



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

Determinación de la incidencia de metástasis de cáncer de pulmón en sistema nervioso central. Identificación de factores de riesgo

Autoras:

Yida Abed Pérez

Marisol Rodríguez Salazar

Marina Rodríguez Yanes

Tutor: Dr. José Luis González Mora

Cotutor: Dr. Julio Plata Bello

Grado en Medicina

Departamento de Fisiología de la Universidad de La Laguna

Servicio de Neurocirugía

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Convocatoria: Mayo de 2019

San Cristóbal de La Laguna

Curso 2018/2019

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón (CP) es la segunda causa más frecuente de neoplasia maligna a nivel mundial, y el que más produce metástasis en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, el SNC no siempre se incluye en los estudios de extensión, a pesar de la baja supervivencia que implica.

Objetivo: Determinar la incidencia de metástasis en SNC de CP. Asimismo, se pretende identificar factores relacionados con el propio tumor que impliquen un mayor riesgo de desarrollar metástasis en SNC.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de CP en el Hospital Universitario de Canarias desde enero de 2015 a diciembre de 2016. Se revisaron las historias clínicas y estudios anatomopatológicos de cada paciente. Se emplearon test no paramétricos; se llevó a cabo un análisis de regresión de COX y un análisis de supervivencia (test de log-rank).

Resultados: Se incluyeron un total de 339 pacientes. La incidencia de metástasis cerebral (MC) fue de 16.25 casos/año (frecuencia=19.2%). El riesgo de desarrollar MC es mayor durante el primer año tras el diagnóstico (83.07% con MC). Los pacientes con MC eran más jóvenes (64.0 vs. 66.6 años; $p=0.041$). El carcinoma microcítico (CPCP) produjo con mayor frecuencia MC (HR=3.281; $p=0.004$). No se identificaron asociaciones entre factores moleculares y el riesgo de MC. Los pacientes con MC tenían una mediana de supervivencia significativamente inferior frente a los pacientes sin MC (167.0 vs. 273.0 días; $p=0.0002$).

Conclusión: Los pacientes con CP desarrollan MC aproximadamente en un 20% de los casos. Los pacientes jóvenes con CPCP presentan mayor riesgo. La presencia de MC en el contexto del CP conlleva un mal pronóstico.

Palabras clave: cáncer, factores de riesgo, metástasis, pulmón, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer (LC) is the most common cause of malignancy worldwide, and the reason that most often produces metastasis in the central nervous system (CNS). Nevertheless, the CNS is not always included in the extension study despite the low survival that implies developing metastasis.

Objective: The purpose is to determine the incidence of CNS metastases in LC. It also aims to identify factors related to the tumor itself associated with an increased risk of developing metastases at CNS.

Material and methods: A retrospective analysis cohort patients was developed whose diagnosis included LC. This study was fostered at the Hospital Universitario de Canarias, analyzing clinical histories and anatomopathological studies/ patient, from January 2015 to December 2016. Nonparametric tests, COX regressions analysis and survival analysis (log-rank test) were employed.

Results: A total of 339 patients were included. The incidence of brain metastasis (BM) was 16.25 cases / year (frequency = 19.2%). The risk of presenting BM is higher during the first year after the elaboration of the diagnosis (83.07% with BM). Patients with BM were younger (i.e. 64.0 vs. 66.6 years, $p=0.041$). The histological subtype most frequently produced BM was small cell carcinoma (HR = 3281, $p = .004$). No associations were found between molecular factors and the MC risk. The median overall survival of patients with BM was significantly lower in compare with patients without BM (167.0 vs. 273.0 days, $p = 0.0002$).

Conclusion: Patients with LC suffered the development of BM in approximately 20% of cases. The greatest risk is presented by young patients with small cell carcinoma. Brain metastasis within LC has been associated with a bad prognostic.

Keywords: cancer, central nervous system, lung, metastasis, risks factors

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Hipótesis y Objetivo	8
3. Material y métodos	9
3.1 Diseño del estudio	9
3.2 Población de estudio	9
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	9
3.4 Variables de estudio	9
3.5 Recogida de datos	10
3.6 Análisis estadístico	10
4. Resultados	12
4.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio	12
4.2 Determinación de la incidencia de MC y características de las mismas	14
4.3 Comparación entre los pacientes con MC y sin MC	15
4.4 Análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de MC	16
4.5 Análisis de supervivencia en pacientes con MC	19
5. Discusión	21
5.1 Limitaciones del estudio	22
6. Conclusión	23
7. ¿Qué hemos aprendido durante este TFG?	24
8. Bibliografía	25
9. Anexo	27

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tumores malignos más comunes, así como la causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial. Las muertes producidas por este superan a las de cualquier otra malignidad en ambos sexos. Se estiman 1.37 millones de muerte por año en todo el mundo, fundamentalmente concentradas en las zonas urbanas. En España la incidencia es de 77.40 casos /100.000 habitantes/año en varones y de 8.07 casos/100.000 habitantes/año en mujeres(1). Según las características anatomopatológicas, el CP se clasifica en: el de Células No Pequeñas (CPCNP) y el de Células Pequeñas o Microcítico (CPCP). El CPCNP representa un 85% de los CP primarios (2), mientras que el CPCP representa aproximadamente el 15- 20% de todos los cánceres de pulmón, constituyendo el subtipo histológico de mayor malignidad(3). En la Tabla 1 se indican los distintos subtipos histológicos de CP.

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores de pulmón según la OMS 2015(4).

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE PULMÓN (EN BASE A LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2015)	
1. Adenocarcinoma 1.1.Lepídico 1.2.Acinar 1.3.Papilar 1.4.Micropapilar 1.5.Sólido 1.6.Invasivo (Mucinoso ó Mixto) 1.7.Entérico 1.8.Mínimamente invasivo 1.9.Lesiones Preinvasivas	2. Carcinoma Escamoso 2.1.Queratinizante 2.2.No Queratinizante 2.3.Basaloide 2.4.Carcinoma Escamoso <i>in situ</i>
3. Tumores Neuroendocrinos 3.1.Carcinoma de Célula Pequeña 3.2.Carcinoma Neuroendocrino de célula grande 3.3.Tumor Carcinoide	4. Carcinoma de Célula Grande
5. Carcinoma Adenoescamoso	6. Carcinoma Pleomórfico
7. Carcinoma de Células Fusiformes	8. Carcinoma de Células Gigantes

9. Carcinosarcoma	10. Tumor tipo glándula salival 8.1. Carcinoma Mucoepidermoide 8.2. Carcinoma Adenoide Quístico 8.3 Adenoma Pleomórfico 8.4 Carcinoma Epitelial-Mioepitelial
11. Adenomas 11.1 Adenoma Alveolar 11.2 Adenoma Papilar 11.3 Cistoadenoma Mucinoso	12. Tumores Mesenquimales 12.1 Hamartoma Pulmonar 12.2 Condroma 12.3 Sarcoma Sinovial 12.4 Tumores Mioepiteliales 12.5 Sarcoma Pulmonar Mixoide
13. Tumores Linfohistiocíticos 13.1 Linfoma Extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT) 13.2 Linfoma B Difuso de células grandes 13.3 Granulomatosis linfomatoide 13.4 Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar	14. Tumores de origen ectópico 14.1 Tumores de células germinales 14.2 Timoma Intrapulmonar 14.3 Melanoma 14.4 Meningioma
15. Tumores Metastásicos	

Los factores de riesgo para el desarrollo de CP son diversos, destacando el consumo activo o pasivo de tabaco, la edad y la raza, entre otros. En cualquier caso, el tabaco se considera el principal promotor. Se ha demostrado que los componentes del tabaco alteran las vías biológicas del cáncer, en especial las vías que regulan la proliferación celular, generando así un aumento de la proliferación, angiogénesis, migración e invasión tumoral(5).

El CP suele debutar de forma clínica, aunque a veces puede diagnosticarse de manera incidental. El síntoma más importante y frecuente es la tos (75%). Otros síntomas frecuentes son la hemoptisis (50%), el dolor torácico, síndrome constitucional; así como síntomas por invasión local o compresión de estructuras adyacentes (disfagia, ronquera, compresión de la vena cava superior), o incluso manifestarse con síntomas ocasionados por las metástasis a distancia (cefalea por las metástasis cerebrales (MC), dolor óseo por metástasis óseas). De forma menos frecuente, se puede sospechar de una neoplasia de pulmón por la aparición de síndromes paraneoplásicos (<https://www.cancer.gov>).

El abordaje de un paciente con una neoplasia de pulmón dependerá de múltiples factores, fundamentalmente de la situación clínica del paciente y el estadio del tumor determinado a partir de la clasificación TNM (<https://www.cancer.gov>). Por ejemplo, si es un tumor localizado en el pulmón sin metástasis, se optará por la cirugía con intención curativa, sin embargo si el tumor afecta a otras localizaciones el tratamiento varía, basándose en un tratamiento más agresivo y específico en relación a la localización de la enfermedad (cirugía del primario, quimioterapia, radioterapia o radiocirugía)(1).

En el contexto del CP, la afectación metastásica a nivel cerebral es una de las afectaciones más comunes y que generan un impacto más significativo en el pronóstico de la enfermedad. En efecto, el CP, junto con el melanoma y el cáncer de mama son los tumores malignos que presentan unas tasas más altas de propagación metastásica al cerebro. La incidencia de metástasis cerebral (MC) en el CP es de 7-40 casos/año(3)(6)(7)(8). De los distintos tipos de CP el CPCP es el que ha mostrado una mayor incidencia de MC(9). La probabilidad de detectar una MC en el momento del diagnóstico del primario varía de un 10% a un 24% y la probabilidad de desarrollar una MC durante el curso de un CPCP es de un 50% a los 2 años del diagnóstico(10).

Existe una clara asociación entre el índice paquetes-año (IPA)¹ y la velocidad de desarrollo de las MC(5). Además del subtipo histológico otros factores que se asocian con el riesgo de desarrollo de MC son el estadio tumoral, el número de nódulos linfáticos metastásicos y la expresión de enolasa neuronal específica (NSE, del inglés neuron-specific enolase)(2).

Los pacientes con MC clínicamente suelen presentar dolor de cabeza, trastornos cognitivos, convulsiones focales o trastornos de la marcha. La técnica diagnóstica más sensible para identificarlas es la RMN(3). Sin embargo, a pesar de que el CP se asocia a un riesgo alto de desarrollo de MC, los protocolos de seguimiento y diagnóstico de estos pacientes no indican con claridad cómo debe evaluarse la posible afectación metastásica a nivel cerebral. Tanto en las guías recogidas en la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO; ‘European Society for Medical Oncology) como en la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), recomiendan realizar estudios de extensión que incluyan el cerebro en pacientes con sintomatología neurológica de sospecha, tanto diagnosticados de CPCP como de CPCNP(11)(12).

¹ IPA: índice paquete-año, se obtiene mediante la fórmula número de paquetes fumados al año * número de años consumidos/20

Por lo tanto, no existe un acuerdo sobre el protocolo para la identificación precoz de MC en el CP. En este sentido, conocer de manera más precisa los factores que pueden influir en el desarrollo de las MC parece especialmente relevante, con el objetivo de mejorar el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

Objetivo primario

Determinar la incidencia de MC en el CP tratados en el Hospital Universitario de Canarias (HUC).

Objetivo secundario

Identificar factores de riesgo relacionados con el desarrollo de MC y espinales en el CP.

Hipótesis

Considerando que la incidencia de MC de CP registrada en la literatura se encuentra entre 7-40 casos/año y, teniendo en cuenta que la población que atiende el HUC presenta una características raciales y epidemiológicas similares a las poblaciones que se han estudiado en los trabajos que han dado lugar a las mencionadas cifras de incidencia, consideramos que las cifras de incidencia de MC por CP en nuestro medio se fijarán en torno a las cifras anteriormente indicadas. Asimismo, esperamos identificar el IPA como factor predictor de desarrollo de MC, tal y como otros estudios han concluido.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se han registrado los nuevos diagnósticos de CP en el HUC desde el 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2016, cumpliendo con un seguimiento máximo hasta enero de 2019.

3.2 Población de estudio

La población de estudio incluye a todo el área norte de la isla de Tenerife y la isla de La Palma. Los pacientes candidatos fueron identificados a través del Comité de Tumores torácicos (aproximadamente 1049 pacientes en el mencionado periodo).

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico primario de CP entre enero de 2015 y diciembre de 2016.
- Pacientes cuyo diagnóstico y seguimiento se ha llevado a cabo en el HUC
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes no diagnosticados de primario de pulmón, o con recidiva de uno primario.
- Pacientes que no hubieran sido evaluados en los servicios de oncología médica, neumología y radioterapia del HUC.

3.4 Variables de estudio

1. **Variables demográficas:** en estas se incluyeron la edad, el sexo y la raza.
2. **Variables clínicas:** consumo de tabaco, IPA, diabetes, HTA, dislipemia, EPOC, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal

3. **Variables en relación al tumor primario:** La fecha de diagnóstico y técnica con la que se llevó a cabo: biopsia, citología o no tenían estudio. Síntoma inicial por el que acudieron a consulta (nerológico, respiratorio, constitucional, incidental u otro), el tipo histológico (determinado en base a los Criterios de clasificación tumoral pulmonar de la salud mundial. Organización 2015 (OMS)). Por otro lado el estadio, la presencia de metástasis, al diagnóstico o durante el seguimiento (sistémicas: hepáticas, óseas u otras, y/o cerebrales) y en qué fechas. Las etapas TNM de los pacientes fueron determinado de acuerdo con el nuevo sistema de estadificación de la Asociación Internacional para el Estudio del CP (IASLC). (Ver anexo*)
4. **Biomarcadores tumorales:** porcentaje de ki67, mutaciones de EGFR, p63 y reordenamiento de ALK.
5. **Pruebas de extensión** que se les solicitaron (Resonancia Magnética (RMN), Radiografía (Rx), Tomografía computarizada (TC), Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Gammagrafía).
6. **Variables relacionadas con el tratamiento:** tanto en el tumor primario (quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, paliativo) como en las metástasis (cirugía, radiocirugía, combinado o paliativos).

3.5 Recogida de datos

Se recogieron los datos de las historias clínicas de los pacientes del HUC diagnosticados de carcinoma primario de pulmón en el periodo comprendido entre 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2016. Inicialmente los pacientes se obtuvieron del comité de tumores torácicos (1049 pacientes), y se revisaron todos ellos los que presentaron un diagnóstico primario de CP (339 pacientes) en las fechas especificadas. El registro de las variables del estudio se realizó en un cuaderno de recogida de datos basado en el software Excel 2010 (Microsoft ©).

3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico ha consistido en la determinación de la proporción de pacientes con CP que desarrollan MC a lo largo de un seguimiento mínimo de 3 años. Para analizar las

diferencias entre los pacientes con y sin MC se han empleado test estadísticos no paramétricos. Más específicamente, se ha empleado el test exacto de Fisher o el Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas, mientras que se ha utilizado la U de Mann-Whitney para la comparación de las variables continuas. Tanto para la identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de MC, como para el análisis de los factores asociados a la supervivencia global se ha realizado un análisis de regresión de COX uni- y multivariante. Las variables incluidas en el análisis multivariante presentaban una significación de $p < 0.1$ en el univariante. Asimismo, se ha empleado la prueba de Log-Rank para completar el análisis de supervivencia en relación con algunas variables de interés. La realización del análisis estadístico se realizó empleando el software SPSS v.20 (IBM©, Chicago), estableciéndose un nivel de significación estadística para valores de p por debajo de 0.05.

4. RESULTADOS

4.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio

De los 339 pacientes incluidos en el estudio, 99 eran mujeres y 240 hombres. La edad media de los pacientes fue de 66.14 años (SD=10.89). El 87.3% de los pacientes habían estado expuestos o estaban expuestos al consumo de tabaco en el momento del diagnóstico. Las principales enfermedades que presentaban los pacientes eran HTA (47.2%), Dislipemia (36.3%), EPOC (26.3%), Diabetes Mellitus Tipo 2 (25.1%) y otras menos frecuentes (Insuficiencia Cardíaca, Insuficiencia Renal).

Otra variable analizada en el estudio fue conocer si el diagnóstico fue de forma incidental o bien por manifestación de clínica en el paciente. En un 32.2% de los pacientes el diagnóstico de neoplasia pulmonar fue un hallazgo incidental, mientras que en un 30.4% produjo sintomatología respiratoria como primer síntoma. Un 8.3% de los pacientes presentaban síndrome constitucional. Por otro lado, un 7.7% de los pacientes manifestaron como primer síntoma, clínica neurológica, de los cuales la mayoría presentaban metástasis cerebral (un 2.2% sin metástasis cerebral vs 30.8% con metástasis cerebral).

Respecto a la histología del CP, se encontró que el Adenocarcinoma era el subtipo histológico más frecuente, en un 54.3% (184) de los pacientes. El Carcinoma Epidermoide es el segundo subtipo en frecuencia, en un 26.3% (89 pacientes); seguido del Carcinoma Microcítico en un 9.4% (32) de los pacientes. Aparte, se encontraron otros subtipos pero con mucha menor frecuencia (Tumor Carcinoide (0.02%), CPCNP (0.05%), Hamartoma (0.008%), etc.). La confirmación del tumor se realizó en el 79.1% con la biopsia vs un 20.9% con citología. .

Se analizaron los principales biomarcadores tumorales, encontrando positividad para el EGFR en un 10.6% de los pacientes a los que se les realizó (227 pacientes). Un 3.5% de 201 pacientes presentaban reordenamientos en ALK, p63 se encontraba mutada en un 39.1% (en 9 de 23 pacientes).

La mayoría de los pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados: un 49.7% (142 pacientes) en Estadio IV frente a un 18.9% (54 pacientes) en Estadio I. Las principales

regiones de afectación metastásica en los pacientes fueron el SNC, hepáticas y óseas. (Tabla 2)

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables analizadas.

VARIABLES	MEDIA (SD) / N (%)
Edad	66.14 (SD=10.89)
Sexo (mujeres : hombres)	99 : 240
Hábito tabáquico	
Fumador activo	150 (44.2%)
Exfumador	146 (43.1%)
IPA	51.75 (SD=27.21)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	160 (47.2%)
Diabetes Mellitus	85 (25.1%)
Insuficiencia cardiaca	68 (20.1%)
Insuficiencia renal	20 (5.9%)
Dislipemia	123 (36.3%)
EPOC	89 (26.3%)
Síntoma inicial	
Hallazgo incidental	109 (32.2%)
Respiratorio	103 (30.4%)
Síndrome constitucional	28 (8.3%)
Neurológico	26 (7.7%)
Respiratorio + Sd. Constitucional	39 (11.5%)
Otros	34 (10.0%)
Histología	
Adenocarcinoma	184 (54.3%)
CPCP	32 (9.4%)
Carcinoma epidermoide	89 (26.3%)
Confirmación del tumor	
Biopsia	268 (79.1%)
Citología	71 (20.9%)
Biomarcadores Tumorales	
Positividad EGFR (n=227)	24 (10.6%)
Positividad ALK (n=201)	7 (3.5%)
Positividad p63 (n=23)	9 (39.1%)
Estudio de extensión incluyendo el cerebro	149 (44.0%)
Estadio tumoral al diagnóstico	
Estadio I	54 (18.9%)
Estadio II	28 (9.8%)
Estadio III	62 (21.7%)
Estadio IV	142 (49.7%)
Tratamiento	
Cirugía	67 (19.8%)
Quimioterapia	95 (28.0%)
Radioterapia	18 (5.3%)

Quimioterapia + Radioterapia	40 (11.8%)
Cirugía + RT/QT	39 (11.5%)
Paliativo	76 (22.4%)
Metástasis cerebrales	65 (19.2%)
Metástasis viscerales / óseas (excluyendo cerebrales)	175 (51.6%)
Supervivencia global (mediana)	249 días IC al 95% [198.31 – 299.68]

4.2 Determinación de la incidencia de MC y características de las mismas.

La incidencia de MC fue de 16.25 casos/año desde el diagnóstico (frecuencia=19.2%). El riesgo de presentar dichas metástasis es más alto durante el primer año tras el diagnóstico (83.07% de los casos con MC). Las MC fueron más frecuentes en mujeres que en hombres (relación 42:23). Sin embargo esta diferencia no mostró significación estadística ($p=0.360$). La localización supratentorial es la localización más frecuente de afectación metastásica en un 76.9% de los pacientes. Sin embargo, de ese 76.9%, en un 41.5% de los pacientes, la afectación era tanto supra como infratentorial. El 43.1% de los pacientes presentaban >3 MC. El diámetro medio de dichas metástasis fue de 27.97 mm (SD=16.5) y el 20,0% presentaban necrosis. Con respecto a la captación de contraste, el 78.6% de las MC presentaban una captación de contraste de forma heterogénea mientras que un 21.4% captaban de forma homogénea. (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis descriptivo de las MC.

Diámetro máximo (mm)	27.97 (SD=16.5)
Nº de lesiones	
1	17 (26.2%)
2-3	12 (18.5%)
>3	28 (43.1%)
Necrosis	13 (20.0%)
Localización	
Supratentorial	23 (35.4%)
Infratentorial	6 (9.2%)
Ambas	27 (41.5%)
Captación de contraste	
Homogénea	12 (21.4%)
Heterogénea	44 (78.6%)

La Radioterapia Holocraneal y la Radiocirugía fueron las dos modalidades de tratamiento más empleadas para el abordaje de dichas metástasis. Sin embargo, ninguna de las MC que presentaron los pacientes se trataron con cirugía.

4.3 Comparación entre los pacientes con MC y sin MC.

A 149 pacientes (44%) se les solicitó estudio de extensión (TAC ó RMN Craneal) en el momento del diagnóstico del primario, de los cuales 23 pacientes (un 35.4%) presentaban MC ($p < 0.05$).

Las MC aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes más jóvenes (64.0 vs 66.6 años; $p = 0.041$), coincidiendo con una menor prevalencia de factores cardiovasculares (Figura 1).

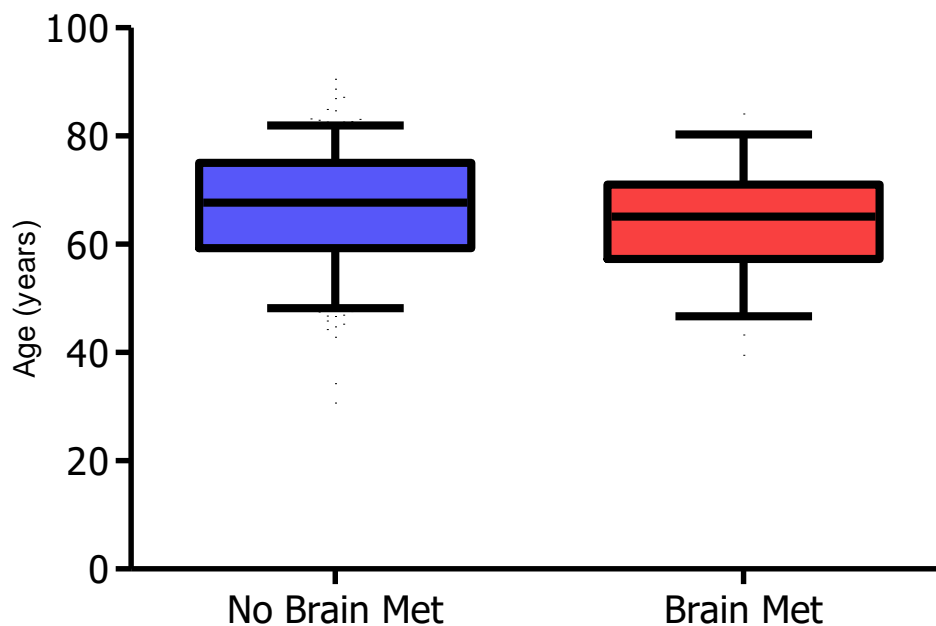


Figura 1. Prevalencia de MC en función de la edad.

La mediana de supervivencia de todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 249 días, con un IC al 95% (198.31 – 299.68). Sin embargo, existe una clara diferencia entre los pacientes con metástasis cerebral y los pacientes sin metástasis cerebral. La mediana de supervivencia global de los pacientes con metástasis era significativamente inferior a la de los pacientes sin afectación cerebral (167.0 vs. 273.0 días; $p = 0.0002$) (Figura2).

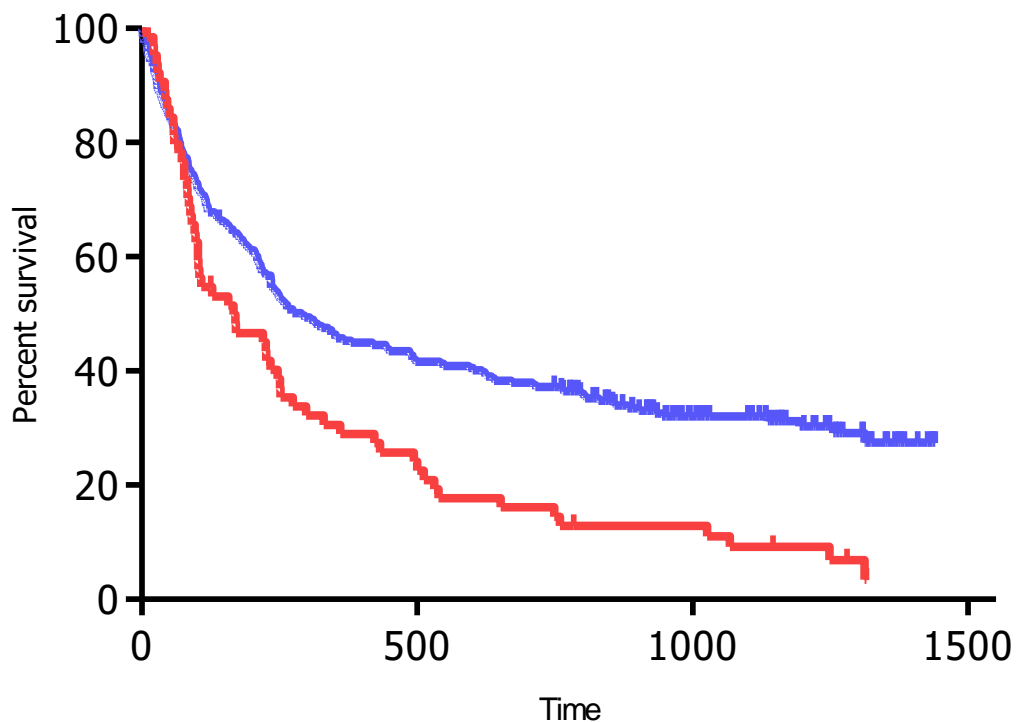


Figura 2. Análisis comparativo de la supervivencia en los pacientes con y sin MC (p=0.0002).

La quimioterapia fue el tratamiento más utilizado tanto en pacientes con MC como sin metástasis, en un 28% de los pacientes, mientras que un 22% (76 pacientes) recibieron tratamiento paliativo. Respecto a la quimioterapia, los esquemas de tratamiento más empleados son Cisplatino+Alimta y Cisplatino+Gemcitabina.

La cirugía se empleó fundamentalmente en los pacientes sin MC en un 21.5% (58 pacientes) mientras que solo 9 pacientes (13.8%) con MC recibieron cirugía del primario (p=0.530).

4.4 Análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de MC.

El análisis de regresión de COX univariado mostró que el subtipo histológico que con mayor frecuencia se asocia con metástasis cerebral es el CPCP (HR=2.26; p=0.011), seguido del adenocarcinoma (HR=1.13; p=0.624) y por último el carcinoma epidermoide (HR=0.54; p=0.067)(Figura 3). Por otro lado, no se identificaron asociaciones entre factores moleculares (expresión de EGFR, ALK y p63) y el riesgo de desarrollar MC.

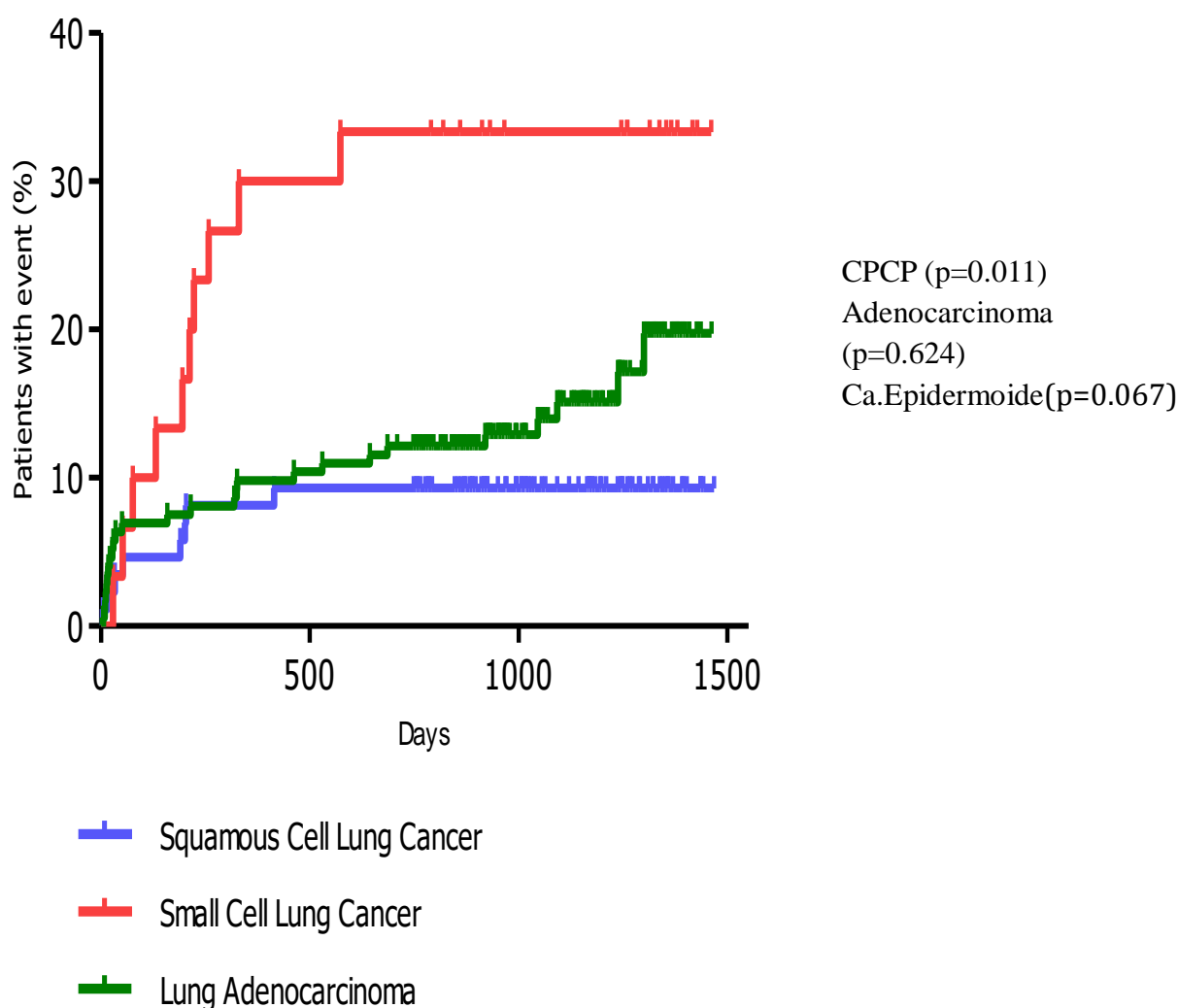


Figura 3. Análisis comparativo del desarrollo de MC en el tiempo de los subtipos histológicos del CP más frecuentes.

Se realizó un análisis multivariante con las variables consideradas significativas ($p < 0.1$) en el análisis univariante (Tabla 4). Dichas variables fueron: la edad, con un HR de 0.983 [0.964 – 1.003], $p=0.094$. La histología, el CPCP con un HR de 2.267 [1.210 – 4.245]; $p=0.011$ y el carcinoma epidermoide 0.546 [0.286 – 1.044]; $p=0.067$. El estadio tumoral, el estadio I,III y IV resultaron ser significativos; destacando el estadio IV con un HR de 5.608 [3.145 – 10.000]; $p=0.000$. Una vez analizadas todas las variables conjuntas en el análisis multivariante se pudo concluir que el estadio IV en el momento del diagnóstico (excluyendo aquellos pacientes con MC en dicho momento) es una variable significativa e independiente en el desarrollo de MC. (Tabla 5).

Tabla 4. Regresión de COX para determinar las variables que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de MC. Análisis Univariante.

VARIABLES	HAZARD RATIO, HR (IC AL 95%)	P-VALOR
Edad	.983 [.964 – 1.003]	.094
Sexo		
Mujer	1.264 [.754 – 2.118]	.374
Hombre	.0791 [.472 – 1.326]	
Hábito tabáquico		
Fumador activo	1.362 [.601 – 3.086]	.459
Exfumador	1.119 [.486 – 2.578]	.792
IPA	1.003 [.994 – 1.013]	.514
Histología		.017
Adenocarcinoma	1.131 [.692 – 1.848]	.624
CPCP	2.267 [1.210 – 4.245]	.011
Carcinoma epidermoide	.546 [.286 – 1.044]	.067
Positividad EGFR (n=227)	1.338 [.566 – 3.161]	.507
Positividad ALK (n=201)	1.576 [.379 – 6.549]	.531
Positividad p63	.535 [.056 – 5.142]	.588
Estadio tumoral al diagnóstico		.001
Estadio I	.037 [.002 – .595]	.020
Estadio II	.316 [.077 – 1.293]	.109
Estadio III	.410 [.177 – .950]	.038
Estadio IV	5.608 [3.145 – 10.000]	.000
Tratamiento		.506
Cirugía	.623 [.308 – 1.260]	.188
Quimioterapia	.979 [.569 – 1.686]	.940
Radioterapia	1.199 [.436 – 3.297]	.725
Quimioterapia + Radioterapia	1.592 [.832 – 3.045]	.160
Cirugía + RT/QT	.731 [.315 – 1.693]	.464
Paliativo	1.308 [.752 – 2.275]	.342

Tabla 5. Regresión de COX para determinar las variables que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de MC. Análisis Multivariante.

VARIABLES	HAZARD RATIO (IC AL 95%)	P-VALOR
Edad	.985 [.964 – 1.007]	.187
Carcinoma microcítico	1.575 [.818 – 3.032]	.174

Carcinoma epidermoide	.762 [.388 – 1.498]	.431
Estadio I	.000 [.000 – 6.89]	.959
Estadio III	.926 [.325 – 2.637]	.886
Estadio IV	3.825 [1.874 – 7.807]	.000

4.5 Análisis de supervivencia en pacientes con MC.

Según el subtipo histológico de CP, el paciente tendrá una mayor o menor supervivencia. Se encontró que el CPCP es el subtipo histológico que se asocia a una menor supervivencia en contraposición al epidermoide que presenta una mayor supervivencia. (Tabla 6).

Tabla 6. Regresión de COX para determinar el riesgo de mortalidad a partir de las características de la MC (sólo incluye a los pacientes con MC).

VARIABLES	HAZARD RATIO (IC AL 95%)	P-VALOR
Edad	.991 [.964 – 1.019]	.531
Sexo		
Mujer	.963 [.563 – 1.648]	.891
Hombre	1.038 [.607 – 1.777]	
Hábito tabáquico		
Fumador activo	1.832 [.790 – 4.247]	.158
Exfumador	1.050 [.443 – 2.491]	.911
IPA	.992 [.982 – 1.002]	.110
Histología		*
Adenocarcinoma	.665 [.332 – 1.332]	.250
CPCP	.490 [.210 – 1.143]	.490
Carcinoma epidermoide	.1.504 [.751 – 3.012]	.250
Biomarcadores Tumorales		
Positividad EGFR (n=227)	.661 [.254 – 1.717]	.395
Positividad ALK (n=201)	.905 [.214 – 3.824]	.892
Positividad p63	-	-
Tratamiento primario		.430
Cirugía	.448 [.195 – 1.028]	.058
Quimioterapia	1.207 [.690 – 2.109]	.510
Radioterapia	.720 [.224 – 2.307]	.580
Quimioterapia + Radioterapia	1.237 [.622 – 2.459]	.545
Cirugía + RT/QT	.900 [.383 – 2.113]	.809
Paliativo	1.431 [.788 – 2.595]	.239
Tratamiento metástasis		.678
Cirugía	-	-
Radioterapia	1.329 [.721 – 2.453]	.362
Radiocirugía	-	-
Combinado	1.345 [.415 – 4.359]	.621

Paliativo	-	-
Metástasis viscerales / óseas (excluyendo cerebrales)	1.039 [.617 – 1.749]	.887
Diámetro máximo (mm)	.997 [.982 – 1.012]	.649
Nº de lesiones		
2-3	1.799 [.822 – 3.934]	.142
>3	1.657 [.843 – 3.256]	.143
Necrosis	1.352 [.691 – 2.648]	.379
Captación de Contraste		
Homogénea	.826 [.324 – 2.107]	.689
Heterogénea	1.211 [.475 – 3.090]	

5. DISCUSIÓN

En este trabajo se ha realizado un estudio retrospectivo de 339 pacientes del HUC con diagnóstico inicial de CP en un periodo de 2 años, con el objetivo de determinar la incidencia de MC en el CP e identificar los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de MC.

La incidencia de MC encontrada fue de 16.25 casos/año. En un estudio publicado en 2015 por Young-Woong Won, se determinó una incidencia de 7.14 casos/año de MC analizando un total de 1218 pacientes en un periodo de 8 años(7). Otro artículo publicado en 2017 por Nakamasa Hayashi constató una incidencia de 18 casos/año estudiando un total de 1007 pacientes en un periodo de 2 años(6). Por otro lado L.Gerdanen 2014 mostró una incidencia de 40 casos/año con un seguimiento de 472 pacientes en un periodo de 1 año(8), mientras que un nuevo estudio prospectivo, publicado en 2018 por Yawen Zheng, determinó una incidencia de 22.2 casos/año recogiendo un total de 153 pacientes en un periodo de 6 años(3). Por tanto, debido a la gran variedad de medias de incidencias encontradas, y la gran implicación que tiene en la supervivencia del paciente el diagnóstico de MC, se puede afirmar que sería muy útil incluir en los estudios de extensión el cerebro en el momento del diagnóstico de un CP en estadio avanzado.

En este estudio han resultado significativos ($p < 0.05$) como factores de riesgo para el desarrollo de MC la presencia de CPCP frente al CPCNP, así como el estadio IV del tumor. No obstante, en otro estudio publicado en 2014, por Zhe Ji y colaboradores, en el que se llevó a cabo un seguimiento de un total de 346 pacientes en un periodo de 2 años, resultaron significativos ($p < 0.05$) además de los mencionados, otros factores de riesgo, como la edad (< 60 años), elevación del NSE y el sexo femenino(13). Cabe destacar que los pacientes con MC de este estudio, eran más jóvenes que aquellos que no desarrollaron MC y que existía un claro predominio femenino en el grupo de los pacientes con MC. Esto hace compatibles los resultados del presente trabajo con los publicados por Zhe Ji y colaboradores (2014), explicándose la falta de significación estadística en nuestro caso por las diferencias metodológicas entre ambos estudios.

La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de una MC por un CPCP es de 3 a 6 meses(10). El pronóstico depende fundamentalmente de la edad del paciente, la extensión de

la enfermedad extracerebral, el estado del paciente y el número de MC(14). Debido a la predilección del CP por el SNC (principalmente el CSCP), y el mal pronóstico que suponen las MC en el contexto de un tumor pulmonar, diversos estudios han demostrado que la Irradiación Craneal Profiláctica (PCI), es eficaz para reducir la incidencia de dichas metástasis en un 54%(3) y mejorar la supervivencia sobre todo en pacientes con CSCP.

5.1 Limitaciones del Estudio

Existen ciertas limitaciones en el presente estudio además de las inherentes al hecho de tratarse de un trabajo retrospectivo. En primer lugar, la evolución de los pacientes se llevó a cabo en un corto periodo de 2 años, y un tamaño muestral mayor tendría mayor potencia estadística.

En segundo lugar, no en todos los pacientes se hizo un estudio periódico del cerebro, y por lo tanto pueden estar subestimados el tiempo y la incidencia de MC.

En tercer lugar, el estudio de patrones moleculares del cáncer de pulmón fue muy heterogéneo, y en aquellos pacientes a los que se les solicitó, no todos tenían analizados y recogidos los mismos patrones.

6. CONCLUSIÓN

Los pacientes con CP desarrollan MC en aproximadamente un 20% de los casos. La presencia de MC implica un peor pronóstico en el CP. Los pacientes con carcinoma microcítico y aquellos que presentan un estadio IV en el momento del diagnóstico presentan un mayor riesgo de desarrollo de MC. Considerando el alto riesgo de desarrollo de MC en CP y el mal pronóstico al que se asocian, parece necesario explorar la efectividad que podría tener la aplicación de estrategias de estadificación que incluyan el cerebro de forma sistemática.

7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

- El empleo de las herramientas informáticas necesarias para realizar el trabajo: Excel, Mendeley, SAP, SPSS.
- Búsqueda, selección e interpretación adecuada de la información en fuentes bibliográficas como Pubmed, Revistas Científicas, Guías Clínicas, etc.
- Ayudar a compenetrarnos y favorecer nuestra zona de desarrollo próximo.
- La importancia de la investigación médica de cara a ampliar y actualizar el conocimiento científico de los profesionales sanitarios, con las mejores evidencias científicas posibles que se ajusten a las necesidades clínicas de los pacientes y ofrecerles la mejor calidad asistencial.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Deng J, Ren Z, Wen J, Wang B, Hou X, Xue Z, et al. Construction of a nomogram predicting the overall survival of patients with distantly metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res.* 2018;10:6143–56.
2. Zhang F, Zheng W, Ying L, Wu J, Wu S, Ma S, et al. A Nomogram to Predict Brain Metastases of Resected Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9):3033–9.
3. Zheng Y, Wang L, Zhao W, Dou Y, Lv W, Yang H, et al. Risk factors for brain metastasis in patients with small cell lung cancer without prophylactic cranial irradiation. *StrahlentherOnkol.* 2018 Dec;194(12):1152–62.
4. Matilla González JM. No Title. *EditorialRespira.* 2016;1(Cáncer de pulmón):138.
5. Shenker RF, McTyre ER, Ruiz J, Weaver KE, Cramer C, Alphonse-Sullivan NK, et al. The Effects of smoking status and smoking history on patients with brain metastases from lung cancer. *Cancer Med.* 2017 May;6(5):944–52.
6. Hayashi N, Mitsuya K, Nakasu Y, Naito T, Ohka F, Takahashi T. Negative impact of leukoaraiosis on the incidence of brain metastases in patients with lung cancer. *J Neurooncol.* 2017 Nov;135(2):299–306.
7. Won Y-W, Joo J, Yun T, Lee G-K, Han J-Y, Kim HT, et al. A nomogram to predict brain metastasis as the first relapse in curatively resected non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015 May;88(2):201–7.
8. Gerdan L, Segedin B, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, Schild SE, et al. Brain metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC): prognostic importance of the number of involved extracranial organs. *StrahlentherOnkol.* 2014 Jan;190(1):64–7.
9. Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, et al. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data. *Cancer.* 2016;122(12):1921–7.
10. Zhu H, Bi Y, Han A, Luo J, Li M, Shi F, et al. Risk factors for brain metastases in completely resected small cell lung cancer: a retrospective study to identify patients most likely to benefit from prophylactic cranial irradiation. *Radiat Oncol.* 2014 Sep 20;9:216.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019 Jan 30;
12. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical

- guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):3–17.
13. Ji Z, Bi N, Wang J, Hui Z, Xiao Z, Feng Q, et al. Risk factors for brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer with definitive chest radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jun 1;89(2):330–7.
 14. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1143–57.

9. ANEXO

Tabla 6. Estadío del cáncer de pulmón.

Estadio	T1			T2		T3	T4
	a	b	c	a	b	IIB	IIIA
N0	IA ₁	IA ₂	IA ₃	IB	IIA		
N1	IIB					IIIA	
N2	IIIA					IIIB	
N3	IIIB					IIIC	
M1 a/b	IVA						
M1 c	IVB						

Tabla 7. TNM del cáncer de pulmón

T1a	≤1cm
T1b	>1 y ≤2cm
T1c	>2 y ≤ 3cm
T2	>3 y ≤ 4 cm (T2a) o > 4 y ≤ 5 cm(T2b)/afectación de bronquio principal / invasión de pleura visceral/ atelectasia o neumonitis
T3	>5 y ≤ 7 cm / pared torácica /pericardio/ Pancoast/ nervio frénico/ nódulos satélites en el mismo lóbulo
T4	>7cm/ mediastino/ diafragma/corazón/grandes vasos/ carina/ tráquea/ esófago/ vértebra/ nódulos satélites en distintos lóbulos homolaterales/ SVCS
N1	Peribronquial homolateral

N2	Mediastino/ subcarinal homolateral
N3	Mediastino/ hilar Contralateral/ escaleno supraclavicular
M1a	Derrame pleural o pericardio maligno/ nódulos pleurales tumorales/ nódulos satélites en el pulmón Contralateral
M1b	Metástasis únicas extratorácicas
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas