



CEU
*Universidad
San Pablo*



GESTIÓN POR UN *PATIENT NAVIGATOR* DEL
PACIENTE CON SOSPECHA DE CÁNCER DE PULMÓN:
IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA

Licenciada Alicia Ferreira Moreno
Servicio de Neumología HM Sanchinarro

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MEDICAS CLÍNICAS

2017

DIRECTORES DE TESIS Y AFILIACIONES

Dr. Cristóbal Belda Iniesta

Fundación de Investigación HM Hospitales

HM Hospitales

Dra. María Cruz Carreño Hernández

Servicio de Neumología

Hospital Universitario HM Sanchinarro

ÍNDICE GENERAL:

Índice general	03
Listado de abreviaturas	06
Agradecimientos	07
1. Introducción:	08
1.1 Epidemiología del CP	08
1.1.1 Incidencia	08
1.1.2 Mortalidad	10
1.1.3 Supervivencia	12
1.2 Factores pronósticos del CP	13
1.2.1 Estadio	13
1.2.2 Histología	15
1.2.3 Estado general	15
1.2.4 Edad	15
1.2.5 Tabaquismo	16
1.2.6 Género	16
1.3 Cribado del CP	17
1.3.1 Estudios sobre cribado en CP	17
1.3.2 Criterios selección de participantes en programas de cribado	19
1.3.3 Categorización de los nódulos pulmonares	20
1.3.4 Frecuencia de realización del cribado	21
1.4 Gestión del paciente con sospecha del cáncer de pulmón	22
1.4.1 Estudio del paciente con sospecha de CP	23
1.4.2 Retraso en el diagnóstico del paciente con CP	25
1.4.3 Patient Navigator	32
1.4.4 Equipos multidisciplinarios	32
1.4.5 Consulta de diagnóstico rápido	33
2. Hipótesis y objetivos	38
2.1 Hipótesis nula	38
2.2 Hipótesis alternativa	38
2.3 Objetivo principal	38

2.4	Objetivos específicos	38
2.5	Objetivos secundarios	39
3.	Material y métodos	40
3.1	Diseño	40
3.2	Criterios de inclusión	40
3.3	Criterios de exclusión	40
3.4	Análisis estadístico	40
3.5	Eventos analizados	40
3.6	Información recogida para la elaboración de la base de datos	41
4.	Resultados	47
4.1.	Características demográficas	47
4.1.1.	Población inicial	47
4.1.2.	Muestra final	49
4.2.	Análisis de variables de la muestra	50
4.2.1.	Características y resultados de la muestra según la presencia o ausencia del PN como guía del diagnóstico.	50
4.2.2.	Estadio al diagnóstico.....	55
4.2.3.	Histología	55
4.2.4.	Tabaquismo, edad y género	58
4.2.5.	Causas de inicio del estudio por sospecha de CP	59
4.2.6.	Comorbilidades al diagnóstico	63
4.3.	Análisis de supervivencia global de la muestra	63
4.3.1.	Supervivencia en pacientes gestionados por el PN	64
4.3.2.	Supervivencia por estadios	69
4.3.3.	Supervivencia por histología	73
4.3.4.	Impacto de los síntomas al diagnóstico, las comorbilidades y otros factores pronósticos sobre la supervivencia.	78
4.3.5.	Supervivencia por participación en EE.CC	81
4.4.	Tiempo desde la primera consulta hasta el primer tratamiento.	83
4.5.	Análisis multivariante	86
5.	Discusión	90

5.1. Tiempo al diagnóstico y supervivencia en pacientes gestionados por PN.	92
5.2. Supervivencia por estadio e histología	100
5.3. Supervivencia en pacientes incluidos en EE.CC:	103
5.4. Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta	104
5.5. Síntomas al diagnóstico	105
5.6. Factores pronósticos.....	106
5.7. Limitaciones del estudio	107
6. Conclusiones	110
7. Bibliografía	111
8. Índice de tablas	119
9. Índice de figuras	120

LISTADO DE ABREVIATURAS

CP	Cáncer de pulmón
CNMP	Carcinoma no microcítico de pulmón
CMP	Carcinoma microcítico de pulmón
CE	Carcinoma epidermoide
ADC	Adenocarcinoma
CCG	Carcinoma de células grandes
TCBD	Tomografía computarizada de baja dosis
MAP	Médico de atención primaria
CDR	Consultas de diagnóstico rápido
PN	Patient Navigator
EM	Equipos multidisciplinares
PS	Performance status
AIT	Accidente isquémico transitorio
ACV	Accidente cerebro-vascular
NYHA	New York Health Association
SG	Supervivencia global
EE.CC	Ensayos clínicos
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada

AGRADECIMENTOS

En primer lugar, agradecerle a Cristóbal el darme esta oportunidad, brindarme esta experiencia y guiarme en el camino. Ha sido un proceso enriquecedor y que, como tú decías al inicio de esta andadura, no ha hecho más que despertar el deseo de seguir aprendiendo y hacer más.

Maricruz, gracias por confiar en mí y conseguir que nuestro proyecto saliese adelante. Trabajar cada día para conseguir un mejor Servicio de Neumología es un placer y un lujo a la vez.

A mi madre, por apoyarme y ayudarme en todo momento. Por animarme siempre a seguir a pesar de los obstáculos, sin perder la sonrisa. Y a Carlos por hacerlo a su lado.

A mi padre, por inculcarme el deseo de ser algo más y de darme la educación para conseguirlo. Gracias también por tu ayuda editorial.

A mi marido Carlos y a mis hijos Lucas y Mateo, por soportar mis ausencias y por aguantarme estos meses sin queja. Por darme la energía necesaria para no flaquear. Sois lo más bonito de mi vida.

Gracias a mi hermano Jaime, simplemente por estar siempre ahí.

No puedo dejar de agradecer a Pilar de Lucas y Luis Puente, adjuntos del Servicio de Neumología del Gregorio Marañón, que me vieron crecer como Neumóloga y fueron mis primeros modelos a seguir.

A Andrea, Leire, Lara, Javi, María y demás amigos que estáis siempre a mi lado y me habéis acompañado en este proceso y otros tantos.

Y por último, gracias a Pablo Cardinal, por su inestimable ayuda en estas últimas semanas.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

La epidemiología del cáncer de pulmón (CP) ha cambiado significativamente en los últimos años, siendo una enfermedad rara al inicio del siglo XX, pero con un aumento progresivo sobre todo desde los años 80 [1]. A día de hoy, se ha convertido en el cáncer más frecuente en términos de incidencia y mortalidad a nivel mundial [2-5], considerada una pandemia con importantes repercusiones socio-económicas.

Incidencia

En el año 2012 hubo 1,8 millones de nuevos casos de CP a nivel mundial, lo cual supone un 12,9% del total de casos de cáncer, con lo que ha llegado a ser el cáncer más frecuente a nivel mundial [2, 4, 5]. Es el cáncer más diagnosticado en varones a nivel global, con 1,2 millones de casos, y el segundo en los países desarrollados, donde se sitúa por detrás del cáncer de próstata [4]. En mujeres, cuando hacemos un análisis no segmentado por países, la incidencia es menor pues también lo es la exposición al principal factor de riesgo: el tabaco.

Desde la década de los 80 se ha observado un descenso en la incidencia del CP en hombres mientras que en mujeres ese efecto se ha observado a partir de mitad de la década del 2000-2010 [1, 6]. Evidentemente, estos resultados son consecuencia de la reducción en la prevalencia del tabaquismo que comenzó décadas antes. Las diferencias actuales que encontramos en la incidencia entre hombres y mujeres reflejan las diferencias históricas del consumo de tabaco, ya que las mujeres empezaron a fumar más tarde que los hombres y la deshabituación ha tenido un impacto más tardío. A pesar de este descenso las cifras siguen siendo devastadoras.

En EE.UU, se esperan un total de 224.390 diagnósticos de CP en 2016, (117.920 hombres y 106.470 mujeres), siendo el segundo cáncer más frecuente en hombres (14%), por detrás del cáncer de próstata y en mujeres (13%), por detrás de la mama [6].

En Europa, la incidencia varía según los países. Esto, entre otros motivos, se puede achacar a la variabilidad en el registro de tumores de los distintos países, a los patrones de consumo de tabaco en cada uno de ellos y al acceso heterogéneo a la sanidad [3-5]. En 2012 se estimaron 410.000 casos nuevos de CP, siendo, al igual que en EE.UU., el segundo tumor más frecuente tanto en hombres como en mujeres, precedido también del cáncer de próstata y mama respectivamente. En los países de centro Europa y Europa del Este la incidencia del CP en hombres llega a superar a la de próstata [4]. De esta manera, la incidencia más alta en varones se encuentra en Hungría (109 casos x 100000 varones) o en la antigua república de Macedonia (102 casos x 100000); entre las mujeres, las tasas de incidencia más elevadas se encuentran en Dinamarca (54.9 casos x 100000 mujeres) y Reino Unido (38.7 casos por 100000). Las tasas más bajas para hombres fueron las de Finlandia y Suecia (45 y 29 casos por 100000, respectivamente) y Ucrania (9 casos por 100000) para las mujeres [7].

En España, en 2012 se diagnosticaron 21.780 casos nuevos de CP en hombres y 4.935 en mujeres. Es el segundo tumor más frecuente en hombres, por detrás de la próstata y el cuarto en mujeres, por detrás de mama, colon y útero. De forma global, es el tercer tumor más frecuente, precedido de colon y próstata, siendo responsable del 12.4% de casos de cáncer [8]. Estos datos son superponibles a otros países de nuestro entorno.

La clasificación histológica del CP los divide en tumores de células no pequeñas o no microcíticas (CNMP), que suponen el 80-85% de los casos, y en tumores de células pequeñas o microcíticas (CMP). La incidencia de estos últimos previamente suponía hasta el 20% de los tumores del pulmón, pero está disminuyendo con los años posiblemente como reflejo del descenso del hábito tabáquico [9, 10]. En la actualidad, los CMP son causa del 13% de los CP en hombres y del 15% en mujeres [5]. Dentro de los CNMP se incluyen 3 subtipos fundamentales: el carcinoma epidermoide (CE), el adenocarcinoma (ADC) y el carcinoma de células grandes (CCG).

En Europa, en hombres, el tumor más frecuente es el CE (28% de los casos frente a 17% en mujeres), con tasas de incidencia en descenso a lo largo de los últimos años. Lo

contrario ocurre con el ADC, tumor más frecuente en mujeres (23% de los casos, frente a 18% en hombres)[5], con una relación causal con el tabaco menos intensa y cuya incidencia ha ido aumentando en ambos sexos en muchos países desarrollados, siendo en la actualidad el subtipo histológico más frecuente en EE.UU, donde ha desplazado al CE (20% de CE frente a 38.5% ADC)[11, 12]. El CCG es el menos frecuente en ambos sexos, y su incidencia está en descenso probablemente a consecuencia de una mejor clasificación de los tumores gracias a la incorporación de los marcadores inmunohistoquímicos.

Mortalidad

El CP es la causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial, calculándose que es el responsable de casi 1 de cada 5 muertes por cáncer (1.59 millones de muertes por cáncer, 19.5% del total)[2]. En este sentido, es la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres (23,6% del total de fallecimientos por tumores malignos) y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama (13,8% del total de muertes por cáncer), al que precede en numerosos países desarrollados [4]. En contraste con lo que sucede entre los hombres, en los que disminuye la mortalidad por CP en la mayoría de los países occidentales (a la vez que disminuye el número de fumadores), en muchos países europeos y Norteamérica, la mortalidad por CP femenino ya supera a la del cáncer de mama (USA, UK, Canadá, Dinamarca)[13]. Esto provoca que se estime que, si no se intensifican las medidas preventivas actuales, en especial aquellas dirigidas a las mujeres, globalmente se alcanzarán los 2.300.000 fallecimientos al año por CP en el año 2030 [14].

La elevada mortalidad del CP es debida a que la mayoría de pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado, donde la resistencia a los tratamientos actuales es la norma y, por tanto, la supervivencia es baja. Esto provoca una altísima letalidad que se refleja en un índice de mortalidad- incidencia de 0,87 [1]. El impacto de esta letalidad ha tenido consecuencias globales sobre la mortalidad global por cáncer. Así, la mortalidad por cáncer de pulmón en los últimos 20 años del siglo pasado fue responsable de la mayor parte del incremento de la tasa global de mortalidad por

cáncer. De forma opuesta, en las últimas décadas, el paulatino descenso del tabaquismo, sumado a los avances en prevención de cáncer y su tratamiento, han resultado en un descenso del 23% en la mortalidad global por cáncer, desde un pico de 215.1 por 100000 habitantes en 1991 a 166.4 en 2012. Este descenso, mayor para hombres (28% desde 1990) que para mujeres (19% desde 1991) se traduce principalmente en que el efecto de la “muerte por CP” está atenuándose sobre las estadísticas de muertes por cáncer, lo que ha supuesto que se evitaran aproximadamente 1.711.300 muertes por cáncer [6].

En EE.UU el CP es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres, siendo responsable del 27% y 26% de las muertes por cáncer respectivamente [6]. En 2016 se han estimado 158.080 muertes por CP. A pesar de estos datos, y como se ha expuesto previamente, la mortalidad por CP ha disminuido en las últimas décadas (38% en hombres entre 1990-2012 y 13% en mujeres entre 2002-2012[6].

De igual manera, el CP es la principal causa de muerte por cáncer en Europa, donde se estimaron 345.000 muertes en 2012 [4]. Es la primera causa de muerte por cáncer en hombres, y la segunda en mujeres, tras el cáncer de mama. En paralelo a lo que ocurre con la incidencia, las cifras más elevadas de mortalidad se encuentran en Hungría para los hombres y Dinamarca para las mujeres [1].

En España, el número de muertes causadas por el tabaco comenzó a disminuir a partir del 2001. Sin embargo, sigue aumentando en las mujeres, reflejo del aumento de número de fumadoras. En 2012 en nuestro país fallecieron unas 21.118 personas a causa del CP (20.6% del total de muertes por cáncer), de las que unas 17.430 fueron hombres (el 27% de todas las muertes por cáncer), y unas 3.688 mujeres (el 9% de las muertes por cáncer). Así pues, el CP es la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, y la tercera en el femenino [8].

La mortalidad en España, comparada con el resto del mundo, se puede considerar alta para el sexo masculino, solo superada por los países de Europa del Este. Como sucede con la incidencia, su tendencia es a estabilizarse desde mediados de los años 90. En el

sexo femenino la mortalidad es de las más bajas, aunque al igual que sucede con la incidencia, aumenta rápidamente desde los años 90. En el conjunto de Europa, las tasas de mortalidad por CP femenino aumentaron un 16% en los años 1990-2000 (de 9,6 a 11,2), mientras que en España, en ese mismo periodo aumentaron un 30,5% (de 3,8 a 4,7), y se prevé que continúen aumentando a un ritmo similar [15]. Esto se puede explicar, entre otros motivos, por la tardía incorporación de la mujer española a la epidemia del tabaco, así como por su lenta adopción de las medidas de deshabituación. En consecuencia, si analizamos la mortalidad por edades, entre las mujeres españolas de 50 a 74 años, la tasa de mortalidad por CP entre 2006 y 2010 fue de 25/100.000 (y continua en ascenso) mientras que para las mujeres más jóvenes (entre 30-49 años) la tasa descendía hasta 5.2/100.000, reflejando un mayor control del tabaquismo en estas últimas [13].

Supervivencia

En las últimas 3 décadas, la supervivencia a 5 años por cáncer ha aumentado. Sin embargo, este efecto es mucho menos marcado en el CP, donde la supervivencia a 5 años oscila entre el 10% y el 20% [3, 6, 15]. Tal y como hemos comentado anteriormente, esta baja supervivencia se debe fundamentalmente al diagnóstico en estadios avanzados, donde la supervivencia a los 5 años cae hasta el 4% [6]. Los resultados prometedores de los estudios de cribado parece que puedan hacer cambiar esto [16], ya que los datos a nivel mundial de supervivencia del CP confirman que sigue siendo letal en la mayor parte de países.

De forma general, la supervivencia en España es similar a la media europea, aun cuando al realizar comparaciones con datos específicos de países europeos observamos diferencias muy marcadas. Así pues, y según los últimos datos publicados por el estudio EURO CARE-5, la supervivencia del CP es muy baja en toda Europa, con una tasa de supervivencia al año y a los 5 años del diagnóstico del 39% y 13% respectivamente. En Europa, los peores datos de supervivencia los encontramos en

Irlanda/Reino Unido y los mejores en Centro-Europa. En EE.UU la supervivencia a los 5 años es del 18%, también próxima a la media Europea [6, 15].

1.2 FACTORES PRONÓSTICOS

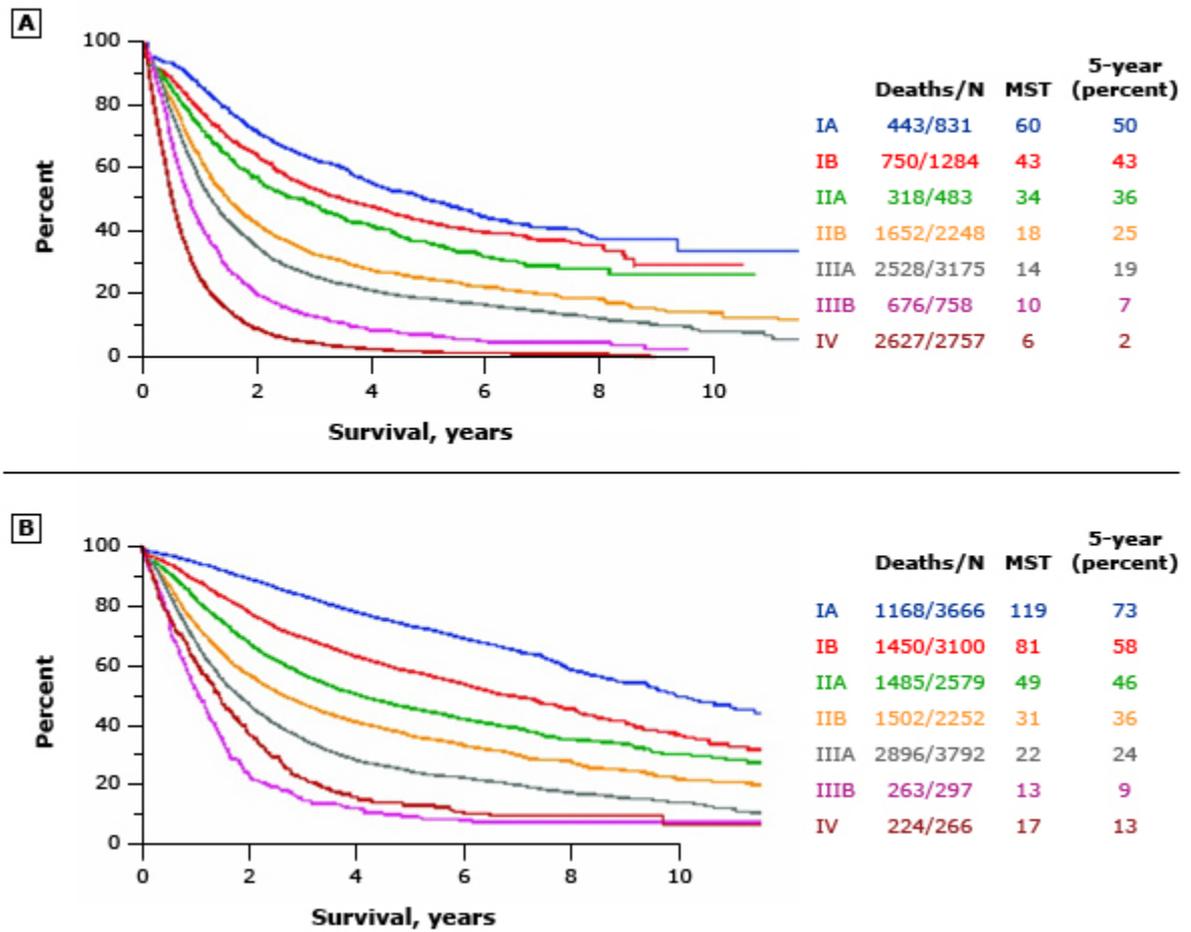
Estadio

El estadio al diagnóstico es el principal factor pronóstico del CP [17, 18]. El estadio del CNMP se establece mediante la clasificación TNM, en función del tamaño del tumor principal (T1-T4), la extensión de la afectación ganglionar mediastínica (N0-N3) y la presencia o no de metástasis a distancia (M0-M1). Para la clasificación de los CMP también se utiliza el sistema TNM aun cuando es muy habitual considerarlos en función de la posibilidad de tratarlos mediante un único campo de radioterapia. Siguiendo este último sistema se clasificarían en enfermedad limitada al tórax (hemitórax y afectación ganglionar ipsilaterales) o enfermedad extendida, y por tanto no susceptible de ser tratada con un único campo de radioterapia. Es evidente que esta última clasificación podría variar en función del desarrollo de la tecnología de la radioterapia.

Las tasas de supervivencia son una medida de la proporción de pacientes con CP vivos (con o sin enfermedad) y, generalmente, se expresa vinculada a un parámetro temporal; en el CP éstas varían fundamentalmente en función de la histología (CNMP o CMP) y del estadio. De esta manera, la mediana de supervivencia en el CMP con enfermedad limitada se sitúa entre 15-20 meses, pero se reduce a 8-13 meses en enfermedad extendida, encontrándose sólo un 5% de pacientes con vida a los 2 años tras el diagnóstico [19]. Esta diferencia es más marcada en el CNMP, en el que la mediana de supervivencia es de 119 meses o 73% a los 5 años en estadio IA patológico (frente a estadio clínico, en el que la supervivencia es de 60 meses o 50% a los 5 años), cayendo a 17 meses o 13% a los 5 años en estadio IV patológico (frente a 6 meses y 2% a los 5 años en estadio clínico)(Figura 1)[20]. Por tanto, el diagnóstico tardío del CP parece ser un elemento determinante en la supervivencia de la mayoría de pacientes con CP, ya que gran parte de ellos (67.6%) se encuentran ya en un estadio III o IV al

diagnóstico [21], en los que las tasas de supervivencia son significativamente menores. Esta cifra ha variado poco en los últimos años a pesar de los avances en el tratamiento.

Figura 1. Supervivencia del CNMP según el estadio TNM



Supervivencia global expresada como tiempo medio de supervivencia (MST), en meses y porcentaje de supervivencia a 5 años, empleando la clasificación de la 7ª edición de la TNM, según estadio clínico (A) y patológico (B) [20]

Histología

Como ya se ha mencionado, el pronóstico también varía dependiendo de la histología. En comparación con el CNMP, el CMP tiene un tiempo de duplicación más rápido, un mayor crecimiento y metastatiza de forma más temprana, lo que conlleva que sólo un tercio de los pacientes tengan enfermedad limitada al diagnóstico [19] y le confiere peor pronóstico [22]. Por otro lado, cuando miramos los datos de supervivencia en el CNMP, parece que ésta es mejor para el ADC frente al CE [23-25]. Sin embargo, esto puede deberse no solo a la histología, si no al hecho de que se trata de pacientes más jóvenes y con mayor frecuencia no fumadores.

Estado general

Otro factor que impacta de forma significativa en el pronóstico es el estado general del paciente o *performance status* (PS). Para su evaluación se emplean diversas escalas, siendo la más frecuentemente empleada en la actualidad la Escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) [26], que valora la evolución de las capacidades y autonomía del paciente en su vida diaria. Así pues, diversos estudios han demostrado un peor pronóstico en aquellos pacientes con un mayor PS (3-4) [18, 19, 24, 27, 28], llegando a caer la supervivencia global a los 3 meses desde el 99%, en pacientes con un ECOG de 0 o 1, al 74% cuando la puntuación ECOG fue de 2 puntos [22].

Edad

De igual manera, la edad al diagnóstico parece influir en la supervivencia del CP. La mayor parte de pacientes diagnosticados de CP se encuentran entre los 65-70 años, siendo menos frecuente en pacientes de menor edad [29-31]. Tanto para el CMP como para el CNMP, los pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico [18, 19, 22, 32-36]. Liu et al, en un estudio retrospectivo con 4.623 pacientes menores de 40 años diagnosticados de CNMP, objetivaron una mayor supervivencia global e incluso una mayor supervivencia en estadio IV, en comparación con pacientes mayores de 40 años. Asimismo, encontraron que tener menos de 30 años al diagnóstico era un factor independiente predictivo de mejor supervivencia. Estos estudios, adicionalmente,

ponen de manifiesto una mayor frecuencia de ADC en estos pacientes, lo que, unido a una mayor “agresividad” en cuanto al tratamiento, puede redundar en su mejor supervivencia.

Tabaquismo

El antecedente de tabaquismo también afecta al pronóstico del paciente con CP. Maeda et al, en un estudio llevado a cabo con 1904 pacientes diagnosticados de CP en estadios I y II, objetivó un mayor riesgo de muerte en pacientes fumadores, tanto por el propio CP como por cualquier otra causa [25]. Asimismo, en un análisis adicional, observó una mayor supervivencia a 5 años en no fumadores diagnosticados en estadio I, así como un mayor riesgo de recurrencia en fumadores en este mismo estadio [37]. En ambos casos, el ADC fue el subtipo histológico más frecuente en no fumadores, siendo estos más frecuentemente mujeres. Estos resultados son superponibles a los encontrados en otros estudios [23, 38, 39].

Género

Por último, el género es otro elemento a tener en cuenta en cuanto al pronóstico, de forma que las mujeres con CP sobreviven más que los hombres [18, 22, 24, 28, 36]. Esto podría estar relacionado con una mayor frecuencia de ADC en mujeres, así como una mayor tasa de no fumadoras entre ellas, sin poder descartar el efecto de la propia naturaleza femenina [40].

A la vista de estos datos, está claro que la epidemiología del CP está cambiando en cuanto a la incidencia y la histología, pero no tanto a nivel de supervivencia. En este sentido, medidas para el diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad parecen cruciales para lograr el cambio y conseguir disminuir la mortalidad por esta enfermedad.

1.3 CRIBADO DEL CÁNCER DE PULMÓN

A pesar de los avances en su tratamiento y de las políticas para el control del tabaquismo, el CP es la causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial y su supervivencia a largo plazo continúa siendo baja.

El diagnóstico tardío es el factor más determinante en la supervivencia de la mayoría de pacientes con CP, lo que hace acuciante la implementación de programas de cribado que permitan el diagnóstico en las fases más tempranas de la enfermedad, en las que la posibilidad de tratamiento efectivo es mayor. Esto ha promovido que en los últimos años se hayan llevado a cabo múltiples estudios para determinar la utilidad de la tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) para el estudio del parénquima pulmonar, como técnica de cribado del CP.

Hasta la actualidad, las tecnologías propuestas para realizar el cribado del CP (radiografía simple de tórax, citología en esputo, marcadores tumorales o cepillado bronquial) no habían demostrado un descenso en la mortalidad por CP [41]. Sin embargo, el desarrollo del TC multidetector, que permite reconstrucciones volumétricas con alta resolución y niveles aceptables de radiación [42], así como los resultados prometedores de estudios iniciales, han hecho de éste la técnica de elección para este fin.

Estudios sobre cribado en CP

El estudio ELCAP (*Early Lung Cancer Action Program Experience*) [43], iniciado en 1992, fue el primer estudio que exploró el papel que tenía el TCBD para el cribado del CP. En él se realizaron tanto TCBD como radiografía convencional a los participantes con alto riesgo de desarrollar CP. Los resultados demostraron que una elevada proporción de pacientes con CP eran diagnosticados en estadio I con el TCBD y se objetivó una tendencia hacia los tumores de menor tamaño, fundamentalmente en el TCBD de control al año. Hasta el 83% de los hallazgos patológicos pasaron desapercibidos en la radiografía simple de tórax realizada al inicio del estudio y sincrónicamente al TCBD, lo que apoya la baja rentabilidad de la radiografía convencional como método de cribado. A raíz de este estudio, que no proporcionaba datos de mortalidad, se puso en marcha

en EE.UU. el “*National Lung Screening Trial*” (NLST).

El NLST [16] se llevó a cabo entre 2002 y 2010, con cerca de 53.500 participantes, todos ellos con alto riesgo de desarrollar CP (entre 55 y 74 años, con una historia de tabaquismo activo o extabaquismo de menos de 15 años y con una exposición de al menos 30 paquetes/año). Los participantes fueron asignados de forma aleatoria a cribado anual durante 3 años, bien mediante radiografía de tórax convencional o mediante TCBD. El estudio se interrumpió tras un análisis interino al determinarse que se había alcanzado el objetivo primario del estudio de forma estadísticamente significativa, pues se superó el límite de superioridad establecido al inicio del estudio. Los resultados denotaron un descenso en la mortalidad por CP del 20% en el grupo del TCBD (IC 95%, 6.8-26.7; $p=0.004$), así como una tasa de mortalidad por cualquier causa, también menor en el grupo del TCBD, con una reducción del 6.7% (IC 95%, 1.2-13.6; $p=0.02$). Esto ha dado lugar a que en la actualidad la mayoría de guías americanas recomienden el TCBD como estudio de cribado en pacientes de alto riesgo (aquellos que cumplen los criterios del NLST, ampliando el rango de edad hasta los 80 años)[44-48]. En contrapartida, también encontraron una alta tasa de falsos positivos, que en ambos grupos superó el 90%. Esto supone un elevado porcentaje de estudios innecesarios, con el consiguiente aumento en el coste, así como el riesgo derivado de la radiación, de los procesos diagnósticos dentro del estudio del nódulo pulmonar y del estrés generado en el paciente. Adicionalmente a la alta tasa de falsos positivos, otro potencial efecto nocivo del TCBD es el sobre-diagnóstico de tumores de pulmón que quizás nunca hubieran llegado a ser sintomáticos, si bien esto no ha sido adecuadamente demostrado e incluso rechazado en una revisión de la literatura llevada a cabo por Detterbeck y Gibson [40].

La recomendación de las guías americanas en cuanto al uso del TCBD como estudio de cribado para el CP no se ha incorporado en los países europeos al no disponer de resultados concluyentes de los múltiples estudios llevados a cabo en Europa. Así, ninguno de los estudios europeos (*Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST), *Multi-centric Italian Lung Detection Trial* (MILD), *Italian Lung cancer Computed Tomography screening trial* (ITALUNG), *French randomised pilot study* (DESPICAN), *Dutch–Belgian*

randomised LDCT lung cancer screening trial (NELSON) o el *UK Lung Cancer Screening Trial (UKLS)*) han mostrado un descenso en la mortalidad del CP en el grupo de cribado frente al grupo control [49-54].

Es evidente que los estudios difieren en su metodología, pues no existe homogeneidad en los criterios de selección de pacientes, en la periodicidad con la que se realiza el TCBD, en la definición de paciente de alto riesgo o en la definición de “resultado positivo”. Existen también discrepancias en las características del grupo control: con excepción del DESPICAN, el resto de estudios europeos no hace prueba de imagen alternativa en el grupo control. Todo esto subraya la necesidad de unificar criterios de cara a futuras recomendaciones en cuanto al cribado del CP.

A pesar de no confirmar los resultados del NLST en cuanto a mortalidad, estos estudios sí han sido de utilidad para reafirmar la elevada sensibilidad del TCBD para el diagnóstico de CP. Asimismo, en la mayor parte de ellos, los casos de CP diagnosticados mediante TCBD se encuentran en estadio I, lo que parece apoyar de forma indirecta la capacidad del cribado por TCBD de impactar en la mortalidad del CP.

Criterios para la selección de participantes en programas de cribado.

A raíz de los resultados de los estudios realizados en estos últimos años, surgen una serie de preguntas respecto al cribado del CP. La selección de la población de cribado es uno de los temas que ha suscitado mayor interés, puesto que una de las mejores formas de asegurarse de que los beneficios del estudio de cribado superan los potenciales riesgos es dirigirlos a individuos con un elevado riesgo de desarrollar la enfermedad [55]. El NLST sólo estableció como criterio de inclusión la edad y la exposición tabáquica. Sin embargo, en un subanálisis posterior, demostró que había una diferencia significativa en el número de CP en el grupo de mayor riesgo dentro de los participantes. De esta manera, el 60% de los participantes de mayor riesgo supusieron el 88% de los casos de muertes por CP prevenidas, mientras que el 20% de los individuos del grupo de menor riesgo supusieron el 1% de las muertes evitadas. Dicho de otra forma, 5278 individuos del grupo de menor riesgo tuvieron que ser cribados para prevenir 1 muerte por CP, mientras que cribando solo a 161 de los participantes de mayor riesgo se evitó 1 muerte por CP. Estos resultados llaman la

atención sobre la necesidad de redefinir a las poblaciones de riesgo.

El estudio llevado a cabo en Reino Unido (*UK Lung Cancer Screening Trial*) ha sido el único hasta el momento en emplear modelos de riesgo de CP a la hora de seleccionar a sus participantes. En él se hace especial hincapié en la necesidad de identificar correctamente a los sujetos que más se beneficiaran del cribado mediante TCBD. Para la identificación de la población con mayor probabilidad de desarrollar CP empleó el modelo de riesgo desarrollado por el *Liverpool Lung Project (LLPv2)*[55], que considera como factores predisponentes para desarrollar CP no sólo la exposición tabáquica, sino también otros elementos como son los años de tabaquismo, los diagnósticos previos de patología respiratoria, la exposición laboral al asbestos, el diagnóstico previo de cáncer y en edad temprana (<60 años), así como la historia familiar de cáncer. El estudio reclutó pacientes con un riesgo de más del 5% de desarrollar CP en los siguientes 5 años, encontrando una prevalencia basal de CP del 1.7%, mayor que la objetivada en los estudios NLST o NELSON.

Categorización de los nódulos pulmonares.

Otra área de discusión suscitado por los estudios de cribado son las medidas empleadas para categorizar los nódulos pulmonares. El análisis volumétrico de las lesiones ha demostrado ser más eficiente a la hora de identificar correctamente lesiones sugestivas de malignidad, siendo más preciso y reproducible que el análisis por diámetro y permite caracterizar la naturaleza del nódulo. Esto dirigirá la estrategia a seguir tras cada hallazgo, minimizando así la necesidad de estudios invasivos o estudios de control innecesarios [56, 57].

El NLST empleó diámetros, a diferencia de la mayoría de estudios europeos, que emplearon análisis volumétrico. El estudio europeo de mayor magnitud, el estudio NELSON, fue el primero en incorporar a las mediciones el tiempo de duplicación de volumen (TDV) de los nódulos. En este sentido, analizaron las probabilidades de cáncer del nódulo basada en el diámetro, el volumen y el tiempo de duplicación del mismo. El CP era poco probable (0.6%) en nódulos de < 100 mm³ o < 5 mm de diámetro, siendo algo mayor (2.4%) para nódulos de entre 100-300 mm³ o entre 5-10 mm. Sin embargo, cuando se tenían en cuenta también el tiempo de duplicación, encontraron que

cuando el nódulo duplicaba su volumen en 400 días o menos, el riesgo de desarrollar CP aumentaba hasta casi el 10% [57].

Frecuencia de realización del cribado.

Por último, dada la heterogeneidad de los estudios en cuanto a la frecuencia de los TCBD y su duración en el tiempo, cabe la pregunta de si son igualmente efectivos los programas de cribado menos frecuentes. Hasta la fecha la única evidencia de que disponemos es la aportada por el NLST, que establece el cribado anual. Sin embargo, dado el impacto psicosocial asociado a los sucesivos controles, el efecto de la radiación acumulada y el coste, habría que confirmar la periodicidad de los estudios.

Los autores del estudio NELSON calcularon la probabilidad de desarrollar CP a dos años, encontrando un riesgo del 1.3% para todos los participantes. El riesgo descendía hasta 0.4% en aquellos que no tenían nódulos en el TCBD basal o al año, y llegaba hasta 2.5% en los que sí tenían nódulos [57]. A la vista de estos resultados se podría pensar que quizás en los sujetos sin NP detectados tras dos años en el TCBD las estrategias bianuales podrían ser seguras.

En el futuro del cribado del CP quizás podremos encontrar biomarcadores genéticos y moleculares que nos puedan ayudar en su detección precoz, a día de hoy todavía no reconocidos. No obstante, se están produciendo rápidos avances en este campo (análisis proteómico, análisis de compuestos volátiles exhalados o con marcadores de ADN metilado para el CCNP)[58, 59], que podrán ofrecer medidas diagnósticas no invasivas en el futuro y contribuir a minimizar el uso del TCBD.

En cualquier caso, las cifras de mortalidad del cáncer de pulmón hacen más apremiante la necesidad de implantar programas de cribado. Con los datos disponibles en la actualidad, no hay evidencia suficiente, si bien es cierto que los resultados de los estudios sugieren que el TCBD podría ser el estudio de elección en una población seleccionada de alto riesgo. Es más, a la vista de los estudios existentes, surge la necesidad de definir la población diana de estos programas, de homogeneizar la lectura de los estudios radiológicos e incorporar información volumétrica de cara a

estratificar el riesgo de los nódulos y dirigir los estudios posteriores, así como de definir la frecuencia de los estudios. Finalmente, y asociados a los programas de detección precoz, deben incorporarse protocolos de diagnóstico rápido, con la finalidad de confirmar la existencia del CP y determinar su estadificación a la mayor brevedad posible, datos necesarios para iniciar las medidas terapéuticas específicas. Quizás de esta manera, llegando a los pacientes en los estadios tempranos de la enfermedad, conseguiremos mejorar su supervivencia y disminuir la mortalidad de esta enfermedad tan devastadora.

1.4 GESTIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE CÁNCER DE PULMÓN

El objetivo principal ante un paciente con sospecha de CP es el llegar al diagnóstico lo más precozmente posible y con una estadificación precisa, pues el estadio va a determinar las opciones de tratamiento y, como ya se ha dicho, es el factor que más influye en el pronóstico del paciente con CP. En este sentido, el retraso hasta el diagnóstico del paciente con CP probablemente juegue un papel importante, hasta la actualidad no cuantificado.

Un estudio llevado a cabo en Polonia por Sawicki et al analizó el retraso en 300 pacientes desde el primer síntoma hasta la primera consulta médica y desde ésta hasta el inicio del tratamiento, objetivando retrasos de hasta 37 y 12 semanas respectivamente [60]. Walter et al estudiaron de forma prospectiva el tiempo hasta el diagnóstico desde el primer síntoma, que llegaba a los 3 meses en los pacientes diagnosticados de CP[61]. Pérez et al, sobre una cohorte de 198 pacientes en Cataluña estudiaron el retraso desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento encontrando una demora global de más de 30 días, con una mediana de 39 días y una media de 52 días hasta el inicio del tratamiento [62] . Tal y como veremos más adelante, estas cifras superan los tiempos recomendados, pero más allá de este hecho, retrasos de 3 meses en una patología cuya supervivencia al diagnóstico en ocasiones es de escasos meses, resultan desproporcionados por cuanto supone proporcionalmente sobre el total de la supervivencia en estadios avanzados.

Tal y como hemos indicado anteriormente, para reducir la mortalidad por CP debemos incorporar cuatro medidas potenciales: la prevención primaria, dirigida fundamentalmente a combatir la epidemia del tabaco; la prevención secundaria, encaminada a la detección precoz de los casos de CP mediante las técnicas de cribado; la gestión adecuada del paciente con sospecha de CP en el sistema sanitario; y la mejora de las opciones terapéuticas. Sin embargo, mientras que la prevención, la detección precoz y las opciones de tratamiento son campos ampliamente estudiados, los aspectos relacionados con la gestión de los pacientes no están claramente definidos. A estos efectos, se han llevado a cabo diversos estudios analizando las causas del retraso en el diagnóstico y el efecto de intervenciones como la introducción de la figura del Patient Navigator (PN), las consultas de diagnóstico rápido (CDR) o los equipos multidisciplinares (EM), con resultados no concluyentes en cuanto a su impacto en la supervivencia del CP.

Estudio del paciente con sospecha de CP

La sospecha de CP se genera habitualmente ante una imagen radiológica aparentemente patológica o por síntomas que orientan al mismo. No es infrecuente que el paciente inicie el estudio ante un hallazgo casual, bien por una prueba de imagen realizada en contexto de estudios preoperatorios, por síntomas que no guardan relación con el CP o dentro del seguimiento o estudio de diversas comorbilidades. Asimismo, pueden ser el hallazgo de los estudios de cribado mediante TCBD.

Una de las dificultades a la hora de diagnosticar precozmente el CP es la ausencia de síntomas específicos, y el hecho que muchos de estos síntomas a menudo se atribuyen a algo “normal” por la condición de fumador o en relación con las comorbilidades asociadas del paciente, lo que retrasa el acceso del paciente al sistema sanitario. Por lo general, cuando el CP produce síntomas, se encuentra ya en un estadio avanzado [63]. Los síntomas pueden ser múltiples, específicos del pulmón (tos, disnea, dolor torácico o hemoptisis), sistémicos (fiebre, astenia, pérdida de apetito o de peso), o por afectación tumoral a distancia (dolores óseos, síntomas neurológicos). El único síntoma que en diversos estudios ha demostrado ser más predictivo de CP y que a su vez es el

que produce una mayor alarma en el paciente, es la hemoptisis, sin embargo, se presenta en menos del 20% de los casos [61, 63-66].

Tras un hallazgo radiológico patológico, bien sea de forma casual, al realizar un TCBD de cribado o como resultado de los estudios pedidos a raíz de la valoración clínica de un paciente sintomático, se debe progresar en el estudio del mismo hasta llegar a un diagnóstico histológico lo más rápidamente posible. Asimismo, aunque no hay un consenso a nivel global y a pesar de la ausencia de evidencia científica en este sentido [67], existen recomendaciones de distintas sociedades que indican en qué situaciones se debe derivar a un paciente para descartar la presencia de un CP y los tiempos aceptables de demora.

La Guía NICE británica (*National Institute for Health and Clinical Excellence UK*) recomienda remitir para estudio preferente (cita con el especialista en menos de 2 semanas) ante sospecha de CP a pacientes con una radiografía de tórax con hallazgos sugestivos de CP o aquellos de más de 40 años con hemoptisis no filiada [68]. Adicionalmente, recomienda la realización de radiografía de tórax urgente (a realizar en un plazo máximo de 2 semanas) para valorar la posibilidad de CP en pacientes de más de 40 años con 2 o más de los siguientes síntomas no aclarados, o con tan sólo 1 síntoma si tiene antecedente de tabaquismo: tos, cansancio, disnea, dolor torácico, pérdida de peso o de apetito. De igual manera, recomienda considerar realizar una radiografía de tórax urgente en mayores de 40 años con alguno de los siguientes signos o síntomas: infección respiratoria recurrente o persistente, acropaquias, adenopatías supraclaviculares o cervicales persistentes, signos torácicos sugestivos de CP o trombocitosis.

Sin embargo, si tenemos en cuenta lo dicho anteriormente respecto a los síntomas, la mayoría de los cuales preceden tan solo un unos meses al diagnóstico [63], es evidente que no son útiles como método de cribado y que por tanto no deberían ser el criterio fundamental para guiar el estudio de los pacientes. Igualmente, como se comentó en la sección del cribado de CP, la radiografía de tórax convencional no es la técnica de imagen de elección para el estudio del CP, puesto que sabemos que hay lesiones que pueden pasar desapercibidas. Por último, y aunque no hay evidencia a día de hoy a

este respecto, resulta excesivo un retraso de 15 días tan sólo hasta la primera prueba de imagen de cara a llegar a un diagnóstico rápido.

Retraso en el diagnóstico del paciente con CP

Diversos autores han estudiado los diferentes aspectos del retraso diagnóstico del paciente con CP. Hansen et al [69], al estudiar las causas del retraso al diagnóstico, encontraron 3 fuentes fundamentales del mismo:

- Retraso debido al paciente: desde que identifica el síntoma hasta que consulta por primera vez (generalmente en su MAP). Causado principalmente por falta de conocimiento, porque el paciente siente miedo o culpa por el hecho de ser fumador o porque no interpreta los síntomas como significativos.
- Retraso médico: desde la primera valoración hasta el inicio del estudio específico de CP. Debido a la malinterpretación de síntomas o al retraso en la derivación al especialista.
- Retraso del sistema sanitario: que se extiende desde la primera valoración por el MAP hasta el inicio del tratamiento, y por tanto incluye el tiempo desde que se deriva al paciente al especialista, se realizan los estudios diagnósticos pertinentes y se inicia el tratamiento específico del CP.

A pesar de no existir guías de consenso generalizadas que establezcan los límites aceptables para los intervalos de tiempo existentes entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, en algunos países (UK, Canadá) se han elaborado recomendaciones a este respecto. De esta manera, el sistema nacional de salud Británico establece un límite de 14 días desde la derivación por el MAP hasta la consulta en atención especializada y 31 días desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento [70]. En esta línea, la guía NICE establece los tiempos de los intervalos tanto para la primera valoración en atención secundaria tras ser remitido por el médico de atención primaria (14 días), como el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento (31 días)[68]. Adicionalmente, recomiendan, en la medida de lo posible, que el paciente con sospecha de CP sea remitido a consultas de diagnóstico rápido (CDR), de cara a acelerar el diagnóstico y a disminuir su ansiedad en relación con el mismo.

La *British Thoracic Society*, publicó en 1998 las guías para la evaluación, diagnóstico y tratamiento del paciente con CP. En ellas, se recomienda que todo paciente con sospecha de CP sea visto por el especialista en un máximo de 1 semana, los estudios diagnósticos realizados en 2 semanas, la cirugía en 4 a 8 semanas, la quimioterapia iniciada en un máximo de 7 días hábiles tras el diagnóstico y la radioterapia en 2 días (urgente), 4 semanas (radical) o 2 semanas (paliativa) [71].

En una revisión sobre indicadores de calidad en el cuidado del CP, la corporación RAND (asociación americana para la investigación y el desarrollo) determina que el diagnóstico de CP debe ser establecido en 2 meses desde la presentación de los síntomas y el tratamiento iniciado antes de 6 semanas desde el diagnóstico [72].

Las guías canadienses establecen unos tiempos de espera más restrictivos, siendo de 2 semanas desde la derivación del paciente a la primera visita con el especialista y de 2 semanas también desde ésta al inicio del tratamiento [73].

Por último, las guías holandesas recomiendan un plazo de 21 días desde la visita al neumólogo hasta el diagnóstico, y el inicio de tratamiento antes de los 35 días desde la valoración inicial. Adicionalmente, recomiendan la discusión de casos por EM [74].

(Tabla 1).

Tabla 1. Intervalos de tiempo recomendados para el diagnóstico de CP

GUIA/ ASOCIACIÓN	TIEMPO HASTA LA 1ª VISITA POR ESPECIALISTA	TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO	TIEMPO HASTA EL PRIMER TRATAMIENTO
S. Nacional Salud Británica ^[70]	14 días		31 días
NICE ^[68]	14 días		31 días
British Thoracic Society ^[71]	7 días	14 días	4-8 semanas cirugía 7 días hábiles quimioterapia 4 semanas radioterapia radical
RAND ^[72]		2 meses (desde inicio de síntomas)	6 semanas
Guías Canadienses ^[73]	14 días		14 días desde la 1ª visita
Guías Holandesas ^[74]		21 días	35 días desde la valoración inicial

Olsson et al [75] llevaron a cabo una revisión sistemática de los estudios publicados entre 1995 y 2007 acerca del impacto de la adecuación de los tiempos el diagnóstico del CP o de las medidas adoptadas para mejorar estos tiempos sobre su supervivencia. La calidad de los estudios fue irregular, a pesar de lo cual obtuvieron las siguientes conclusiones:

- Los tiempos al diagnóstico (8-60 días) y al tratamiento (30-84 días) generalmente superaban las recomendaciones publicadas;
- Solo 3 estudios demostraron que una mejora en los intervalos se asociaba a una mayor supervivencia; 8 no encontraron relación y 4 objetivaron una mejor supervivencia en aquellos con mayores tiempos de espera;
- Medidas que mejoraron los resultados incluyeron coordinación mediante la figura del patient navigator (PN).

En la Tabla 2 se resumen algunos de los estudios llevados a cabo en los últimos años a cerca de la influencia del retraso al diagnóstico en la supervivencia del CP [76-82] . Lamentablemente, en la mayoría de los estudios existe una enorme variabilidad en el diseño de los mismos y, por tanto, las conclusiones no son siempre robustas. Por ejemplo, Annakkaya et al, estudiaron el retraso desde el primer síntoma hasta el inicio del tratamiento en una cohorte de 103 pacientes. El 74% fueron diagnosticados de CNMP, encontrándose el 40% en estadio IV al diagnóstico. El retraso al diagnóstico se debió fundamentalmente al tiempo desde el primer síntoma hasta la primera consulta médica. Observaron que aquellos pacientes con tiempos hasta el diagnóstico más cortos, sobrevivían menos; de esta manera, los pacientes con un tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de más de 60 días, sobrevivían más (11 meses vs 7 meses, $p < 0.015$). Estos resultados pueden ser reflejo de la rápida evolución de las enfermedades en las fases finales, más sintomáticas. Asimismo, es posible que los pacientes en estadios avanzados presenten más síntomas y de mayor gravedad, lo que da pie a un proceso diagnóstico más acelerado [76].

Aragoneses et al, sobre una muestra de 1082 con CNMP subsidiarios de tratamiento quirúrgico (estadios I y II), llevaron a cabo un análisis del impacto del retraso desde el diagnóstico histológico hasta el tratamiento. La mayor parte de los pacientes (86%) se encontraban en estadio I clínico previo a la cirugía. El retraso al tratamiento fue de 35 días (mediana, 1-154 días), con una mediana de supervivencia de 52 meses (45.6-58.3 meses), sin encontrar influencia entre el retraso y la supervivencia. Sí encontraron relación significativa con la supervivencia de otros factores como la edad (> 70 años) y el estadio clínico y patológico (I vs II) [77].

Bozcuk et al, en una muestra con 189 pacientes diagnosticados de CNMP, investigaron no sólo el efecto sobre la supervivencia del retraso desde la carta de derivación por el MAP hasta el tratamiento, sino también el impacto de factores adicionales como la vía de derivación (neumólogo frente a otras vías), los tratamientos recibidos, la presencia o no de alteraciones analíticas o la localización de las metástasis. Encontraron una mediana de tiempo desde la derivación hasta el tratamiento de 48 días, sin evidenciar

influencia entre el retraso y la supervivencia. Cabe destacar, que el estudio no tuvo en cuenta el periodo desde el inicio de los síntomas hasta la derivación, pudiendo infraestimarse el tiempo real de retraso hasta el diagnóstico [78].

Buccheri et al, examinaron el efecto del retraso al diagnóstico sobre la supervivencia, así como factores que podían influir en el retraso hasta la derivación al especialista y los síntomas más frecuentes de presentación del CP. Analizaron resultados de 1277 pacientes diagnosticados de CP, encontrando una mejor supervivencia en aquellos con un menor tiempo de derivación y en los que la presentación inicial había sido asintomática (hallazgos incidentales). Cuando el tiempo desde el primer síntoma hasta la derivación al especialista fue de 2 o menos meses, la supervivencia mejoraba de 43 a 31 días ($p < 0.01$). En el 12% de pacientes en los que el hallazgo de CP ocurrió de forma incidental, se objetivó una mejor supervivencia respecto a los paciente sintomáticos (66 semanas frente a 33, $p < 0.001$) [79].

El estudio de Kashiwabara et al, incluyó 143 paciente asintomáticos con CP detectado en programas de cribado masivo mediante TC de tórax anual, durante 8 años. Observaron la diferencia en supervivencia entre los pacientes diagnosticados tras la primera imagen radiológica patológica (n 81), frente a aquellos en los que se llegó al diagnóstico con 1 año de retraso (al objetivarse una lesión ya presente en el estudio previo, pero que no se había considerado inicialmente patológica) (n 62). No encontraron diferencias en la supervivencia a 5 años entre los dos grupos: 46% en el grupo diagnosticado con retraso frente a 58% a los diagnosticados sin él ($p 0.13$). Sin embargo, si evidenciaron una diferencia en la supervivencia en relación con el tamaño de la lesión no diagnosticada. De esta manera, pacientes en estadio I y II (n 20) con lesiones de más de 20 mm tuvieron peor supervivencia que aquellos en estadios I y II con lesiones de entre 10-20 mm o < 10 mm (40% vs 82% y 81%, $p 0.0047$ log Rank, $p 0.001$ Wilcoxon)[80].

Loh et al, con una muestra de 122 pacientes, la mayoría de los cuales (85%) se encontraban en estadios localmente avanzados (no subsidiarios de cirugía), estudiaron el retraso desde el inicio de los síntomas a la primera consulta hospitalaria (2 meses,

rango 25-75% 1-5) y desde la primera consulta hasta el inicio o decisión de tratamiento (1.1 meses, rango 25-75% 0.6-2.4). Al analizar el impacto sobre la supervivencia de ambos intervalos, no encontraron diferencias significativas [81].

Por último, el estudio de Myrdal et al, con 466 pacientes diagnosticados de CNMP evaluó los retrasos desde el primer síntoma al tratamiento y desde la primera visita hospitalaria al tratamiento, así como su efecto sobre la supervivencia. La mediana de retraso desde el primer síntoma fue de 4.6 meses, siendo más corto (3.4 meses) en estadio IV. Asimismo, observaron que tan solo un 9% de pacientes en estadios I y II recibieron tratamiento en los 3 primeros meses tras el inicio de los síntomas, frente a un 27% de los pacientes en estadios IIIB y 43% en estadio IV. En cuanto a la influencia de este intervalo sobre la supervivencia a 3 años, encontraron que era mayor en aquellos con mayor retraso desde los síntomas al tratamiento (11% vs 35% para retrasos de menos de 3 meses o más de 6 meses respectivamente). El retraso desde la primera visita hospitalaria hasta el inicio del tratamiento fue de 1.6 meses (mediana), resultando más largo para los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico. El inicio de tratamiento fue más precoz en estadio IIIB y IV que en estadios I y II: un 13% de pacientes en estadios I y II fueron tratados en los primeros 30 días tras la primera visita frente a un 29% en estadio IIIB y 43% en estadio IV. Para este intervalo, el impacto sobre la supervivencia también fue a favor de los intervalos más largos, teniendo una peor supervivencia los pacientes con un retraso al tratamiento de menos de 1mes frente a aquellos con retrasos de más de 3 meses (19% vs 43%). Esta asociación entre menor retraso y mal pronóstico resultó más pronunciada en pacientes con estadios más avanzados, reflejando (al igual que el estudio de Annakkaya) quizás una mayor celeridad en el proceso diagnóstico y el inicio de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada y por tanto con síntomas más severos. Un 69% de los pacientes se encontraban en estadio III y IV al diagnóstico, dato que puede haber influido en los resultados [82].

Tabla 2. Estudios sobre el impacto del retraso al diagnóstico en CP

AUTOR Y AÑO	Nº	INTERVALOS DE TIEMPO	RESULTADOS
Annakkaya, 2007 ^[76]	103	Primer síntoma a primera consulta médica	63 ± 62 días (mediana 45)
		Primera visita a diagnóstico	41 ± 82 días (mediana 10)
		Diagnóstico a inicio tratamiento	16 ± 12 días (mediana 12)
		Primer síntoma a tratamiento	120 ± 102 días (mediana 90)
		Primer síntoma a tratamiento > 60 días vs < 60 días	7 meses vs 11 meses, p 0.015
Aragoneses, 2002 ^[77]	1082	Diagnóstico patológico a cirugía	No significativos
Bozcuk, 2001 ^[78]	189	Derivación desde MAP a tratamiento	No significativos
Buccheri, 2004 ^[79]	1277	Primer síntoma a derivación al especialista	43.4 semanas (37.8-49) vs. 31.9 (28-35.6), p<0.01
Kashiwabara, 2002 ^[80]	143	Retraso de 1 año en el diagnóstico de CP tras programa de cribado masivo	58% (controles) vs 46% (grupo retrasado), p 0.13
Loh, 2006 ^[81]	122	Primeros síntomas a primera visita hospitalaria (< 1 mes, 1-3 meses, > 3 meses)	4.1 (1.7-9.9) vs 5.1 (3.2-10.9) vs 5.7 meses (2.1-12.3), p 0.648
		Visita hospitalaria a tratamiento o decisión de tratamiento (<30 días, 30-60 días, >60 días)	4.1 (1.8-10.8) vs 7.6 (3.2-13.7) vs 5.3 (3-16) meses, p 0.557
Myrdal, 2004 ^[82]	466	Primer síntoma a tratamiento (<3 meses, > 6 meses)	11% vs 31% vs 35%
		Primera visita hospitalaria a tratamiento (<1 mes, 1-2 meses, 2-3 meses, > 3 meses)	19% vs 34% vs 36% vs 43%

Patient Navigator

La figura del PN se creó en 1990, en el hospital de Harlem en Nueva York. Surgió como estrategia para asistir a la población más vulnerable y socialmente desfavorecida en su acceso al sistema sanitario de cara a conseguir los cuidados necesarios para el cáncer de mama [83]. Desde entonces, los programas que incluyen PN se han extendido, incluyendo a diversas poblaciones que requieren un manejo especializado y un rápido acceso a los recursos sanitarios para su diagnóstico y tratamiento.

La misión del PN es asistir al paciente de cara a superar las complejidades del sistema sanitario y las barreras para la obtención de los cuidados médicos necesarios y de calidad. Sus funciones y responsabilidades incluyen no solo la gestión de las citas médicas, la coordinación entre los distintos especialistas o los trámites administrativos, también juegan un papel en la educación al paciente, la promoción del trabajo en equipo y el fomento de la participación en ensayos clínicos [84, 85]. Todo ello con la finalidad de llegar a un diagnóstico temprano e inicio de tratamiento lo más precoz posible.

La naturaleza multifactorial del diagnóstico del CP lo convierte en un proceso complejo. Incluye la valoración por distintos especialistas, la realización de estudios radiológicos, y de exploraciones más o menos invasivas que comprenden desde la broncoscopia o la biopsia guiada por TC, hasta la cirugía para la toma de muestras o la estadificación ganglionar. Esto, sumado a las dificultades que encuentra el paciente en el acceso al sistema sanitario, contribuyen al retraso al diagnóstico y al inicio de tratamiento del paciente con CP [86].

Los programas que incorporan esta figura han demostrado un descenso significativo en los tiempos de espera, así como una mayor satisfacción por parte del paciente.

Equipos multidisciplinares

Los EM tiene como finalidad la toma de decisiones de forma conjunta (entre los especialistas que la integran) de cada paciente con CP de forma individualizada, tanto en cuanto al diagnóstico como en el posterior tratamiento y seguimiento del mismo. Idealmente, estos equipos deberían incluir neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos

médicos y oncólogos radioterápicos, especialistas en anatomía patológica y radiología (preferiblemente ambos especializados en patología torácica), especialistas en medicina nuclear, equipos de enfermería, farmacéuticos y expertos en medicina paliativa.

Coory et al llevaron a cabo una revisión de los estudios sobre los beneficios de los EM en CP. Encontraron 16 estudios, de los cuales sólo 2 objetivaron una mejora en la supervivencia de los pacientes con CP gestionados a través de EM [87]. Sí existe evidencia de un manejo más eficiente de los pacientes con sospecha o diagnóstico de CP por estos equipos [88], así como un aumento de los pacientes subsidiarios de cirugía y de radio-quimioterapia con intención curativa [87].

Dada la complejidad del proceso diagnóstico del paciente con sospecha de CP, la recomendación de Dietel et al, del Grupo de Expertos Europeos (patólogos, neumólogos y cirujanos torácicos de reconocido prestigio científico en el campo del CNMP), es que éste sea llevado a cabo por un EM de cara a dirigir y acelerar los estudios necesarios para la estadificación y el diagnóstico del CP [89]. De igual manera, las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Europea (ERS) insisten en la necesidad de los EM [90]. En esta misma línea, aunque denotando la ausencia de aval científico, Detterbeck et al, en las guías para el diagnóstico y manejo del CP del *American College of Chest Physicians (ACCP)*, recomiendan maximizar los esfuerzos para reducir los retrasos en el diagnóstico, así como la evaluación por equipos multidisciplinares [91].

Consultas de diagnóstico rápido

Para establecer el diagnóstico certero de CP es necesario obtener material citológico o histológico con confirmación de malignidad. Las exploraciones de imagen pueden sugerir un diagnóstico, pero en ningún caso son definitivas, por lo que habrá que progresar en el estudio con pruebas que permitan la obtención de material para examen anatomo-patológico. En un primer paso, se realizan de forma secuencial y según las características de la lesión: citología del esputo, broncoscopia, punción

aspirativa con aguja fina transtorácica o biopsia transtorácica con aguja bajo control radiográfico. Si persiste la sospecha de cáncer de pulmón, no confirmado tras llevarse a cabo los estudios anteriores (que pueden repetirse si se considera necesario), se planteará la necesidad de realizar una exploración más invasiva. Ésta puede ser exclusivamente diagnóstica (p. ej. mediastinoscopia) o servir ya, además de para el diagnóstico, para el tratamiento de la enfermedad (toracotomía).

Ante la multitud de los estudios diagnósticos, el proceso puede alargarse varias semanas. A estos efectos, y con la finalidad de minimizar el retraso hasta el diagnóstico y el tratamiento, se han puesto en marcha de numerosos centros las CDR. El objetivo de las CDR es proporcionar a los pacientes con sospecha de CP un estudio estructurado, a la par que se evitan retrasos innecesarios en el proceso de diagnóstico y tratamiento. Todo ello encaminado a evitar migraciones en el estadio durante el intervalo hasta el diagnóstico, aumentar las posibilidades de tratamiento y mejorar la supervivencia.

En Reino Unido, las recomendaciones de la NICE incluyen las CDR con la finalidad de hacer un diagnóstico precoz y mejorar la supervivencia por CP, a pesar de que la evidencia avalando esta recomendación es escasa [68]. Por este motivo, Lal et al llevaron a cabo un estudio para evaluar el impacto de la selección de pacientes para la CDR a través de la realización previa del TC torácico por vía rápida. Analizaron su efecto sobre la eficiencia de dicha consulta, el retraso al diagnóstico y al inicio del tratamiento, así como la satisfacción del paciente. El programa consistió en la realización de un TC torácico a todos los pacientes con una radiografía de tórax con anomalías sospechosas de CP, previa a la consulta de CP y en la primera semana tras la radiografía. Compararon los resultados con el sistema previo a la introducción del programa, en el que el paciente pasaba primero por la consulta de CP. Esta vía rápida llevó a un uso más eficaz de las consultas de CP, reflejado por el mayor número de pacientes diagnosticados de CP. En este sentido, la proporción de pacientes diagnosticados de CP antes y después de la instauración de la vía rápida fue del 31% de los pacientes vistos en consulta (124 de 399), frente al 51% (86 de 168, $p < 0.001$) respectivamente. De igual manera, objetivaron una reducción en el retraso al diagnóstico, disminuyendo los días desde la primera derivación hasta el diagnóstico de

22 a 17 días ($p < 0.001$) y una mejora en la toma de decisiones, cayendo los días desde la derivación hasta la decisión de tratar de 42 a 35 días ($p < 0.001$). Por último, las encuestas de satisfacción también reflejaron una mayor satisfacción de los pacientes con el proceso diagnóstico [92].

En Canadá, a raíz de una auditoria que mostró retrasos excesivos en el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de CP, se puso en marcha un programa de diagnóstico rápido diseñado para pacientes con sospecha clínica o radiológica de CP. Lo et al publicaron los resultados de los pacientes estudiados previo al programa (52 pacientes diagnosticados de CP) frente a los estudiados tras su implementación (430 pacientes remitidos, de los cuales sólo un tercio fueron diagnosticados de CP). Observaron un descenso de 20 a 6 días en el tiempo desde la sospecha de CP hasta la derivación al especialista y de 17 a 4 días el tiempo desde la derivación a la consulta en sí. Igualmente, disminuyó el tiempo desde la valoración por el especialista hasta la TC de tórax, de 52 días a 3, así como el tiempo transcurrido desde la realización de la TC al diagnóstico, de 39 a 6 días. De forma global, el tiempo desde la sospecha de CP (por radiografía de tórax patológica) al diagnóstico se redujo de 128 a 20 días [93].

A pesar del tamaño muestral, de menos de 200 pacientes con diagnóstico de CP, los resultados del estudio reflejan el beneficio significativo obtenido con los programas de diagnóstico rápido. El éxito del programa implantado se debió, entre otros, a varios aspectos fundamentales: la presencia de la figura del patient navigator, encargada de recibir las derivaciones, citar y coordinar los estudios del paciente y recoger los resultados de los mismo; al uso de algoritmos diagnósticos; y a la existencia de citas previamente bloqueadas para el estudio de los pacientes incluidos en el programa.

En España, Martínez et al evaluaron la eficacia del programa de detección rápida para acortar el intervalo de derivación desde atención primaria al especialista.

Desarrollaron guías clínicas para ayudar a los médicos de atención primaria a detectar o derivar los casos sospechosos de cáncer al coordinador oncológico, de cara a acelerar el diagnóstico, la estadificación y el inicio de tratamiento. De los 897 casos con sospecha de cáncer derivados, se realizó estudio completo en 705 de ellos, confirmándose el diagnóstico de cáncer en 205 (29%) en 23 días e iniciándose el

tratamiento 46 días tras la derivación. Asimismo, además del descenso de los tiempos de espera, se produjeron más diagnósticos (82% de los casos) en estadios con posibilidad de tratamiento con intención curativa. Específicamente para el CP, se confirmaron 34 de los 71 casos remitidos al servicio de neumología, un 23.5% de los cuales se encontraron en estadios precoces [94]. Si bien el tamaño muestral de los pacientes con CP es reducido, el estudio pone de manifiesto, una vez más, la capacidad de reducir los tiempos hasta el diagnóstico e inicio del tratamiento del CP. En este caso concreto, incidiendo sobre el tiempo hasta la derivación del paciente, descrito previamente como uno de factores que influyen en el retraso global hasta el diagnóstico.

Los resultados de los estudios hasta la actualidad, por su heterogeneidad y el reducido tamaño muestral de la mayoría de ellos, no permiten sacar conclusiones en cuanto al efecto sobre la supervivencia del retraso en los intervalos al diagnóstico.

La revisión de la literatura muestra que, en general, los plazos de espera hasta el diagnóstico y tratamiento son más largos de lo recomendado por las guías clínicas. Si bien es cierto, estas recomendaciones no constan de aval científico para apoyarlas, pues carecen de estudios que determinen cuánto retraso es permisible a la hora de llegar al diagnóstico del CP. Por otro lado, la mayoría de los estudios abordan los intervalos hasta el tratamiento, con menor atención al retraso en el diagnóstico. En este aspecto, se debe tener en cuenta el papel del propio paciente en el retraso, ya que el primer acceso del mismo al sistema sanitario es motivo importante de demora.

Una de las diferencias que encontramos entre estudios sobre el efecto del retraso en la supervivencia es en cuanto a la selección de pacientes. Los pacientes del estudio de Aragonese et al y de Kashiwabara et al se encuentran todos en estadios precoces de la enfermedad, posible motivo de no haber encontrado diferencias en la supervivencia. En contraposición, los pacientes de los estudios de Myrdal et al y Annakkaya et al se encuentran mayoritariamente en estadios avanzados, posible causa de los resultados negativos obtenidos. Por tanto, es posible que haciendo estudios sobre muestras homogéneas, que incluyan todos los estadios de la enfermedad, los resultados sean

diferentes.

La falta de una clara evidencia denota la necesidad de llevar a cabo estudios observacionales a gran escala, en los que la supervivencia sea el objetivo primario. Es necesario tener datos sobre el papel pronóstico que ejerce el retraso en el CP, y a qué nivel se producen los mismos (paciente, médico, sistema sanitario) sobre todo de cara a impulsar los esfuerzos dirigidos al diagnóstico rápido, con el fin de diagnosticar a un mayor número de pacientes en estadios más precoces de la enfermedad. En este sentido, cabe pensar que quizás sea necesario un abordaje multimodal, que incluya tanto las CDR, como la figura del PN y los EM.

En febrero de 2012 se introdujo en el grupo sanitario HM Hospitales la figura del PN, cuya función consistía en gestionar las citas del paciente con sospecha de CP, acompañarle en el proceso diagnóstico y posteriormente a lo largo del tratamiento. Con el fin de evaluar el impacto del PN en los tiempos hasta el diagnóstico, el inicio del tratamiento oncológico y la supervivencia se diseñó el presente estudio.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis nula

La incorporación de un PN dentro de un hospital general no afecta a la supervivencia global del paciente con CP.

2.2 Hipótesis alternativa

La incorporación de un PN dentro de un hospital general sí afecta a la supervivencia global del paciente con CP.

2.3 Objetivo principal

El principal objetivo es determinar el efecto sobre la supervivencia global de la gestión por el PN del paciente con sospecha de CP y compararla con la obtenida de forma rutinaria sin la presencia del citado PN.

2.4 Objetivos específicos

De cara a alcanzar el objetivo principal, se estudió el efecto sobre la supervivencia global de:

- El tiempo desde el diagnóstico de CP hasta el inicio del tratamiento en función de la presencia del PN o no;
- El tiempo desde el diagnóstico de CP hasta la muerte o pérdida de seguimiento en función de la presencia del PN o no.

Objetivos secundarios

Se evaluó el impacto sobre la supervivencia global de:

- La inclusión en ensayos clínicos;
- El estadio al diagnóstico;
- El subtipo histológico de CP;
- Las comorbilidades al diagnóstico y otros potenciales factores pronósticos como edad, género o antecedente de tabaquismo.

Adicionalmente, se analizaron los síntomas de presentación y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Retrospectivo, observacional, no intervencionista.

3.2 CRITERIOS DE INCUSIÓN:

Pacientes mayores de 14 años, consecutivos, con enfermedad neoplásica pulmonar primaria diagnosticada y asistida en el servicio de Oncología torácica del grupo HM Hospitales durante el periodo del 5/1/2010 al 31/8/2015.

3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Enfermedad neoplásica de origen extra-pulmonar
- Ausencia de datos clínicos
- Falta de confirmación histológica
- Diagnóstico oncológico en centros no pertenecientes a HM Hospitales.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que consecutivamente fueron valorados en el Servicio de Oncología torácica del grupo HM con sospecha de cáncer de pulmón. Se seleccionaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

El efecto de la introducción de la figura de PN se evaluó mediante la comparación de la evolución de los pacientes antes (cohorte pre- PN – 5/1/10 al 15/2/12) y después (cohorte post-PN – 20/2/12 al 31/8/15) de la incorporación del PN. Las cohortes fueron independientes y los pacientes siempre se asignaron a una única cohorte.

3.5 EVENTOS ANALIZADOS

Los **eventos primarios** analizados fueron:

- Días desde el diagnóstico de la enfermedad neoplásica hasta el evento combinado: muerte o pérdida de seguimiento.
- Días desde el diagnóstico de la enfermedad neoplásica hasta el inicio del tratamiento.

- Inclusión en ensayos clínicos.

La información recogida incluyó: datos demográficos, síntomas al momento de la primera consulta, comorbilidades y puntuación en la *Escala Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)[26], estadio y anatomía patológica de la neoplasia, tratamientos oncológicos recibidos y causa de muerte.

Las variables categóricas se presentan como número de casos y porcentaje, las continuas, como media y desvió estándar. La normalidad de las variables se determinó analíticamente y gráficamente. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher, y las continuas, mediante el test de T.

El análisis multivariante se realizó mediante regresión de Cox incluyéndose en el modelo máximo aquellas variables con valores de $p > 0.05$ en el análisis univariante.

El análisis de supervivencia se realizó mediante gráficas de Kaplan-Meier; los grupos se compararon mediante el log rank test.

Todos los valores de p fueron de dos colas y se consideró significativo $p \leq 0,05$.

El presente estudio de investigación fue aprobado por el comité de ética en la investigación de HM Hospitales.

3.6 INFORMACIÓN RECOGIDA PARA LA ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS

La información registrada en la base de datos incluye:

- **Edad y género**
- **Antecedente de tabaquismo:**
 - Nunca fumador
 - Fumador activo
 - Exfumador (desde al menos 1 año).
 - Desconocido

- **Comorbilidades** presentes en el momento del diagnóstico. Se consideraron aquellas recogidas en el índice de comorbilidades de Charlson [95]:
 - Cardiopatía isquémica: angina de esfuerzo o inestable, infarto agudo de miocardio y revascularización cardiaca (percutánea o quirúrgica).
 - Insuficiencia cardiaca de acuerdo a NYHA.
 - Arritmias.
 - Enfermedad vascular periférica: claudicación intermitente, revascularización de arterias periféricas (percutánea o quirúrgica) aneurisma de aorta torácica o abdominal, tratada o no, de más de 6 cm.
 - Enfermedad cerebrovascular: AIT, ACV isquémico o hemorrágico.
 - Demencia: entendido como déficit cognitivo crónico.
 - Enfermedad respiratoria crónica: incluye asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, patología intersticial o trastornos respiratorios del sueño.
 - Enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática artritis reumatoide.
 - Úlcera gástrica en tratamiento al momento de la primera consulta.
 - Hepatopatía: hepatitis crónica y cirrosis hepática.
 - Diabetes mellitus.
 - Insuficiencia renal crónica: presencia de daño renal (anomalías patológicas establecidas por biopsia o imagen, o bien inferido por alteraciones del sedimento urinario o de la excreción de albúmina) o fallo en la función renal (descenso del filtrado glomerular), de 3 o más meses de duración, independientemente de la causa [96].
 - Tumores sólidos.
 - Tumores hematológicos.
 - VIH+
 - Enolismo: consumo de alcohol que provoca efectos sanitarios y sociales perjudiciales para el bebedor, para quienes lo rodean y para la sociedad en

general, así como las pautas de consumo de alcohol asociadas a un mayor riesgo de resultados sanitarios perjudiciales [97].

- Trastornos psiquiátricos: depresión mayor y esquizofrenia, de acuerdo a la definición de la DSM-V [98].
- **Síntomas al inicio del estudio:** aquellos que propiciaron el estudio diagnóstico que llevó a la confirmación del cáncer de pulmón. Comprenden:
- Hallazgo radiológico: cuando el estudio se inicia a raíz del resultado de una prueba de imagen que se pide sin relación con clínica relacionada con el CP.
 - Tos
 - Disnea
 - Hemoptisis
 - Dolor torácico
 - Pérdida de peso
 - Anorexia
 - Astenia
 - Dolores óseos
 - Fiebre
 - Acropaquias
 - Síndrome de vena cava superior
 - Disfagia
 - Sibilancias/estridor
 - Infección respiratoria
 - Otros: incluye sintomatología tan variados como clínica neurológica, alteraciones digestivas o trombóticas, la presencia de adenopatías dolorosas o incluso la presencia de marcadores tumores elevados (incluido un caso de elevación de PSA).

- **Fecha del diagnóstico:** la del informe de anatomía patológica o, en ausencia del mismo, la fecha de la consulta en la que el paciente es informado del diagnóstico de CP.

- **Tiempo hasta el inicio de tratamiento:** se considera el tiempo al primer tratamiento oncológico, tanto del tumor pulmonar propiamente dicho como el tratamiento de los síntomas a distancia derivados del mismo (ej.: radioterapia ósea antiálgica, cirugía de resección de metástasis cerebrales o radioterapia craneal).

- **Estado General al diagnóstico:** se empleó la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) [26]. En aquellas historia clínicas en los que el estado general se encontraba codificado según la escala de Karnofsky, esta se transformó a ECOG según la tablas de equivalencia publicadas [99].

- **Estadio al diagnóstico:** basado en la séptima edición de la clasificación TNM [20] para los CNMP. Los CMP se clasifican en Enfermedad Limitada al tórax y Enfermedad Extendida.

- **Histología:** desde el punto de vista histológico, los CP se clasificaron en:
 - Carcinoma Microcítico de Pulmón

En aquellos en los que la información está disponible, éstos a su vez se subdividen en:

 - CMP con alta tasa de proliferación (>20%)
 - CMP con baja tasa de proliferación (<10% o ki67).

 - Carcinoma No Microcítico de Pulmón.

Entre los que se distinguen:

 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma Epidermoide
 - Carcinoma de Células Grandes
 - CNMP no caracterizable

- Otros: agrupa al resto de neoplasias pulmonares o pleurales no incluidas en los previos. Incluye:
 - Adenoide quístico de tráquea
 - Tumor carcinoide (típico, atípico y mixto)
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - Carcinoma con diferenciación neuroendocrina que no pudo ser clasificado en ninguno de los otros grupos
 - Condrosarcoma
 - Carcinosarcoma
 - Tumor fibroso solitario
 - Paranganglioma
 - Mesotelioma.

- **Tratamientos recibidos:**
 - Tratamiento neoadyuvante: entendido como aquel recibido previo a la cirugía del CP.
 - Tratamiento quirúrgico: del propio tumor con intención curativa, no de lesiones metastásicas.
 - Radio y/o quimioterapia: cuando el paciente recibe una o ambas como tratamiento principal o tras la cirugía.

- **Participación en ensayos clínicos (EE.CC):** tanto el hecho de haber sido incluido en un ensayo clínico, como el número de los mismos en los que participan.

- **Datos de supervivencia:**
 - Fecha de muerte
 - Fecha del último contacto médico: cuando no constan datos de fallecimiento del paciente. Se consideró la última fecha en la que el paciente fue asistido en el hospital, bien en consulta o para estudios diagnósticos.

- **Estado a la finalización de la recogida de datos y causa de muerte:**
 - Pacientes vivos o sin datos de fallecimiento
 - Fallecidos por progresión tumoral
 - Fallecidos por otras causas
 - Fallecidos por causa desconocida.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Población inicial

Analizamos un total de 1042 pacientes en el periodo del estudio. En esta población, la edad media fue de 67 años, siendo el paciente más joven y el de mayor edad incluidos de 16 y 97 años respectivamente. La moda de la edad fue de 56 años. De estos pacientes, 644 fueron hombres (61,8% del total).

En cuanto al hábito tabáquico, tuvimos información de 1035 individuos. De todos ellos, 124 pacientes (11,9%) no habían fumado nunca, 370 (35,7%) eran fumadores activos y 376 (36,1%) eran ex-fumadores como mínimo desde hacía un año. No se obtuvo información sobre esta variable en 165 pacientes (15,8%).

Debido a la propia naturaleza retrospectiva del estudio, no pudimos obtener información de todas las variables que nos habíamos planteado en todos los casos incluidos. Así, tras depurar la base de datos, existía información completa de 385 casos. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes cuyo diagnóstico oncológico se había realizado en centros fuera del grupo HM Hospitales (n=332), pacientes con diagnóstico de neoplasias extrapulmonares (n=94) o sin confirmación histológica de malignidad (n=101). Por último, se suprimieron 130 pacientes en los que los datos estaban incompletos (Fig. 2, tabla 3).

Asimismo, y por el mismo motivo, de toda la información recogida, finalmente hubo datos no empleados para el análisis estadístico (estado general, tratamientos recibidos o causa de muerte) al no encontrarse disponible en un número significativo de las historias clínicas.

Figura 2. Diagrama CONSORT de la población de estudio



Tabla 3. Pacientes con datos incompletos

CAUSA DE FALTA DE DATOS	N
Falta de fecha de inicio de síntomas/hallazgo radiológico	89
Pacientes citados en Oncología de HM, sin historia clínica registrada	23
Pacientes con 1 única cita en Oncología, sin seguimiento	4
Pacientes que no llegan a completar estudio en HM	6
Otras causas relacionadas con el diagnóstico y la falta de información en la historia clínica	8
Total	130

Muestra final

En la muestra final, la edad media de la población fue de 65,64 años con una desviación típica de 10,14 años. La edad mínima al diagnóstico fue de 34 años mientras que el paciente de edad más avanzada tenía 91 años.

En relación con el género, la muestra de 385 pacientes presentó una proporción de 65,2% de hombres frente al 61% de la población original.

Respecto al hábito tabáquico, como era de esperar, la mayoría de los pacientes eran fumadores activos (45,5%) o ex – fumadores (39,5%), mientras que el 11,4% nunca habían fumado. El antecedente de tabaquismo no se identificó en la historia clínica de 3,6% del total de los casos incluidos en esta muestra.

Cuando enfrentamos las características demográficas de la población original con la muestra final, pudimos concluir que son similares en cuanto a edad ($p < 0,001$) y proporción de género ($p < 0,001$). No realizamos otras comparaciones de homogeneidad entre la muestra y la población original debido a la importante pérdida de información. Sin embargo, en cuanto al antecedente de tabaquismo, podemos observar una similar distribución, aunque con mayor porcentaje de exfumadores en la muestra final (quizás a debido a una más completa recogida de datos en este grupo). Los datos demográficos de la población inicial y la muestra final se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas de la población inicial vs. la muestral final

	POBLACION INICIAL	MUESTRA FINAL	p
EDAD	n 1042	n 385	
- Media	67,32	65,63	p<0,001
- Moda	56,81	60,00	
GÉNERO	n 1042	n 385	
- Hombres	61,8%	65,2%	p<0,001
- Mujeres	38,2%	34,8%	
TABAQUISMO	n 1035	n 385	
- Nunca fumador	11,9%	11,4%	
- Exfumador	35,5%	45,5%	
- Fumador activo	36,1%	39,5%	
- Desconocido	15,8%	3,6%	

4.2 ANÁLISIS DE VARIABLES DE LA MUESTRA

Características y resultados de la muestra según la presencia o ausencia del PN como guía del diagnóstico.

Cuando analizamos las características de la muestra dependiendo de la presencia o ausencia del PN, observamos que existen ciertas diferencias, pero que no llegan a ser estadísticamente significativas (tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes gestionados o no por el PN

	PATIENT NAVIGATOR	SIN PATIENT NAVIGATOR	p
Tamaño global de la muestra (384)	168	216	
Hombres (%)	66,7	63,9	0,59
Hábito tabáquico			
- Nunca fumador	14	29	0,44
- Fumador activo	80	95	
- Exfumador	67	85	
- Desconocido	7	7	
Histología			
- ADC	80	92	0,72
- CE	20	38	
- CCG	5	10	
- CNMP sin especificar	8	12	
- CMP alta tasa de proliferación	14	16	
- CMP sin especificar	29	35	
- Otras	12	13	
Histología			
- CNMP	113	153	0,74
- CMP	43	50	
- Otras	12	13	
Participación en EE.CC			
- 0	132	154	0,07
- 1	29	57	
- 2	7	5	
Participación en EE.CC			
- Si	36	62	0,13
- No	132	154	
Comorbilidades			
- Ninguna	71	75	0,32
- Una	56	81	
- Dos o más	41	60	
Síntomas al diagnóstico			
- Hallazgo radiológico	37	54	0,72
- Un único síntoma	76	87	
- Dos síntomas	35	44	
- Tres o más	20	31	
Síntomas al diagnóstico			
- Hallazgo radiológico	36	54	0,39
- Síntomas	131	162	
- Desconocido	1	0	

Aquellos pacientes cuyo diagnóstico fue guiado por un PN fueron diagnosticados en estadios más precoces (estadios I-III A y EL) ($p=0,001$).

Cuando analizamos por subtipos histológicos, observamos que en pacientes que finalmente fueron diagnosticados de CNMP, la presencia del PN se asoció de forma significativa con un estadio menos avanzado al diagnóstico ($p=0,002$). Esta observación se quedó en tendencia para los CMP ($p=0,149$) y otras histologías ($p=0,548$) (figuras 3 y 4).

Figura 3. Estadio al diagnóstico en CNMP por gestión o no por PN

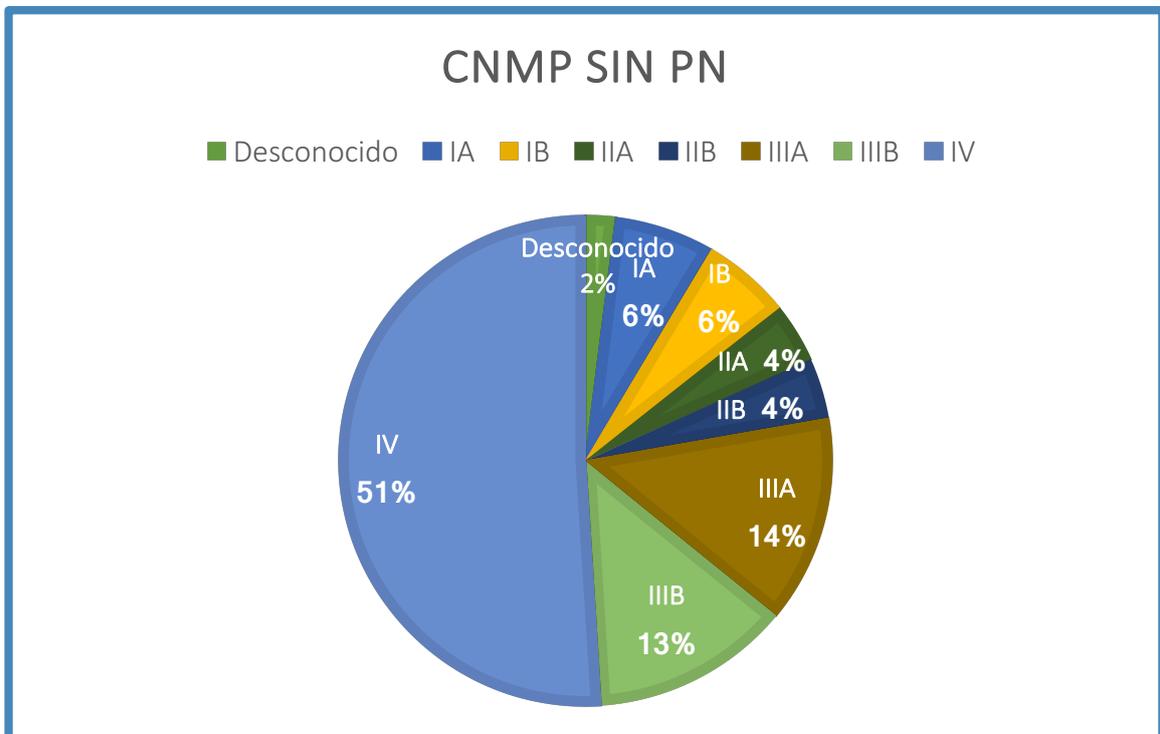
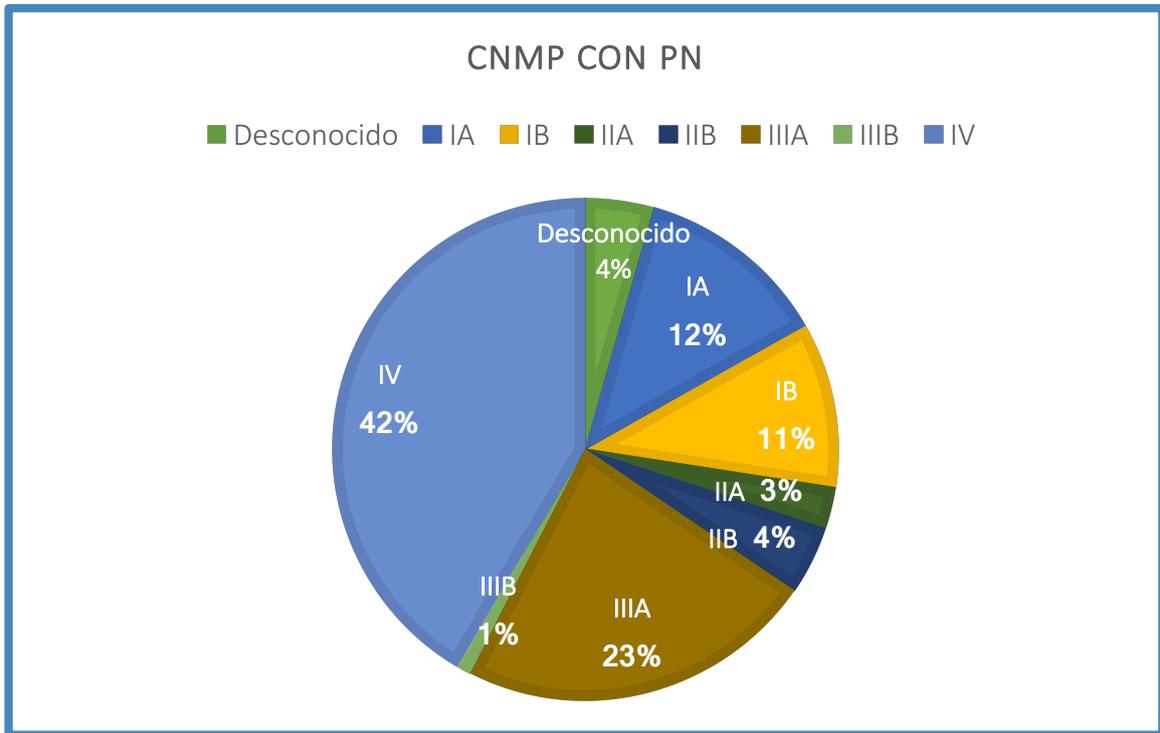
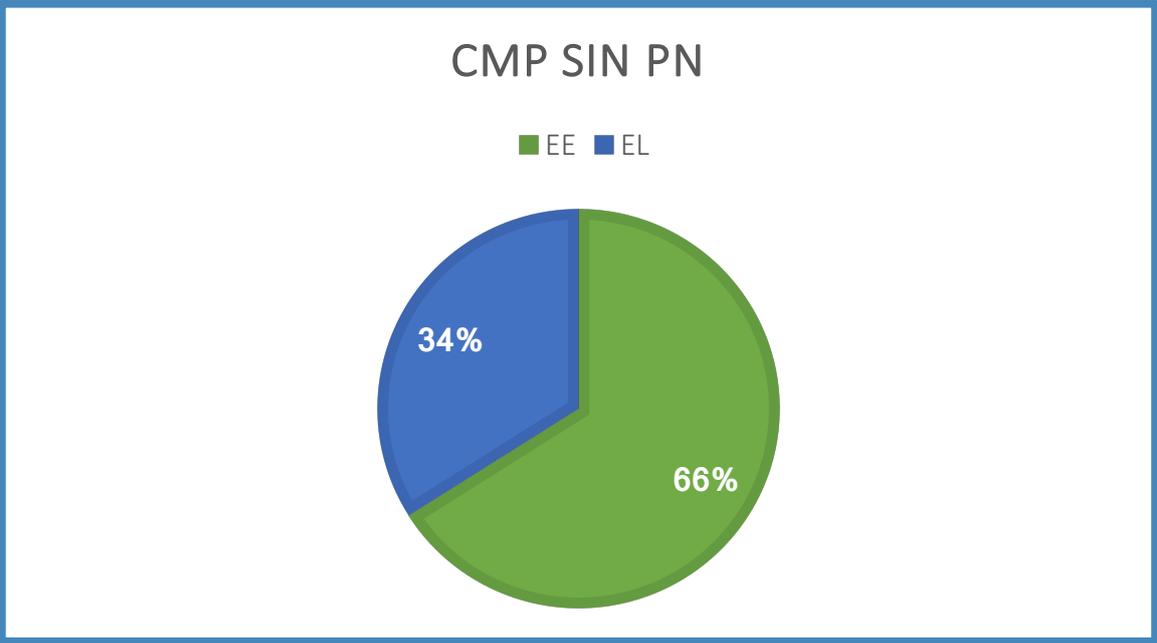
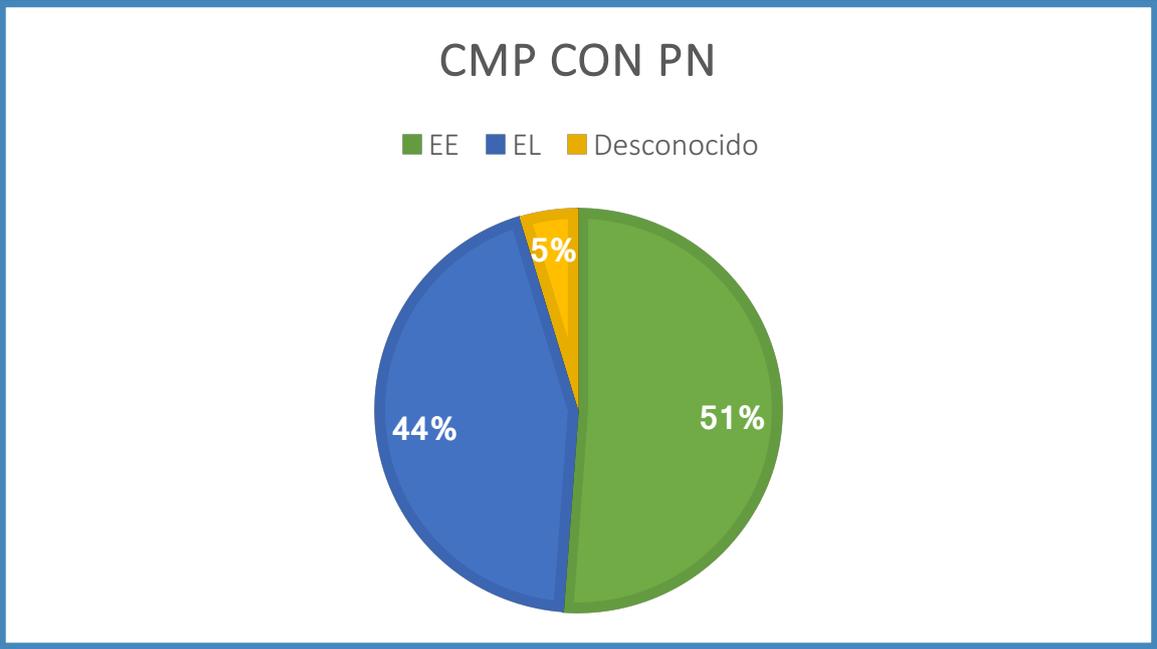


Figura 4. Estadio al diagnóstico en CMP por gestión o no por PN



Estadio al diagnostico

Tanto para el CNMP como para el CMP, la mayor parte de pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad: 56.4% de CNMP en estadios IIIB y IV, 60,49% de CMP con EE. La distribución por estadios queda recogida en la tabla 6.

Tabla 6. Distribución por estadios

HISTOLOGÍA/ESTADIO	n	%
Carcinoma No Microcítico	281	
IA	26	9,3%
IB	24	8,9%
IIA	12	4,3%
IIB	11	3,9%
IIIA	49	17,4%
IIIB	23	8,2%
IV	136	48,2%
Carcinoma Microcítico	92	
Enfermedad Limita	36	39,1%
Enfermedad Extendida	56	60,9%
Desconocido	11	2,9%
TOTAL	384	

Histología

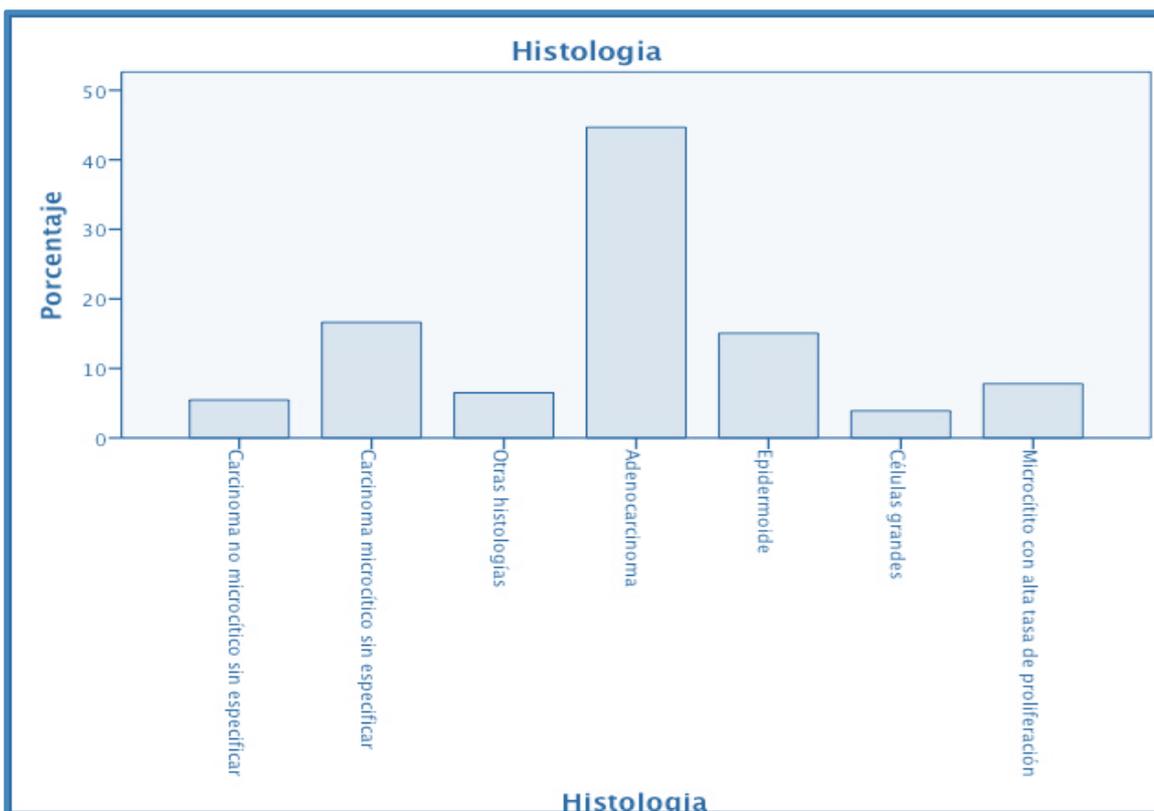
De los 385 casos, una vez alcanzado el diagnóstico, 266 (69,1%) evidenciaron una histología de CNMP, mientras que 94 (24,4%) fueron etiquetados por los patólogos de CMP y el 6,5% (25 casos) lo fueron de otras histologías. Dentro del subgrupo de otros

tipos histológicos, identificamos 1 tumor adenoide quístico de tráquea, 9 tumores carcinoides (de los que al menos 5 se consideraron carcinoides atípicos), 1 carcinoma mixto, 1 cistoadenocarcinoma mucinoso, 1 carcinoma con diferenciación neuroendocrina que no pudo ser clasificado en ninguno de los otros grupos, un condrosarcoma, un carcinosarcoma, un tumor fibroso solitario, un paraganglioma y 8 mesoteliomas.

Cuando analizamos el subgrupo histológico más abundante, que es el CNMP, observamos como la histología más frecuente es el ADC, de los que identificamos 172 casos (44,7%). El CE se presentó en 58 pacientes (15,1%) y la histología de célula grande en 15 casos (3,9%). Por el contrario, no fue posible establecer esta subclasificación histológica en 21 (5,5%) pacientes que fueron diagnosticados de carcinoma no microcítico de forma genérica (figura 5).

En relación con los pacientes diagnosticados de CMP, en 30 de ellos se indicó que el carcinoma presentaba una alta tasa de proliferación, mientras que en los 64 restantes el informe patológico no hacía referencia alguna a la proliferación.

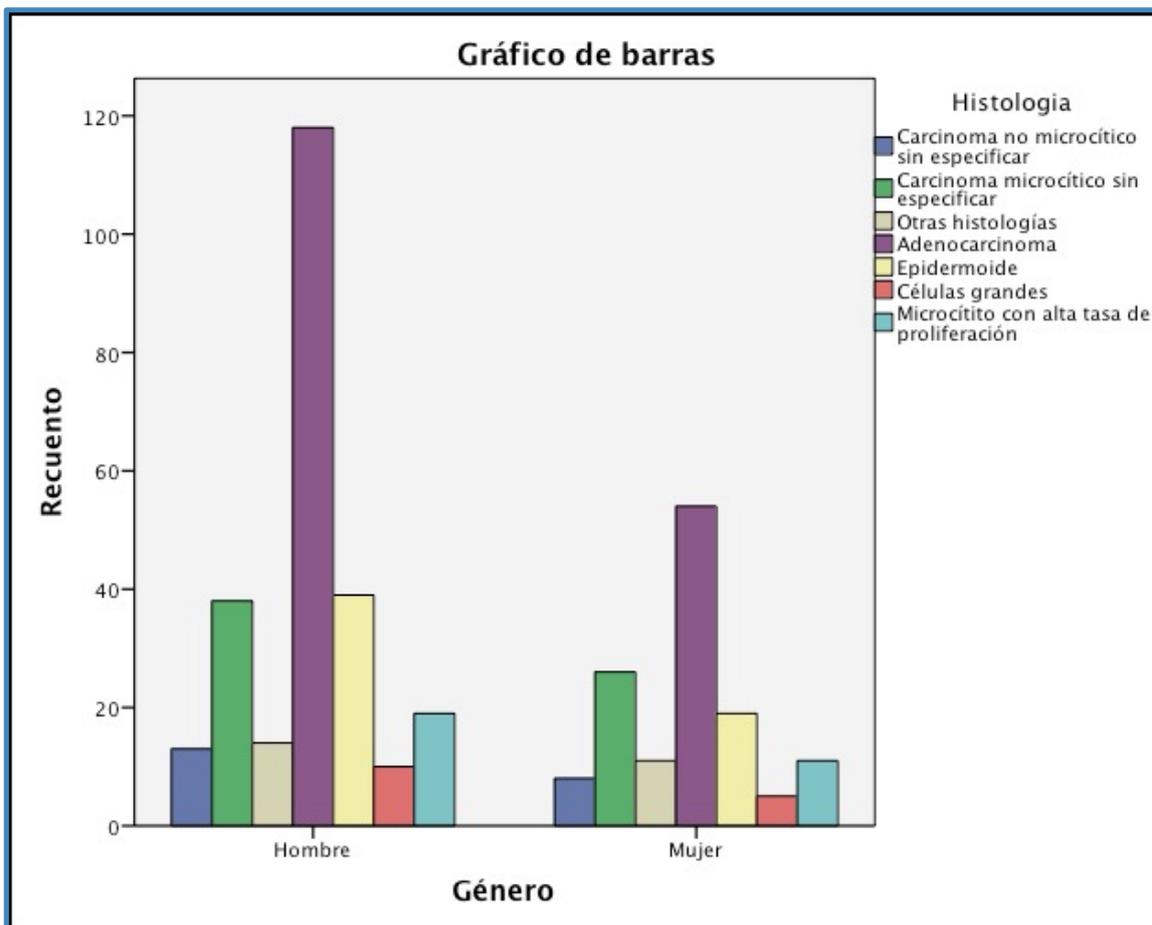
Figura 5. Distribución por histologías



La edad media al diagnóstico de las histologías mayoritarias fueron similares (65,1 años, desviación típica 10,2 años; $p=0,326$). Esta misma similitud se observa cuando analizamos las estirpes histológicas agrupadas de forma más específica. Así pues, la edad media al diagnóstico de los pacientes con ADC fue de 64,9 años (desviación típica 10,3), mientras que para el CE fue de 64,7 años (desviación típica 10,8), y los pacientes diagnosticados de CCG tenían una edad media de 65,1 años (desviación típica 8,0). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el resto de categorías ($p=0,101$).

Cuando analizamos las diferentes histologías y la distribución de género entre ellas, tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,804$) (figura 6). Esta falta de predilección de una histología por un género también se observa cuando agrupamos las histologías en función de su caracterización como “no microcítico”, “microcítico” y “otras histologías” ($p=0,377$).

Figura 6. Distribución de histologías por género



Tabaquismo, edad y género

No encontramos ninguna predilección entre los diferentes patrones de tabaquismo de nuestra muestra y la estirpe histológica ($p > 0,05$). Sin embargo, sí que observamos que el perfil de “nunca fumador” fue más frecuente en las mujeres ($p < 0,001$).

Por otro lado, la media de edad de los pacientes en función de su hábito tabáquico también fue muy similar entre los diferentes subgrupos ($p = 0,113$), incluso cuando se segmentó en función del género ($p = 0,073$ para hombres y $p = 0,124$ para mujeres) (tabla 7).

Tabla 7. Hábito tabáquico por edad y género

TABAQUISMO	HOMBRES (n)	MUJERES (n)	EDAD MEDIA (años) (DT)	EDAD MEDIA (años) HOMBRES (DT)	EDAD MEDIA MUJERES (años) (DT)
NUNCA FUMADOR	15	29	64,7 (13,0)	59,9 (13,8)	67,2 (12,1)
FUMADOR	116	59	64,9 (10,0)	64,8 (9,5)	64,9 (11,1)
EXFUMADOR	111	41	66,3 (9,1)	66,4 (9,1)	65,9 (9,4)
DESCONOCIDO	9	5	71,1 (10,7)	67,9 (10,2)	76,8 (10,1)
TOTAL	251	134			

DT: Desviación típica

Causas de inicio del estudio por sospecha de CP

Analizamos todas las causas por las que 384 pacientes de los 385 incluidos en la muestra iniciaron el procedimiento diagnóstico en nuestro Centro. En la tabla 8 hemos incluido los datos más relevantes, pero debemos destacar que en 91 casos (23,7%) fue un hallazgo radiológico el que inició el estudio diagnóstico, sin que en principio se reflejaran en la historia datos que pudieran orientar al CP.

En relación con los síntomas específicos, la tos fue el síntoma más frecuente que presentaron nuestros pacientes, seguido de la disnea, el dolor torácico y los dolores óseos. La hemoptisis fue el quinto síntoma más identificado: apareció en 26 pacientes, siendo el único síntoma al diagnóstico en la mitad de ellos.

Del total de pacientes, 64 presentaron “otros síntomas” al diagnóstico, recogidos en la tabla 9.

Si analizamos de forma agrupada los motivos por los que los pacientes inician un estudio diagnóstico, la presencia de un único síntoma fue la causa de inicio del estudio

en 163 pacientes (42,3%), mientras que en 79 (20,5%) y 52 (13,5%) casos coexistieron 2 síntomas y 3 o más síntomas respectivamente.

No hubo diferencias de edad media en función del número de síntomas al diagnóstico ($p=0,474$) ni cuando se segmentó por género ($p=0,253$ para los hombres y $p=0,231$ para las mujeres).

Tabla 8. Síntomas al diagnóstico

SÍNTOMAS AL DIAGNOSTICO	HALLAZGO RADIOLÓGICO	TOS	DISNEA	HEMOPTISIS	DOLOR TORACICO	PÉRDIDA DE PESO	DOLORES OSEOS	PIEBRE	ASTENIA	OTROS	MÁS DE 2 SINTOMAS	SIN INFORMACIÓN	TOTAL
HALLAZGO RADIOLÓGICO	91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	91
TOS	0	27	21	11	5	0	1	6	1	0	33	0	105
DISNEA	0	21	13	1	8	0	0	0	1	0	11	0	55
HEMOPTISIS	0	11	1	13	0	1	0	0	0	0	0	0	26
DOLOR TORACICO	0	5	8	0	20	0	2	4	0	2	2	0	43
PÉRDIDA DE PESO	0	0	0	1	0	3	1	0	2	2	10	0	19
DOLORES OSEOS	0	1	0	0	2	1	19	1	1	3	0	0	28
PIEBRE	0	6	0	0	4	0	1	7	1	0	0	0	19
ASTENIA	0	1	1	0	0	2	1	1	2	0	0	0	8
OTROS	0	0	0	0	2	2	3	0	0	64	0	0	71
MÁS DE 2 SÍNTOMAS	0	33	11	0	2	10	0	0	0	0	0	0	56
SIN INFORMACIÓN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
TOTAL	91	105	55	26	43	19	28	19	8	71	56	2	

Tabla 9. Otros síntomas al diagnóstico

OTROS SÍNTOMAS	n
Alteraciones digestivas	4
Alteraciones trombóticas	2
Compresiones mediastínicas	6
Síntomas neurológicos	24
Otros síntomas	28

Por el contrario, la causa más frecuente por la que los pacientes que presentaban un mayor número de comorbilidades iniciaron el estudio por sospecha de CP fue ante un hallazgo radiológico ($p=0,006$) (tabla 10). Este hecho se puede deducir igualmente al agrupar las categorías en función de la presencia de cualquier número de síntomas o hallazgo radiológico ($p=0,001$).

Tabla 10. Número de síntomas al diagnóstico por comorbilidades

COMORBILIDADES AL DIAGNÓSTICO				
SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO	NINGUNA	UNA COMORBILIDAD	DOS O MÁS COMORBILIDADES	TOTAL
Hallazgo radiológico	18	39	34	91 (23,6%)
Un único síntoma	70	57	36	163 (42,3%)
Dos síntomas	35	24	20	79 (20,5%)
Tres o más síntomas	23	18	11	52 (13,5%)
Total	146 (37,9%)	138 (35,8%)	101 (26,2%)	385

Cuando miramos el estadio en el que se encontraron los pacientes cuyo estudio se inicia a raíz de un hallazgo radiológico, no encontramos diferencias significativas. Al agrupar a este subgrupo en estadios localizados o localmente avanzados, el 53% de pacientes estudiados por un hallazgo radiológico se encontraban en estadios localizados, frente a un 42% en los pacientes con síntomas, sin que esa diferencia fuera estadísticamente significativa ($p=0,101$). Esta ausencia de significación se mantuvo al segmentar por estadios específicos ($p=0,719$).

Comorbilidades al diagnóstico

De los pacientes incluidos en la muestra analizada, 37,9% (146) no tenían diagnóstico previo de ninguna comorbilidad, mientras que el 35,8% tenían una comorbilidad y el 26,2% (101 pacientes) tuvieron dos o más comorbilidades.

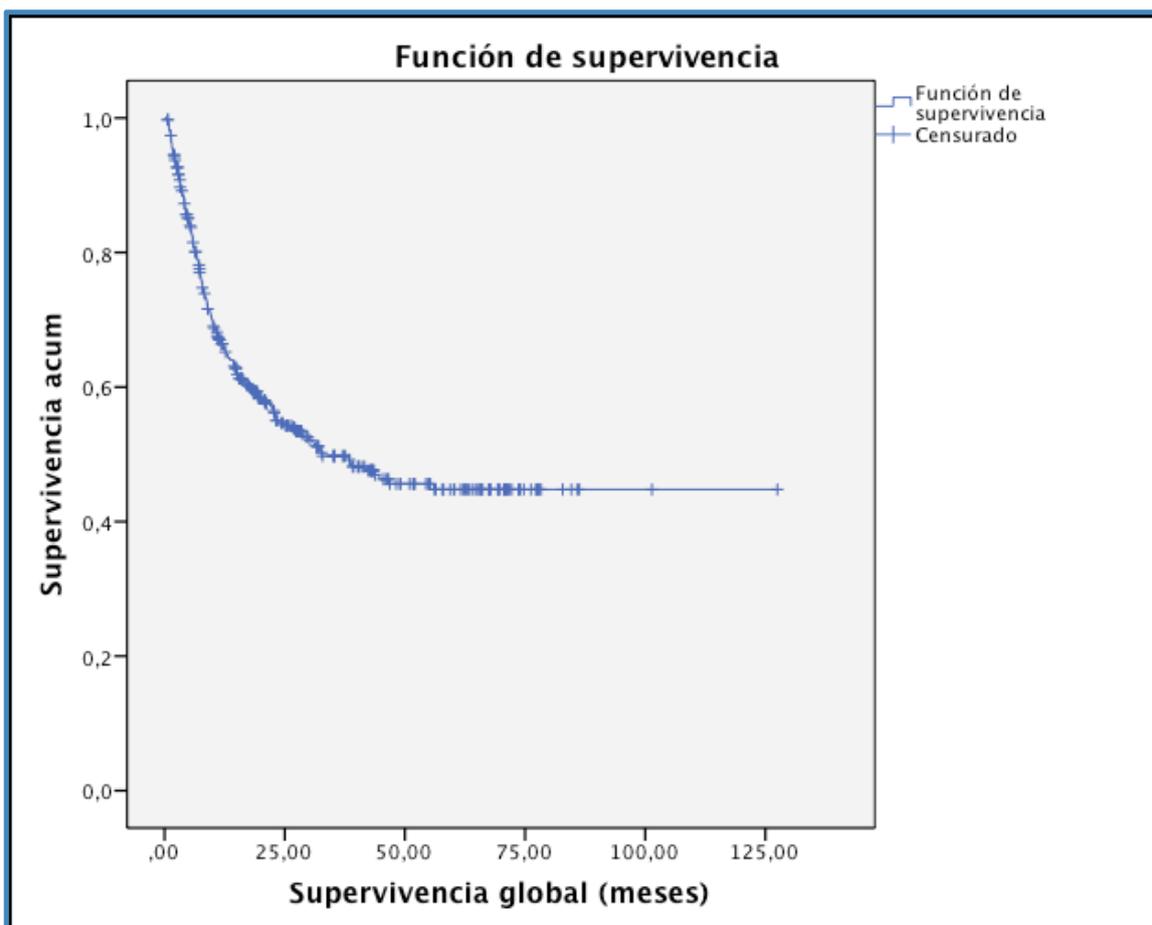
No encontramos ningún tipo de predilección estadísticamente significativa entre las diferentes histologías ($p=0,315$ para los subgrupos histológicos y $p=0,056$ para los agrupados), género ($p=0,785$) o hábito tabáquico ($p=0,207$) y la presencia de algún tipo de comorbilidad al diagnóstico.

Tampoco la edad al diagnóstico fue diferente en función de esta última variable ($p=0,855$) ni cuando esta comparación se segmentó en función del género de los pacientes ($p=0,727$ para hombres y $p=0,443$ para mujeres).

4.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA MUESTRA

Dispusimos de datos de supervivencia de 384 pacientes de la muestra. De forma general, la mediana de supervivencia de toda la serie fue de 32,73 meses (IC95% 14,82- 50,64 meses) (figura 7).

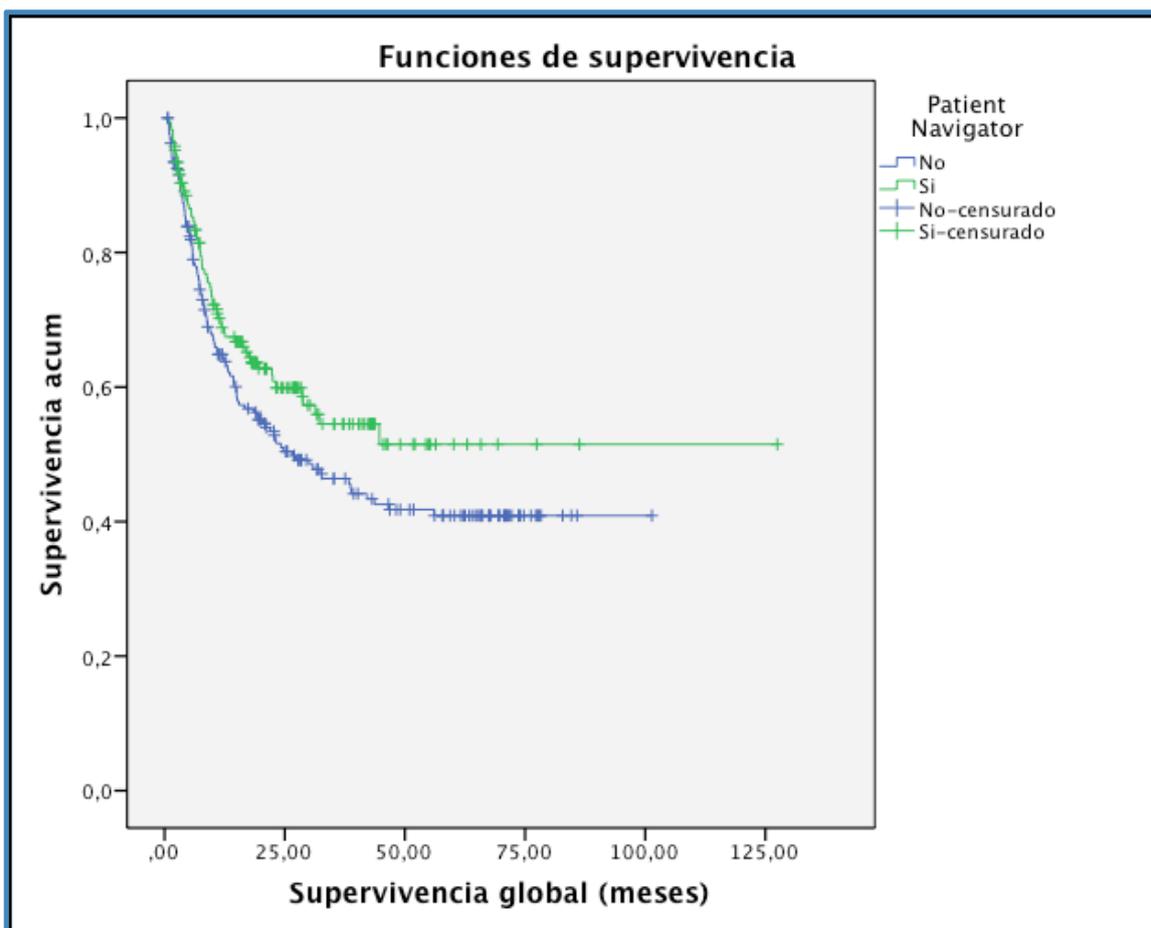
Figura 7. Supervivencia global



Supervivencia en pacientes gestionados por el PN

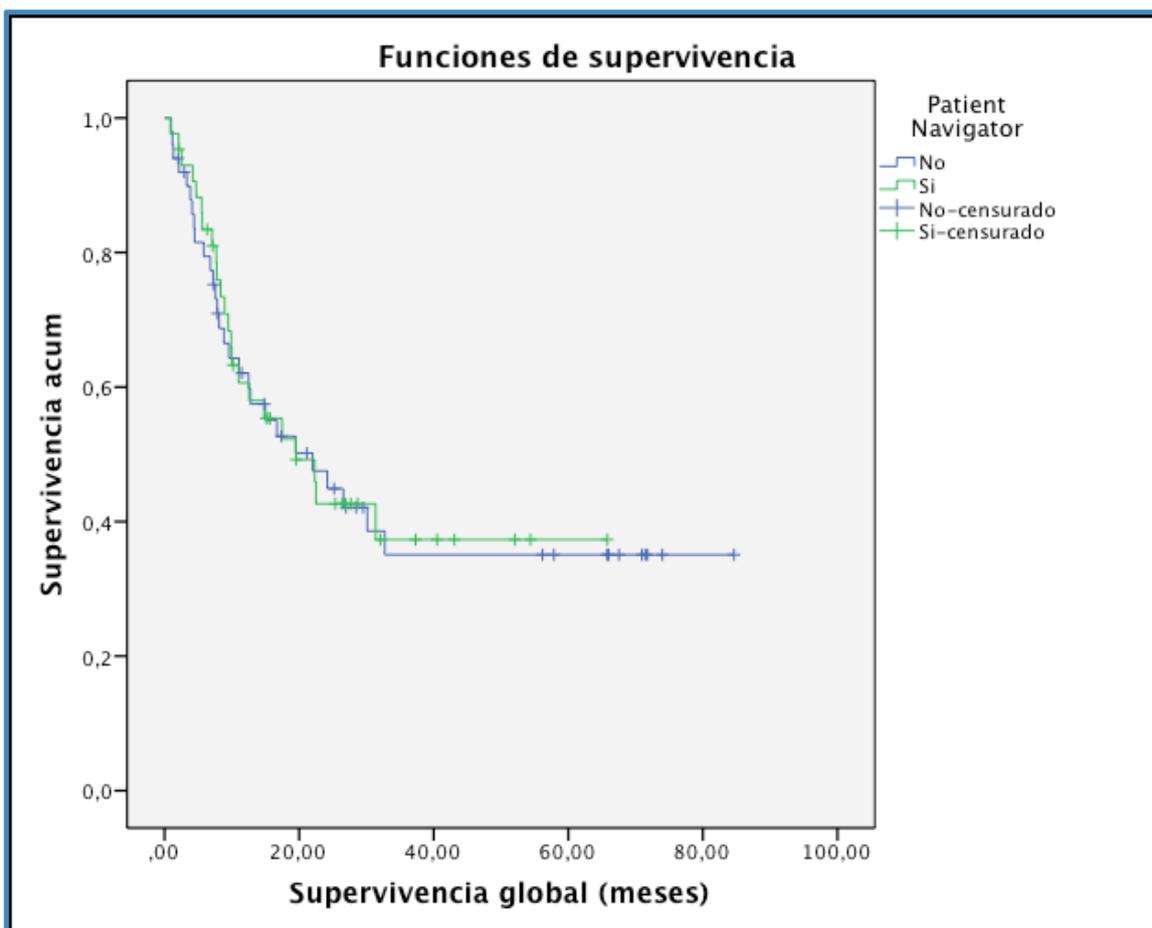
En la representación gráfica de la supervivencia de los pacientes incluidos en este trabajo en función de la presencia o ausencia del **Patient Navigator**, observamos que comienzan a aparecer diferencias. Si bien no llegan a alcanzar la significación estadística ($p=0,080$), tienen tendencias muy interesantes (figura 8). No llegó a alcanzarse la mediana de supervivencia para los pacientes gestionados por el PN durante el periodo que duró el estudio. Para aquellos pacientes cuyo recorrido diagnóstico no fue gestionado por el PN la mediana de supervivencia fue de 26,57 meses (IC95% 13,28 – 39,86 meses).

Figura 8. Supervivencia por gestión o no por PN



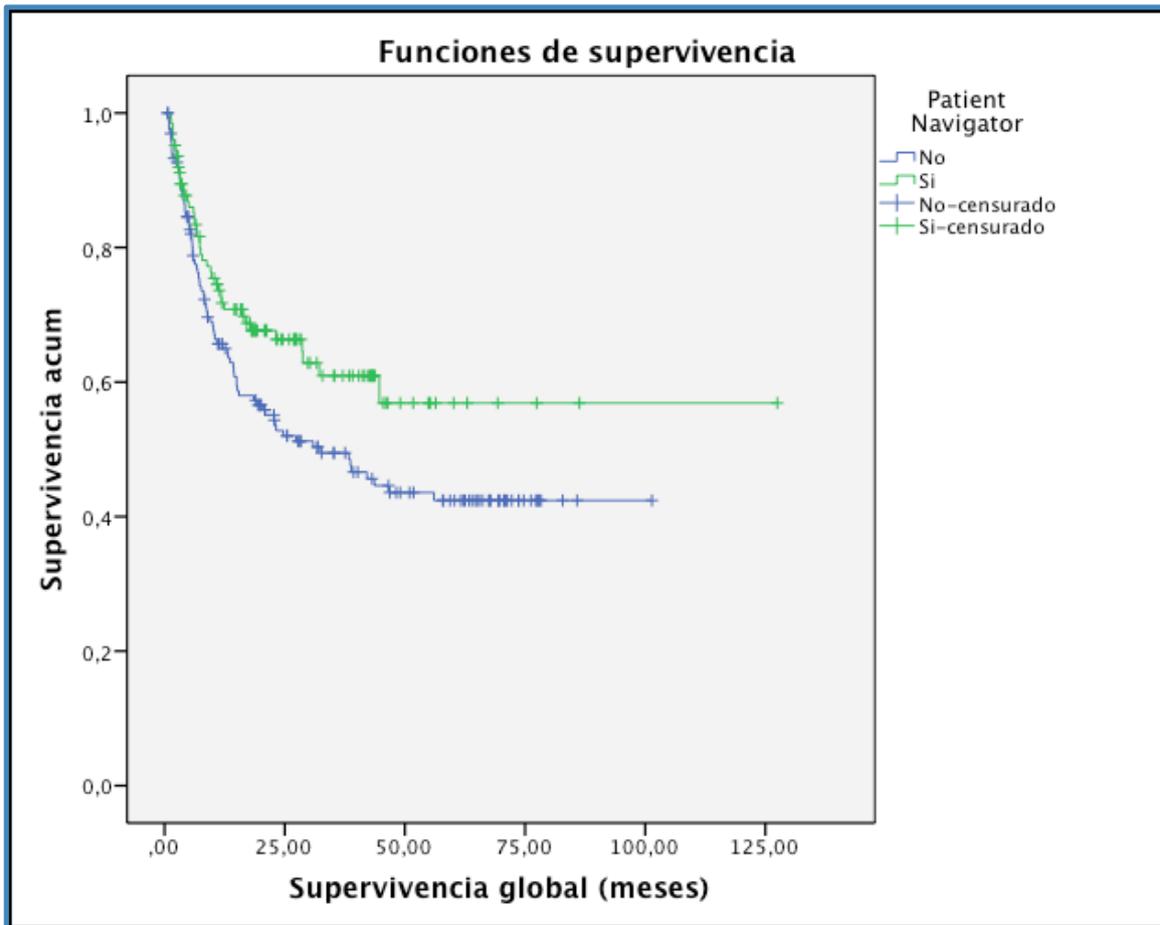
Al segmentar por histologías, parecía claro que la figura del PN no tenía influencia alguna en aquellos pacientes diagnosticados de un CMP, independientemente de que incluyéramos o no el estadio al diagnóstico de estos pacientes ($p=0,862$) (figura 9). La SG en estos casos fue de 19,53 meses (IC95% 10,76 – 28,30), siendo la mediana de SG de 22,00 meses (IC95% 8,63 – 35,37 meses) en los pacientes no gestionados por el PN frente a 19,53 meses (IC95% 9,89 – 29,17 meses) en aquellos que si lo fueron sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Esta ausencia de significación estadística permanecía incluso al analizar esta variable según el estadio al diagnóstico ($p=0,97$ para estadios localizados y $p=0,609$ para estadios avanzados).

Figura 9. Supervivencia en CMP por presencia/ausencia de PN



Por el contrario, cuando analizamos el impacto del PN en términos de SG en los pacientes cuyas histologías fueron diferentes al CMP, observamos que ésta fue mayor en aquellos pacientes cuyo diagnóstico fue guiado por el PN ($p=0,04$) (figura 10). Para estos pacientes la mediana global de SG fue de 44,7 meses (IC95% no calculable). De forma segmentada, no se alcanzó la mediana de SG para los pacientes gestionados por el PN (estaban vivos más del 55% de todos ellos a los 50 meses de seguimiento), siendo esta de 32,47 meses (IC95% 14,81 – 50,13 meses) en los pacientes no gestionados por el PN.

Figura 10. Supervivencia en CNMP por presencia/ausencia de PN



Al analizar esta diferencia en función del estadio al diagnóstico, se perdía la misma ($p=0,457$ para los estadios localizados y $p=0,862$ para los estadios localmente avanzados/diseminados) (figuras 11 Y 12). La SG y las medianas de supervivencia se recogen en la tabla 11.

Figura 11. Supervivencia en CNMP estadio localizado por presencia/ausencia de PN

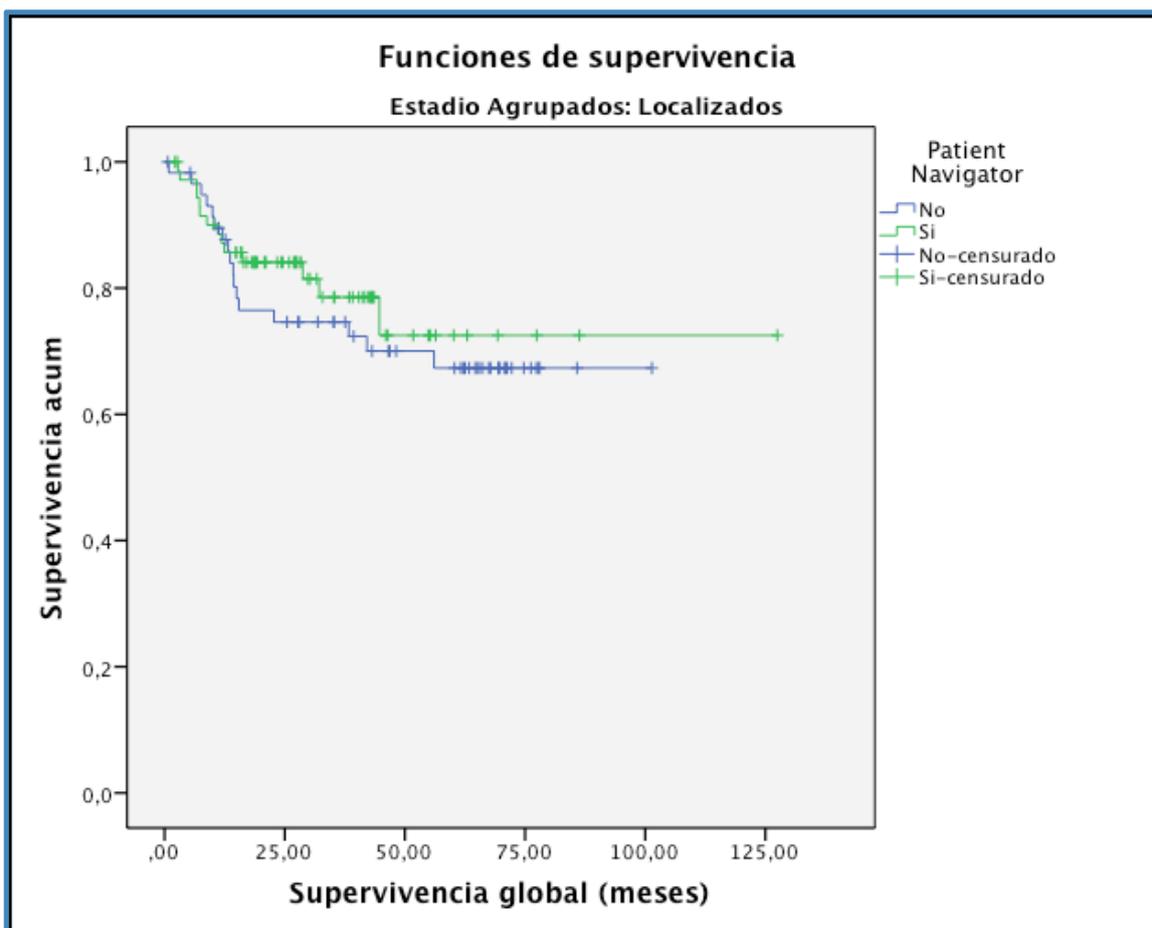
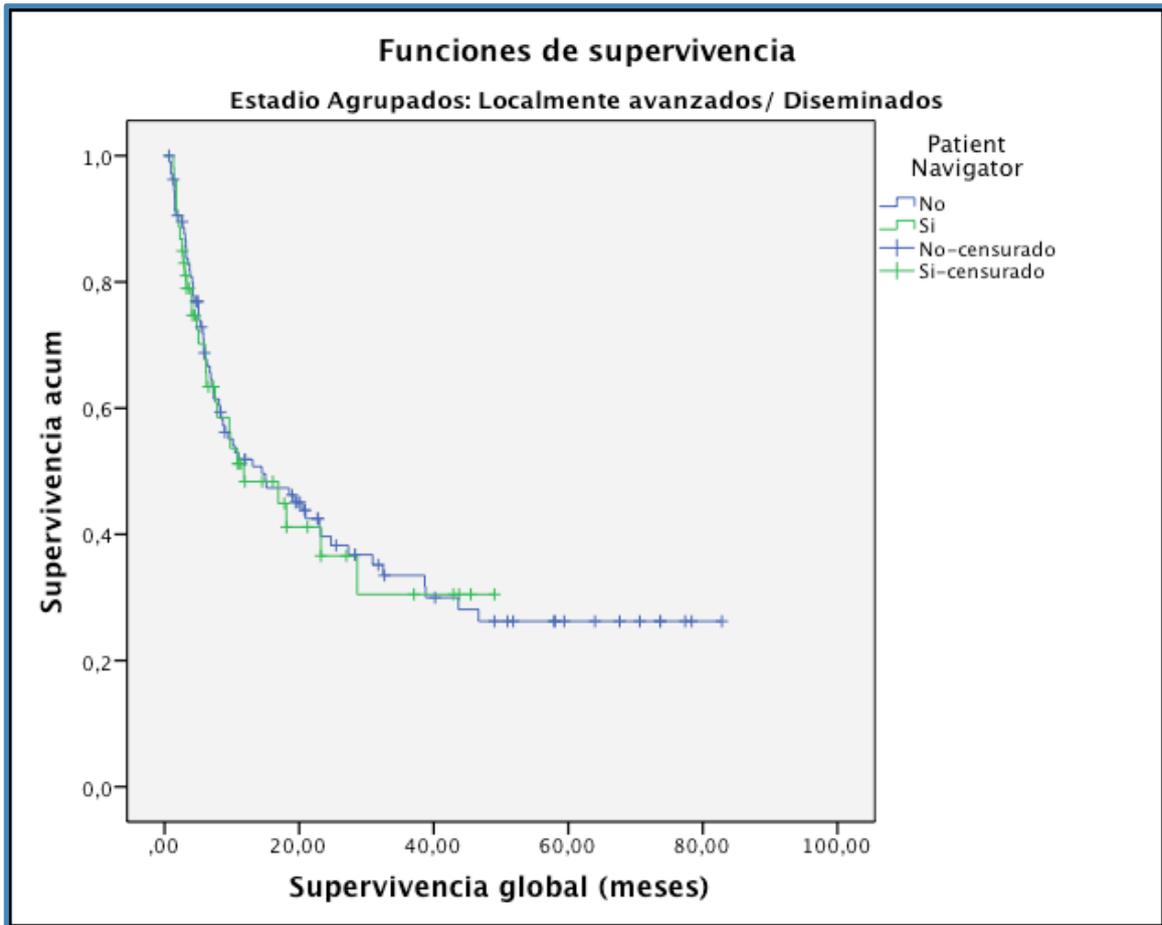


Tabla 11. SG y medianas de supervivencia en paciente con CNMP agrupados por estadios localizados vs estadios diseminados y su gestión por PN.

ESTADIO	PATIENT NAVIGATOR	MEDIANA	INTERVALO DE CONFIANZA 95%
LOCALIZADO	NO	-	-
	SI	-	-
	GLOBAL	-	-
LOCALMENTE AVANZADO	NO	14,47	4,78 – 24,16
	SI	11,80	2,15 – 21,45
	GLOBAL	13,10	6,07 – 20,14

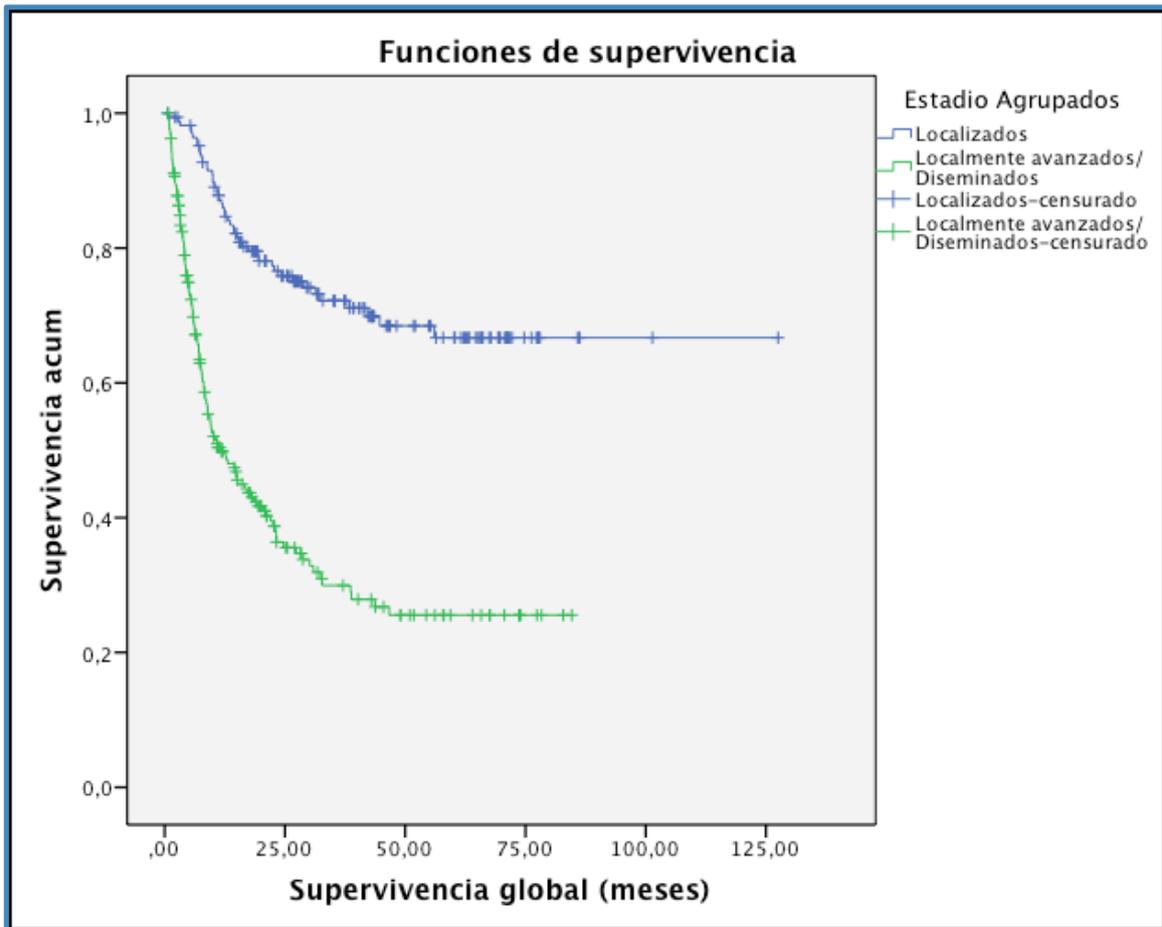
Figura 12. Supervivencia en CNMP estadio localmente avanzado/diseminado por presencia/ausencia de PN



Supervivencia por estadios

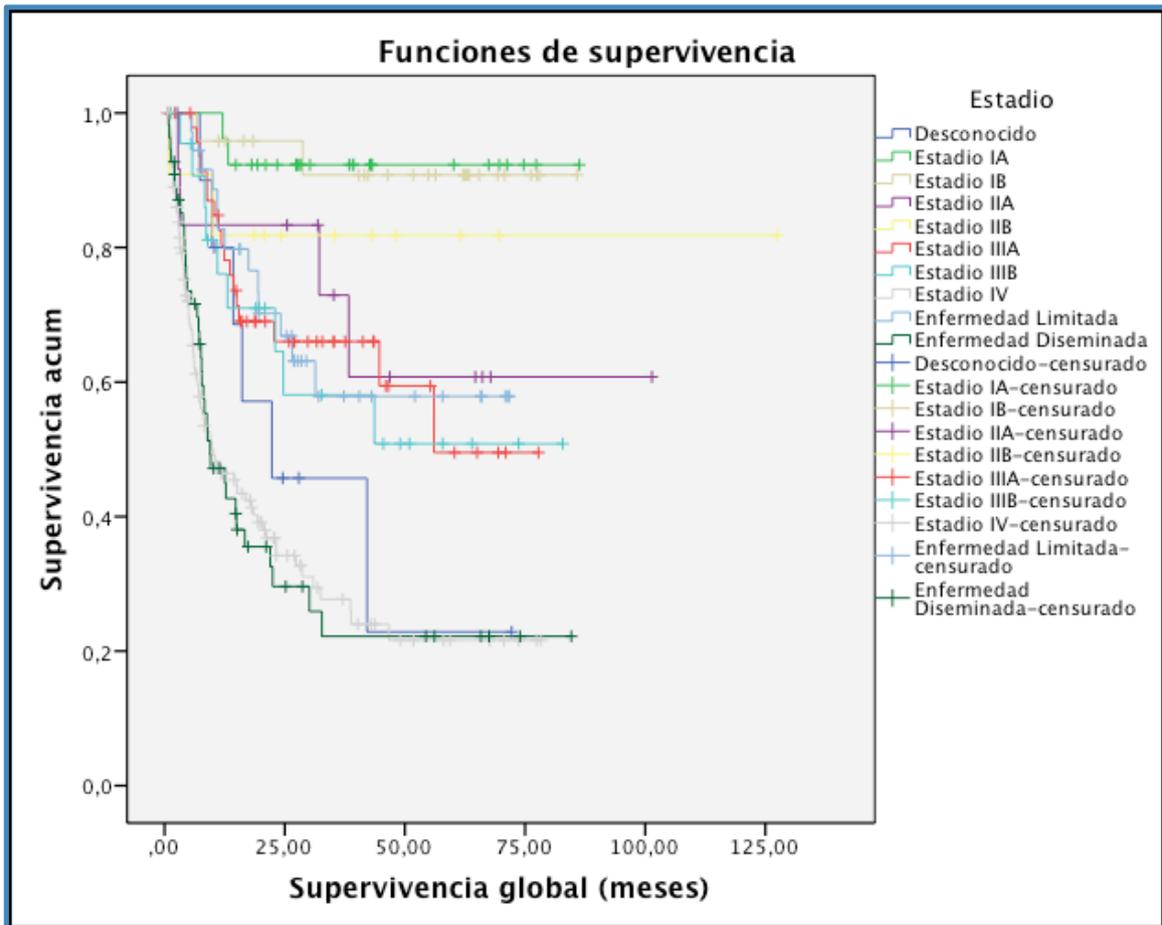
El análisis de supervivencia de la serie debe realizarse en función del estadio, pues es el principal factor pronóstico. Como era de esperar, cuando comparamos la supervivencia según el estadio, considerado éste sin atender a la histología y distinguiendo entre tumor localizado o localmente avanzado/diseminado, observamos que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (figura 13). Una vez más, no llega a alcanzarse la mediana de SG para los pacientes en estadios localizados durante el periodo de seguimiento, mientras que para aquellos en estadios localmente avanzados/diseminados, la mediana de SG fue de 11,80 meses (IC95% 7,59 – 16,01 meses).

Figura 13. Supervivencia global por estadio localizado/localmente avanzado



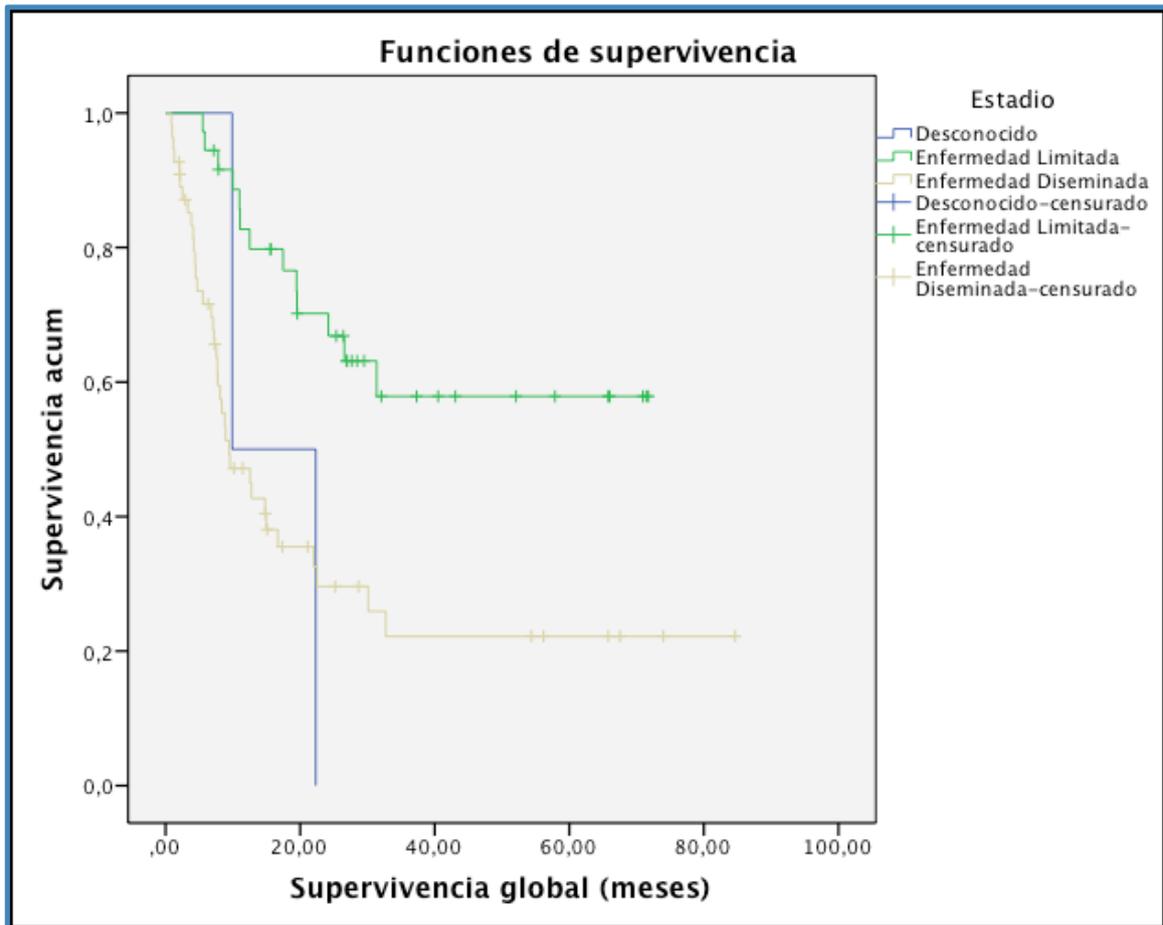
Igualmente, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas al segmentar por estadios ($p < 0,001$) (figura 14).

Figura 14. Supervivencia por estadio al diagnóstico



Más allá, cuando analizamos la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CMP segmentados en función del estadio, alcanzamos también la significación estadística ($p=0,002$) (figura 15).

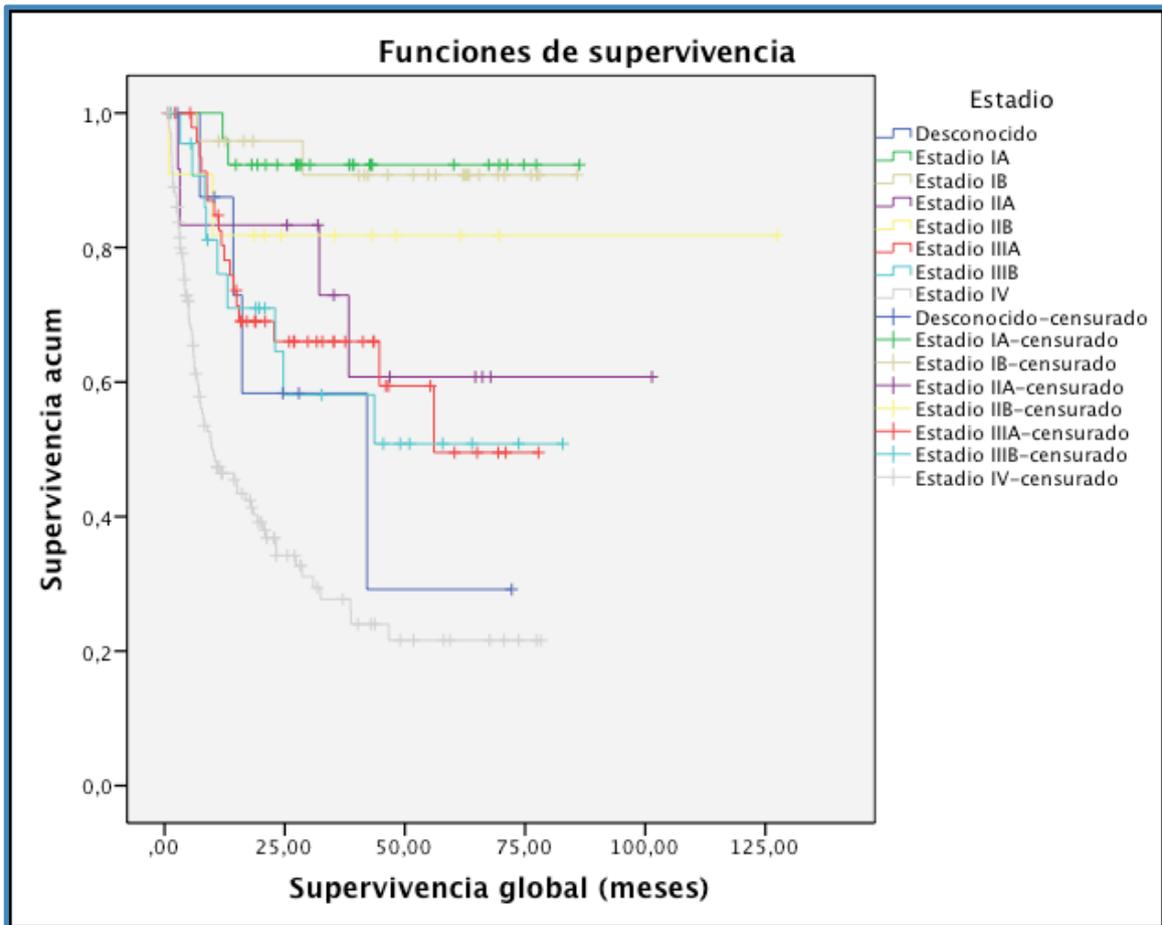
Figura 15. Supervivencia por estadio al diagnóstico en CMP



No se alcanzó la mediana de supervivencia cuando los pacientes diagnosticados de un CMP estaban en estadios localizados, mientras que aquellos que fueron diagnosticados de este tumor en estadios avanzados tuvieron una mediana de supervivencia de 9,47 meses (IC95% 3,87- 15,07 meses; $p=0,002$).

Igualmente, en aquellos pacientes diagnosticados de CNMP y otras histologías, el estadio también estableció claramente el pronóstico ($p<0,001$) (figura 16).

Figura 16. Supervivencia por estadio al diagnóstico en CNMP



Supervivencia por histología

Al enfrentar la supervivencia a igualdad de estadio de los pacientes diagnosticados de un CMP al resto de las histologías, evidenciamos que el CMP tenía un pronóstico radicalmente diferente, aun cuando sólo se alcanzó la significación estadística en los estadios localizados ($p=0,045$; medianas SG no alcanzadas en ninguno de los dos subgrupos) (figuras 17 y 18).

Figura 17. Supervivencia en estadio localizado en CMP vs resto de histologías

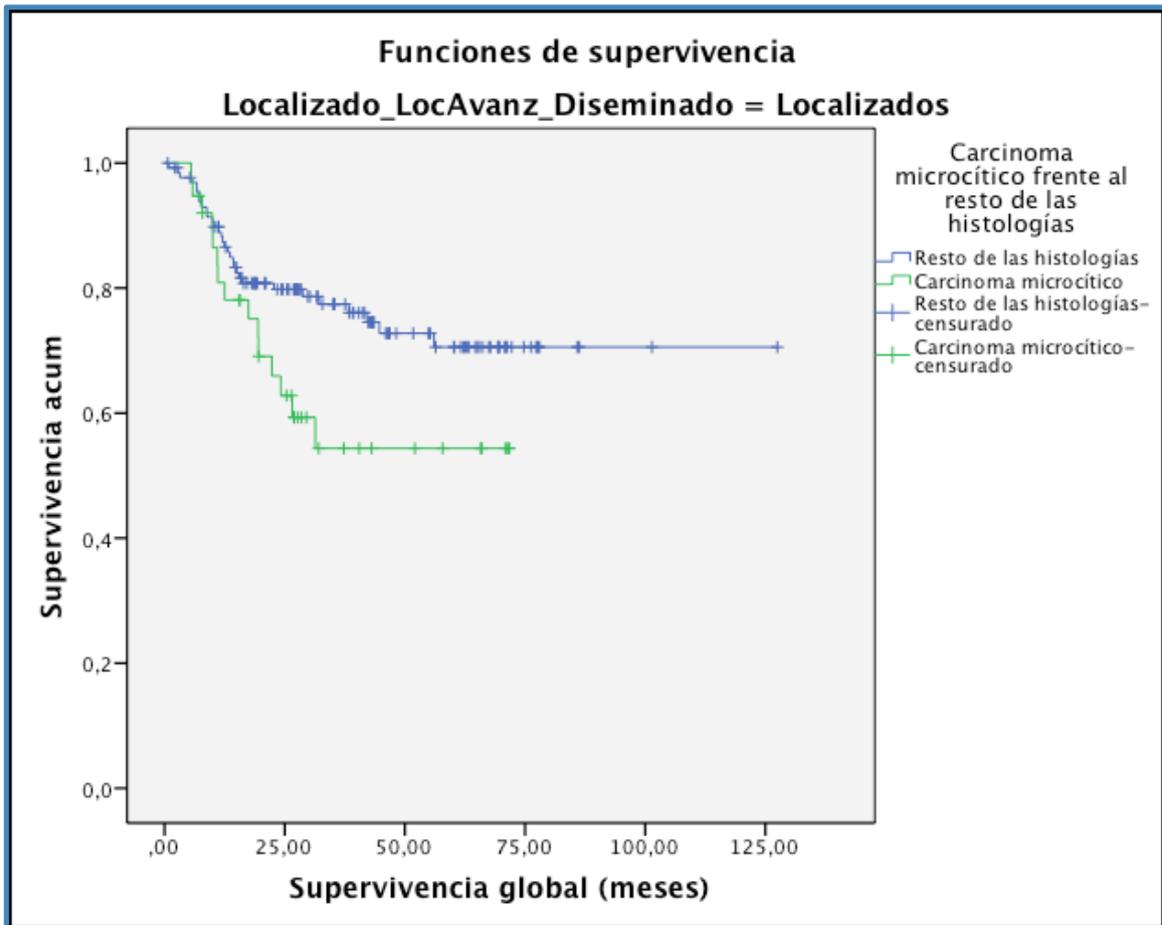
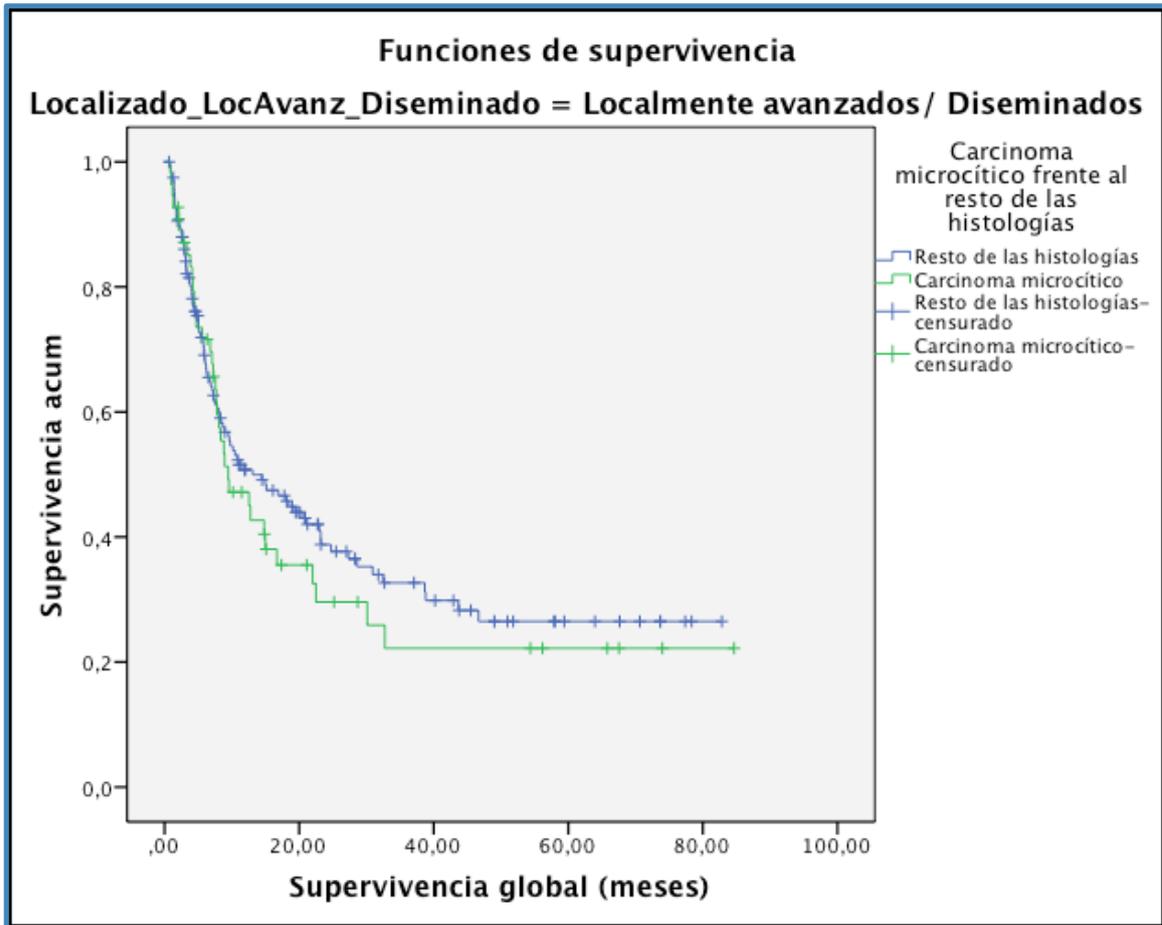


Figura 18. Supervivencia en estadio localmente avanzado/diseminado en CMP vs resto de histologías



Por el contrario, al comparar las SG de las estirpes histológicas agrupadas en microcítico frente al resto, a pesar de evidenciar medianas de supervivencia en estadios localmente avanzados/diseminados claramente diferentes (mediana SG CMP 9,47 meses IC95% 3,87- 15,07 vs mediana SG resto de estirpes 13,1 meses IC95% 6,10- 20,14 meses) no se alcanzó la significación estadística ($p=0,490$).

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en términos de SG cuando enfrentamos, sin segmentar por estadio, unas histologías diagnósticas a otras ($p=0,428$), ni de forma agrupada ($p=0,372$), ni en función de los diferentes subtipos histológicos ($p=0,348$) (figuras 19 y 20, tabla 12). Sin embargo, si excluimos de la gráfica el subgrupo “otras histologías”, si se evidencia una tendencia a una mayor SG del CNMP frente al CMP (figura 19).

Figura 19. Supervivencia por histología agrupada

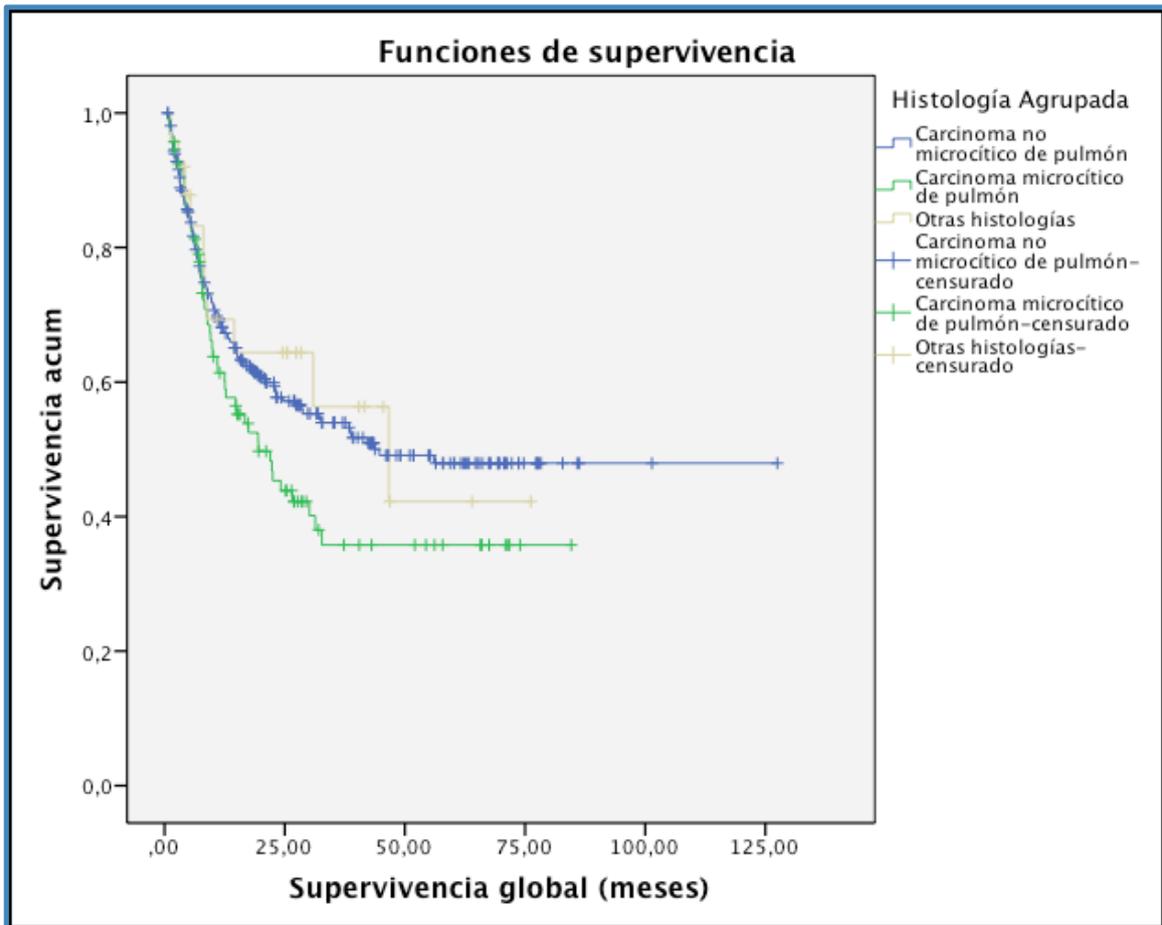


Figura 20. Supervivencia por subtipos histológicos

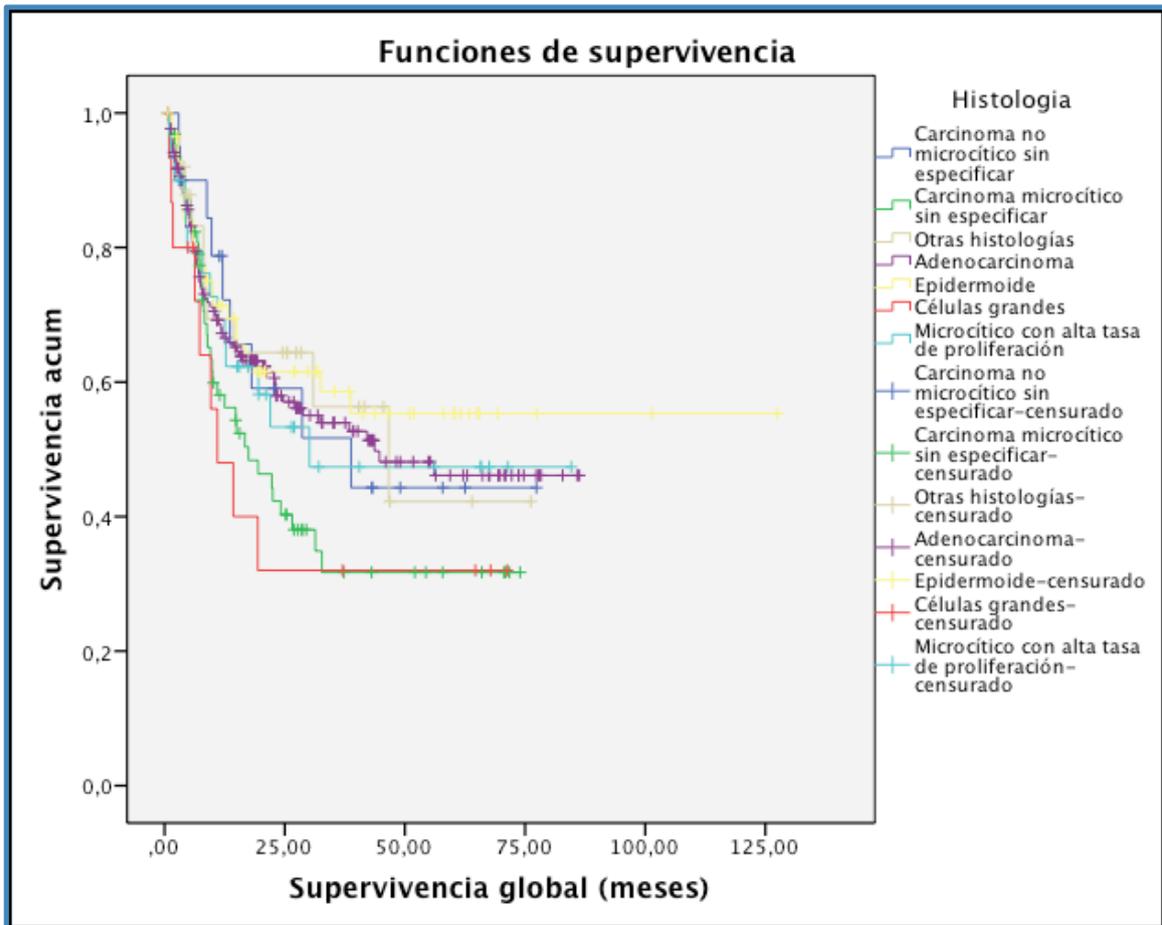


Tabla 12. SG y medianas de supervivencia por histología agrupada y por subtipo histológico.

HISTOLOGIA	MEDIANA SG (meses)	INTERVALO CONFIANZA 95%
CNMP	44,70	-
CMP	19,53	10,76 – 28,30
OTRAS HISTOLOGIAS	46,67	13,77 – 79,57
- ADC	43,67	-
- CE	-	-
- CCG	11,00	3,07 – 18,92
- CNMP sin especificar	38,80	3,54 – 74,06
- CMP alta tasa de proliferación	30,13	-
- CMP sin especificar	17,47	6,64 – 28,30

Impacto de los síntomas al diagnóstico, las comorbilidades y otros factores pronósticos sobre la supervivencia.

No encontramos diferencias de SG al analizar exclusivamente el número de síntomas al diagnóstico ($p=0,889$) o al comparar el grupo de pacientes diagnosticados en función de un hallazgo radiológico frente a aquellos que tuvieron algún síntoma como evento iniciador del estudio diagnóstico ($p=0,923$) (figuras 21 y 22). No se alcanzó la mediana de SG para aquellos pacientes estudiados a raíz de un hallazgo radiológico o que se presentaron con 2 síntomas; para aquellos estudiados por 1 único síntoma, la mediana de SG fue de 31,37 meses (IC95% 18,37 – 44,37 meses), mientras que para los pacientes estudiados por 3 o más síntomas la mediana de SG fue de 22,00 meses (IC95% 10,90 – 33,10 meses).

Figura 21. Supervivencia por número de síntomas

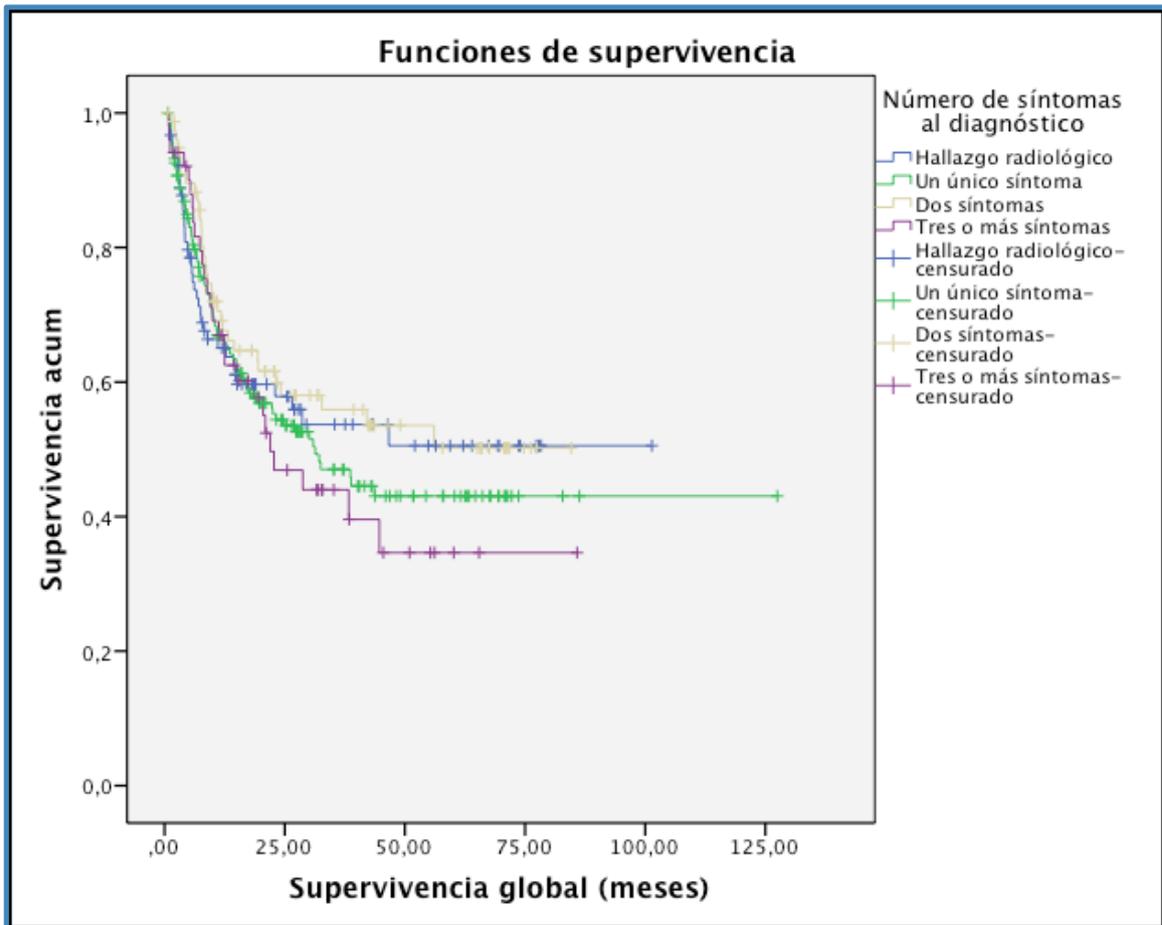
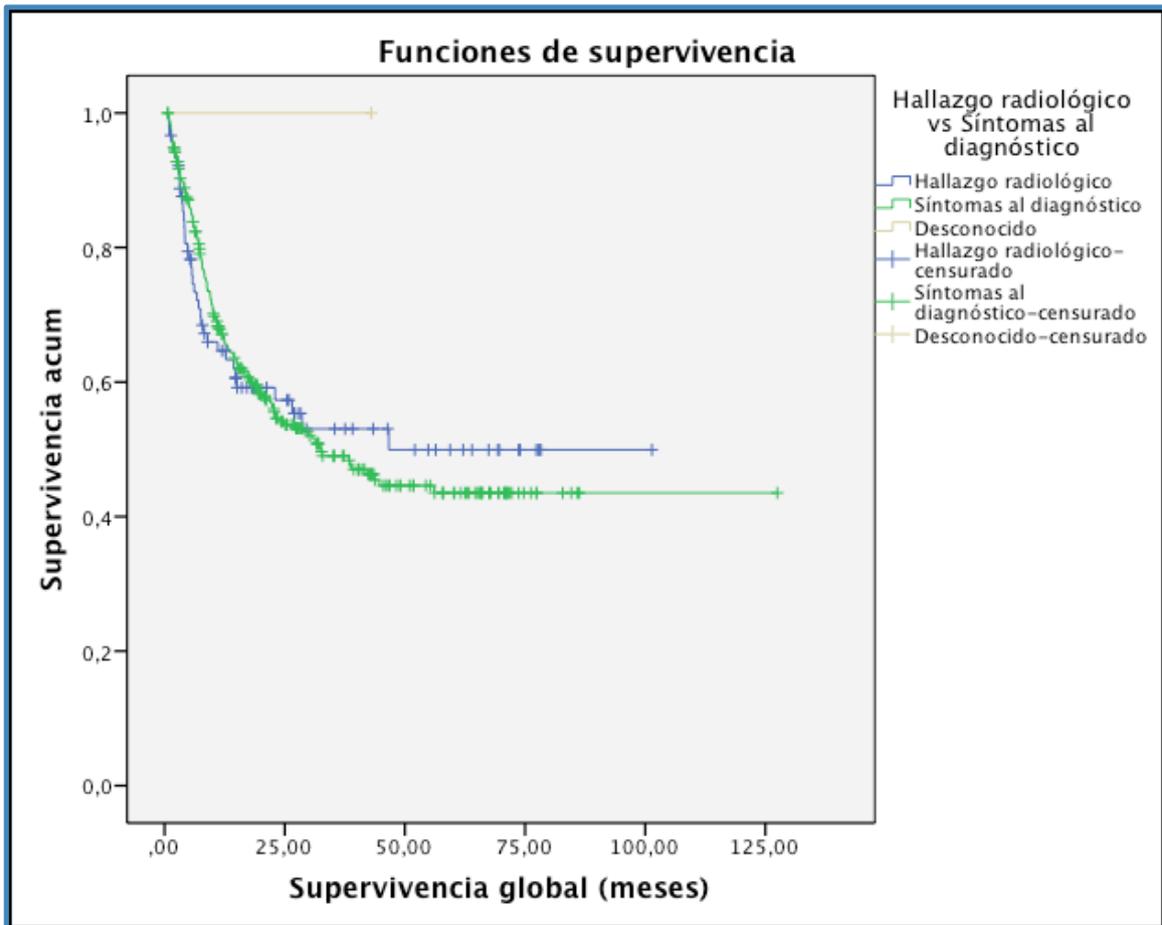
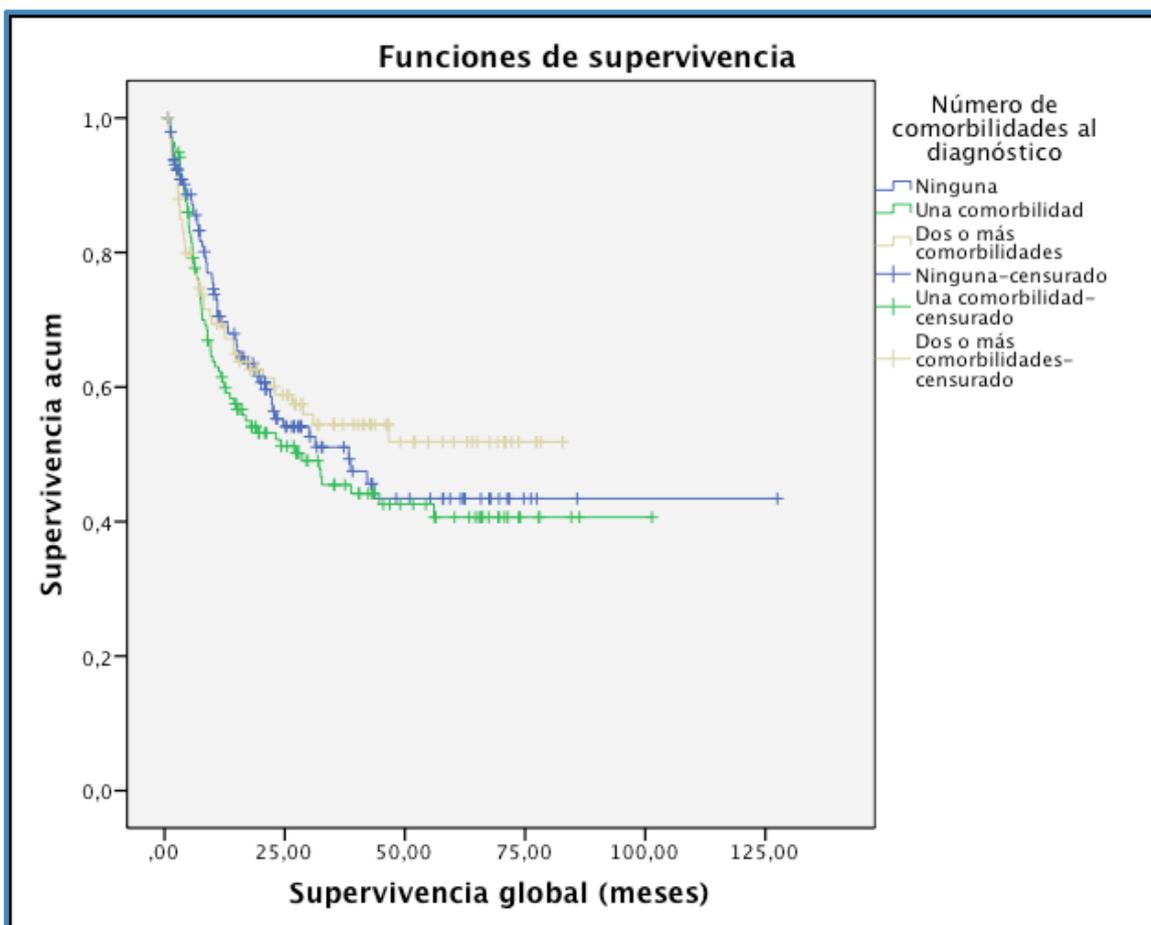


Figura 22. Supervivencia por síntomas vs. hallazgo radiológico



La segmentación por número de comorbilidades al diagnóstico no permitió identificar un subgrupo de mejor pronóstico ($p=0,846$) (figura 23). La mediana de SG para los pacientes sin comorbilidades fue de 38,33 meses (IC95% 21,36 – 55,30 meses), de 28,63 meses (IC95% 11,36 – 45,90 meses) para los pacientes con 1 comorbilidad y no se alcanzó para aquellos con dos o más comorbilidades.

Figura 23. Supervivencia por comorbilidades al diagnóstico



Tampoco hubo diferencias en supervivencia global (SG) en función del género ($p=0,271$), ni del hábito tabáquico ($p=0,825$).

Supervivencia por participación en EE.CC

La participación en EE.CC, ni por del número de ensayos ($p=0,758$) ni por el hecho dicotómico de haber participado o no en algún EE.CC ($p=0,941$), influyó de forma alguna en la SG de la serie (figura 24 y 25). La mediana de SG en función de haber participado o no en un EE.CC fue de 38,00 meses (IC95% no calculable) en aquellos pacientes que no participaron en ningún EE.CC frente a 30,93 meses (IC95% 17,17 – 44,70) para los pacientes que sí participaron en EE.CC. Cuando distinguimos por

número de EE.CC, la mediana de SG con 2 ensayos no fue alcanzada (no muere nadie), mientras que con un único ensayo es de 27,90 meses (IC95% 1,9 meses- límite superior no alcanzado). En los pacientes que no participaron en ningún EE.CC la mediana de SG fue de 38,4 meses (IC95% 1,58 meses- límite superior no alcanzado).

Figura 24. Supervivencia por participación en ensayo clínico

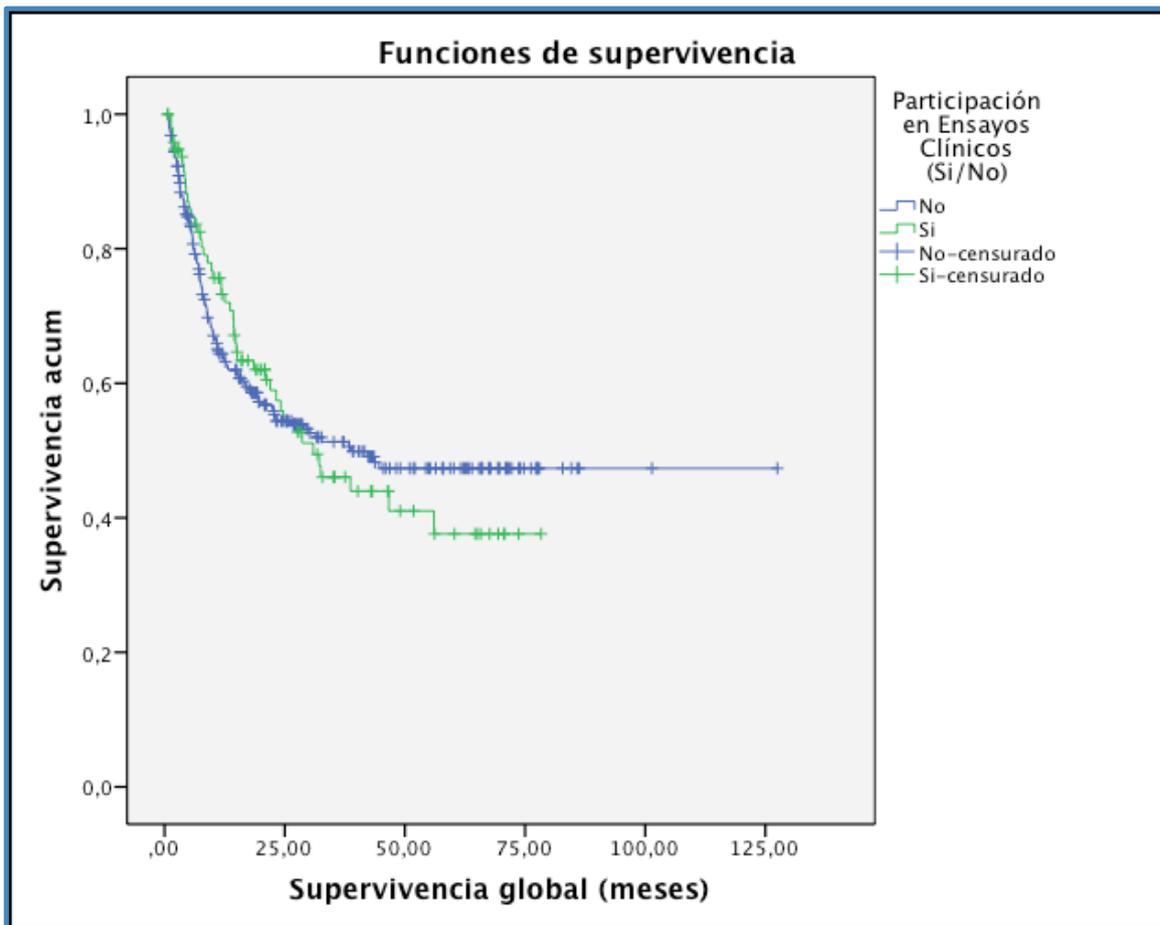
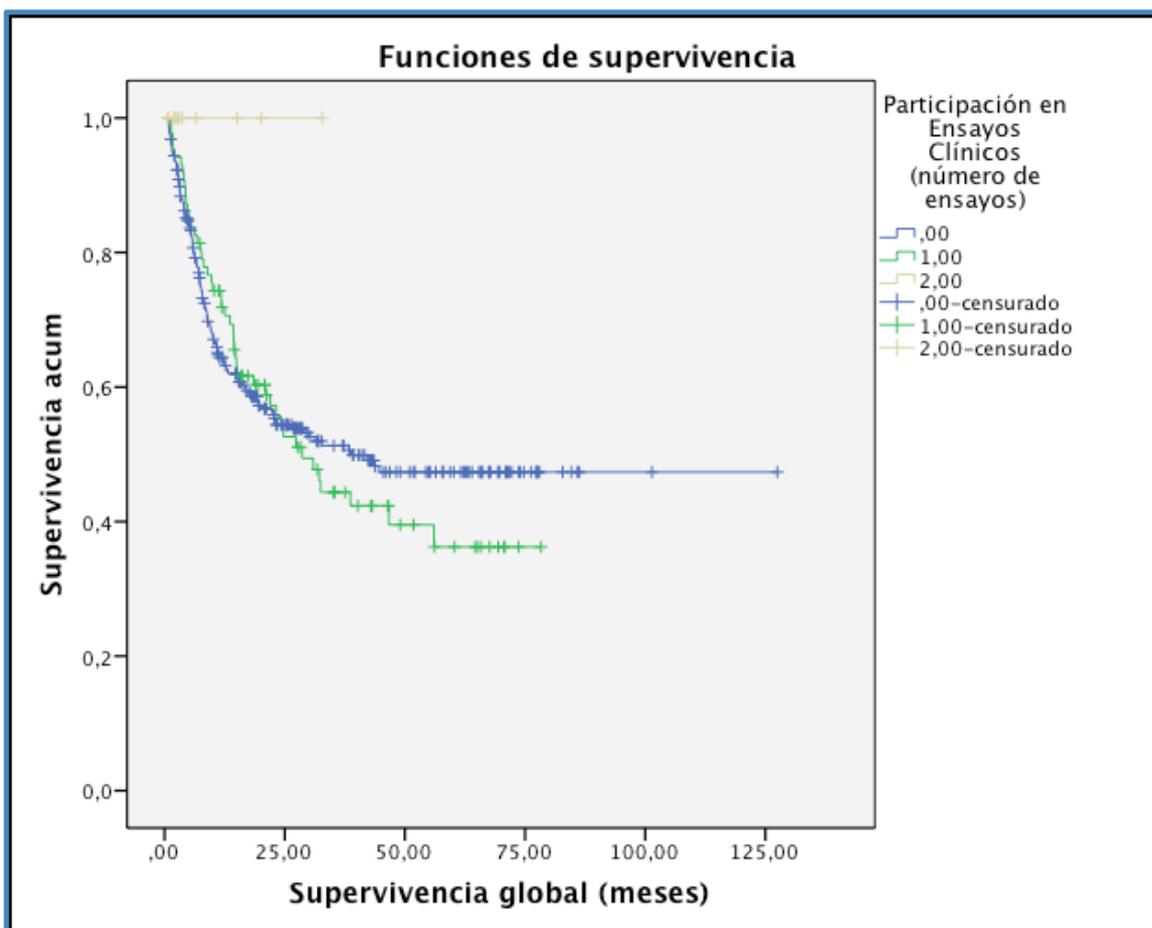


Figura 25. Supervivencia por número de ensayos clínicos

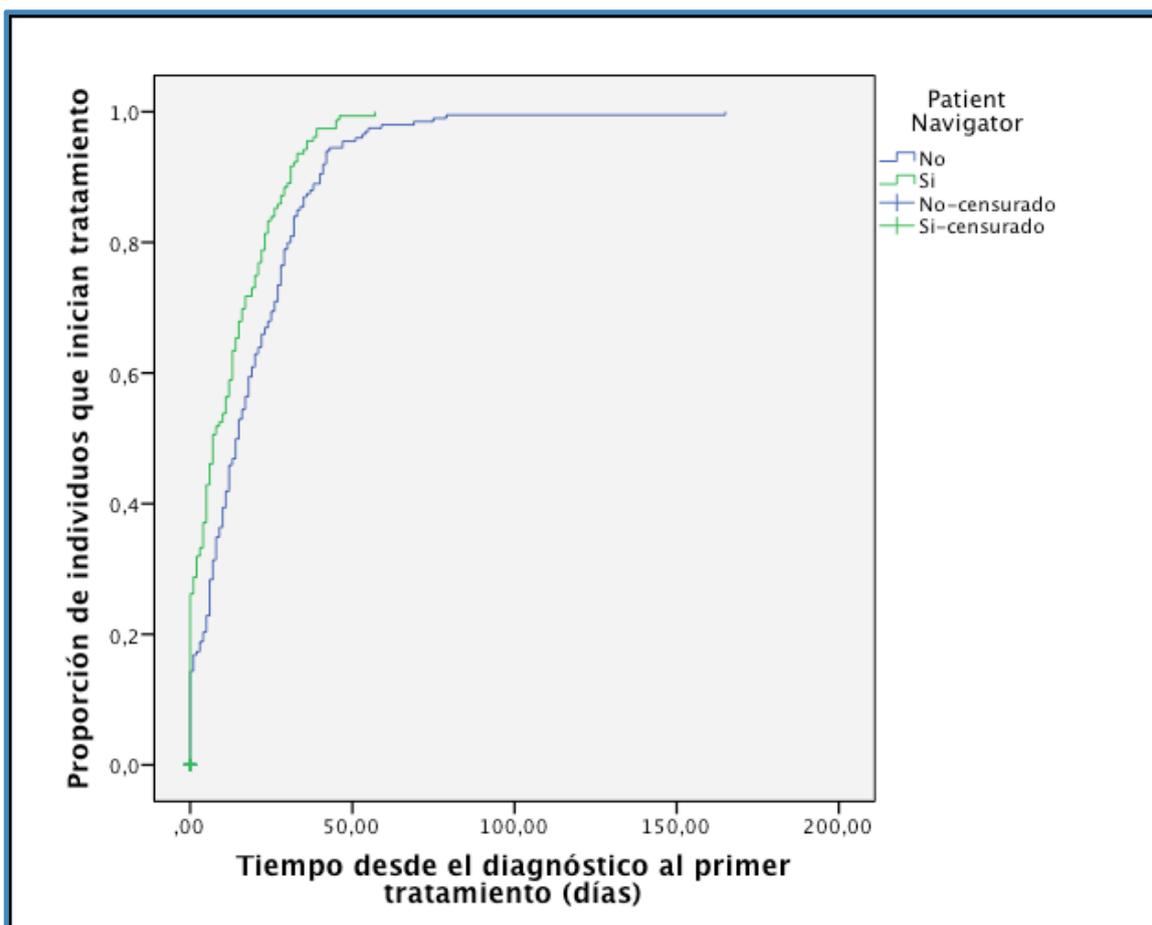


4.4 TIEMPO DESDE LA PRIMERA CONSULTA HASTA EL PRIMER TRATAMIENTO

Globalmente, la mediana del tiempo desde la primera consulta hasta el diagnóstico fue de 12 días (IC95% 10,05- 13,95 días).

La presencia del PN se asoció a un menor tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con una mediana de 7 días (IC95% 3,549- 10,541) para aquellos pacientes guiados por un PN frente a 15 días (IC95% 12,156- 17,844) en los casos en los que no hubo un PN ($p < 0,001$) (figura 26).

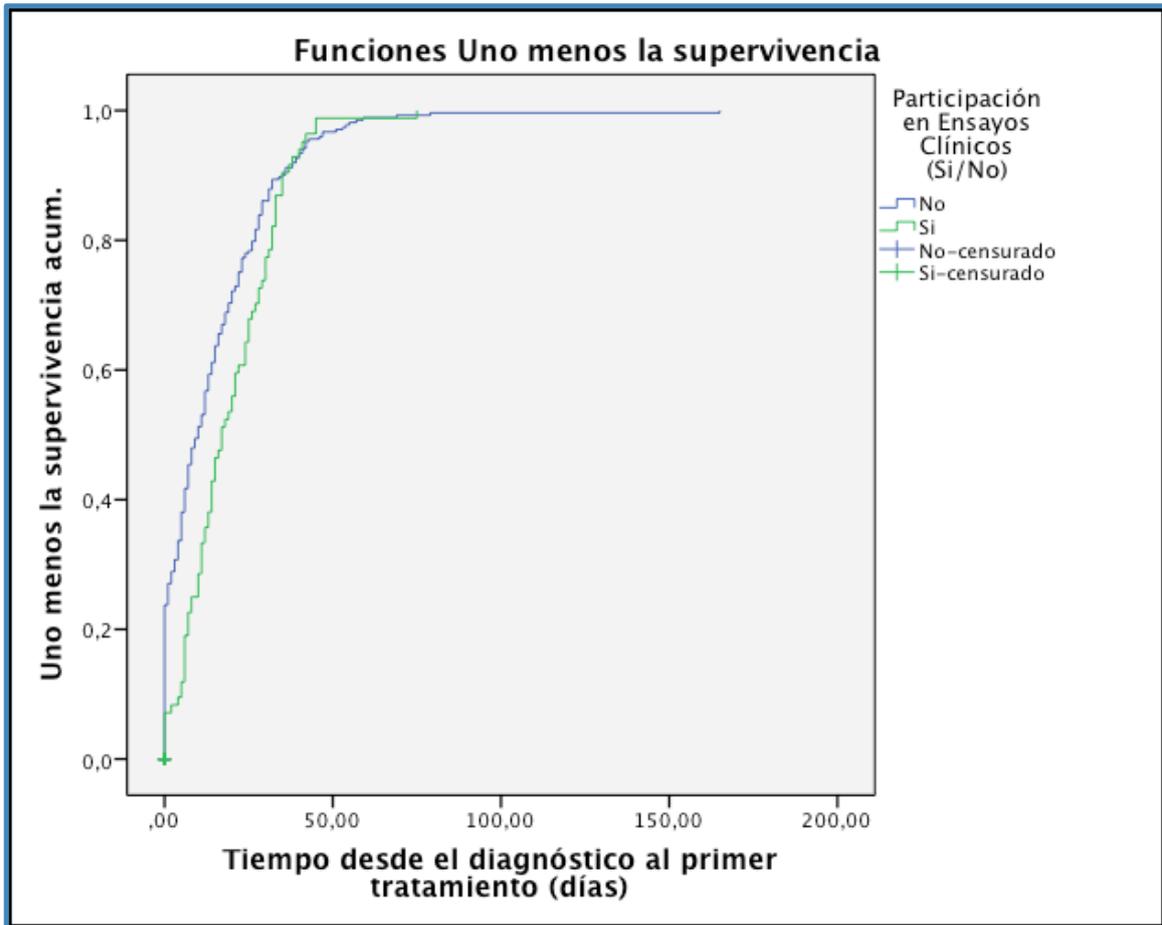
Figura 26. Tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento por gestión por PN



No hubo diferencias en términos de tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento en función del género ($p=0,690$), tabaquismo ($p=0,255$) o estadio ($p=0,321$). El número de comorbilidades al diagnóstico tampoco tuvo influencia en el tiempo hasta el primer tratamiento ($p=0,580$). De igual manera, no hubo efecto del número de síntomas al diagnóstico ($p=0,590$), ni siquiera cuando se enfrentó el hallazgo radiológico a la presencia de cualquier número de síntomas como causa de inicio del procedimiento diagnóstico ($p=0,549$).

Sin embargo, el tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento sí fue mayor en los pacientes que participaron en EE.CC frente a aquellos que no lo hicieron ($p=0,020$) (figura 27).

Figura 27. Tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento por participación en EE.CC



Este mismo parámetro no fue diferente cuando se analizaron los diferentes subtipos histológicos ($p=0,390$ para subtipos completos y $p=0,325$ cuando se analizaron los tipos histológicos mayores).

4.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Al realizar un análisis multivariante, evidenciamos que el estadio al diagnóstico (HR 1,08; IC95% 1,01- 1,15; $p=0,021$) y la presencia del PN (HR 0,72; IC95% 0,57- 0,90; $p=0,005$) mantuvieron la significación estadística obtenida en el análisis univariante realizado anteriormente (tabla 11) para el tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento.

Por tanto, pudimos concluir que la presencia de un PN se asoció significativamente a un menor tiempo hasta el inicio del tratamiento. Igualmente, el estadio al diagnóstico también tuvo una importante influencia, de tal manera que aquellos pacientes con estadios más avanzados tuvieron menor espera hasta el inicio del tratamiento.

Tabla 13. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento

VARIABLES EVALUADAS	B	ET	WALD	GL	SIG.	EXP (B)	IC 95% PARA EXP (B)
Género	,009	,113	,006	1	,938	1,009	,809 – 1,258
Tabaquismo	- ,090	,079	1,284	1	,257	,914	,783 – 1,068
Estadio (creciente)	,074	,032	5,349	1	,021	1,076	1,011 – 1,146
Localizado/ LocAvanzado /Diseminado	,031	,146	,044	1	,834	1,031	,774 – 1,374
Participación en EE.CC	,404	,325	1,546	1	,214	1,497	,793 – 2,828
Participación en EE.CC Si/No	- ,284	,389	,531	1	,466	,753	,351 – 1,615
Histología	- ,056	,037	2,386	1	,122	,945	,880 – 1,015
Histología agrupada	- ,118	,096	1,487	1	,223	,889	,736 – 1,074
Comorbilidades	- ,111	,072	2,367	1	,124	,895	,776 – 1,031
Síntomas al diagnóstico	,066	,074	,802	1	,371	1,068	,924 – 1,235
Hallazgo vs Síntomas	- ,097	,155	,394	1	,530	,670	,670 – 1,229
Gestión por PN (si/no)	- ,328	,116	8,025	1	,005	,721	,574 - ,904

B: Beta, ET: error estándar, Wald: Test de Wald , gl: grados de libertad, Sig.: significación estadística, Exp (B):Exponencial beta, IC: intervalo de confianza

Por el contrario, cuando realizamos un análisis multivariante para evaluar el impacto sobre la SG que habíamos identificado previamente, de forma global, sólo el estadio al diagnóstico es capaz de mantener la significación estadística (HR=1,158; IC95%: 1,039-1,290, p=0,08) y, de forma sorprendente, la participación en EE.CC (HR 0,689; IC95% 0,486- 0,977, p=0,037) (tabla 12).

Tabla 14. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico a la muerte o a la pérdida de seguimiento (Supervivencia global).

VARIABLES EVALUADAS	B	ET	WALD	GL	SIG.	EXP (B)	IC 95% PARA EXP (B)
Género	,042	,162	,066	1	,797	1,043	,759 – 1,432
Tabaquismo	-,055	,105	,270	1	,603	,947	,771 – 1,163
Estadio (creciente)	,146	,055	7,035	1	,008	1,158	1,039 – 1,290
Localizado/ LocAvanzado/ Diseminado	,990	,230	18,502	1	,000	2,291	1,714 – 4,225
Participación en EE.CC_Si/No	-,372	,178	4,361	1	,037	,689	,486 – ,977
Histología agrupada	-,155	,154	1,019	1	,313	,856	,634 – 1,157
Hallazgo vs Síntomas	-,090	,179	,355	1	,614	,914	,644 – 1,297
Gestión por PN (si/no)	-,005	,116	,991	1	,974	,995	,726 - 1,363

B: Beta, ET: error estándar, Wald: Test de Wald , gl: grados de libertad, Sig.: significación estadística, Exp (B):Exponencial beta, IC: intervalo de confianza

Más adelante disecamos estos resultados en función de la histología y confirmamos que la significación de los estadios se mantenía tanto para los CNMP (HR=1,523; IC95% 1,341 – 1,729; p<0,001) como para los CMP (HR=3,265; IC95% 1,713- 6,220; p<0,001). Sin embargo, la significación asociada a la participación en EE.CC estaba vinculada a la histología no microcítica (HR =0,576; IC95% 0,375 - 0,884; p=0,012) (tablas 13 y 14).

Tabla 15. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico a la muerte o a la pérdida de seguimiento (Supervivencia global) en CMP

VARIABLES EVALUADAS	B	ET	WALD	GL	SIG.	EXP (B)	IC 95% PARA EXP (B)
Género	,137	,299	,211	1	,646	1,147	,639 – 2,060
Tabaquismo	- ,108	,205	,281	1	,596	,897	,601 – 1,340
Localizado/ LocAvanzado/ Diseminado	1,183	,329	12,940	1	,000	3,265	1,713 – 6,220
Participación en EE.CC_Si/No	- ,382	,376	1,033	1	,310	,683	,327 – 1,426
Hallazgo vs Síntomas	- ,461	,341	1,831	1	,176	,630	,323 – 1,230
Gestión por PN (si/no)	- ,293	,310	,893	1	,345	1,340	,730 - 2,462

B: Beta, ET: error estándar, Wald: Test de Wald, gl: grados de libertad, Sig.: significación estadística, Exp (B): Exponencial beta, IC: intervalo de confianza

Tabla 16. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico a la muerte o a la pérdida de seguimiento (Supervivencia global) en CNMP

VARIABLES EVALUADAS	B	ET	WALD	GL	SIG.	EXP (B)	IC 95% PARA EXP (B)
Género	,095	,205	,216	1	,642	1,100	,736 – 1,644
Tabaquismo	-,097	,130	,555	1	,456	,907	,703 – 1,172
Estadio	,421	,065	42,197	1	,000	1,523	1,341 – 1,729
Participación en E.CC_Si/No	-,552	,219	6,357	1	,012	,576	,375 – ,884
Hallazgo vs Síntomas	,019	,224	,007	1	,934	1,019	,657 – 1,581
Gestión por PN (si/no)	-,216	,202	1,147	1	,282	,806	,543 - 1,196

B: Beta, ET: error estándar, Wald: Test de Wald, gl: grados de libertad, Sig.: significación estadística, Exp (B): Exponencial beta, IC: intervalo de confianza

5. DISCUSIÓN

Se analizaron las historias clínicas de 1042 pacientes valorados en el Servicio de Oncología torácica del grupo HM con sospecha de cáncer de pulmón. Tras depurar los datos, quedaron 385 pacientes con datos completos, de los que se obtuvieron los resultados expuestos.

El principal objetivo fue determinar el efecto de la gestión por el PN sobre la supervivencia global del paciente diagnosticado de CP. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto un impacto significativo tanto en el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento oncológico, como en la SG en aquellos pacientes diagnosticados de CNMP gestionados por el PN. En consecuencia, podemos afirmar que la gestión del paciente con sospecha de CP por el PN afecta a la supervivencia de aquellos finalmente diagnosticados de CNMP, rechazando por tanto nuestra hipótesis nula y aceptando la

alternativa en este grupo de pacientes. Sin embargo, para los pacientes con CMP no parece que una mejor gestión del proceso diagnóstico afecte de forma significativa a su supervivencia. Este hecho, muy probablemente, guarda relación con la propia naturaleza de estos tumores, que les confiere una mayor tasa de proliferación con una peor respuesta al tratamiento.

Como veremos más adelante, de los 6 estudios encontrados que han evaluado el efecto de la gestión de los pacientes con sospecha de CP por un PN, la mayoría han encontrado un impacto positivo en los tiempos al diagnóstico y/o al tratamiento (tabla 15). Sin embargo, ninguno de ellos ha llegado a hacer un análisis multivariante en el que se mantuviese esta significación. En nuestros resultados, al hacer dicho análisis, encontramos que la relación se mantenía, disminuyendo el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de forma significativa (HR 0,72; IC95% 0,57-0,90; $p=0,005$). Estos estudios tampoco examinaron la repercusión de esta mejora en los tiempos en la supervivencia del paciente con CP, siendo nuestro estudio el único hasta la fecha que ha mostrado un aumento en la SG del paciente con CNMP gracias a la gestión por el PN ($p<0.001$). De forma global, para los pacientes diagnosticados de CNMP la SG fue de 44,7 meses (IC95% no calculable). No se alcanzó la mediana de SG para los pacientes gestionados por el PN, sin embargo, para los pacientes no gestionados por el PN la mediana de SG fue de 32,47 meses (IC95% 14,81 – 50,13 meses).

No obstante, cuando realizamos el análisis multivariante de este hallazgo, observamos que el efecto en la SG estaba dominado por el estadio al diagnóstico. Quedaría por tanto analizar la robustez entre la presencia de la figura del PN y la reducción del estadio al diagnóstico y este efecto como marcador subrogado de una mayor supervivencia. Es evidente, que no es posible identificar la causalidad de este hallazgo pues las propias cohortes retrospectivas impiden realizar este análisis. Pero el hecho identificado en nuestro estudio es que los pacientes diagnosticados de CNMP que fueron gestionados por el PN tuvieron un menor estadio al diagnóstico y una mayor supervivencia global. Si esto es debido al impacto de las dos variables evaluadas, es una pregunta que no podemos responder con nuestro estudio.

Por otro lado, hallamos una relación inversa entre el tiempo desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento cuando el paciente participaba finalmente en un EE.CC y la SG del paciente en función de haber participado o no en el mismo. Este dato nos puede permitir tranquilizar a muchos pacientes que, preocupados por estos retrasos, pueden confiar en que es el único escenario en el que su SG no se verá afectada a consecuencia del mismo.

Finalmente, al evaluar el efecto sobre la SG del subtipo histológico de CP, las comorbilidades al diagnóstico y otros potenciales factores pronósticos como la edad, el género o el antecedente de tabaquismo, no encontramos diferencias significativas.

5.1 TIEMPO AL DIAGNÓSTICO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES GESTIONADOS POR PN

Cuando analizamos los resultados obtenidos respecto al impacto del PN en el proceso diagnóstico y la supervivencia, encontramos datos muy interesantes que dieron pie a que profundizáramos en el análisis de supervivencia de los pacientes gestionados por esta figura. Observamos una tendencia a la mayor supervivencia de forma global en los pacientes gestionados por el PN, si bien esta no llegaba a ser estadísticamente significativa ($p=0,080$). Este dato nos indujo a segmentar por histologías, puesto que sabemos que la supervivencia es marcadamente distinta en el CMP frente al CNMP. Al realizar el análisis por histología, se pone de manifiesto una mayor supervivencia, estadísticamente significativa en los pacientes diagnosticados de CNMP gestionados por el PN ($p=0,04$). Esta diferencia no se identifica en pacientes con CMP.

Los pacientes gestionados por el PN fueron diagnosticados en estadios más precoces, tanto de forma global ($p=0,001$), como para los CNMP ($p=0,002$), pero esto no se mantiene en los CMP y otras histologías, en los que se evidencia solo una tendencia ($p=0,149$ para CMP y $p=0,548$ para otras histologías).

Adicionalmente, el PN disminuyó el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de forma estadísticamente significativa. Para aquellos pacientes gestionados por el PN el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de una mediana de 7 días (IC95% 3,549- 10,541), frente a 15 días (IC95% 12,156- 17,844) en los casos en los que no hubo un PN ($p < 0,001$). Tal y como hemos comentado anteriormente, fue el único factor, junto al estadio al diagnóstico, que permaneció como estadísticamente significativo al realizar el análisis multivariante (HR 0,72; IC95% 0,57- 0,90; $p = 0,005$).

En 2012 se puso en marcha en nuestro Centro el programa de detección precoz de CP, enfocado al paciente con sospecha de CP y con la finalidad de llegar a un diagnóstico de confirmación en el menor tiempo posible.

Dicho programa se apoyaba como pieza angular en la figura del PN.

Las funciones del PN comprendían la gestión de citas médicas y de pruebas complementarias precisas para el estudio de CP, así como la resolución de los trámites administrativos para las mismas. Una vez finalizado el proceso diagnóstico, el PN era el encargado de gestionar las citas para tratamiento, seguimiento y, en aquellos pacientes incluidos en EE.CC, facilitar los estudios adicionales necesarios y las consiguientes citas. De esta manera, el PN acompañaba al paciente con sospecha de CP a lo largo de su paso por nuestro sistema sanitario, facilitándolo y acelerándolo (figura 28).

Figura 28. Funciones del PN



A pesar de que la figura del PN se creó hace años, su inclusión en la gestión del paciente con CP es más reciente y los estudios investigando su utilidad en esta enfermedad son escasos (tabla 12).

Así, por ejemplo, el estudio de Hunnibell et al mostró una mejora significativa en los tiempos desde la sospecha de CP hasta el inicio del tratamiento al incorporar la figura del PN (de 136 a 55 días), así como una tendencia al diagnóstico en estadios más tempranos del CNMP [100].

Kunos et al llevaron a cabo un análisis retrospectivo en 460 paciente, evaluando el tiempo desde la primera sospecha radiológica hasta el diagnóstico y el tratamiento, antes y después de la integración del PN. Hallaron una mejora en el tiempo hasta el primer tratamiento (de 64 días a 45 días) en los pacientes gestionados por el PN ($p < 0.001$), así como una mejora en el tiempo hasta la obtención de material

histológico en 12 días ($p < 0.001$) [101].

El estudio de Alsamarai et al evaluó la efectividad del programa de coordinación para el cuidado del CP. Este programa incluía, entre otros, la figura del PN, así como la evaluación de los casos por EM.

Estudiaron 352 pacientes, 163 previos a la introducción del programa y 189 posteriores. Encontraron una mejora en el tiempo al diagnóstico y un aumento significativo de los CNMP diagnosticados en estadios I y II, de 32% a 48%. Tras la implementación del programa disminuyó el tiempo desde la primera imagen sospechosa al diagnóstico de tumores en estadio I, de 131 días a 87 días ($p = 0.013$), así como en los tumores hallados de forma casual, de 114 días a 86 días ($p = 0.031$). De forma global mejoró el tiempo hasta el diagnóstico en 22 días y hasta el inicio del tratamiento en 25 días [102].

Adicionalmente, Seek y Hogle, encontraron que el programa multidisciplinar que incluía un PN disminuía los días desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de 29 a 18 días [103]. En esta misma línea, Bjegovich-Weidman et al, en un estudio comparativo con 46 paciente del antes y después de la introducción de la consulta multidisciplinar para el diagnóstico de CP, centrada en la figura del PN, mostraron una reducción del tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de 24 a 18 días [104].

Por último, Zibrick et al, en una muestra de 408 pacientes, estudiaron la mejora en los tiempos de espera para el inicio de tratamiento en pacientes con estadios avanzados (IIIB y IV) de CNMP, antes y después de la introducción de la figura del PN. Encontraron un descenso en los días desde la derivación para quimioterapia de 48 a 38 días ($p = 0.016$) y de 18 a 11.5 días para tratamiento radioterápico ($p < 0.001$) [105].

Tabla 17. Estudios analizando la figura del PN en CP

ESTUDIO	N	VARIABLE MEDIDA	RESULTADO	P
Hunninbell et al [100]	ND	Tiempo desde sospecha de CP al inicio del tratamiento	Pre-PN: 136 días Post-PN: 55 días	ND
Ferreira et al	385	Tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento	Pre-PN: 15 días Post-PN: 7 días	<0,05
		Supervivencia en pacientes gestionados por PN	Mayor en pacientes con CNMP	0.004
Kunos et al [101]	460 Pre-PN: 363 Post-PN: 97	Tiempo desde sospecha radiológica al inicio del tratamiento	Pre-PN: 136 días Post-PN: 55 días	<0.001
Alsamarai et al [102]	352 Pre-PN: 163 Post-PN: 189	Tiempo desde sospecha radiológica al diagnóstico en Estadio I	Pre-PN: 131 días Post-PN: 87 días	0.013
		Tiempo desde sospecha radiológica al diagnóstico en tumores hallados de forma casual	Pre-PN: 114 días Post-PN: 86 días	0.031
Seek et al [103]	ND	Tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento	Pre-PN: 29 días Post-PN: 18 días	ND
Bjegovich-Weidman et al [104]	46	Tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento	Pre-PN: 24 días Post-PN: 18 días	ND
Zibrick et al [105]	408 Pre-PN: 212 Post-PN: 196	Tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento QT	Pre-PN: 48 días Post-PN: 38 días	0.016
		Tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento RT	Pre-PN: 18 días Post-PN: 11.5 días	<0.001

ND: No disponible; QT: quimioterapia; RT: radioterapia

Cuando comparamos los resultados de nuestras series con los estudios previos, encontramos semejanzas en cuanto a su impacto positivo en los tiempos al diagnóstico

e inicio del tratamiento. Los tiempos hasta el tratamiento en nuestra muestra son marcadamente inferiores a los descritos (7 y 15 días para pacientes gestionados o no por el PN) y, en ambos casos, cumplen con las recomendaciones establecidas (Tabla 1 introducción). Posiblemente esto tenga relación con el hecho de que en nuestros centros, adicionalmente a la figura del PN, ya se encontraban en funcionamiento las consultas de diagnóstico rápido para el paciente con sospecha de CP y el equipo multidisciplinar de CP.

Sin embargo, el dato más interesante y que no se había demostrado hasta la fecha, es el impacto de la figura del PN en la supervivencia. En nuestra muestra, los pacientes gestionados por el PN son diagnosticados en estadios más precoces de la enfermedad, donde las opciones de tratamiento son mayores y en los que sabemos que la supervivencia es superior. Más allá de esta mejora en el estadio, y probablemente a consecuencia de la misma, en el análisis de supervivencia identificamos incrementos en SG en los pacientes con CNMP cuyo diagnóstico fue guiado por el PN frente a los que no lo fueron ($p=0.004$).

Al considerar las causas potenciales del impacto de la disminución del tiempo hasta el inicio del tratamiento en la supervivencia, es evidente pensar que esto se pueda deber al diagnóstico en fases menos avanzadas de la enfermedad. No obstante, no podemos obviar como explicación adicional, el riesgo de que la enfermedad del paciente progrese a un estadio más avanzado y que por tanto modifique el abordaje terapéutico, mientras espera a ser diagnosticado e iniciar el tratamiento [106].

El campo de la migración de los tumores pulmonares no tratados ha sido poco explorado, sin embargo, a pesar de los escasos estudios encontrados, los resultados son homogéneos. Todos ellos ponen de manifiesto la progresión de estadio del CP en el trascurso del proceso diagnóstico previo al inicio del tratamiento.

Mohammed et al, compararon los resultados del PET-TAC en varios intervalos antes del inicio del tratamiento del CP en 41 pacientes. Se consideró progresión a la aparición de adenopatías, nuevas localizaciones tumorales o cambio de estadio.

El tiempo medio entre el primer y segundo PET fue de 9 semanas y entre el primer y segundo TAC de 13.4 semanas. El 48% de los pacientes progresaron entre estudios. La tasa de progresión fue del 13%, 31%, y 46% a las 4, 8, y 16 semanas, respectivamente. Se produjo una migración a estadios más avanzados en un 3%, 13% y 21% en estos intervalos. A las 4, 8 y 16 semanas, se evidenciaron metástasis a distancia en 3%, 13% y 13% de los casos. El estadio al diagnóstico se asoció a mayor riesgo de progresión, de forma que los pacientes con estadios T3/T4 o N2/N3 de la enfermedad tuvieron mayor incidencia de progresión en comparación con aquellos con estadios T1/T2 or N0/N1. A las 8 semanas, casi 50% de los pacientes en estadio III inicial habían progresado, en comparación con un 12% en estadios I y II. A las 16 semanas, el 100% de los pacientes con tumores T3 o T4 habían progresado, y el 70% de los tumores N2 o N3 [107].

En esta misma línea, el estudio de Everitt et al compara el crecimiento y la progresión de los CNMP entre el PET-TAC al diagnóstico y para la planificación de radioterapia, previos al inicio del tratamiento. De los 28 pacientes (61% en estadio III) que tenían 2 PET-TAC pre-tratamiento, 11 de ellos (39%) progresaron entre estudios. El periodo entre estudios fue de una media de 24 días (8-176). Calcularon la probabilidad de aumentar de estadio en 24 días en un 32% (intervalo de confianza 95% 18%-49%). La intención terapéutica cambió de curativa a paliativa en 8 (29%) de los pacientes [108].

Otro estudio por O'Rourke and Edwards, en una serie de 29 pacientes con CNMP, encontró que el 21% de los pacientes candidatos a radioterapia radical progresaban a enfermedad incurable entre el estudio diagnóstico o de estadiaje y el de planificación para radioterapia (media 54 días). Su estudio se realizó con TAC convencional sin contraste, lo que pudo influir en que los tiempos de progresión fueran mayores al no evidenciar lesiones nodales de pequeño tamaño o lesiones a distancia [109].

Geiger et al también estudiaron el riesgo de progresión en 47 pacientes con CNMP en estadios II y III, previo al tratamiento. En 26% de los pacientes el estadio TNM progresó, modificando la intención terapéutica tras un nuevo PET-TAC realizado 45 días de media tras el TAC inicial. En 24 de los pacientes (51%) encontraron nueva afectación

ganglionar o a distancia. En un intervalo de 20 días entre estudios, la tasa de progresión fue del 17%, ascendiendo a 42% en un intervalo de 40 días [110].

Si bien los citados estudios son todos con muestras de menos de 50 pacientes, parece claro que el CP no tratado progresa inexorablemente, a mayor rapidez según avanza. Cabe pensar, por tanto, que parte importante de los esfuerzos dirigidos a mejorar la supervivencia en CP deban ir encaminados a minimizar los retrasos al inicio del tratamiento. Si consideramos que en un espacio de tiempo de 4 semanas ya se puede objetivar progresión a nivel radiológico, una mejora del tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de 15 a 7 días, como el que se objetiva en nuestros pacientes gestionados por el PN, puede tener un impacto considerable.

Las diferencias obtenidas en cuanto a supervivencia y diagnóstico en estadios más precoces en pacientes gestionados por el PN no se mantiene en aquellos con CMP. Esta ausencia de beneficio quizás pueda explicarse por su menor SG y por su rápido crecimiento y extensión. Haque et al, en un estudio con 45 pacientes diagnosticados de CMP, encontraron que hasta el 22% de los pacientes tenían una radiografía de tórax normal en los 6 meses antes del diagnóstico, de los cuales 7 tuvieron EE, reflejo del comportamiento agresivo de estos tumores. Calcularon el tiempo medio desde la primera anomalía radiográfica hasta el inicio del tratamiento en 35 días, estableciendo que éste se solapa con el tiempo de duplicación descrito para el CMP de 30-90 días (en comparación con 222 días para ADC y 115 días para CE descrito en otros estudios). Concluyeron que en pacientes con CMP un retraso en el inicio del tratamiento de 4 a 6 semanas se asocia a progresión de la enfermedad [111].

Este estudio, junto con nuestros resultados y unidos el hecho de que sólo un tercio de los pacientes diagnosticados de CNMP tiene EL al diagnóstico [19], nos inducen a pensar que el proceso diagnóstico en el CMP deba ser aún más precoz y acelerado para lograr un efecto en su supervivencia.

5.2 SUPERVIVENCIA POR ESTADIO E HISTOLOGÍA

Cuando analizamos los datos de supervivencia, también vemos semejanzas con lo previamente descrito por otros autores. Ya ha quedado establecido que el estadio al diagnóstico es el principal factor pronóstico del CP, dato que confirman nuestros resultados.

Al analizar la SG por estadios, observamos una diferencia significativa en función del mismo, dato que se mantiene al hacer el análisis multivariante (HR=1,158; IC95%: 1,039- 1,290, $p<0,001$).

Al hacer comparaciones sin atender a la histología y distinguiendo entre tumor localizado (estadios I-III A o EL) o localmente avanzado/diseminado (estadio IIIB, IV y EE), observamos que existían diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). Ésta se mantiene cuando distinguimos entre CMP EL / EE (HR=3,265; IC95% 1,713- 6,220; $p<0,001$) y también para los CNMP estratificados según la clasificación TNM (HR=1,523; IC95% 1,341 – 1,729; $p<0,001$).

Como era de esperar, en los pacientes con CMP evidenciamos un pronóstico radicalmente diferente, aun cuando sólo se alcanzó la significación estadística en los estadios localizados. En estadio localizado el CMP mostró peor supervivencia que el CNMP en estadio equivalente ($p=0,045$; medianas SG no alcanzadas en ninguno de los dos subgrupos). Al analizar los pacientes con enfermedad localmente avanzada/diseminada, encontramos una mediana de SG para el CMP de 9,47 meses (IC95% 3,87- 15,07), frente a 13,1 meses para el CNMP (IC95% 6,10- 20,14 meses), sin que se alcanzara significación estadística ($p=0,490$).

Comparando nuestros resultados con los de otros grupos, encontramos que reproducen los de otras series, tanto en cuanto a la supervivencia por estadios, como en lo que refiere al pronóstico por histología.

En un estudio a gran escala de pacientes diagnosticados de CP en Australia, Canadá, Dinamarca, Noruega, Suecia y Reino Unido, Walters et al obtuvieron datos de supervivencia de 57.352 pacientes. A pesar de la variabilidad entre los distintos países, fue evidente que el estadio es el principal factor pronóstico del CP. Así, objetivaron

que los pacientes diagnosticados de CNMP en estadio I tenían una supervivencia al año que variaba desde el 72.5% en Reino Unido hasta el 88.4% en Suecia. Para estos mismos países, la supervivencia al año en estadio IV descendía hasta el 15.9% y 25.6% respectivamente.

En cuanto a los pacientes diagnosticados de CMP, la supervivencia en estadios I y II se encontraba entre el 55.9% en Reino Unido y el 71.7% en Suecia, cayendo al 14.5% en Reino Unido en estadio IV. Al igual que en otros estudios, la mayor parte de pacientes fueron diagnosticados en estadio avanzados: desde el 47% en Suecia, hasta el 55% en Dinamarca de CNMP en estadio IV, siendo estas cifras aún más elevadas para el CMP, diagnosticado en EE hasta en el 82% de los casos en Reino Unido o Dinamarca [29].

Eberle et al analizaron la supervivencia de 132,612 pacientes diagnosticados de CP entre 2002 y 2010. Hallaron una diferencia significativa en relación con el estadio al diagnóstico, de manera que los hombres en estadio I la tuvieron del 62.9%, frente al 4.6% en estadio IV. Para mujeres, los valores fueron discretamente más elevados (75.2% y 7% respectivamente, $p < 0.0001$).

En ambos sexos, el CMP tenía mayor proporción de estadios IV (72.4% en hombres, 69.1% en mujeres) y peor supervivencia a 5 años (7.3% en hombres, 10.7% en mujeres) [112].

Con datos de 26,957 paciente diagnosticados de CNMP en Japón, Kawaguchi et al estudiaron posibles factores pronósticos, encontrando que el estadio al diagnóstico era un factor determinante. Si bien no aportan datos de supervivencia, al hacer el análisis multivariante objetivaron un aumento progresivo del riesgo relativo (RR) según avanzaba el estadio de CP: RR 1.00 en estadio I; en estadio II RR 1.933 (IC95% 1.750–2.136), $p < 0.0001$; en estadio III RR 2.812 (IC95% 2.631–3.005), $p < 0.0001$; y en estadio IV RR 4.652 (4.321–5.010), $p < 0.0001$ [113].

Schabath et al, al comparar las cifras de supervivencia del CMP entre 1986 a 1999 y 2000 a 2008, encontraron una mejora en la supervivencia a 5 años del 8,3% al 11% ($p < 0.001$), a pesar de lo cual la media de estos pacientes sigue siendo pobre e inferior a la del CNMP. La supervivencia media en el periodo 2000-2008 fue de 15.2 meses (IC95%

13.6-16-6), alcanzando los 25.1 meses en EE (IC95% 21.1 – 28.8), pero cayendo a 10.4 meses (IC95% 9.2 – 11.6) en EE, poniendo de manifiesto el peor pronóstico atendiendo al estadio también en CMP [114].

Por último, en la reciente propuesta para la revisión de la estadificación TNM para su octava edición, que trabaja con una base de datos de 17,477 casos con estadificación clínica y 31,936 casos con estadificación patológica, es innegable el impacto del estadio en la supervivencia (tablas 13 y 14) [115].

Tabla 18. Supervivencia por estadio clínico según la propuesta 8ª edición TNM

ESTADIO PROPUESTO	EVENTOS /N	SUPERVIVENCIA 1 AÑO	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
iA1	68 / 781	97%	92%
IA2	505/3105	94%	83%
IA3	546/2417	90%	77%
IB	560/1928	87%	68%
IIA	215/585	79%	60%
IIB	605/1453	72%	53%
IIIA	2052/3200	55%	36%
IIIB	1551/2140	44%	26%
IIIC	831/986	24%	13%
IVA	336/484	23%	10%
IVB	328/398	10%	0%

Tabla 19. Supervivencia por estadio patológico según la propuesta 8ª edición TNM

ESTADIO PROPUESTO	EVENTOS /N	SUPERVIVENCIA 1 AÑO	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
iA1	139/ 1389	97%	90%
IA2	823/5633	94%	85%
IA3	875/4001	92%	80%
IB	1618/6095	89%	73%
IIA	556/1638	82%	65%
IIB	2175/5226	76%	56%
IIIA	3219/5756	65%	41%
IIIB	1215/1729	47%	24%
IIIC	55/69	30%	12%

5.3 SUPERVIVENCIA EN PACIENTES INCLUIDOS EN EE.CC

Al analizar el impacto de la participación en EE.CC sobre el tiempo al diagnóstico y la supervivencia obtuvimos resultados de gran interés para la práctica clínica.

El tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento fue mayor en los pacientes que participaron en EE.CC, frente a aquellos que no lo hicieron ($p=0,020$). Esto, muy probablemente, es debido a la necesidad de estudios adicionales y de mayor complejidad necesarios para su inclusión en los mismos, lo que frecuentemente retrasa el inicio del tratamiento. Sin embargo, y como hallazgo con un potencial efecto sobre las opciones de tratamiento de los pacientes, al llevar a cabo el análisis multivariante de supervivencia, encontramos una relación inversa entre el retraso hasta el primer tratamiento en pacientes que participaban en EE.CC y la SG. De esta manera, de forma general, el retraso en iniciar el tratamiento en los pacientes que participan en EE.CC se asocia una mayor supervivencia (HR 0,689 IC95% 0,486- 0,977; $p=0,037$), dato que al estratificar por histologías (CMP vs CNMP), solo se mantiene para aquellos pacientes diagnosticados de CNMP (HR 0,576; IC95% 0,375 - 0,884, $p=0,012$). Una vez más, es probable que esta diferencia entre histologías se deba a la mayor rapidez de progresión y al peor pronóstico global del CMP.

Es de esperar que los pacientes diagnosticados de CP muestren un gran interés por iniciar el tratamiento oncológico a la mayor brevedad posible, lo que en ocasiones hace que declinen participar en EE.CC. Ante los resultados de nuestro estudio podemos concluir que el retraso en iniciar el tratamiento previo a la inclusión en EE.CC es real, pero que no sólo no afecta de forma negativa a la SG, si no que en pacientes con CNMP llegar incluso a mejorarla, dato que puede ser empleado por los oncólogos a la hora de explicar esta modalidad de tratamiento.

5.4 TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS HASTA LA PRIMERA CONSULTA

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta finalmente no fue reflejado en los resultados, ya que en numerosos casos no estaban registradas las fechas exactas.

No obstante, con los datos disponibles, encontramos un retraso de 70 días hasta la primera visita. Este retraso debido al paciente y al tiempo hasta la derivación al especialista, supone gran parte del retraso hasta el diagnóstico y probablemente sea el intervalo sobre el que incidir en el futuro.

Adicionalmente, encontramos diferencias en este parámetro en base al estadio, de tal manera que los estadios más avanzados al diagnóstico tuvieron un tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico menor que aquellos pacientes con estadios menos avanzados ($p=0,004$). Este mismo efecto se reproducía cuando agrupamos los estadios en función de encontrarse localizados o localmente avanzados/diseminados ($p=0,016$). Esto probablemente sea consecuencia de que los pacientes en estadios más avanzados se encuentran más sintomáticos, por lo que buscan ayuda médica antes y son estudiados con mayor rapidez.

En este sentido, nuestros resultados son compatibles con los estudios ya comentados previamente de Annakaya et al y Myrdal et al, así como el de Becket et al [76, 82, 116]. En este último, con una cohorte de 133.530 pacientes, evidenciaron como un 19% de los pacientes eran derivados tras una visita a Urgencias o un ingreso. Esto se asoció de forma significativa a un mayor estadio al diagnóstico (estadio IV, $p < 0,001$) y un peor PS (PS 4, $p < 0,001$), reflejando una vez más que los pacientes más sintomáticos son

aquellos que se encuentran en estadios más avanzados de la enfermedad, en los que la enfermedad frecuentemente ya es incurable.

5.5 SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO

Los síntomas al diagnóstico encontrados en nuestra muestra no difieren de los descritos por otros grupos [61-64], siendo la tos el más frecuente (presente hasta en 27% de los pacientes). La hemoptisis, el único síntoma que quizás podría ser más predictivo de CP, solo apareció en cerca del 7% de nuestros casos.

Aproximadamente el 25% de nuestros pacientes se diagnosticaron tras un hallazgo radiológico. Estos pacientes estaban asintomáticos a nivel respiratorios o en cuanto a síntomas que pudieran orientar al diagnóstico de CP.

El estadio en el que se encontraron los pacientes cuyo estudio se inicia a raíz de un hallazgo radiológico, no muestra diferencias significativas. Al agrupar a este subgrupo en estadios localizados o localmente avanzados, el 53% de pacientes estudiados por un hallazgo radiológico se encontraban en estadios localizados, frente a un 42% en los pacientes con síntomas, sin que esa diferencia fuera estadísticamente significativa ($p=0,101$). Esta ausencia de significación se mantuvo al segmentar por estadios específicos.

Sin embargo, ni el hecho de haberse presentado con síntomas ni como hallazgo radiológico influye en la supervivencia, lo cual parece avalar la necesidad de métodos de cribado, puesto que apoya lo que sabemos en cuanto a la tardía expresión clínica del CP.

Se asume que el cáncer comienza con la transformación maligna de una sola célula. Esta célula crece, pero tiene un periodo de tiempo prolongado durante el que el tumor en evolución es tan pequeño, que es indetectable. En un momento determinado, alcanza un tamaño suficiente para ser detectado si se hiciera un estudio de imagen, pero todavía es demasiado pequeño como para causar síntomas. Con el tiempo, se

producen cambios en el bienestar del paciente, y es entonces cuando este busca atención médica y se llega al diagnóstico de CP. El tiempo desde la transformación maligna inicial y la detección clínica es la fase pre-clínica y se considera que supone hasta $\frac{3}{4}$ del total de la vida del tumor [40]. Por tanto, diagnosticando los tumores en esta fase más temprana, es muy probable que pudiéramos aumentar la supervivencia.

5.6 FACTORES PRONÓSTICOS

Cuando examinamos los posibles factores pronósticos en nuestra muestra, sólo encontramos que el estadio y la gestión por el PN impactaban en la supervivencia. A diferencia de lo previamente descrito, no evidenciamos influencia en la misma en función del antecedente de tabaquismo, el género o la histología (si bien es cierto, al eliminar de la gráfica el subgrupo “otras histologías” se intuía una mayor supervivencia en el grupo de CNMP). Tampoco la presencia de comorbilidades afectó a la supervivencia, aunque es posible que esto se deba a que en la población analizada fueron más frecuentes los pacientes sin comorbilidades, con el consiguiente impacto en cuanto al pronóstico.

Cuando miramos a los resultados de otros estudios a este respecto, estos son heterogéneos. Ciertamente, las comorbilidades en el paciente oncológico pueden complicar las opciones terapéuticas, bien sea por disminuir la expectativa de vida, por la fragilidad del paciente pluripatológico o por las interacciones entre tratamientos, entre otros [35, 117]. Sin embargo, su impacto directo en la supervivencia no está claramente establecido.

El estudio de Aarts et al, con 4142 pacientes diagnosticados de CMP, encontró un mayor riesgo de muerte en pacientes con EL y dos o más comorbilidades [117]. En esta línea, Grose et al, en una muestra de 882 pacientes, tuvieron cifras de supervivencia significativamente distintas en función de la presencia o no de comorbilidades. En paciente sin comorbilidades la supervivencia a 6 meses fue del 60%, frente al 33% en aquellos con mayor número de comorbilidades. La diferencia a 24 meses fue del 22% y 6% respectivamente [35].

En contraposición, y en línea con nuestro resultados, los estudio de Becket et al con 133530 pacientes diagnosticados de CNMP [116], o el de Ludbrook et al en 174 pacientes con CMP [32], no evidenciaron un papel pronóstico de las comorbilidades.

5.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es su naturaleza retrospectiva, lo que ha conllevado una importante pérdida de datos, así como limitaciones en cuanto a la información recogida por no estar registrada de una forma precisa en la historia clínica electrónica. En contraposición, tenemos una muestra de tamaño considerable, de las más grandes en relación con los estudios disponibles en la actualidad y sólo superada por los estudios de Kunos y Zibrick.

Esta muestra no ha estado sujeta a sesgos de selección y ha sido representativa de la población general diagnosticada de CP. Sin embargo, al habernos restringido a pacientes que fueron estudiados por la presencia de una sospecha de cáncer de pulmón y haber incluido sólo a aquellos que finalmente fueron diagnosticados de esta patología, podemos haber excluido a los peores casos, que habrían sido aquellos que sin haber sido diagnosticados en nuestro centro tras un primer estudio, puedan haber sido diagnosticados en otro centro tras un estudio más tardío. Estos casos, de haber sido incluidos, podrían haber impactado en nuestros resultados. Aun así, consideramos que este impacto habría sido prácticamente idéntico en ambas cohortes por lo que, probablemente las conclusiones serían muy similares.

Esta limitación es prácticamente imposible de corregir.

La edad media al diagnóstico (65 años), la mayor proporción de hombres que de mujeres (65%) y el antecedente de tabaquismo hasta en un 85% de los pacientes son datos superponibles a los descritos para otras series [1, 10, 11]. En cuanto a la distribución por histologías, nuestra muestra mostró una mayor proporción de CMP (24,4%) de la esperada en estos últimos años [5], quizás reflejo de la lenta incorporación a la deshabituación tabáquica en nuestro país y de la gran proporción de tabaquismo (activo o pasado) en nuestra serie. Dentro de los CNMP, la estirpe predominante fue el ADC (45% de los casos), tanto en hombres como en mujeres.

Aunque estas cifras son algo mayor de lo esperado, sobre todo en los hombres, son acordes con las tendencias actuales [12, 29, 31]. Por último, destacar que la mayor parte de pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, tanto en aquellos con CNMP (56% en estadio IIIB y IV) como con CMP (61% en EE de CMP), cifras próximas a las encontradas en otras series. [21, 29].

A pesar de los cambios en el escenario del CP en los últimos años, en cuanto a su diagnóstico (gracias a la introducción de las técnicas de cribado) y su tratamiento (con los nuevos abordajes quirúrgicos, la radiocirugía o la quimioterapia dirigida), los datos de supervivencia han variado poco. Es evidente, a la vista de nuestros resultados y de los múltiples estudios realizados a este respecto, que el estadio al diagnóstico es el principal factor pronóstico. De cara a acelerar el proceso diagnóstico y conseguir iniciar el tratamiento oncológico lo más precoz posible, incorporamos la figura del PN. Con su gestión, evidenciamos una mejora en los tiempos desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento del CP, un diagnóstico en fases más tempranas de la enfermedad y, posiblemente a consecuencia de esto último, una mejora en la supervivencia del paciente diagnosticado de CNMP.

Adicionalmente, confirmamos que la inclusión de los pacientes en EE.CC supone un retraso en el inicio del tratamiento oncológico, si bien este retraso no sólo no impacta negativamente en la supervivencia, si no que se asocia a una mejora en la misma. Por último, cabe destacar que en nuestro estudio, el ser diagnosticado de CP a raíz de un hallazgo radiológico (y por tanto asintomático) no supone una mejoría ni en el estadio al diagnóstico ni en la supervivencia, lo que denota la necesidad de llevar a cabo estudios de cribado de CP que nos permitan un diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad y, por tanto, con mejor supervivencia. En resumen, la incorporación de la figura del *Patient Navigator* dentro de las Unidades de Oncología Torácica se asocia a una mejora de la supervivencia de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón, probablemente debido al efecto de un diagnóstico en estadios más precoces.

Los resultados presentados apoyan la gestión del paciente con sospecha de cáncer de pulmón por la figura del Patient Navigator, con la finalidad no sólo de acelerar el proceso diagnóstico, si no también de lograr que éste se realice en estadios más

precoces y que, por tanto, mejore su supervivencia. Confiamos que nuestros datos ayuden a instaurar en el futuro las medidas adecuadas en los servicios responsables de cara a lograr este objetivo.

6. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos, podemos sacar las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con CNMP gestionados por un PN son diagnosticados en estadios más precoces de la enfermedad.
2. En estos mismos pacientes, esto se traduce en una mayor supervivencia global.
3. La gestión por un PN del paciente con sospecha de CP mejora los tiempos desde el diagnóstico hasta el inicio del primer tratamiento oncológico, disminuyendo desde una mediana de 15 días (IC95% 12,156- 17,844) en los casos en los que no hubo un PN ($p < 0,001$) a 7 días (IC95% 3,549- 10,541) para aquellos pacientes guiados por un PN.
4. El estadio del CP al diagnóstico es el principal factor pronóstico del mismo cuando se realiza un análisis multivariante.
5. El CMP en estadio localizado tiene peor pronóstico que el CNMP en estadio equivalente.
6. La participación en EE.CC de los pacientes diagnosticados de CNMP se asocia a un retraso en el inicio del tratamiento, independientemente de la figura del PN. Sin embargo, esa participación se asocia con una mayor supervivencia global (HR 0,576; IC95% 0,375 - 0,884, $p = 0,012$).
7. A pesar del diagnóstico en ausencia de síntomas sugestivos de CP, a raíz de un hallazgo radiológico, los pacientes presentan ya un estadio avanzado de la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFIA

1. *Lung Cancer*. ERS Monograph, ed. A.-M.C. Dingemans, M. Reck, and V. Westeel. 2015. 285.
2. Torre LA, B.F., Siegel RL, et al. , *Global cancer statistics, 2012*. . CA Cancer J Clin, 2015. **65**: p. 87-108.
3. Allemani C, W.H., Carreira H, et al. , *Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. Lancet, 2015. **385**: p. 977–1010.
4. Ferlay J, S.I., Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo and e.a. M, *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359–86.
5. Francisci, S., et al., *Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCARE-5 study*. European Journal of Cancer, 2015. **51**(15): p. 2242-2253.
6. Rebecca L. Siegel, M.K.D.M., MPH2; Ahmedin Jemal, DVM, PhD3, , *Cancer Statistics, 2016*. CA Cancer J Clin 2016, 2016. **66**: p. 7–30.
7. Ferlay J, S.-F.E., Lortet-Tieulent J, et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. **49**: p. 1374–1403.
8. *Las Cifras del Cáncer en España 2016*. 2016, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): <http://www.seom.org/>.
9. Riaz SP, L.c.M., Coupland VH, et al. , *Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer*. Lung Cancer 2012. **75**: p. 280–284.
10. Gibson J, L.R., Sibille Y, et al., eds. , *Lung Cancer.*, in *The European Lung White Book*. . 2013, European Respiratory Society: Sheffield.
11. Charles S. Dela Cruz, M., PhDa, Lynn T. Tanoue, MDb, and Richard A. Matthay, MD, *Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention*. Clin Chest Med, 2011. **32**(4).
12. J. Lortet-Tieulent, I.S., J. Ferlaya, M. Rutherfordb, E. Weiderpassc, F. Bray, *International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women*. Lung Cancer 2014. **84**: p. 13.
13. Lindsey A. Torre, R.L.S., Elizabeth M. Ward, and Ahmedin Jemal, *International Variation in Lung Cancer Mortality Rates and Trends among Women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(6): p. 1025–36.
14. Colin D. Mathers, D.L., *Updated projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results.*, in *Evidence and Information for Policy Working Paper* October 2005 World Health Organization.
15. Silvia Francisci a, Pamela Minicozzi b, Daniela Pierannunzio a, Eva Ardanaz c,d,, et al., *Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCARE-5 study*. European Journal of Cancer 2015. **51**: p. 2242–2253.
16. National Lung Screening Trial Research Team, A.D., Adams AM, et al. 2011, *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. . N Engl J Med 2011. **365**: p. 395–409.

17. Detterbeck, F.C., D.J. Boffa, and L.T. Tanoue, *The New Lung Cancer Staging System*. Chest, 2009. **136**(1): p. 260-271.
18. Sculier, J.-P., et al., *The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition*. Journal of Thoracic Oncology. **3**(5): p. 457-466.
19. Kalemkerian, G.P., et al., *Small Cell Lung Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 2013. **11**(1): p. 78-98.
20. Goldstraw, P.e.a., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours*. Journal of Thoracic Oncology, 2007. **2**(8): p. 706 - 714.
21. Cancer Research UK. *Lung cancer incidence statistics* :<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/lung/incidence/uk-lung-cancer-incidence-statistics> Date last accessed: January 3, 2015. Date last updated: May 29, 2014.
22. Claribel P. Simmons, F.K., Marie T. Fallon, Kenneth C. Fearon, Jo Bowden, Tora S. Solheim, Bjorn Henning Gronberg, Donald C. McMillan, Ioannis Gioulbasanis and Barry J. Laird, *Prognosis in advanced lung cancer . A prospective study examining key clinicopathological factors* Lung Cancer,, 2015. **88**(3): p. 304-309.
23. Clément-Duchêne, C., et al., *Survival among Never-Smokers with Lung Cancer in the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Study*. Annals of the American Thoracic Society, 2016. **13**(1): p. 58-66.
24. Kogure, Y., et al., *Histology and Smoking Status Predict Survival of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L*. Journal of Thoracic Oncology. **8**(6): p. 753-758.
25. Maeda, R., et al., *Prognostic Impact of Histology on Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer*. Chest, 2011. **140**(1): p. 135-145.
26. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P, *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**: p. 649-655.
27. Laird, B.J., et al., *Prognostic Factors in Patients with Advanced Cancer: A Comparison of Clinicopathological Factors and the Development of an Inflammation-Based Prognostic System*. Clinical Cancer Research, 2013. **19**(19): p. 5456-5464.
28. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2017*. 2017.
29. Walters, S., et al., *Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007*. Thorax, 2013. **68**(6): p. 551-64.
30. Akhtar-Danesh, N. and C. Finley, *Temporal trends in the incidence and relative survival of non-small cell lung cancer in Canada: A population-based study*. Lung Cancer, 2015. **90**(1): p. 8-14.
31. Riihimaki, M., et al., *Metastatic sites and survival in lung cancer*. Lung Cancer, 2014. **86**(1): p. 78-84.

32. Ludbrook, J.J.S., et al., *Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2003. **55**(5): p. 1321-1330.
33. Liu, M., et al., *Clinical significance of age at diagnosis among young non-small cell lung cancer patients under 40 years old: a population-based study*. Oncotarget, 2015. **6**(42): p. 44963-44970.
34. Rich, A.L., et al., *Non-small cell lung cancer in young adults: presentation and survival in the English National Lung Cancer Audit*. QJM: An International Journal of Medicine, 2015. **108**(11): p. 891-897.
35. Derek Grose, D.S.M., Graham Devereux, Richard Jones, Dave Sharma, Colin Selby, Kirsty Docherty, David McIntosh, Marianne Nicolson, Donald C. McMillan and Robert Milroy, *The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer* Lung Cancer,, 2015. **87**(2): p. 186-192,.
36. Lara, M.S., et al., *Predictors of survival for younger patients less than 50 years of age with non-small cell lung cancer (NSCLC): A California Cancer Registry analysis*. Lung Cancer. **85**(2): p. 264-269.
37. Maeda, R., et al., *The Prognostic Impact of Cigarette Smoking on Patients with Non-small Cell Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology. **6**(4): p. 735-742.
38. Okamoto, T., et al., *The prognostic impact of the amount of tobacco smoking in non-small cell lung cancer* Differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Lung Cancer. **85**(2): p. 125-130.
39. Poullis, M., et al., *Smoking status at diagnosis and histology type as determinants of long-term outcomes of lung cancer patients*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2013. **43**(5): p. 919-924.
40. Detterbeck, F.C.e.a., *Turning Gray: The Natural History of Lung Cancer Over Time*. Journal of Thoracic Oncology, 2008. **3**(7): p. 781 - 792.
41. Doria-Rose VP, S.E., *Screening and prevention of lung cancer*, in *Lung cancer: a multidisciplinary approach to diagnosis and management.*, R.K. Kernstine KH, Editor. 2010, Demos Medical Publishing: New York. p. 53-72.
42. Naidich DP, M.C., Gribbin C, Arams RS, McCauley DI., *Low-dose CT of the lungs: preliminary observations*. Radiology, 1990. **175**: p. 729-31.
43. Claudia I. Henschke PhD, M., Paolo Boffetta MD, MPH, David F. Yankelevitz MD and Nasser Altorki MD, *Computed Tomography Screening. The International Early Lung Cancer Action Program Experience*. Thoracic Surgery Clinics, 2015. **25**(2): p. 129-143.
44. Wood DE1, E.G., Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, Klippenstein D, Lackner RP, Leard L, Leung AN, Massion PP, Meyers BF, Munden RF, Otterson GA, Pears K, Pipavath S, Pratt-Pozo C, Reddy C, Reid ME, Rotter AJ, Schabath MB, Sequist LV, Tong BC, Travis WD, Unger M, Yang SC., *Lung cancer screening J Natl Compr Canc Netw 2012*. **10** (2): p. 240–65.
45. Jaklitsch, M.T., et al., *The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. **144**(1): p. 33-38.

46. Detterbeck FC, M.P., Naidich DP, Bach PB., *Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2013. **143**: p. e78S–92S.
47. Smith, R.A., et al., *Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015. **65**(1): p. 30-54.
48. Moyer, V.A. and U.S.P.S.T.F. on behalf of the, *Screening for lung cancer: U.s. preventive services task force recommendation statement*. Annals of Internal Medicine, 2014. **160**(5): p. 330-338.
49. Jakobsen, E., T.R. Rasmussen, and A. Green, *Mortality and survival of lung cancer in Denmark: Results from the Danish Lung Cancer Group 2000–2012*. Acta Oncologica, 2016. **55**(sup2): p. 2-9.
50. Pastorino, U.R., Marta; Rosato, Valentina; Marchiano, Alfonso; Sverzellati, Nicola; Morosi, Carlo; Fabbri, Alessandra; Galeone, Carlotta; Negri, Eva; Sozzi, Gabriella; Pelosi, Giuseppe; La Vecchia, Carlo. , *Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial*. European Journal of Cancer Prevention, 2012. **21**(3): p. 308-315.
51. Pegna, A.L., et al., *Four-Year Results of Low-Dose CT Screening and Nodule Management in the ITALUNG Trial*. Journal of Thoracic Oncology. **8**(7): p. 866-875.
52. Blanchon, T., et al., *Baseline results of the Depiscan study: A French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR)*. Lung Cancer. **58**(1): p. 50-58.
53. Horeweg, N., et al., *Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers*. The Lancet Oncology. **15**(12): p. 1342-1350.
54. Field, J.K., et al., *The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer*. Health Technol Assess, 2016. **20**(40): p. 177.
55. Cassidy, A., et al., *The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer*. Br J Cancer, 2007. **98**(2): p. 270-276.
56. van Klaveren , R.J., et al., *Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(23): p. 2221-2229.
57. Horeweg, N., et al., *Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening*. The Lancet Oncology. **15**(12): p. 1332-1341.
58. Dent, A.G., T.G. Sutedja, and P.V. Zimmerman, *Exhaled breath analysis for lung cancer*. Journal of Thoracic Disease, 2013. **5**(Suppl 5): p. S540-S550.
59. Anglim, P.P., T.A. Alonzo, and I.A. Laird-Offringa, *DNA methylation-based biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer: an update*. Molecular Cancer, 2008. **7**: p. 81-81.
60. Marek Sawicki, M.S., Paweł Krawczyk, Paweł Rybojad, Andrzej Jabłonka, and J. Milanowski, *Reasons for delay in diagnosis and treatment of lung cancer among patients in Lublin Voivodeship who were consulted in Thoracic Surgery Department*. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2013. **20**(1): p. 72-76.

61. Walter, F.M., et al., *Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study*. British Journal of Cancer, 2015. **112**(Suppl 1): p. S6-S13.
62. Pérez, G., et al., *Interval from diagnosis to treatment onset for six major cancers in Catalonia, Spain*. Cancer Detection and Prevention. **32**(3): p. 267-275.
63. Ades, A.E., et al., *Symptom lead time distribution in lung cancer: natural history and prospects for early diagnosis*. International Journal of Epidemiology, 2014. **43**(6): p. 1865-1873.
64. Hamilton, W., et al., *What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study*. Thorax, 2005. **60**(12): p. 1059-1065.
65. Shim, J., et al., *A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer*. Family Practice, 2013. **31**(2): p. 137-148.
66. Crane, M., et al., *Knowledge of the signs and symptoms and risk factors of lung cancer in Australia: mixed methods study*. BMC Public Health, 2016. **16**: p. 508.
67. Giudice, M.E.D., et al., *Systematic review of guidelines for the management of suspected lung cancer in primary care*. Canadian Family Physician, 2014. **60**(8): p. e395-e404.
68. NICE *Suspected cancer: recognition and referral NICE guideline*. 2015.
69. Hansen, R.P., et al., *Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients*. BMC Health Serv Res, 2011. **11**: p. 284.
70. Forrest, L.F., et al., *Factors associated with timeliness of post-primary care referral, diagnosis and treatment for lung cancer: population-based, data-linkage study*. British Journal of Cancer, 2014. **111**(9): p. 1843-1851.
71. *BTS Recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer*. Thorax, 1998. **53**(Suppl 1): p. S1-S8.
72. *Quality of Care for Oncologic Conditions and HIV: a review of the literature and quality indicators*. RAND Corporation, ed. E.A.K. Steven M. Asch, Eric G. Hamilton, Jennifer L. Reifel, Elisabeth A. McGlynn. 2000.
73. Darling, G.E., et al., *The practice of thoracic surgery in Canada*. Canadian Journal of Surgery, 2004. **47**(6): p. 438-445.
74. Tuberculosis., D.A.o.P.f.P.D.a., *Non-small cell lung cancer guideline: staging and treatment*. Van Zuiden Communications, 2004.
75. Olsson, J.K., E.M. Schultz, and M.K. Gould, *Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review*. Thorax, 2009. **64**(9): p. 749-756.
76. Ali Nihat Annakkaya, P.A., Oner Balbay, Cahit Bilgin, Mete Erbas, and Ismet Bulut, *EFFECT OF SYMPTOM-TO-TREATMENT INTERVAL ON PROGNOSIS IN LUNG CANCER*. Tumori, 2007. **93**: p. 61-67.
77. Federico G. Aragonese *, N.M., P. Leon, E.G. Fontan, E. Folque, The, B.C.C.G.o.t.S.S.o. Pneumology, and a.T.S. (GCCB-S), *Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma*. Lung Cancer 2002. **36**: p. 59–63.
78. Hakan Bozcuk, C.M., *Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre*. Lung Cancer, 2001. **34**: p. 243–252.

79. G. Buccheri, D.F., *Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time*. Eur Respir J 2004. **24**: p. 898–904.
80. Kosuke Kashiwabara, S.-i.K., Kosuke Ota, Makoto Tanaka, and M. Toyonaga, *Outcome in patients with lung cancer found retrospectively to have had evidence of disease on past lung cancer mass screening roentgenograms*. Lung Cancer 2002. **35**: p. 237–241.
81. Li-Cher Loh, L.-Y.C., Ru-Yu Tan, Selvaratnam Govindaraju, Kananathan Ratnavelu, Shalini Kumar, Sree Raman, Pillai Vijayasingham, Tamizi Thayaparan, *TIME DELAY AND ITS EFFECT ON SURVIVAL IN MALAYSIAN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA*. Malaysian Journal of Medical Sciences, 2006. **13**(1): p. 37-42.
82. Myrdal, G., et al., *Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer*. Thorax, 2004. **59**(1): p. 45-49.
83. Fowler, T., et al., *Reducing Disparities in the Burden of Cancer: The Role of Patient Navigators*. PLoS Medicine, 2006. **3**(7): p. e193.
84. Zibrik, K., J. Laskin, and C. Ho, *Integration of a nurse navigator into the triage process for patients with non-small-cell lung cancer: creating systematic improvements in patient care*. Current Oncology, 2016. **23**(3): p. e280-e283.
85. Doerfler-Evans, R.E., *Shifting paradigms continued—the emergence and the role of nurse navigator*. Journal of Thoracic Disease, 2016. **8**(Suppl 6): p. S498-S500.
86. Rose, M.G., et al., *Using nurse navigation to improve timeliness of lung cancer care at a veterans hospital*. Clinical journal of oncology nursing, 2012. **16**(1): p. 29.
87. Coory, M., et al., *Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer*. Lung Cancer, 2008. **60**(1): p. 14-21.
88. Conron, M., et al., *Analysis of multidisciplinary lung cancer practice*. Intern Med J, 2007. **37**(1): p. 18-25.
89. Dietel, M., et al., *Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group*. Thorax, 2016. **71**(2): p. 177-84.
90. Gaga, M., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(4): p. 503-7.
91. Detterbeck, F.C., et al., *Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. 7s-37s.
92. Lal, A., et al., *The novel use of fast track CT to select patients for lung cancer clinics: effect on clinic efficiency, waiting times, and patient satisfaction*. Postgrad Med J, 2011. **87**(1026): p. 264-8.
93. Lo, D.S., et al., *Time to treat: a system redesign focusing on decreasing the time from suspicion of lung cancer to diagnosis*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(11): p. 1001-6.
94. Martinez, M.T., et al., *Implementation and assessment of a fast-track programme to improve communication between primary and specialized care in patients with suspected cancer: how to shorten time between initial symptoms of cancer, diagnosis and initiation of treatment*. Clin Transl Oncol, 2015. **17**(2): p. 167-72.

95. Charlson ME, P.P., Ales KL, MacKenzie CR, *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation..* J Chronic Dis, 1987. **1**(40): p. 373-83.
96. KDIGO, *KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney Int Suppl 2013. **3**(1).
97. Organization, W.H., *Global strategy to reduce the harmful use of alcohol.* 2010: Switzerland. p. 44.
98. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5.* Fifth Edition ed. 2013.
99. Ma, C., et al., *Interconversion of three measures of performance status: An empirical analysis.* European Journal of Cancer. **46**(18): p. 3175-3183.
100. Hunnibell, L.S., et al., *Using nurse navigation to improve timeliness of lung cancer care at a veterans hospital.* Clin J Oncol Nurs, 2012. **16**(1): p. 29-36.
101. Kunos, C.A., S. Olszewski, and E. Espinal, *Impact of nurse navigation on timeliness of diagnostic medical services in patients with newly diagnosed lung cancer.* J Community Support Oncol, 2015. **13**(6): p. 219-24.
102. Alsamarai, S., et al., *The effect of a lung cancer care coordination program on timeliness of care.* Clin Lung Cancer, 2013. **14**(5): p. 527-34.
103. Seek, A. and W.P. Hogle, *Modeling a better way: navigating the healthcare system for patients with lung cancer.* Clin J Oncol Nurs, 2007. **11**(1): p. 81-5.
104. Bjegovich-Weidman, M., et al., *Establishing a community-based lung cancer multidisciplinary clinic as part of a large integrated health care system: aurora health care.* J Oncol Pract, 2010. **6**(6): p. e27-30.
105. Zibrik, K., J. Laskin, and C. Ho, *Implementation of a Lung Cancer Nurse Navigator Enhances Patient Care and Delivery of Systemic Therapy at the British Columbia Cancer Agency, Vancouver.* Journal of Oncology Practice, 2016. **12**(3): p. e344-e349.
106. Shih, Y.-C.T., et al., *Cost-Effectiveness Analysis of a Capitated Patient Navigation Program for Medicare Beneficiaries with Lung Cancer.* Health Services Research, 2016. **51**(2): p. 746-767.
107. Mohammed, N., et al., *Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(2): p. 466-72.
108. Everitt, S., et al., *High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pretreatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer.* Cancer, 2010. **116**(21): p. 5030-7.
109. O'Rourke, N. and R. Edwards, *Lung cancer treatment waiting times and tumour growth.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2000. **12**(3): p. 141-4.
110. Geiger, G.A., et al., *Stage migration in planning PET/CT scans in patients due to receive radiotherapy for non-small-cell lung cancer.* Clin Lung Cancer, 2014. **15**(1): p. 79-85.
111. Haque, N., et al., *Small cell lung cancer: time to diagnosis and treatment.* South Med J, 2012. **105**(8): p. 418-23.
112. Eberle, A., et al., *Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients.* Lung Cancer, 2015. **90**(3): p. 528-33.
113. Kawaguchi, T., et al., *Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a*

- comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC.* J Thorac Oncol, 2010. **5**(5): p. 620-30.
114. Schabath, M.B., et al., *Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients.* Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2014. **86**(1): p. 14-21.
115. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.* Journal of Thoracic Oncology. **11**(1): p. 39-51.
116. Beckett, P., L.J. Tata, and R.B. Hubbard, *Risk factors and survival outcome for non-elective referral in non-small cell lung cancer patients--analysis based on the National Lung Cancer Audit.* Lung Cancer, 2014. **83**(3): p. 396-400.
117. Aarts, M.J., et al., *Comorbidity in Patients With Small-Cell Lung Cancer: Trends and Prognostic Impact.* Clinical Lung Cancer. **16**(4): p. 282-291.

8. ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Intervalos de tiempo recomendados para el diagnóstico de CP.
- Tabla 2. Estudios sobre el impacto del retraso al diagnóstico en CP.
- Tabla 3. Pacientes con datos incompletos.
- Tabla 4. Características demográficas de la población inicial vs. la muestral final.
- Tabla 5. Características de los pacientes gestionados o no por el PN.
- Tabla 6. Distribución por estadios.
- Tabla 7. Hábito tabáquico por edad y género.
- Tabla 8. Síntomas al diagnóstico.
- Tabla 9. Otros síntomas al diagnóstico.
- Tabla 10. Número de síntomas al diagnóstico por comorbilidades.
- Tabla 11. SG y medianas de supervivencia en paciente con CNMP agrupados por estadios localizados vs estadios diseminados y su gestión por PN.
- Tabla 12. SG y medianas de supervivencia por histología agrupada y por subtipo histológico.
- Tabla 13. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento.
- Tabla 14. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico a la muerte o a la pérdida de seguimiento (Supervivencia global).
- Tabla 15. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico a la muerte o a la pérdida de seguimiento (Supervivencia global) en CMP.
- Tabla 16. Análisis multivariante del impacto de las variables en el tiempo desde el diagnóstico a la muerte o a la pérdida de seguimiento (Supervivencia global) en CNMP.
- Tabla 17. Estudios analizando la figura del PN en CP.
- Tabla 18. Supervivencia por estadio clínico según la propuesta 8ª edición TNM.
- Tabla 19. Supervivencia por estadio patológico según la propuesta 8ª edición TNM.

9. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Supervivencia del CNMP según el estadio TNM.

Figura 2. Diagrama CONSORT población de estudio.

Figura 3. Estadio al diagnóstico en CNMP por gestión o no por PN.

Figura 4. Estadio al diagnóstico en CMP por gestión o no por PN.

Figura 5. Distribución por histologías.

Figura 6. Distribución de histologías por género.

Figura 7. Supervivencia global.

Figura 8. Supervivencia por gestión o no por PN.

Figura 9. Supervivencia en CMP por presencia/ausencia de PN.

Figura 10. Supervivencia en CNMP por presencia/ausencia de PN.

Figura 11. Supervivencia en CNMP estadio localizado por presencia/ausencia de PN.

Figura 12. Supervivencia en CNMP estadio localmente avanzado/diseminado por presencia/ausencia de PN.

Figura 13. Supervivencia global por estadio localizado/localmente avanzado.

Figura 14. Supervivencia por estadio al diagnóstico.

Figura 15. Supervivencia por estadio al diagnóstico en CMP.

Figura 16. Supervivencia por estadio al diagnóstico en CNMP.

Figura 17. Supervivencia en estadio localizado en CMP vs resto de histologías.

Figura 18. Supervivencia en estadio localmente avanzado/diseminado en CMP vs resto de histologías.

Figura 19. Supervivencia por histología agrupada.

Figura 20. Supervivencia por subtipos histológicos.

Figura 21. Supervivencia por número de síntomas.

Figura 22. Supervivencia por síntomas vs hallazgo radiológico.

Figura 23. Supervivencia por comorbilidades al diagnóstico.

Figura 24. Supervivencia por participación en ensayo clínico.

Figura 25. Supervivencia por número de ensayos clínicos.

Figura 26. Tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento por gestión por PN.

Figura 27. Tiempo desde el diagnóstico al primer tratamiento por participación en EE.CC.

Figura 28. Funciones del PN.