

UNIVERSIDAD DE SONORA

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**“Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón en
el Hospital Oncológico del Estado de Sonora en el Periodo
Comprendido de 1999 a 2006”**

**TESIS
que para Obtener el Grado de:**

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Presenta:

1942

Ana Vency Avena Soto

Hermosillo, Sonora

Mayo de 2011

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar el trabajo de Tesis de Ana Vency Avena Soto, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

Dr. Víctor José Tovar Guzmán
Director Académico

MSP. Francisco Jiménez Gauna
Secretario

Dr. Gerardo Álvarez Hernández
Vocal

Dr. Alfonso Genaro Guevara Torres
Suplente

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo no hubiera sido posible sin el esfuerzo y colaboración de varios profesionales y demás personas. Por lo que quiero expresar mi agradecimiento y mi respeto.

A mi comité de tesis; Dr. Víctor José Tovar Guzmán, por su incondicional ayuda y orientación, por su enseñanza transmitida, por su estímulo y comprensión hacia mi persona y su total disponibilidad. Al Dr. Gerardo Álvarez Hernández, por su enseñanza y por todo el tiempo dedicado a esta tesis. Al Dr. Ramón Francisco Jiménez Gauna, por su apoyo y su sentido práctico de las cosas, Al Dr. Alfonso Guevara Torres, por sus consejos y su conocimiento aplicado para el mejoramiento de de este trabajo.

Al programa de Maestría en Ciencias de la Salud, por la oportunidad de pertenecer a este honorable plan, al programa de Becas CONACYT por su aportación, y a todos mis compañeros y amigos porque fueron parte importante en este crecimiento. Al Hospital Oncológico del Estado de Sonora, y a todo el personal que lo conforma; por toda la atención y ayuda que me han prestado, porque sin su trabajo clínico diario no hubiera sido posible esta investigación.

A mis amigos por sus ánimos y apoyo en los momentos difíciles, que los hubo; pero sobre todo a mi familia por estar siempre presente aunque estén lejos.

ÍNDICE

	Página
LISTA DE TABLAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
OBJETIVOS	viii
RESUMEN	ix
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
Antecedentes de Cáncer Pulmonar en México.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS	9
Pregunta de Investigación.....	9
Hipótesis.....	9
Tipo de Estudio.....	9
Población y Sitio de Estudio.....	9
Criterios de Selección.....	9
Criterios de Inclusión.....	9
Criterios de Exclusión.....	10
Criterios de Eliminación.....	10
Tipo y Tamaño de la Muestra.....	10
Plan de Análisis.....	10
Análisis de Sobrevida por Método de Kaplan Meier.....	11
Análisis de Regresión de Cox.....	11
RESULTADOS	13

DISCUSIÓN	28
Limitaciones del Estudio.....	34
CONCLUSIONES	36
SUGERENCIAS	37
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	46

LISTA DE TABLAS

TABLA		Página
I	Características Sociodemográficas de los Sujetos de Estudio HOES.....	14
II	Características Clínicas de los Sujetos de Estudio HOES.....	15
III	Probabilidad de Sobrevida en Pacientes con Cáncer Pulmonar del HOES.....	17
IV	Factores Pronósticos de Cáncer Pulmonar en el HOES.....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Sobrevida General en Pacientes con Cáncer de Pulmón en el HOES entre 1999 a 2006.....	18
2	Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Sexo.....	19
3	Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Tabaquismo.....	20
4	Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Etapa Clínica.....	21
5	Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Tipo Histológico.....	23
6	Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Tratamiento.....	24
7	Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Karnofsky.....	25

OBJETIVO GENERAL

- Estimar la sobrevida a 5 años por cáncer de pulmón en pacientes que recibieron atención médica en el Hospital Oncológico del Estado de Sonora durante el período 1999-2006

Objetivos Específicos

- Identificar la sobrevida del paciente de acuerdo al tipo de cáncer pulmonar, etapa clínica, tratamiento, tabaquismo, edad, sexo y jurisdicción sanitaria.
- Determinar el riesgo de morir de los pacientes con cáncer de pulmón en relación con su etapa clínica y tipo celular, ajustando por tabaquismo, sexo, edad y escolaridad.

RESUMEN

Objetivo: Estimar la sobrevida a 5 años por Cáncer Pulmonar en pacientes que recibieron atención médica en el Hospital Oncológico del Estado de Sonora, durante el periodo 1999-2006.

Métodos: El tipo de estudio fue una cohorte histórica, en donde se incluyó a todos los expedientes de pacientes con Cáncer Pulmonar del Hospital Oncológico del Estado de Sonora, desde Enero de 1999 hasta el 31 de Diciembre de 2006, que tuvieran confirmación por estudio histopatológico. Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes. El análisis de sobrevida se llevó a cabo con el método Kaplan Meier y Regresión de Cox.

Resultados: En el periodo estudiado, se registró a un total de 182 pacientes, (hombres 79.6%, mujeres 21.33%, $p=0001$) el 70% del total de los sujetos eran fumadores, y el subtipo histológico que más se presentó fue el adenocarcinoma con 44.5%. La sobrevida a 5 años fue del 1%, mientras que la mediana global fue de 4 meses. En el análisis multivariante con regresión de Cox el índice Karnofsky de 80y más, fue el único que presentó una asociación significativa con mayor sobrevida ($HR=0.19$, $P=0.000$)

Conclusiones: En el Hospital Oncológico del Estado de Sonora, la sobrevida en pacientes con Cáncer Pulmonar, es corta a los 5 años; los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada o diseminada. Aquellos sujetos que presentaron Cáncer Pulmonar de células grandes, así como aquellos con un índice Karnofsky de 80 y más, se asocio con mejor sobrevida.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Pulmón (CP) es la causa más común de mortalidad por cáncer para ambos sexos tanto en países desarrollados como países en desarrollo, no tiene síntomas ni signos particulares que permitan el diagnóstico en el estadio temprano de la enfermedad. (Martín Piñate F. Abril 2006 a) La proporción de pacientes con CP en países en desarrollo ha aumentado de 31 % a 49.9 % en las últimas dos décadas (Janakiraman y Ramaswamy, 2007). Es el más susceptible de prevenir, ya que más de 80% de los casos se asocia con tabaquismo. Desde 1960 hasta 1990, las estadísticas de muertes por cáncer de pulmón aumentaron seis veces en las mujeres que fumaban y casi se doblaba en los hombres fumadores (Martín, Marzo 2006.) Una vez diagnosticado el CP se estima una sobrevida de cinco años en alrededor del 15%, e incluso con variaciones estadísticas, dependiendo de si se persiste con el tabaquismo (cinco años de sobrevida, 4%) o ha cesado; al igual que en casos de no fumadores (cinco años de sobrevida, 9%). Pese al índice, la sobrevida es considerada sumamente baja comparada con otros tipos frecuentes de cánceres (Martín, Septiembre 2009).

No hay en México un seguimiento adecuado del enfermo con cáncer avanzado, aun en las instituciones de seguridad social con población cautiva se logra controlar sólo una parte de los enfermos. La información basada en el sistema de referencia-contrarreferencia no se obtiene regularmente (Tamayo, 2003)

ANTECEDENTES

El CP era una enfermedad infrecuente a principios del siglo XX, con sólo algunos cientos de casos publicados antes de 1900, se ha convertido en un problema de primera magnitud a partir de la segunda mitad del siglo pasado. En países desarrollados ha alcanzado el primer lugar en la tasa de mortalidad por cáncer, y se le cita habitualmente como una de las razones fundamentales en el fracaso de la "guerra contra el cáncer" (Marcos y cols., 2001 a).

Durante la década de los 50, se publicaron los primeros estudios de casos y controles en donde se encontró la asociación entre fumar tabaco y CP. Alrededor de 1957, se identificaron algunos componentes de los cigarrillos como promotores tumorales, co-carcinogénicos y carcinogénicos órgano-específicos.

El hábito de fumar se establece generalmente a una edad temprana y tiende a seguir patrones específicos para cada generación (hábito generacional). Además existe un largo período de latencia de unos 30 años entre el establecimiento del hábito de fumar y el desarrollo de la enfermedad. Así, de la misma manera que los datos de mortalidad por CP son un indicador del hábito tabáquico de la población durante las décadas pasadas, también los cambios recientes en el hábito de fumar junto con las tendencias de la mortalidad en las jóvenes generaciones permiten predecir el curso de la epidemia en el futuro (Franco J., 2005).

El CP se considera como enfermedad centinela del tabaquismo por las siguientes razones: a) fumar tabaco es el factor de riesgo presente en 90% de los pacientes con CP; b) el riesgo de enfermar o morir por CP en fumadores aumenta drásticamente después de los 40 años de edad; c) las tasas de mortalidad por CP aumentan después de los 40 años de edad, en relación directa con el consumo de tabaco, y d) después de 10 años de abstinencia, el riesgo relativo de desarrollar CP se reduce 50% en comparación con la persis-

tencia en el hábito. Transcurre un largo período de latencia entre la exposición al humo de tabaco y el desarrollo de cáncer bronquial y pulmonar (Tovar y cols., 2005 b).

Aproximadamente 1,3 millones de casos fueron diagnosticados en el mundo, la incidencia está muy cerca de la mortalidad debido a la pobre sobrevida y alta letalidad. La incidencia global para el año 2000, fue de 82.4 nuevos casos por cada 100, 000 hombres y 49.4 nuevos casos por cada 100,000 mujeres. La incidencia crece cada año a razón de 0.5 % liderando en EEUU y Europa, la mortalidad con un 21 % de todos los casos de cáncer en hombres. En países en desarrollo la mortalidad fue de 15 % (Gridelli y cols., 2007 b).

El pronóstico de un paciente con CP es muy variable dependiendo de circunstancias diversas, pero la sobrevida en general es todavía muy pobre aunque diferente según el tipo de estudio y la zona geográfica. En Estados Unidos, donde se dispone de registros epidemiológicos con seguimiento de la mayoría de casos, la sobrevida global a los 5 años en los diagnosticados entre 1985 y 1989, fue de 11% en los varones y 15% en las mujeres. En países de Europa, el grupo de trabajo EURO CARE observó diferencias notables: en los varones diagnosticados entre estos mismos años, los peores porcentajes de sobrevida (6%) se observaron en países como en Polonia, Escocia o Dinamarca; por el contrario en Holanda, Francia, España y Eslovaquia dicho porcentaje fue del 12%. En las mujeres, las cifras de sobrevida fueron en general ligeramente superiores (Sánchez y cols., 2004).

Existe una dramática diferencia en los cinco años de sobrevida y su relación con el estadio de su enfermedad: la forma localizada muestra una sobrevida de más del 40% (IA=67%, IB=57%, IIA=55%, IIB=39%, IIIA=23%) comparado con la forma extensiva de la enfermedad (sólo el 15%). (Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias 2004) La mediana para pacientes con enfermedad limitada es aproximadamente de 18 meses de sobrevida. La enfermedad extensiva es tratada primordialmente con quimioterapia, con una tasa inicial alta de respuesta de 60 a 70 % y una tasa completa de

respuesta de 20 a 30 % pero con una mediana de supervivencia de aproximadamente 9 meses (Simon y cols., 2003)

El CP parece comportarse diferente en mujeres, varios estudios han observado sobre diferencias sexuales en la presentación clínica e histológica, y resultados de CP. En un estudio similar, Juan P. Wisnivesky y Ethan A. Halm, tuvieron 18,967 pacientes; 8,231 (43 %) fueron mujeres y 10,736 (57 %) fueron hombres. Las mujeres fueron diagnosticadas en una edad mayor, el adenocarcinoma fue más común entre mujeres. Tuvieron menos probabilidad de recibir radioterapia postoperatoria, pero igualmente probable para experimentar quimioterapia. La mujer tuvo un riesgo inferior de mortalidad por CP a pesar del tipo de tratamiento (la proporción de peligro, 0.74 para 0.78). De modo semejante, el sexo femenino fue asociado con mortalidad global disminuida en un modelo Cox que incluyó un tiempo variando efecto de comorbilidad. Según estos modelos, en las mujeres disminuyó de un 27 % a un 22 % el riesgo de muerte. Las mujeres con carcinoma escamocelular tuvieron supervivencia similar que los hombres (Wisnivesky y Halm, 2007).

Los estudios de CP entre las personas que nunca han fumado son pocos. Algunos estudios exteriorizados que las frecuencias y/o los patrones de alteraciones genéticas en algunos genes en tumores pulmonares de fumadores difieran de esos que nunca han fumado. Por ejemplo, las mutaciones en el K-Ras oncogen, el gen supresor p53, y el gen epidérmico receptor del factor de crecimiento (EGFR) han sido encontrados frecuentemente dentro de tumores pulmonares. Sin embargo, mientras las mutaciones K-ras fueron detectadas primordialmente en tumores pulmonares de personas fumadoras, las mutaciones EGFR fueron encontradas en su mayor parte en personas con tumores pulmonares que nunca han fumado. Además, aunque las mutaciones del p53 fueron detectadas en los tumores pulmonares de fumadores y no fumadores, los tipos de mutación y espectros fueron diferentes entre los dos grupos de pacientes de CP (Yang y cols., 2007). En la última década se están desarrollando tecnologías de análisis masivo que permiten el

estudio de la expresión global de DNA y de tejidos, que impulsarán el descubrimiento de nuevas moléculas con importancia en el desarrollo del CP y permitirá la detección de marcadores moleculares útiles en el manejo del enfermo de cáncer (Sánchez, 2005).

Sin Embargo hasta el momento la cirugía sigue siendo el mejor método de tratamiento en el CP en estadios precoces (I, II y casos seleccionados de IIIA). Es necesario tener la seguridad de que los beneficios potenciales superan los riesgos conocidos y que por tanto la resección quirúrgica será en cada caso concreto, el tratamiento de elección. Para ello son esenciales estudios preoperatorios exhaustivos que conduzcan a un diagnóstico correcto y a un estadiaje preciso, determinando el pronóstico de los pacientes y permitiendo reconocer a aquellos que más se puedan beneficiar de la resección pulmonar. La precisión en el estadiaje ha conseguido reducir la tasa de toracotomías exploradoras o resecciones incompletas a menos del 10%. (Marcos y cols., 2001 b).

El tratamiento es fundamentalmente estadio-dependiente; la radioterapia, da resultados marginales en CP. Sin embargo; hay muchas interrogantes acerca del tratamiento concurrente y uso de dosis masivas. También se encuentra la quimioterapia como tratamiento, sin embargo no es curativa en este cáncer, mejora la sobrevida y alivia síntomas sólo por pocos meses (8 meses promedio), es de costo elevado especialmente cuando se usan drogas nuevas. La quimioterapia neoadyuvante quirúrgica no da ventajas de significación y cuando se usa como adyuvante quirúrgico, los resultados están por verse. La quimioterapia neoadyuvante a la radioterapia no da mejoría en la sobrevida y utilizada como adyuvante a la radioterapia, mejora levemente la sobrevida. La quimioterapia combinada da resultados superiores a la monoterapia y el uso de nuevas drogas ha mejorado la sobrevida llevándola a un año en promedio.

El CP presenta una sobrevida a los cinco años de un 15 % y no ha mejorado desde 1970, las principales herramientas de tratamiento siguen siendo: cirugía, radioterapia y quimioterapia (Martín, 2006 b).

Actualmente, no hay estrategias satisfactorias de cribado y diagnóstico temprano para el CP; el pronóstico escaso es debido a la insuficiencia de herramientas para los médicos. Actualmente, tales herramientas incluyen principalmente rayos X de tórax, la tomografía computarizada (TC), la broncoscopía, el esputo, y las biopsias de tumor con fragmentos del carcinoma, del antígeno (CEA), citoqueratina-19, antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9), antígeno del carcinoma (SCCAg), etc. De entre esos métodos, el de mayor sensibilidad y especificidad es la TC (Gurrola y cols., 2009).

Antecedentes de Cáncer Pulmonar en México.

Entre 1981 y 1985, el carcinoma pulmonar ingresó al grupo de las primeras 20 causas de muerte, y aunque la tasa de mortalidad general disminuyó la de cáncer pulmonar mostró una tendencia al aumento. En 1976, en el IMSS, entre las defunciones por tumores malignos, el carcinoma cervico-uterino ocupaba el primer lugar; en 1982, el cáncer pulmonar lo desplazó y alcanzó el primer puesto. La tasa cruda de mortalidad por cáncer pulmonar (por 100 000 habitantes) se incrementó de 5.01, en 1979, a 7.25, en 1993, y esto fue más ostensible en los estados del norte de la República Mexicana (Salmerón y cols., 1997).

En comparación con el resto del país, los varones de los estados del norte están en mayor riesgo de morir, según muestran sus tasas de mortalidad ajustadas por edad: Baja California Sur (30,34 casos por 10^5 varones), Sonora (27,33), Sinaloa (25,47), Nuevo León (20,04), Coahuila (19,76), Chihuahua (19,07), Baja California Norte (18,79) y Tamaulipas (17,94). También las mujeres de los estados del norte, en el grupo de 30 a 74 años, presentan las mayores tasas ajustadas de mortalidad: Chihuahua (7,95), Baja California Norte (7,13), Sonora (6,80), Aguascalientes (6,74), Coahuila (6,75) y Jalisco (6,35). El estudio de la razón estandarizada de mortalidad (REM) por CP refleja un comportamiento geográfico similar al de las tasas ajustadas: en los estados del norte y en algunos del centro del país la REM es mayor de 100 (mayor mortalidad observada que esperada); en las entidades del sur y en otras del centro del país la REM es menor de

100. El IAVPP muestra que las cifras más altas de incidencia y de muerte prematura por CP corresponden a los varones del norte del país (Tovar y cols., 2005 c).

Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo para CP, otros factores como la contaminación del medio ambiente ambiental o la exposición para sustancias tóxicas, puede ser asociada con este cáncer. Las ciudades con la tasa más alta de contaminación del aire son encontradas en condiciones en las regiones del norte y centro de México (según monitoreo de 1994 a 2001). Según el Registro Histopatológico de Enfermedades Malignas (RHEM), los años potencialmente perdidos por cáncer pulmonar en ambos sexos fue 258,550 para hombres y 133,315 para mujeres, con un total de 391,865. Los estudios enfocados en caracterizar y agentes contaminantes medidores serán el paso de primera parte para establecer cualquier contribución para el cáncer pulmonar (Ruíz-Godoy L. y cols., 2007) Sin embargo la evidencia científica disponible señala que el humo del tabaco contiene al menos 15carcinógenos para el humano (U.S.Dept. of Health and Human Services, 2010).

Algunos investigadores del INER observaron que el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en esa institución, lo que es consistente con otros estudios nacionales y sobre todo en población masculina. Es el subtipo histológico más frecuente en hombres jóvenes, el 8% de los pacientes estudiados fue menor de 40 años y tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de presentar adenocarcinoma que los pacientes mayores de 40 años (Medina y Salazar, 2000).

En nuestro país no existen tasas de incidencia de esta enfermedad, debido a la ausencia de registros poblacionales de cáncer. Sin embargo, recientemente se constituyó un Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM), en colaboración con la Asociación Mexicana de Patólogos, la Dirección General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Cancerología. En 1995, por medio del RHNM. Cabe destacar que dicho registro no tiene base poblacional, sino sólo representa la frecuencia relativa de tumores malignos con diagnóstico histológico de un centro hospitalario; sin embargo, ilustra el

problema de cáncer en nuestro país a partir de los casos nuevos notificados anualmente (Mohar, y cols., 1997).

Cabe destacar que en Sonora se tienen registros de 1656 defunciones por tumores malignos lo que constituyó una tasa de 72.7 por 100,000 habitantes. La población masculina fue el grupo donde se registraron más muertes (922) con una tasa de 80.0, mientras que en las mujeres la tasa de mortalidad por esta causa fue de 65.3 con 734 decesos; encontrando una mortalidad por CP en tercer lugar, tanto en hombres como en mujeres (CC-RHNM-01).

MATERIALES Y METODOS

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la sobrevida a cinco años en pacientes con cáncer de pulmón del Hospital Oncológico del Estado de Sonora en el período comprendido del año 1999 a 2006?

Hipótesis

La sobrevida a cinco años en pacientes con cáncer de pulmón del Hospital Oncológico del Estado de Sonora en el período comprendido del año 1999 a 2006 es menor que 15%.

Tipo de Estudio

Cohorte Histórica.

Población y Sitio de Estudio

Expedientes de pacientes que presentaron cáncer pulmonar de acuerdo con el estudio histopatológico, en cualquier etapa clínica según esté registrado en el expediente médico, desde enero de 1999 hasta diciembre de 2006, en el Hospital Oncológico del Estado de Sonora (HOES), de Hermosillo, Sonora.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

Expedientes de pacientes con Cáncer Pulmonar, en cualquier etapa clínica, corroborado por estudio histopatológico.

Pacientes con edad superior a 30 años que presenten Cáncer Pulmonar, independientemente de su lugar de origen o residencia.

Criterios de Exclusión

Pacientes que presenten cardiopatías, problemas renales, o cualquier enfermedad en fase terminal diferentes a Cáncer Pulmonar.

Criterios de Eliminación

Expedientes de pacientes con información imprecisa en los criterios empleados para el diagnóstico de cáncer pulmonar.

Tipo y Tamaño de la Muestra

Tipo de muestra probabilística aleatoria simple, aceptando un margen de error del 5%, con un nivel de confianza del 95%, y un riesgo relativo estimado de 5.0, utilizando una prevalencia de tabaquismo en los expuestos del 90%. El cálculo estimado fue de 179 pacientes, se revisó el expediente clínico utilizando un cuestionario. Se realizó una base de datos en el programa Microsoft Excell®, que se alimentó de los datos obtenidos de los expedientes médicos con diagnóstico de CP confirmado por estudio histopatológico del periodo de 1999 a 2006. Para la recolección de datos se aplicó un cuestionario estructurado de 23 ítems diseñado específicamente para el estudio y basado en la recopilación de la literatura. El cuestionario exploró datos socio-demográficos y clínicos (Anexo 2) y fue previamente piloteado a fin de evaluar su constructo y contenido. Las variables y covariables fueron operacionalizadas (Anexo 3) pertinentemente para el plan de análisis.

Plan de Análisis

Se efectuó un análisis descriptivo donde se realizaron tablas de frecuencia simple para describir la distribución de las variables, las diferencias de proporciones fueron evaluadas convenientemente mediante Chi-cuadrada; todas las hipótesis fueron probadas a dos colas y valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Análisis de Sobrevida por Método de Kaplan Meier

Se usó el método de Kaplan Meier para tomar el tiempo de supervivencia exacto de cada individuo con su correspondiente error estándar. El tiempo se representó en meses tomando en cuenta el lapso que transcurre desde el momento del ingreso hospitalario de pacientes con CP confirmado por el estudio histopatológico (evento inicial) hasta la ocurrencia de la muerte (evento final). La variable censura fue definida por los pacientes que no presentaron el evento de interés (muerte) dentro del periodo de estudio, y como mecanismos de censura fueron establecidos: muerte por otra causa diferente al CP, pacientes donde no se localizó el certificado de defunción así como también aquellos que no regresaron al hospital por cualquier causa.

Este método nos permitió tener una visión del comportamiento de la mortalidad y supervivencia de los pacientes de la muestra, de acuerdo con el sexo, tabaquismo, Índice Karnofsky, etapa clínica, tratamientos recibidos, y el tipo histológico.

Se expresó como media \pm desviación estándar e intervalos de confianza (IC) al 95%, mediana, y rango intercuartil. También se realizó una tabla de vida donde se muestra la probabilidad de supervivencia a 5 años, con su intervalo de confianza del 95%.

Análisis de Regresión de Cox

Para evaluar los factores pronósticos relacionados con el tiempo de supervivencia se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox. El interés de este método fue predecir lo mejor posible la variable dependiente (Tiempo de Sobrevida a la muerte o censura del paciente), en función de cuatro variables independientes: (a) Etapa clínica; (b) Tipo histopatológico de cáncer; (c) tipo de tratamiento; y (d) tabaquismo y (e) Karnofsky como covariables se incluyeron sexo, escolaridad, jurisdicción sanitaria y edad. Se representó el efecto de las variables independientes sobre la función de riesgo observada. (Las variables con más de 2 categorías se incluyeron como Dummy usando como categoría de referencia la de menor riesgo) Para evaluar la significancia global del modelo final se

empleó una prueba de χ^2 de Hosmer y Lemeshow, empleando un procedimiento stepwise para ingresar al modelo final solamente a las variables que tuvieran significancia estadística ó plausibilidad biológica. El supuesto de riesgo proporcional se examinó usando las variables dependientes del tiempo. Todas las pruebas serán a una cola y valores de $p < 0.05$ serán considerados significativos. El software empleado fue Stata 10.

RESULTADOS

Los sujetos de estudio incluyeron a 182 pacientes correspondiendo un 79.6% a varones ($p < .0001$), cuya edad promedio al ingreso hospitalario era de 62.9 ± 10.2 años, sin diferencia significativa ($p > 0.05$) a la de las mujeres (63.0 ± 13.5). El grupo de edad que más aportó con un 36.2% fue el de 60 a 69 años, mientras que el de 30 a 39 años sólo contribuyó con el 1.1% del total de la incidencia. Por otra parte, se observó que el 56.0% de los pacientes refirió haber estudiado algún grado de educación primaria y únicamente 9.3% tenía preparatoria y más; sin embargo la diferencia no fue significativa ($p = 0.10$). Por lo que respecta a la Jurisdicción Sanitaria¹ se encontró que el 50% residía en Hermosillo mientras que en la de Caborca sólo se encontró el 6.6% de los casos. Finalmente, se observó que 69.8% de los pacientes fumaba o había fumado en algún momento de su vida, los detalles se despliegan en la tabla I.

En la tabla 2 se despliegan las características clínicas de los casos. En ella se observa que el 44.5% de neoplasias correspondió a adenocarcinoma, seguido por el de células escamosas y el de células pequeñas; los de células no pequeñas 4.8% y el de células indiferenciadas 2.4% fueron los tipos menos frecuentes. Por lo que respecta la etapa clínica, se observó que la mayor proporción (36.3%) se encontraba en la IIIB, seguida cercanamente por los de la etapa IV; los de la etapa IIB fueron los menos frecuentes (6.0%), aunque también se apreció que en 16.5% de los casos no se registró esta condición.

Cuando se examinó el estado general se pudo ver que 26.4% de los pacientes tenían un índice Karnofsky de 80 al ingreso, y solo 1.1% de los pacientes presentaron una puntuación de 20, sin embargo es importante resaltar que en 52.2% de los sujetos no se registró esta condición en el expediente médico. Por otro lado, el tratamiento que más

¹Jurisdicción Sanitaria: se refiere a la unidad técnico – administrativa en que se regionalizan los servicios de salud. En el estado de Sonora hay cinco jurisdicciones sanitarias: Hermosillo (1); Caborca (2); Santa Ana (3); Ciudad Obregón (4); y Navojoa (5).

Tabla I. Características Sociodemográficas de los Sujetos de Estudio HOES

Variable	N (182)	%	P
Sexo			
Masculino	145	79.67	0.0001
Femenino	37	20.33	
Grupo de edad (en años)			
30 a 39	2	1.10	0.001
40 a 49	18	9.89	
50 a 59	46	25.27	
60 a 69	66	36.26	
70 y más	50	27.47	
Nivel de escolaridad			
Analfabeta	34	18.68	0.006
Algún grado de primaria	102	56.04	
Algún grado de Secundaria	15	8.24	
Preparatoria a más	17	9.34	
Se desconoce	14	7.69	
Jurisdicción de residencia 1/			
Hermosillo	91	50.00	0.036
Caborca	12	6.59	
Santa Ana	32	17.58	
Ciudad Obregón	25	13.74	
Navojoa	14	7.69	
Se desconoce	8	4.40	
Tabaquismo			
Fumador	127	69.78	0.001
Nunca ha fumado	10	5.49	
Se desconoce	45	24.73	

Fuente: Elaboración propia, con datos del expediente clínico del Hospital Oncológico del Estado de Sonora

* Basado en una prueba de Chi-cuadrada para igualdad de proporciones

Tabla II. Características Clínicas de los Sujetos de Estudio HOES

Variable	N(182)	%	P
TIPO HISTOLÓGICO			
Adenocarcinoma	81	44.5	
Células escamosas	51	28.02	
CPCP	23	12.63	
CPCNP	8	4.39	
CP Indiferenciado	4	2.19	
Se desconoce	15	8.24	0.004
Etapa Clínica			
IIB	11	6.04	
IIIA	22	12.09	
IIIB	66	36.26	
IV	53	29.12	
Se desconoce	30	16.48	0.001
KARNOFSKY			
20/50	11	6.04	
60/70	14	7.69	
80/100	62	34.06	
Se desconoce	95	52.20	0.000
Tratamiento			
Quimioterapia o Radioterapia	68	37.36	
Quimioterapia, Radioterapia y Cirugía	44	24.17	
Sin Tratamiento	70	38.46	0.000

* Basado en una prueba de Chi-cuadrada para igualdad de proporciones

Fuente: Elaboración propia, con datos del expediente clínico del Hospital Oncológico del Estado de Sonora

recibieron los pacientes fue Radioterapia (RT) o Quimioterapia (QT) 37.36%, con una diferencia significativa ($p=0.000$) respecto a los que recibieron QT y RT de manera individual; en 38.5% de los casos, no se registró esta variable en el expediente médico. Los datos se encuentran detallados en la tabla 2.

De acuerdo con la tabla de vida, la probabilidad de que los pacientes con CP del HOES sobrevivan a un mes es de 77% IC95% (0.699-0.850) entre tanto esta estimación a los 6 meses desciende hasta el 42.3% IC95% (0.293-0.551) y a los 12 meses a tan sólo 21.4% (IC 95% 0.062-0.365) ver tabla III. Se observó un solo sobreviviente a los 5 años, un sujeto con diagnóstico de CP de células escamosas EC IIIB. El análisis global de supervivencia (figura 1) se llevó a cabo con 126 sujetos (69.2% de la muestra), 20 (15.9%) fueron mujeres y 106 (84.1%) hombres. En general, la supervivencia promedio en meses fue de 7.73 ± 10.93 (M=4, RIQ=1-10) ver figura 1.

En el análisis de supervivencia con respecto al sexo se apreció que las mujeres sobrevivieron en promedio 10.25 ± 12.59 (IC95% 4.67-15.82), con una mediana de 6, (RIQ=1.5-14.5) meses, mientras los hombres tuvieron una media 7.26 ± 10.59 (IC95% 5.22-9.30) y mediana de 4, (RIQ=1-8) figura 2.

Cuando se estratificó por tabaquismo (91 fumadores, 5 no fumadores), se observó una supervivencia promedio de 7.81 ± 11.61 (CI95% 5.39-10.23) y mediana de 4 meses, (RIQ=1-9) meses en los fumadores, mientras en los no fumadores la media de supervivencia fue de 3.4 ± 2.88 (CI95% 0.84-5.95) mediana de 3 meses, (RIQ=1-4) La figura 3 muestra la curva de supervivencia de este grupo de sujetos.

La figura 4 muestra el análisis según EC, en ella se encontró solo a 102 observaciones, (3 del estadio IIB, 14 del IIIA, 53 en IIIB y 32 en IV); en promedio la supervivencia fue 8.33 ± 11.84 (IC95% -5.23-21.90) mediana de 2 meses, (RIQ=1-22) en IIB, 9.14 ± 11.84 (IC95% 3.25-15.03) mediana de 7 meses, (RIQ=4-8) en EC IIIA,

Tabla III. Probabilidad de Sobrevida en Pacientes con Cáncer Pulmonar del HOES

Mes	Número de muertes	Número de Censuras	Probabilidad de Supervivencia	Intervalo de Confianza 95%	Número de sobrevivientes
1	34	31	0.77	(0.17, 0.85)	117
3	25	4	0.60	(0.50, 0.71)	88
6	24	8	0.42	(0.29, 0.55)	56
9	11	6	0.33	(0.18, 0.48)	39
12	9	2	0.21	(0.06, 0.36)	28
24	16	3	0.07	(0.10, 0.25)	9
36	2	1	0.06	(0.13, 0.24)	6
48	4	0	0.02	(0.17, 0.21)	2
60	1	0	0.01	(0.18, 0.20)	1

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora

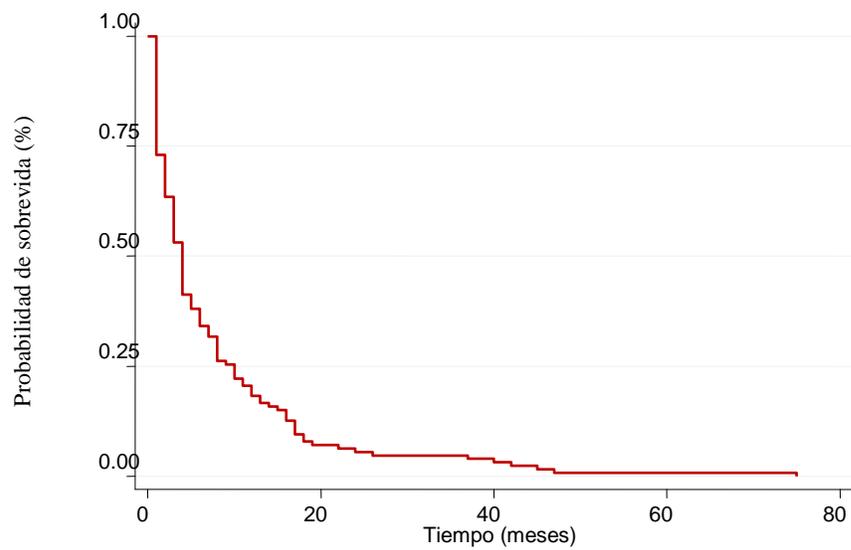


Figura 1. Supervivencia General en Pacientes con Cáncer de Pulmón en el HOES entre 1999 A 2006.

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora

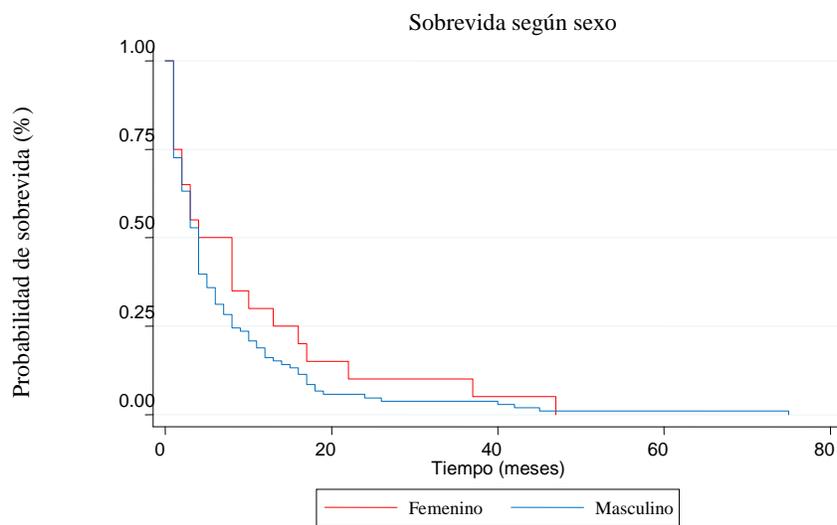


Figura 2. Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Sexo.

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora

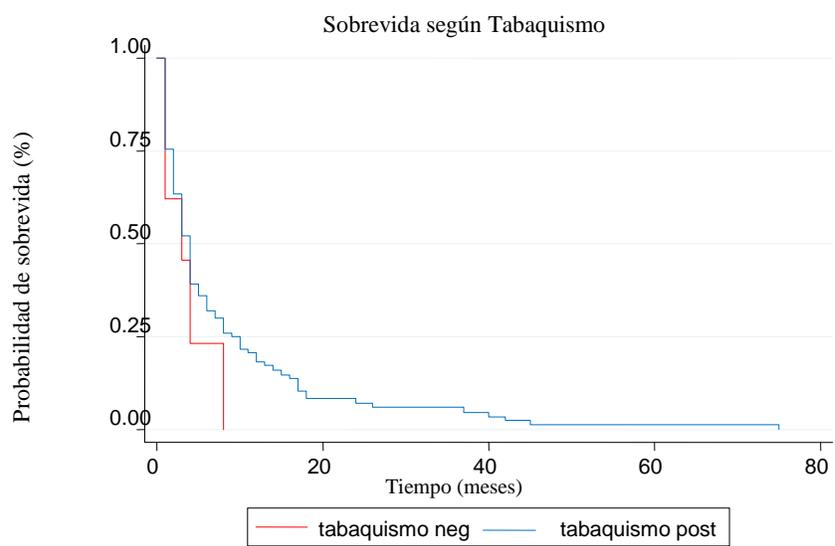


Figura 3. Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Tabaquismo.

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora
Missing: 86

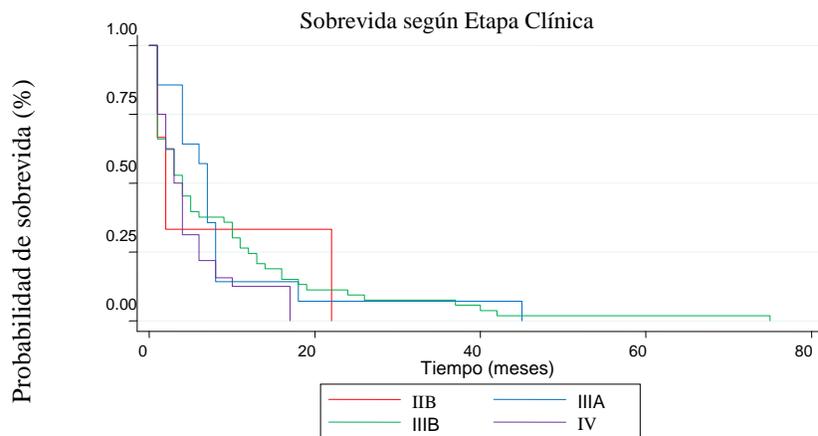


Figura 4. Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Etapa Clínica.

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora
Missing: 80

9.43±13.61 (IC95% 5.72-13.14) mediana de 4 meses, RIQ=1-12) EC IIIB cabe destacar que en esta etapa se encontró un sujeto que presentó 75 meses de sobrevida siendo esta la mayor en este estudio y con 5.12±5.10 (IC95% 3.33-6.91) y mediana de 3.5, (RIQ=1.5-6) se encuentra la EC IV. Como se puede observar, esta neoplasia se diagnosticó en estadios avanzados en la mayoría de los sujetos de estudio.

En la figura 5 observamos la sobrevida de acuerdo al tipo histológico encontramos a 114 observaciones, entre ellas 53 presentan adenocarcinoma de pulmón, en el CP de células escamosas se encuentran 38, del CPCP solo se obtuvieron, (en el CPCP no se obtuvo información, sobre la extensión de la enfermedad, por lo que se tomo solo el tipo histológico); en el Células grandes las observaciones son escasas solo de 5 pacientes, El promedio de sobrevida fue 6.75±7.71 (IC95% 4.65-8.85) mediana de 4 meses (RIQ=1-10) en Adenocarcinoma, 9.07±14.54(IC95% 4.40-13.75) mediana de 4 meses (RIQ=1-10) en Células escamosas, 5.44± 4.82 (IC95% 3.18-7.69) mediana 4 meses (RIQ=2-7) en CPCP, y 7±5.83 (IC95% 1.83-12.17) mediana de 6 (RIQ= 4-6) en Células grandes.

En el análisis de sobrevida de acuerdo con el tratamiento, este se agrupó por aquellos que no habían recibido ningún tratamiento(N=50), por los que habían recibido solo un tipo de tratamiento [QT o RT] (N=49) y por los que recibieron tratamientos combinados [QT, RT y CX] (N=27), el primer grupo presento en promedio 4.08±7.28 (IC95% 2.04-6.12) mediana de 1.4 meses, (RIQ=1-4) entre los que no recibieron ningún tratamiento, en aquellos que solo recibieron un solo tipo de tratamiento se observa en promedio 7.98±8.84 (IC95% 5.48-10.48) mediana de 4 meses, (RIQ3-10) mientras que el tercer grupo en donde se recibió tratamiento combinado se observó 14.07±16.21 (IC95% 7.89-20.25) mediana de 9 meses, (RIQ=4-17) ver figura 6.

En la figura 7 se observa el análisis de sobrevida según el estado general del paciente, tomando al Índice Karnofsky como referencia, se forman tres estratos; (IK 20-50=, IK=60-70, IK=80-100) en promedio presentaron 3.12±3.76 (IC95% 0.46-5.5.79) con

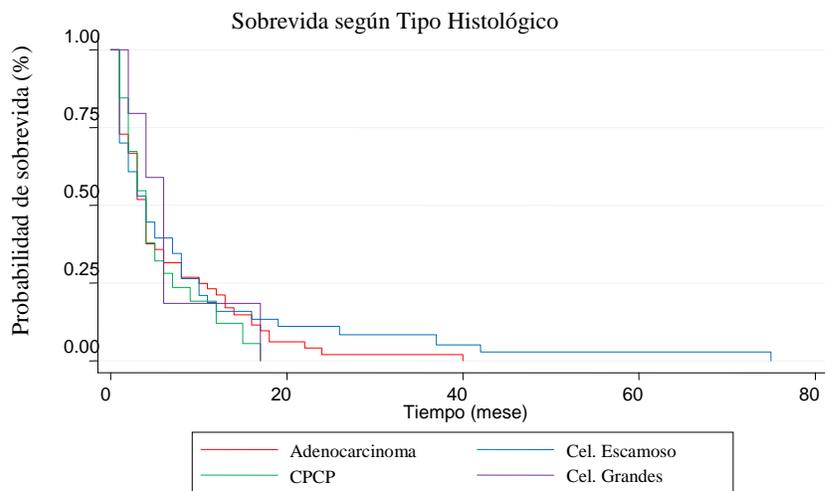


Figura 5. Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón en el HOES

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora
Missing: 68

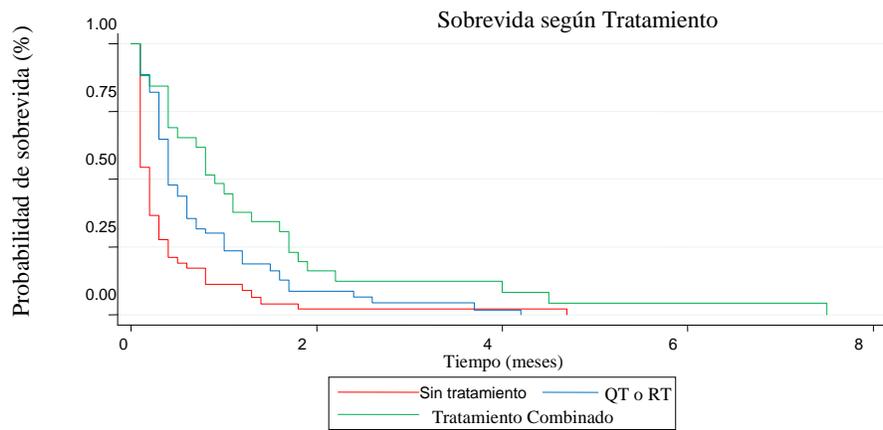


Figura 6. Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pulmón Según Tratamiento.

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora

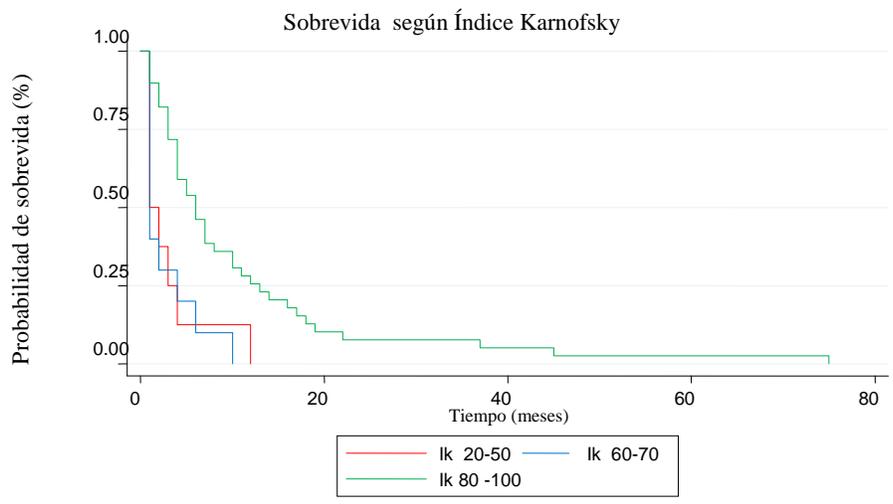


Figura 7. Sobrevida en Pacientes con Cáncer De Pulmón Según Karnofsky

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico y Base de datos de mortalidad de Sonora
Missing: 95

mediana de 1.5 (RIQ=1-3.5) aquellos que se encuentran en el primer grupo; entre el segundo grupo se presentó un promedio de 2.8 ± 3.05 (IC95% 0.87-4.73) y mediana de 1 mes, (RIQ=1-4) mientras que los que se encuentran entre los que ingresaron con un IK de 80 y más presentaron en promedio 10.72 ± 14.13 (IC95% 6.19-15.25) con una mediana de 6 meses (RIQ=1-8).

Se realizó un análisis detallado de los registros y se observó que al efectuar comparaciones con el test de Breslow, se observan diferencias significativas, ($p < 0.05$) en todas las variables, sin embargo los resultados obtenidos en la mediana de supervida ajustada, no se encuentra relación con las curvas; por lo tanto y para evitar confusión se decide usar los datos crudos.

Como queda descrito en la tabla IV los únicos factores con valor pronóstico independiente para mayor supervida en nuestra muestra fue el estado general medido con el IK $> 80\%$ (HR 0.19, $p=0.00$) en comparación con aquellos que presentaban un IK $< 50\%$; esta variable fue la única que demostró tener valor predictivo independiente. Así como también los que tienen mayor riesgo de morir y por lo tanto menor supervida al CP; con respecto a la EC fueron los de IIIA, IIIB y IV; en comparación con la EC IIB, así como la edad en aquellos con 30 a 69 años en comparación con los de 70 y más; sin embargo las diferencias de estas variables no fueron estadísticamente significativas. Para el resto de las variables analizadas como tipo histológico, tratamiento, tabaquismo, sexo y escolaridad; no demostraron tener un valor independiente predictivo.

Tabla IV. Factores Pronósticos de Ca. Pulmonar en el HOES

<i>Variable</i>	<i>Haz. Ratio</i>	<i>Std. Err.</i>	<i>z</i>	<i>P> z </i>	<i>[95% Conf. Interval]</i>
Etapa Clínica IIB/	1.00	0	0	0	0
Etapa Clínica IIIA	1.63	1.78	0.44	0.66	(0.19-13.991)
Etapa Clínica IIIB	1.54	1.61	0.41	0.68	(0.20-11.90)
Etapa Clínica IV	3.72	3.96	1.23	0.22	(0.46-29.96)
Edad 70 y más/	1.00	0	0	0	0
Edad 30-49	4.31	3.17	1.99	0.05	(1.02-18.25)
Edad 50-69	2.59	1.24	2	0.05	(1.02-6.60)
I.Karnofsky 20-50/	1.00	0	0	0	0
I.Karnofsky 60-70	0.56	0.32	-1.01	0.31	(0.18-1.74)
I.Karnofsky 80-100	0.19	0.10	-3.21	0.00	(0.07-0.52)

Fuente: Elaboración propia con datos del Expediente Clínico

DISCUSIÓN

En el presente estudio se examinó de manera retrospectiva la sobrevida de los pacientes con CP atendidos en el HOES, en total se revisó a 182 pacientes, de estos solo 126 se pudieron incluir en el análisis de sobrevida, debido al alto porcentaje de valores missing incluidos en la base de datos; sin embargo con los resultados obtenidos, no se rechaza la hipótesis planteada, la cual suponía una sobrevida menor al 15% a los 5 años; encontrando una sobrevida de 1% a 5 años. Existen muchos estudios que señalan la sobrevida en estos pacientes, sin embargo en México no se encuentra lo suficientemente explorada dicha sobrevida, sin embargo y acuerdo con la información que existe en los países de América Latina indican, que es similar a los países Europeos y se ubica en el 8% a 5 años, mientras en EEUU se encuentra en 15% (American Cancer Society, Marzo 2010). En este estudio, la sobrevida a los 12 meses fue del 21%, solo un paciente con CP sobrevivió 5 años posteriores al diagnóstico. Similares resultados encontraron Orestes y cols. en Cuba al realizar un estudio donde se observó una sobrevida global a 5 años menor al 1%. Sin embargo entre los que observaron la sobrevida a un año se encuentra la ONCO Group en Colombia encontrando una proporción de 38% a 1 año (Otero y cols., 2009). Quien encontró una sobrevida inferior a la nuestra se presenta en un meta análisis que integró a 2,714 pacientes con CPCNP en etapa avanzada; aquí se halló solo el 9% a los 12 meses, (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, 2008). En contraste con un estudio hecho por J. Jean Olsolo y cols. encontraron que la supervivencia actuarial global a los tres años fue del 50%. En España se estudió a un total de 348 pacientes se encontró una sobrevida del 14.6% a los 3 años (Arca y cols., 2007).

En nuestro estudio se encontró mejor sobrevida en las mujeres con mediana de 6 meses mientras que los hombres presentaron mediana 4 meses; resultados similares en cuanto a mejor sobrevida en las mujeres se observó en un estudio, sin embargo aquí la sobrevida fue superior para ambos, estas fueron de 10.2 y 9.3 respectivamente (Neninger, 2008). Por lo que una explicación a la corta sobrevida en esta neoplasia, es que más

del 70% de estos tumores se encuentran locorregionalmente avanzados (Estadio III) o diseminados (Estadio IV) y aún no se dispone de un adecuado método de tamizaje que permita reducir este porcentaje (Suárez y cols., 2004).

El tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CP, estando implicado en el 90% de los casos (U.S. Department of Health and Human Services, 2010). En nuestro estudio se observó que en la muestra total solo el 5.5% de los pacientes negó haber fumado en algún momento de su vida; no obstante al comparar la supervivencia en el grupo de fumadores y los no fumadores se encontró mejor supervivencia en aquellos que fumaron con mediana de 4 meses mientras que aquellos que nunca habían fumado presentaron mediana de 3 meses. A diferencia de un estudio, donde revisaron la relación entre CP y tabaquismo, encontraron peor supervivencia en aquellos que fumaban (Garces y cols., 2004). En otro estudio hecho en Granada, la mediana de supervivencia entre aquellos que fuman y los que no fuman fue de 14 y 13 meses respectivamente. (María Criado Daza, 2010) Una posible explicación por lo que en nuestro estudio se encontró menor supervivencia puede ser las pocas observaciones encontradas en este grupo, además de el gran número de valores missing (86 observaciones) encontrados en esta variable. Sin embargo también existen artículos donde hacen referencia sobre el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico que está habitualmente sobreexpresado en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico, especialmente en los no fumadores, presentando mayor resistencia a los tratamientos (Sheperd y cols., 2005).

Como se muestra en la figura 5 que representa la estirpe histológica, encontramos que el más frecuente fue el adenocarcinoma al igual que en otros estudios como en el INER que se ha presentado este tipo histológico desde 1987 seguido por el de células escamosas (Medina y cols., 2002). Contrario a estos resultados, en España el tipo histológico más frecuente sigue siendo el escamoso, aunque el adenocarcinoma está aumentando en los últimos años (Sánchez y cols., 2006). El aumento en este tipo histológico es atribuido, al uso sistemático de filtros y cigarrillos bajos en nicotina lo que ha pro-

ducido en los fumadores cambios en el patrón de consumo de tabaco, ya que se asocia a inhalaciones más profundas, para intentar alcanzar unos mayores valores de nicotina, favoreciendo el contacto de sustancias carcinógenas a zonas más profundas del pulmón (Wynder y Hoffman, 1994). En un estudio realizado en La Habana, Cuba aparecieron con frecuencias similares el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, mientras que el carcinoma de células grandes fue mucho menos frecuente (Morales y cols., 2009). En nuestro estudio se presentó una mediana de sobrevida de 4 meses en adenocarcinoma, células escamosas y CPCP (en este tipo histológico durante la recolección de datos no se pudo obtener la extensión de la enfermedad, esto debido, a que el expediente clínico no especificaba si la lesión era limitada o extensa, solo pudimos identificar el tipo de células por el estudio histopatológico) mientras que en el Células grandes se encontró una mediana de sobrevida de 6 meses. A diferencia de un estudio donde se encontró mediana de 8 meses en el Adenocarcinoma y Células escamosas, mientras que en el CPCP encontraron 10 meses y en el de Células grandes se encontró una mediana de 7 meses (Miravet y cols., 2004). En un estudio donde se observó la sobrevida solamente de CPCP se encontró una mediana de sobrevida general de 10 meses, pero cuando se observa de acuerdo a la extensión se encuentra que en la enfermedad limitada se presenta una mediana de 12.5 meses y en enfermedad extensa 6.6 meses (Neninger, 2008). También en el estudio antes mencionado hecho en La Habana aquellos que pertenecían al CPCNP tuvieron una mediana de 27 meses en comparación con los que presentaban CPCP con 13 meses (Morales y cols., 2009).

De acuerdo con la EC, la mayoría de los pacientes se encontraban con estadios avanzados y localmente avanzados al ingreso hospitalario, aquellos que se presentaron con mayor frecuencia fueron los de EC IIIB y IV al ingreso hospitalario, encontrando medianas de sobrevida de 4 y 3.5 respectivamente, sin embargo el estadio que menor sobrevida presentó fue el IIB (cabe señalar que el análisis de esta EC solo se realizó con tres observaciones); y quien obtuvo mayor mediana fue el IIIA con 7 meses. En Uruguay

se analizó la sobrevida en EC IV encontrando una mediana de sobrevida de 4.5 meses (Suárez y cols., 2004).

Mientras tanto en nuestro estudio, al comparar la sobrevida con el tratamiento recibido encontramos que tuvieron mejor sobrevida aquellos pacientes a las que se combinó RT-CX con mediana de 10 meses y QT-RT con 9.5 meses, y la menor sobrevida se observó en los que recibieron solo un tratamiento tanto en QT como en RT con mediana de 5 y 4 meses respectivamente. Mejores resultados que los nuestros se observaron en un ensayo clínico donde se valoró solo la QT se obtuvo una mediana de sobrevida de 7.9 meses (Schiller y cols., 2002). En otro estudio se observó la sobrevida en pacientes que recibieron RT como único tratamiento encontrando mediana de sobrevida de 30 meses en los que presentaron regresión tumoral completa, 24 meses en los que tuvieron respuesta parcial y 10 meses en aquellos que no respondieron al tratamiento (Olasolo y cols., 2003). En otro análisis donde se valoró tratamiento se encontró que el grupo de pacientes que recibieron cirugía con otro tipo de tratamiento encontró que la mediana fue 7.1 meses mientras que en los pacientes que no fueron operados se encontró mediana de 5.2 meses (Montero y cols., 2003). Otro estudio donde se revisó la sobrevida con tratamientos combinados, encontraron que la mediana general de sobrevida en los pacientes que recibieron estos tratamientos fue de 14 meses, con una probabilidad de sobrevida del 54% al año, y 37.5 a los dos años (Abacioglu y cols., 2005).

En nuestro estudio no se tomo en consideración la nueva generación de medicamentos, ni los estudios de inmunohistoquímica, sin embargo tenemos el conocimiento de la aparición en los últimos años de nuevos fármacos activos y el desarrollo de esquemas de tercera generación. Por lo que en el 2005 la ASCO reportó que tanto en el estudio ATLAS como en el Saturno se presentó una mejor sobrevida; en el primero se incluyó 1.160 pacientes con CPCNP y se logró prolongar el tiempo de vida, sin que la enfermedad progrese en un 39 % usando terapia combinada Bevacizumab y Erlotinib. Mientras que en el segundo donde se incluyó a 880 pacientes demostró una extensión de

tiempo de vida, en los pacientes que recibieron terapia blanco oral como mantenimiento; una mejoría del 41% en comparación con el placebo (ASCO, 2005). Otro estudio hecho en Colombia encontró que en sujetos tratados con Erlotinib 15.1 meses de sobrevida y 9.3 meses para los que no recibieron este tratamiento, en los fumadores y en aquellos que no presentaron exposición al tabaco se observó 20 meses de sobrevida y 13.1 meses para los no recibieron Erlotinib (Otero y cols., 2009). También Estudios más recientes han confirmado una mejor sobrevida al utilizar estas drogas, así tenemos que al combinar Carboplatino con Irinotecan se encontró una sobrevida de 8.5 meses en CPCP (NCCN, Small Cell Lung Cancer. 2011). Mientras que en CPCNP en etapa avanzada se encontró un ligero incremento en la sobrevida al incluir Cetuximab con 11.3 meses en comparación a los 10.1 meses sin esta droga (NCCN, Non Small Cell Lung Cancer, 2011).

En nuestro trabajo se ha encontrado una significancia estadística en lo que se refiere al estado general del paciente determinado por el IK. Sin embargo y a pesar de la importancia en la toma de decisión terapéutica ya que es una variable directamente relacionada con la calidad de vida del paciente, no se encontraba en la mayoría de los expedientes revisados (missing 52%); no obstante al revisar la bibliografía encontramos que en un estudio prospectivo longitudinal donde se revisó el estado general del paciente se encontró una mediana de supervivencia de 3 a 6 meses en relación con el IK del paciente (Forrest y cols., 2005); muy similar a esto, en otro estudio se encontró una mediana de 5.2 meses con rango de 3 a 38.5 meses dependiendo del IK al momento de su diagnóstico (Scott y cols., 2002).

Al hacer el análisis multivariado con Regresión de Cox en este estudio, no se encontró asociación de riesgo ni significancia estadística en la mayoría de las variables, solamente se pudo observar en el $IK > 80\%$. Sin embargo en estudios similares con análisis multivariado, se observó que la EC, la edad, tabaquismo y estado general (Índice Karnofsky) fueron independientes factores pronósticos, sin alcanzar significancia es-

tadística (Reury-Perng Per, 2009). También M. Luque y cols., en Asturias, encontraron qué los únicos factores con valor pronóstico independiente para mayor supervivencia encontrados en la muestra fueron el estado general (índice Karnofsky >70%), el menor número de localizaciones de la enfermedad (estadios IIIB o IV con una localización metastásica,) y la histología adenocarcinoma. Esta última variable fue la única que demostró tener un valor independiente predictivo de respuesta.

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en la carcinogénesis del CP (biología molecular), en las técnicas diagnósticas, entre ellas las técnicas de imagen (tomografía axial computarizada de última generación, tomografía por emisión de positrones, etc.) y nuevas técnicas endoscópicas (ultrasonografía endobronquial y ultrasonografía endoscópica, entre otras), y en nuevos tratamientos, fundamentalmente en los protocolos de quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes. Sin embargo, poco se ha mejorado en el pronóstico de esta enfermedad, en la que hay un escaso porcentaje de casos quirúrgicos (en torno al 15-20%) y se mantienen bajas tasas de supervivencia a los 3 y 5 años (García y García, 2007). No obstante existe un mejor entendimiento en lo que respecta a la biología molecular del desarrollo del cáncer pulmonar y el diseño de terapias enfocadas a esta patología, dando como resultado un beneficio más claro. Por consiguiente, deben seguirse con mucho interés los estudios que están llevándose a cabo con nuevos agentes, ya que podrían tener un impacto en la evolución de esta enfermedad y más importante, prevenir o detener en estadios más temprano esta patología.

En el HOES no se cuenta con un registro adecuado de neoplasias, si bien se ha realizado una búsqueda activa en los expedientes de cada uno de los pacientes diagnosticados, existen limitaciones debido a la falta de información que hay en cada uno de ellos. La muestra general obtuvo una pérdida del 31% de los datos, por lo tanto un asunto que debe evaluarse cuidadosamente en nuestro estudio es la elevada proporción de valores missing, que se sabe producen un efecto negativo en los estimadores, esto es, debido a

una cobertura incompleta de los registros sobre todo en las variables de interés. Por lo que significa un problema, ya que estas variables cobran especial relevancia para el pronóstico de la sobrevida en los pacientes; además, supone una disminución del poder estadístico. Esto mismo, creemos pudo haber impactado en el resultado, aún mostrando significancia estadística en las diferentes gráficas aquí presentes; además de comprometer la validez tanto interna del estudio.

Limitaciones del Estudio

Dado que el diseño del presente estudio es retrospectivo, se dispuso de datos que se encontraban en el expediente clínico, observando falta de precisión y omisión de variables importantes para el objetivo del mismo, que permitan un análisis adecuado de la información; por lo tanto consideramos que existen sesgos debido a la temporalidad de dicha información. Además se omitió el uso de resultados inmunohistoquímicos y terapias con anticuerpos monoclonales, puesto que en ese tiempo aproximadamente, el 1% de estos pacientes contaban con dicho dato.

El instrumento de recolección de datos utilizado en este estudio, a pesar de haber sido previamente piloteado y haber sido concretado en una serie de ítems que nos permitió medir las variables y de sintetizar en si la labor previa de la investigación, hasta alcanzar una mejor aproximación al problema; resulta ser meramente empírico, ya que no fue sometido a ningún método de validación, por lo que no podemos asegurar que el instrumento sea el adecuado.

Otra limitación fue que en el HOES no se lleva control adecuado sobre los pacientes que desertan de los tratamientos, al igual de aquellos que ya murieron, por lo que se dificulta así el seguimiento de los mismos. Además, la propia estructura de la historia clínica presenta desorden y variabilidad en sus datos.

Otro factor importante dentro de las limitaciones, es que el registro de mortalidad en el Estado de Sonora, no cubre por completo todos los datos de registro de mortalidad, pues a pesar de tener el reporte en algunos expedientes clínicos de la muerte de algún sujeto, no se evidencia en dicha base.

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente estudio nos permite llegar a las siguientes conclusiones:

En el HOES se diagnostica el CP en etapa avanzada o diseminada, en la mayoría de los casos, siendo el subtipo histológico más frecuente el adenocarcinoma, observando mayor predominio en esta patología al sexo masculino.

En nuestro estudio, la mediana de sobrevida fue de 4 meses, mientras que la sobrevida global en los pacientes estudiados fue del 1% a los 5 años. La edad de 60 años y más al momento del diagnóstico, la escolaridad hasta primaria o analfabetas, el nunca haber fumado, y también entre aquellos que no recibieron ningún tipo de tratamiento, se asocio con menor sobrevida.

No obstante el que los pacientes presenten CPCNP como subtipo histológico, EC IIIA, así como un buen estado general (IK 80 y más) es pronóstico para mejor sobrevida.

El hecho de obtener una limitada base de datos, no permite establecer conclusiones definitivas; no obstante, esas discrepancias dan soporte para la búsqueda de otros factores, que puedan explicar mejor la variabilidad de resultados obtenidos, por lo tanto, serán los que permitan definir mejor el pronóstico y la sobrevida del paciente.

SUGERENCIAS

Realizar una base de datos oncológica, ya que la presencia de esta base se hace necesaria para poder mantener un control interno de los resultados, esto debido a que resulta una herramienta imprescindible para el aporte de nuevo conocimiento acerca de los tumores malignos en nuestro medio. Además, los sistemas de información constituyen un pilar básico para la mejora de la calidad asistencial, para la planificación y evaluación de los servicios. Por lo que existe la necesidad de buscar soluciones específicas para los registros, estos deben adaptarse a las características del hospital, pero sobre todo a las características de los propios pacientes, puesto que es fundamental disponer de datos precisos para establecer prioridades y evaluar programas de intervención.

También es necesario hacer investigación epidemiológica clínica, para contribuir con nuevo conocimiento, sobre todo que impacte en la resolución de problemas; además, es preciso coordinar y realizar investigaciones acerca de esta neoplasia, y elaborar estrategias científicas para la prevención y control. Asimismo es importante disponer de más información sobre factores pronósticos, ya que se podrá predecir con más fiabilidad la evolución de la enfermedad (aspecto especialmente relevante debido a la elevada letalidad), así como una estratificación más precisa de los grupos incluidos en estudios.

Realizar estudios prospectivos debido a que en ellos el investigador mide características en cada sujeto que podrían predecir los desenlaces subsecuentes, seguir a estos sujetos y realizar mediciones periódicas de las variables de interés, debido a que la calidad de la medición es controlada por el investigador.

También es recomendable realizar estudios multicéntricos, con muestras representativas, tomando en cuenta la población de los diferentes hospitales, en la medida de lo posible, para así asegurar la validez interna y externa del estudio.

Por otro lado, existen consideraciones técnicas que se deben tomar en cuenta para hacer frente a los posibles sesgos que se incluyan en el estudio por una base de datos incompleta debido a la falta de información en los expedientes. Una manera adecuada, desde el punto de vista estadístico, es realizar imputaciones para cubrir los datos faltantes; este consiste en utilizar información contenida de los datos observados, para construir observaciones razonables de los valores perdidos. Al ser imputadas estas observaciones se obtiene una base de datos completa, confiable y susceptible de ser analizada con los métodos estadísticos estándar, ya que la pérdida de información puede llegar a ser considerable y presentar resultados poco precisos. Además, se ha demostrado que con un buen análisis estadístico, siempre y cuando sea llevado a cabo por expertos en esta área, se han encontrado buenos resultados.

Y por último, es pertinente realizar programas de prevención y diagnóstico temprano, lo cual resulta adecuado en términos de costo-efectividad para los servicios de salud, la población en general e incremento de la sobrevivencia en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abacioglu U, Yumuk P. F, Caglar H, Sengoz1 M and Turhal N. S. Concurrent chemoradiotherapy with low dose weekly gemcitabine, in stage III non-small cell lung cancer, Published: 06 July 2005 BMC Cancer 2005.
- Abal Arca J, Blanco Ramos M.A, Marcos Velázquez P, Fírvida Pérez J.L, López Vazquez M.D, Gil Rodríguez S, Prieto Casal P, Riu Lloveras M, Cáncer de Pulmón en la Provincia de Ourense: Epidemiología, Demoras y Supervivencia, Pneuma 2007; 8: 15 – 24.
- Algunas reflexiones, Rev. Inst. Nal. Enf. Resp, v.19 n.2 México abr/jun.2006
- American Cancer Society Available Accessed March 11, 2010.
- American College of Chest Physicians; 129:1088-1097. 2006 pag 2
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009
- Belsasso G. El programa de acción contra el tabaquismo; Salud Pública Méx vol.44 suppl.1 Cuernavaca 2002
- Bernal, M, Mora Macías T, De la Garza J.G, Salud Pública México vol.39 n.4 Cuernavaca July/Aug. 1997, Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México.
- Compendio de Cáncer 2001. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, morbilidad y mortalidad.
- Criado Daza M; Estudio de la población de Cáncer de Pulmón en un hospital y adecuación de la práctica clínica en el área farmacológica al proceso asistencial integrado, Memoria de tesis doctoral, Universidad de Granada Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia; Granada 2010
- De vita V.T. jr. Hellman S. Rosenberg S. A. Principios y práctica de oncología, vol I, 5ta edición, ED. Medica Panamericana, Madrid España, 2000.
- Diccionario de cáncer, National Cancer Institute.
- Diccionario Larousse, primera edición, México DF. Año 2004

- Egleston B.L, Meireles S.I, Flieder D.B, Clapper M.L. Population based Trends in Lung Cancer Incidence in Women, *Seminars in Oncology* Volume 36, Issue 6 , Pages 506-515, December 2009
- Fernández M, Abraira V, Quereda C y Ortuño J. Curvas de supervivencia y modelos de regresión: errores y aciertos en la metodología de aplicación; *Nefrología*. Vol. XVI. Núm. 5. 1996
- Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dagg K, Scott HR, A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation based score (GPS) and survival in patients with inoperable non small cell lung cancer *British Journal of Cancer* (2005) 92, 1834 – 1836 & 2005 *Cancer Research UK* All rights reserved 0007 – 0920/05
- Franco J. Epidemiología del cáncer pulmonar, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, European School of oncology learning to care, *Cáncer de Pulmón* febrero 2005 pag 10
- Garces Y.I, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler J.A, Ebbert J.O, Sloan J.A, The Relationship Between Cigarette Smoking and Quality of Life After Lung Cancer Diagnosis *Chest* 2004;126;1733-1741
- García Luján R y García Quero C. Análisis de las publicaciones sobre cáncer de pulmón en *Archivos De Bronconeumología* 2 años después de la designación del Año SEPAR del Cáncer de Pulmón, *Arch Bronconeumol*. 2007;43(9):508-15
- Gridelli C, Lancer C, Maione P, Rossi A, Schild S. E. Lung Cancer in the elderly; *Journal of clinical oncology*, vol 25, no 14, may 10, 2007: pag 2
- Gurrola Díaz C.M, González Santiago A.E, Troyo Sanromán R y Mendoza Topete L.A. Tipos histológicos y métodos diagnósticos en cáncer pulmonar en un centro hospitalario de tercer nivel, *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 2, 2009
- Ibarra Perez C, Revisión: Manejo quirúrgico del cáncer de pulmón. Hechos y Jaén Olasolo J, Alonso Redondo E, León Jiménez A y Rueda Ramos A. Carcinoma no microcítico de pulmón. Supervivencia y factores pronósticos del tratamiento radioterápico *Arch Bronconeumol* 2003;39(2):81-6

- Janakiraman S. y Ramaswamy G. Lung cancer in never smoker. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 25, núm. 5 febrero 2007. *J Clin Oncol* 25:561-570. 2007 by American Society of Clinical Oncology.
- Marcos E, Martínez M, Meiriño R, Villa Franco E; Factores Pronósticos de Cáncer de Pulmón; Suplemento 1 vol. 24. Navarra 2001.
- Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A P, Lafitte J J and Sculier J P Ki-67 Expression and patients survival in lung cancer: Systematic review of literatura with meta análisis *British Journal of Cancer* 2004. Published online 16, Vol 91, no 12, November 2004.
- Martín Piñate F. Reconstrucción Epistémica del Cáncer Pulmonar Tabáquico; *Gaceta Medica de Caracas* ISSN 0367-4762, Vol.114 núm. 1 Caracas, Abril 2006 pag.2
- Martín Piñate F. Tratamiento Preventivo del Cáncer Pulmonar Tabáquico. *Gaceta Médica Caracas* ISSN 0367-4762. Vol.114; num.1 Caracas Marzo 2006. pag 7
- Medina Morales F, Salazar Flores M, García Sancho M.C, Franco F. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997–2000 *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* Volumen 15 - número 3 Julio - septiembre 2002 Págs. 149-152
- Medina Morales F, Salazar Flores M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México, *Salud Pública de México*. Vol.42 núm.4 Cuernavaca, Jul/Ago.2000, pág.2, 3.
- Miller V et al. Abstract LBA8002 presented at ASCO 2009 Annual Meeting, Orlando, US
- Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M y Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, 1993-2002 *Arch Bronconeumol* 2004;40(12):553-7
- Mohan A, Goyal A, Singh S, Pathak AK, Bhutani M, Pandey RM, GuleriaRandeep. Survival in small cell lung cancer in India: Prognostic utility of clinical features, laboratory parameters and response to treatment. *Indian Journal of Cancer*, vol. 43 año 2006.

- Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, Pita S y Vereá H. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia Arch Bronconeumol 2003;39(5):209-16
- Morales Sanchez L, et al. Supervivencia de pacientes con carcinoma broncogénico en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de 1997-2002. Rev cubana med 2009.
- National Comprehensive Cancer Network Inc, (NCCN) Non Small Cell Lung Cancer. 2011
- National Comprehensive Cancer Network Inc, (NCCN) Small Cell Lung Cancer. 2011
- Neninger Vinageras E; del Castillo Carrillo C; Viada C; Barbán Suárez; Gassiot Nuño C; González González J. Tratamiento del carcinoma de células pequeñas del pulmón y supervivencia a 5 años, revistas med vol 147, año2008
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.
- Onn A, Tsuboi M y Thatcher N. Treatment of non-small-cell lung cancer: a perspective on the recent advances and the experience with gefitinib 2004
- Orestes N. Mederos C, Saa Vidal R., Cantero Ronquillo H.A, Barrera Ortega J.C, López Parajó L. Sobrevida del carcinoma de pulmón de células no pequeñas sometido a cirugía en relación con el estadio clínico Rev Cubana Oncol 2001;17(1):39-42
- Otero J.M, Cardona A.F, Revéz L, Campo F, Carranza H, Vargas C.A, Carrasco E, Reguart N, Cuello M, Sánchez O, Torres D, Ospina E.G, Castro C. Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia Estudio del ONCOLGroup Bogotá, D.C. 2009
- Otto S. E. Enfermería oncológica Ed: Harcourt/OCEANO. ed. 3ra España 2002.
- Padilla G. Holmes C. Tashkin D. Brecht M. L. Evangelista L. Sarna L. Quality of Life of Long Term Survivors of Non Small Cell Lung Cancer, Journal of Clinical

- Pagano M, Gauvreau K. Fundamentos de Bioestadística, 2da edición, Editorial Thomson, 2001.
- Pate J. D, Lung cancer in women Journal of clinical oncology review article, vol 23, number 14, may 2005. pag 3213
- Pérez Tamayo R. El cáncer en México, el colegio Nacional, México, 2003. Prim, edición.
- Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:570-580
- Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, and Kalemkerian G. P; Lung Cancer in Young Patients: Analysis of a surveillance, Epidemiology, and End Results Database. Journal of Clinical Oncology Vol 16, No 2 (February), 1998; pag 651.
- Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, ISSN 0187-7585 versión impresa. vol 17, No. 4. México dic 2004.
- Rubio Monteverde H, Rubio Magaña T.M. Globalización y consumo de tabaco: comercio ilícito, contrabando y falsificación, Tabaquismo en México pag 55-58.
- Ruíz-Godoy L. M, Rizo P, Sánchez F, Osorno A, García C. Meneses García A. Lung cancer mortality in Mexico, Published: Suppl 1, February 2007 BMC Cancer 2007.
- Salmerón Castro J, Franco Marina F, Salazar Martínez E, Lazcano Ponce E. C. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en le Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud pública Méx n.4 Cuernavaca Julio/Agosto 1997.
- Sánchez Céspedes M. Centro nacional de investigaciones oncológicas. Alteraciones genético moleculares en el cáncer de pulmón. European School of oncology learning to care, Cáncer de Pulmón febrero 2005; pag 47- 48
- Sánchez de Cos Escuín, y cols. Supervivencia global a largo plazo en el CP. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. Cáceres España. Volúmen 40, número 06, Júnio 2004.
- Sánchez Hernández I, Izquierdo Alonso J.L y Almonacid Sánchez C. Situación epidemiológica y pronóstica del cáncer de pulmón en nuestro medio. Artículo especial; Arch Bronconeumol. 2006;42(11):594-9

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Sandler A, Krook J. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92-98
- Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJF, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer* (2002) 87, 264 – 267 2002 Cancer Research UK All rights reserved 0007 – 0920/02
- Semin Oncol, Ready N. Inhibition of the epidermal growth factor receptor in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. 2005; 32: S35-41.
- Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. *El Atlas del Tabaco*, American Cancer Society; World Lung Foundation, ED, 3ra, 2009.
- Sheperd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. Erlotinib in previously treated non-small-cell cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.
- Simon G. y cols, *Small Cell Lung Cancer*, CHEST, Suplemento 1, 2003.
- Suárez L, Delgado L, Afonzo Y, Barrios E, Musé I, Viola A. Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial. *Rev Med Uruguay*; vol. 20, num 3 Diciembre 2004.
- Sugimura H. and Chest P. Y. Long term survivorship in lung cancer a review,
- Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers a different disease. *PubMed*, Oct 2007(10):778-90.
- Torres García A J. Demora en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. *AnMed Interna*; 22: 359-360 Madrid 2005.
- Tovar Guzmán V. J. López Antuñano F. J. Rodríguez Salgado N. Tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980–2000 *Revista Panamericana de salud Pública*, Volumen 17 Abril 30, 2005, pag. 254-262
- U.S. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of*

- the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
- U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. – Rockville, MD, 2010.
- Wisnivesky J.P. y Halm E.A. Sex Differences in Lung Cancer Survival: Do Tumors Behave Differently in Elderly Women? *Journal of clinical oncology*. vol 25, número 13. mayo 2007.
- Wynder EL, Hoffman D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res*. 1994;54:5284-95.
- Yang L, Weimin G, Siegfried M, Weissfel L, Luketich D. and Keohavong P. Promoter methylation of RASSF1A and DAPK and mutations of K-ras, p53, and EGFR in lung tumors from smokers and never-smokers Published: 3 May 2007 *BMC Cancer* 2007.
- Yang, S. Xiao X, Zhang W. G, Zhang L, Zhang W, Zhou B, Chen G and He D, Research article, Application of serum SELDI proteomic patterns in diagnosis of lung cancer. Published: 20 July 2005, *BMC Cancer* 2005.
- Yongtang J. Yingchun X. Ming X. and Saoli X. Increased risk of cancer among relatives of patients with lung cancer in China, *BMC Cancer* 2005. Published: 11 November 2005.
- Yumuk Perran F. Turhal Nazim S. Gumus M. Hatabay Nilgun F. Turken O. Research article. Results of paclitaxel (day 1 and 8) and carboplatin given on every three weeks in advanced (stage III-IV) non-small cell lung cancer. Published: 25 January 2005 *BMC Cancer* 2005.

ANEXOS

Anexo 1

Sistema de estadiaje TNM para el cáncer de pulmón, según la OMS:

Tumor primario.

Tx. Presencia de células malignas en secreciones bronquiales, pero el tumor no se visualiza por RX ni en la broncoscopia o no se puede evaluar.

T0. No hay evidencia de tumor primario.

Tis. Carcinoma “in situ”.

T1. Diámetro máximo del tumor de 3 cm o menos, rodeado por pulmón o pleura visceral y sin que la broncoscopia muestre evidencia de invasión proximal de un bronquio lobular.

T2. Diámetro máximo mayor de 3 cm o tumor de cualquier tamaño que invade la pleura visceral o tiene asociada una atelectasia obstructiva que llega hasta el hilio, no debiendo afectar al pulmón entero. En la broncoscopia el tumor debe estar dentro del bronquio lobular o al menos a 2 cm de la carina.

T3. Tumor de cualquier tamaño con invasión de la pared torácica, diafragma, pleura mediastínica o pericardio y que no afecte a corazón, grandes vasos, tráquea, esófago o cuerpo vertebral o tumor en bronquio principal a menos de 2 cm de la carina (sin afectarla). Atelectasia o neumonitis obstructiva que afecte a todo el pulmón.

T4. Tumor de cualquier tamaño con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, Esófago.

Afectación ganglionar.

N0. No metástasis en los ganglios regionales.

N1. Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliaresipsilaterales.

N2. Metástasis en los ganglios mediastínicos y subcarinalesipsilaterales.

N3. Metástasis en los ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales o metástasis en ganglios escalenos y supraclaviculares, tanto ipsilaterales como contralaterales.

Metástasis a distancia.

M0. No hay evidencia de metástasis

M1. Metástasis a distancia

Agrupamiento en estadios de los subgrupos

Carcinoma oculto: Tx N0 M0.

Estadio0: Tis N0 M0.

Estadio I: IA. T1 N0 M0

IB. T2 N0 M0

Estadio II: IIA. T1 N1 M0

IIB. T2 N1 M0/ T3 N0 M0

Estadio III: IIIA. T1 N2 /T2 N2 M0/ T3 N1 M0/T3 N2 M0.

IIIB. Cualquier T N3 M0/T4 cualquier N M0. (Otto S. E 2002)

Anexo 2

HOJA DE REGISTRO FORMATO		
DATOS PERSONALES		
Nombre	_____	
Teléfono	_____	
Fecha de Nacimiento	_____ / _____ / _____	
Edad	_____	
Sexo	Femenino =0 Masculino =1	
Lugar de Residencia	_____	
Escolaridad	Primaria= 0 Secundaria=1 Preparatoria=3 Profesional=4	
Tabaquismo	No=0 Si=1	
Diagnóstico según estudio Histopatológico	Adenocarcinoma =0 Células Escamosas=1 CPCP=3 CPCNP=4	
Etapa Clínica	IIB=1 IIIA=2 IIIB=3 IV=4	
Fecha de Ingreso al Hospital	_____ / _____ / _____	
Fecha del Diagnóstico	_____ / _____ / _____	
TRATAMIENTOS RECIBIDOS:		
Cirugía: SI NO	Fecha de Cirugía:	_____ / _____ / _____
Radioterapia: SI NO	Fecha de Radioterapia:	_____ / _____ / _____
Dosis recibida: _____		
Tiempo transcurrido después del tratamiento por Radioterapia		(_____) meses
Quimioterapia: SI NO		
Esquemas recibidos _____		
Tiempo transcurrido después de Quimioterapia:		(_____) meses
Fecha de defunción:		_____ / _____ / _____
Tiempo de sobrevida		(_____) meses

Anexo 3

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización de la Variable	Descripción de la Variable
Sexo	Covariable	Por valor numérico: Masculino=1 Femenino=0	Cualitativa Nominal
Edad	Covariable	Edad en años	Cuantitativa Continua
Escolaridad	Covariable	Analfabeta=0 Primaria=1 Secundaria=2 Preparatoria y más=3	Cualitativa Ordinal
Jurisdicción Sanitaria	Covariable	Hermosillo=1 Caborca=2 Santa Ana=3 Ciudad Obregón=4 Navjoa= 5	Cualitativa Nominal
Sobrevida	Dependiente	Tiempo en meses desde el diagnóstico hasta su muerte	Cuantitativa Continua

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (Continuación)

<i>Variable</i>	<i>Tipo de Variable</i>	<i>Operacionalización de la Variable</i>	<i>Descripción de la Variable</i>
Etapa Clínica	Independiente	Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IV	Cualitativa Ordinal
Tipo Histológico	Independiente	CPCNP: Adenocarcinoma=0 Células Escamosas=1 Células grandes=3 CPCP Enfermedad Limitada Enfermedad Extensa	Cualitativa Nominal
Tipo de Tratamiento	Independiente	Sin tratamiento=0 Un tipo de Tratamiento (QT o RT)=1 Tratamiento Combinado (QT, RT y CX)=2	Cualitativa nominal
Tabaquismo	Independiente	Fuma actualmente: SI=1 NO=0	Cualitativa Nominal
Índice Karnofsky	Independiente	Por escala numérica	Cualitativa Ordinal