferenciado.

-Tamaño tumoral: tamaño en milímetros del tumor primario medido en la pieza quirúrgica.

-Estadio patológico: de acuerdo a la séptima clasificación TNM de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC).

-Mortalidad postoperatoria: definida como aquella ocurrida dentro de los 30 primeros días siguientes a la intervención o durante la estancia hospitalaria.

-Tiempo de seguimiento: tiempo transcurrido desde la intervención hasta la fecha de finalización del seguimiento.

3.3.2 Variables Dependientes

-Estado: estado del paciente al final del seguimiento. (vivo o muerto)

-Supervivencia específica por progresión de enfermedad (SEE): tiempo después del tratamiento quirúrgico durante el cual un paciente sobrevive sin signos o síntomas de cáncer.

3.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO

El presente estudio es un estudio observacional retrospectivo de cohortes en el que se incluyen a pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña, intervenido entre enero del 2009 a diciembre del 2016 en el servicio de cirugía torácica del Hospital Universitario Miguel Servet, los datos de este estudio fueron obtenidos de la base de datos del servicio de cirugía torácica, los datos de filiación de los pacientes fueron eliminados, se emplean únicamente datos clínicos, anatomopatológicos, funcionales y procedimiento realizado durante la intervención quirúrgica. solicitando el permiso de uso de esta base de datos al equipo de cirugía

torácica mínimamente invasiva, los cuales dieron su visto bueno para la realización de este trabajo.

Una vez obtenido el consentimiento para uso de esta base de datos se procedió a la solicitud de los datos de las variables de interés para esta investigación tomando solo aquellos pacientes que cumplen con las condiciones de inclusión y exclusión expuesto en nuestra metodología, en el presente estudio no se emplean datos de filiación de ningún paciente.

3.5 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de estudio, para las variables cuantitativas se calculo la media y desviación típica. Para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias absolutas y relativas, presentando los datos en tablas.

Se dividió a los grupos de estudio dependiendo de su nivel de DLCO, obteniendo dos grupos de comparación a partir del punto de corte $DLCO \leq 60\%$.⁽⁴²⁾

La supervivencia específica por enfermedad son computadas desde la fecha de intervención quirúrgica, se consideran censurados los pacientes que en el momento de la finalización del estudio se encuentran vivos sin enfermedad o aquellos que fallecen sin evidencia de progresión tumoral.

Se realizó un análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, comparando la supervivencia entre los grupos con el método de Long-Rank. Para estudiar la asociación de la probabilidad de supervivencia con distintas variables predictoras, cualitativas y cuantitativas, se utilizo el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte o de aparición de un evento, con los

diferentes factores pronósticos seleccionados y calcula la relación de riesgos (Hazard Ratio) y el intervalo de confianza del 95% para cada variable.

El nivel de significación para todos los contrastes fue de 0.05.

El software utilizado para el análisis estadístico ha sido el programa IBM-SPSS Statistics 25.

3.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio de cohortes retrospectivo, las pérdidas en el seguimiento pueden dar lugar a un sesgo de selección, los resultados obtenidos representan la población estudiada, con las limitaciones para la extrapolación de los resultados a la población general.

Para el control de posibles factores de confusión se realizó un análisis multivariante.

4. RESULTADOS

4.1 ANALISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

En el estudio fueron incluidos de forma retrospectiva 673 pacientes con diagnóstico anatomopatológico final de carcinoma pulmonar no microcítico, sometidos a resección quirúrgica mayor.

4.1.1 Datos clínicos quirúrgicos y anatomopatológicos

Los 673 pacientes intervenidos quirúrgicamente tenían edades comprendidas entre los 19 y 86 años, con una media de 65 años. El 79,5% (535) eran varones y el 20,5% (138) eran mujeres. El 25,1% (169) no habían sido nunca fumadores; en relación a las comorbilidades 42,5% (286) tenía HTA, 19,5% (131) diabetes mellitus, 5,5% arritmias previas a la intervención, 4,5% (30) ACV, FEV1 media fue de 86% y la DLCO media de 81%.

En cuanto a la intervención el 33,1% se realizó VATS (cirugía toracoscopia asistida por video) y en la mayoría de casos la resección pulmonar realizada fue una lobectomía 85,6% (576). Los principales resultados se ven recogidos en la tabla 4.

En relación a la estirpe histológica el 47,5% (320) de los pacientes presentaban un adenocarcinoma, seguido del carcinoma escamoso 42,2% (284), con un grado de diferenciación histológico moderadamente diferenciado 38,8%. el tamaño tumoral en la mayoría de los casos era mayor a 3 cm 64% y el 71,3% de los pacientes no tenían afectación ganglionar.

Características Clínico quirúrgicas		N	%
SEXO	Varón	535	79,5%
	Mujer	138	20,5%
EDAD	Media	65,18 DE \pm 10,06	
TABAQUISMO	No fumador	169	25,1%
	Fumador	504	74,9%
HTA	Si	387	57,5%
	No	286	42,5%
DM	Si	542	80,5%
	No	131	19,5%
ARRITMIA	Si	622	92,4%
	No	51	7,6%
ACV	Si	643	95,5%
	No	30	4,5%
FEV1	Media	86,2 DE \pm 19,5	
DLCO	Media	81 DE \pm 20,16	
PET SUV máx.	< 3	81	13,6%
	3-10	368	61,8%
	>10	146	24,5%
ABORDAJE QUIRURGICO	VATS	223	33,1%
	Toracotomía	450	66,9%
RESECCIÓN	Lobectomía	576	85,6%
	Bilobectomía	28	4,2%
	Neumonectomía	69	10,3%
Características Anatómo patológicas		N	%
HISTOLOGIA	Adenocarcinoma	320	45,7%
	Escamoso	284	45,5%
	Carcinoide	39	3,8%
	Indiferenciado	33	4,9%
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	Bien diferenciado	51	7,6%
	Moderadamente diferenciado	261	39,1%
	Mal diferenciado	201	30,1%
	Indiferenciado	13	1,9%
	No especificado	142	21,3%
TAMAÑO TUMORAL	T1a	122	18,1%
	T1b	120	17,8%
	T2a	216	32%
	T2b	74	11%
	T3	117	17,4%
	T4	24	3,6%
ESTADIO N	N0	480	71,3%
	N1	108	16%
	N2	83	12,3%
	N3	1	0,2%
ESTADIO PATOLÓGICO	IA	193	21,95%
	IB	155	24%
	IIA	110	18,7%
	IIB	115	20%
	IIIA	91	14%
	IIIB	9	1,25%

Tabla 4. Análisis descriptivo de las principales variables clínico quirúrgicas y anatómo patológicas. Frecuencia absoluta (N) y relativa (%). VATS: abordaje mediante cirugía video asistida. SUV: Standard uptake value en PET.

4.1.3 Características de las variables por grupo de estudio (DLCO)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO QUIRÚRGICAS				
Característica	DLCO <60% ()		DLCO ≥ 60%	
SEXO				
Varón	75	78,9%	460	79,6%
Mujer	20	21,1%	118	20,4%
EDAD				
Media	65 DE ±9,3		65 DE ±10,1	
TABAQUISMO				
No fumador	20	21,1%	149	25,8%
Fumador	75	78,9%	429	74,2%
HTA				
Si	34	35,8%	252	43,6%
No	61	64,2%	326	56,4%
DIABETES				
Si	19	20%	112	19,4%
No	76	80%	466	80,6%
FEV1				
Media	72,6 DE ± 17.8		88,4 DE ± 18.8	
ABORDAJE				
Videotoroscopia	23	24,2%	200	34,6%
Toracotomía	72	75,8%	378	65,4%
TIPO DE RESECCIÓN				
Lobectomías	77	81.1%	499	85,6%
Bilobectomías	6	6,3%	22	3,8%
Neumonectomías	12	12,6%	57	9,9%

Tabla 5. Análisis descriptivo de las variables clínico-quirúrgicas agrupadas por porcentaje de DLCO (Capacidad de difusión pulmonar); DE (Desvió estándar), FEV1 (Volumen espiratorio en el primer segundo).

CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS				
Característica	DLCO <60%		DLCO ≥ 60%	
HISTOLOGÍA				
Adenocarcinoma	41	43,2%	279	48,3%
Escamoso	48	50,2%	236	40,8%
Carcinoide	1	1,2%	38	6,5%
indiferenciado	5	5,4%	28	4,4%
ESTADIO				
IA	12	12,6 %	181	31,3%
IB	24	25,3%	131	22,7%
IIA	21	22,1%	89	15,4%
IIB	23	24,2%	92	15,9%
IIIA	14	14,7%	77	13,3%
IIIB	1	1,1%	8	1,4%
ESTADIO N				
N0	60	63,2%	420	71,3%
N1	22	23,2%	86	16%
N2	13	13,7%	71	12,3%
N3	0	0%	1	0,1%
TAMAÑO TUMORAL				
T1a	8	8,4%	114	18,1%
T1b	11	11,6%	109	17,8%
T2a	38	40%	178	32%
T2b	13	13,7%	61	11%
T3	21	22,1%	96	3,6%
T4	4	4,2%	20	0,1%

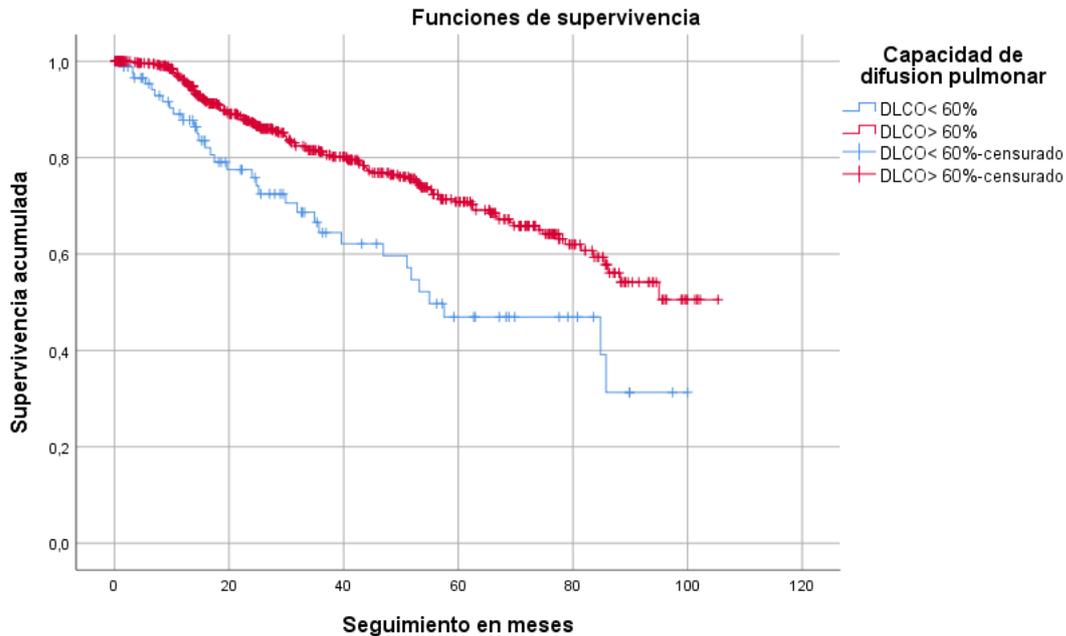
Tabla 6. Análisis descriptivo de las variables anatomopatológicas agrupadas por porcentaje de DLCO (Capacidad de difusión pulmonar); DE (Desvió estándar).

4.2 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

4.2.1 Curva de Supervivencia especifica por enfermedad según capacidad de difusión pulmonar (DLCO)

Grupo DLCO < 60% la supervivencia al año es de 87,8% IC 95% (85,9-89,7), a los 3 años de 64,4% IC 95% (61,2-67,6), y a los 5 años de 46,9% IC 95% (43,2-50,6).

Grupo DLCO \geq 60% la supervivencia al año es de 96% IC 95% (95,5-96,5), a los 3 años de 81,2% IC 95% (80,2-82,2), y a los 5 años de 65,9% IC 95% (64,3-67,5). Con un Log Rank significativo $p= 0.001$, para ambas curvas.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,610	1	,000

4.2.2 Análisis bivariante método de regresión de Cox de las principales variables de estudio.

Variable	HR	p
Sexo	1,197	0,376
Edad	1,015	0,074
Tabaquismo	0.92	0,658
HTA	0.899	0.508
DM	0.897	0.574
FEV1	1	0.937
Abordaje	0.886	0.492
Estadio N	1.4	0.001
Tamaño tumoral	1.021	0.001
DLCO	1.9	0.001

Tabla 7. Análisis bivariante método de regresión de Cox. HR: Hazard Ratio. p: probabilidad estadística.

4.2.3 Análisis multivariante método de regresión de Cox

Tras realizar el análisis univariante se introdujo en el modelo multivariante las variables; tamaño tumoral, porcentaje de DLCO, estadio N. de acuerdo con este modelo el valor de DLCO luego de la intervención quirúrgica fue un factor pronóstico independiente asociado a una menor supervivencia específica por enfermedad, los pacientes con DLCO < 60% presentan 1,7 veces mayor riesgo de mortalidad por progresión de enfermedad HR 1.736 p<0.001.

5. DICUSION

El cáncer de pulmón es una de las patologías que causa mayor mortalidad por cáncer en todo el mundo, los nuevos protocolos diagnósticos, las nuevas técnicas quirúrgicas y los innovadores tratamientos cada vez dirigidos con mayor precisión a determinados procesos moleculares, han generado un cambio en el tratamiento multidisciplinar de esta patología, por ello el estudio preoperatorio de la DLCO entre otras pruebas de función respiratoria permiten determinar las mejores condiciones de operabilidad para los pacientes que se realizaran resecciones quirúrgicas pulmonares.

La DLCO es considerada actualmente como parámetro de morbimortalidad postoperatoria luego de intervenciones quirúrgicas mayores ⁽⁴²⁾, recientemente se han descrito hallazgos que identifican a la DLCO como un determinante de supervivencia a largo plazo después de la resección pulmonar por CPCNP ⁽⁴³⁾, un dato que debería incluir en los algoritmos para la selección de pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente.

El objetivo fundamental de este estudio pretendía determinar el impacto clínico del valor de capacidad de difusión pulmonar (DLCO) como marcador pronostico que nos permita identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión de enfermedad previo a la intervención quirúrgica; con el peor pronóstico que esto representaría independiente del resultado satisfactorio de la intervención quirúrgica.

Son escasas las publicaciones respecto al valor predictivo de progresión de enfermedad de la DLCO, pero que coinciden en que a valores más bajos de DLCO influyen en el pronóstico de morbimortalidad postoperatoria.

Basándonos en estos antecedentes, en el estudio se determinó el porcentaje de DLCO preoperatorio y lo dividimos en 2 grupos a partir del 60% del valor teórico. Detectando 95 pacientes con DLCO < 60% de los 673 pacientes previo a la cirugía. Grupo en el cual la curva de supervivencia por progresión de enfermedad fue menor con un 46% de supervivencia a los 5 años, evidenciando una mortalidad de 20% mayor en comparación con el grupo con DLCO <60%, datos concordantes con la literatura en donde se evidencian resultados similares, Ferguson Mk, determina en su serie que hay un aumento de la mortalidad entorno a un 4% por cada disminución de 10 puntos porcentuales en el valor de la DLCO⁽⁴²⁾.

En definitiva, nuestro estudio demuestra que la determinación de los valores de DLCO es una herramienta de gran valor en relación al pronóstico oncológico de estos pacientes previo al procedimiento quirúrgico de un CPCNP que se debería tomar en consideración en el esquema de toma de decisiones de estos pacientes.

6. CONCLUSIONES

1. La determinación de valores de DLCO es una prueba elemental en los pacientes que requieren intervención quirúrgica por cáncer de pulmón de célula no pequeña.
2. La determinación de valores de DLCO inferior al 60% se asociaron de una forma significativa a una menor supervivencia por progresión de enfermedad.
3. Un bajo porcentaje de DLCO es un factor pronóstico independiente asociado a una peor SEE a largo plazo.
4. Considerar el valor de DLCO como factor de progresión oncológica lo convierte en una herramienta potencial para la decisión de la realización de intervención quirúrgica.
5. Serían necesarios nuevos estudios con mayor rigor para confirmar nuestros hallazgos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Organización mundial de la salud. Cáncer. Datos y cifras sobre el cáncer; 2019.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.
3. 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
4. Instituto nacional de cáncer, Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, El Cáncer; 2015.
5. I A. Primary malignant growth of the lung and bronchi. New York. Longmans Green; 1912.
6. Doll R, Hill AB, Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br. Med J.* 1950; 2 (4682): 739-748.
7. Wynder EL. Tobacco as a cause of lung cancer: some reflections. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 687–694.
8. Encuesta Europea de Salud en España. Año 2014. INE y Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda); 2017.
9. S.S. Hecht, Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat. Rev. Cancer*,2003; 3, 733–744.
10. Alexandrov LB, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*; 2016.

11. Sun YW, Kosinska W, Guttenplan JB. E-cigarette Aerosol Condensate Enhances Metabolism of Benzo(a)pyrene to Genotoxic Products, and Induces CYP1A1 and CYP1B1, Likely by Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul 11;16(14)
12. Hecht S, Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012; 131(12): 2724-2732.
13. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 13–20.
14. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1023–1032.
15. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987; 40: 604–609.
16. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 6–11.
17. Santillan AA, Camargo CA Jr., Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 327–334.
18. Aoki K . Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23:205–220.
19. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL . Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14: 773–778.

20. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, et al. No causal association identified for human papillomavirus infections in lung cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 3525–3534.
21. Colombara DV, Manhart LE, Carter JJ, et al. Prior human polyomavirus and papillomavirus infection and incident lung cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1835–1844
22. Denoix PF. Enquete permanente Sanz les centres anti-cancereux. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)*. 1946;1:70-5.
23. Denoix PF. The TNM staging system. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)*. 1952;7:743.
24. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ et al. The IASLC . Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1618-1624..
25. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003.
26. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol*. 2019 Jul;25(4):270-279
27. Wanyin Lim, Carole A. Ridge, Andrew G. Nicholson, Saeed Mirsadraee. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications *Quant Imaging Med Surg*. 2018 Aug; 8(7): 709–718.
28. Amin MB. American Joint Committee on Cancer and American Cancer Society AJCC cancer staging manual. 8th Ed. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.

29. Travis WD, Asamura H, Bankier A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1204-1223
30. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2006;1:281-6.
31. Peng A, Li G, Xiong M, Xie S, Wang C. Role of surgery in patients with early stage small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res.* 2019 Jul 26;11:7089-7101.
32. Novello S, Asamura H, Bazan J, et al. Early stage lung cancer: progress in the last 40 years. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(10): 1434-1442.
33. Haldane JS. and Smith JU. O₂ tension of arterial blood. *J. Physiol* 1896, 20:497-520.
34. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol* 1914, 14:271-300.
35. Ogilvie CM., Forster RE., Blakemore WS. and Morton JW.: A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest* 1957, 36:1-17.
36. Forster RE.: Diffusion of gases. In: Ferm WO., Rahn K, edit. *Handbook of physiology: respiration (vol 1)*. Washington DC: American Physiological Society, 1965:839-72.
37. Bates DV., Macklern PT. and Christic RV.: *Respiratory function in disease*, 2^a edic, Philadelphia: W13 Saunders CO, 1971: 75-92.
38. Cotes JE. *Lung function: assessment and application in medicine*, 4^a edic, Blackwell, London 1979:203-250.

39. Macklem PT. and Becklake MR.: The relationship between the mechanical and diffusing properties of the lung in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1963, 87:47-56.
40. Thurbeck WM., Henderson JA., Fraser RG. and Bates DV.: Chronic obstructive lung disease. A Comparison between clinical, roentgenologic, functional and morphologic criteria in chronic bronchitis, emphysema, asthma and bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)* 1970, 49:81-145.
41. Iniesta P., Carcinogénesis pulmonar. *Rev Pat Respir* 2007, 01:50-54.
42. Ferguson MK1, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, Manjoney D, Little AG; Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May; 41(5): e81–e86.
43. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH, et al. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J Surg Oncol.* 2009;100:703–7.