

## Influencia de enfermedades asociadas en pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas

Influence of associated diseases in patients with non-small-cell lung cancer

Elia Neninger Vinageras<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0923-1273>

Sergio López Portugal<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3005-5638>

Haslen Hassiul Cáceres Lavernia<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5165-4472>

Magdiel Varona Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3305-5871>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital General "Dr. Fernando Ocaranza". Hermosillo, Sonora, México.

\*Autor para la correspondencia: [nenin@infomed.sld.cu](mailto:nenin@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Con el envejecimiento poblacional, se incrementa el número de pacientes con enfermedades crónicas asociadas al diagnóstico de cáncer.

**Objetivo:** Evaluar la influencia de las enfermedades asociadas en la evolución clínica y tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, que incluyó a 902 pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas, atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" entre el 2010 y 2014. Se utilizó el índice de Charlson para identificar enfermedades asociadas. Se utilizó chi-cuadrado para la asociación de variables, con un valor  $p < 0,05$ . Se evaluó supervivencia global.

**Resultados:** Predominaron los pacientes mayores de 60 años, sexo masculino, con hábitos tabáquicos, estadio clínico IV y subtipo histológico adenocarcinoma. La mayoría de los pacientes presentó algún tipo de enfermedad asociada:

hipertensión (40,5 %), diabetes (14,3 %), cardiopatía isquémica (8,6 %) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8,3 %). El aumento en puntuación de la escala de Charlson se asoció con mayor probabilidad de no estar apto para recibir tratamiento oncoespecífico, principalmente para enfermedad vascular cerebral (OR = 6,06 [2,47-14,85]  $p < 0,001$ ) y periférica (OR = 2,28 [1,20-4,35]  $p = 0,013$ ). La escala de Charlson no se asoció con mayor probabilidad de interrupción de tratamiento, excepto en la enfermedad vascular cerebral (OR = 3,98 [1,20-13,2]  $p = 0,015$ ).

**Conclusiones:** La escala de Charlson es útil para identificar pacientes con alta probabilidad de interrupción de tratamiento oncoespecífico, o de no estar aptos para recibirlo.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón; enfermedades asociadas; supervivencia; índice de Charlson.

## ABSTRACT

**Introduction:** Population aging has caused an increase in the number of patients with chronic diseases associated to cancer diagnosis.

**Objective:** Evaluate the influence of associated diseases on the clinical evolution and treatment of patients with non-small-cell lung cancer.

**Methods:** An observational retrospective study was conducted of 902 patients with non-small-cell lung cancer attending the Oncology Service at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital in the period 2010-2014. The Charlson index was used to identify associated diseases. Association of variables was analyzed with the chi-square test, using a value of  $p < 0.05$ . Overall survival was evaluated.

**Results:** A predominance was found of patients aged over 60 years, male sex, with smoking habits, clinical stage IV and histological subtype adenocarcinoma. Most patients had some sort of associated disease: hypertension (40.5%), diabetes (14.3%), ischemic heart disease (8.6%) and chronic obstructive pulmonary disease (8.3%). A higher Charlson scale score was associated to a greater probability of not being eligible to receive onco-specific treatment, mainly for cerebrovascular disease (OR = 6.06 [2.47-14.85]  $p < 0.001$ ) and peripheral vascular disease (OR = 2.28 [1.20-4.35]  $p = 0.013$ ). The Charlson scale score was not associated to a

greater probability of treatment interruption, except for cerebrovascular disease (OR = 3.98 [1.20-13.2]  $p = 0.015$ ).

**Conclusions:** The Charlson scale is useful to identify patients with a high probability of onco-specific treatment interruption or the ineligibility to receive them.

**Key words:** lung cancer, associated diseases, survival, Charlson index.

Recibido: 22/08/2020

Aceptado: 15/09/2020

## Introducción

El cáncer de pulmón es la mayor causa de muerte tanto en hombres como mujeres. Una de cada cuatro muertes por cáncer, se debe a este tumor maligno. Cada año, más personas mueren por esta enfermedad, poco más que por cáncer de colon, mama y próstata juntos. El cáncer de pulmón es diagnosticado fundamentalmente en las personas de la tercera edad, y la edad promedio al diagnóstico es de 70 años. Dos de cada 3 personas son mayores de 65 años o más, mientras que menos del 2 % es menor de 45 años.<sup>(1)</sup> Según datos del Anuario Estadístico de Salud Pública, en Cuba, en el año 2019, se observó una mortalidad de 5626 casos con una razón hombre/mujer de 1,5, lo que significa un incremento en relación con años anteriores.<sup>(2)</sup>

El carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa aproximadamente el 85 % de todos los tumores pulmonares. Agrupa a un conjunto heterogéneo de tipos histológicos de tumores cuyo comportamiento biológico lo señala como un grupo distintivo, que se diagnostica generalmente en estadios avanzados, con pocas posibilidades de un tratamiento curativo, en el que la edad avanzada, y la adicción tabáquica hacen que se considere una enfermedad de difícil manejo y de supervivencia corta.<sup>(3)</sup>

Con el incremento del promedio de edad poblacional, aumenta el número de pacientes con una o más enfermedades crónicas junto al diagnóstico de cáncer.

La incidencia conjunta de enfermedades cardiovasculares es entre 13 y 49 % en pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas, pero se mantiene en discusión, el papel que estas pueden tener en el riesgo de muerte por cáncer.<sup>(4)</sup> En general, diversos autores refieren que las enfermedades asociadas, constituyen un factor negativo e influyen en la decisión de un tratamiento sistémico en estos pacientes, y se relaciona con una mayor probabilidad de toxicidad y complicaciones durante el tratamiento oncoespecífico, clasificándolos como no aptos para tratamiento, o con pobre respuesta al mismo, mal pronóstico y baja supervivencia.<sup>(5)</sup>

La quimioterapia constituye la piedra angular para el tratamiento de muchos tipos de cáncer, y existe una fuerte evidencia que la misma, produce mejoras en la supervivencia libre de progresión y global en el escenario neoadyuvante, adyuvante y metastásico.<sup>(6,7)</sup> Hasta hace pocos años, algunas guías de tratamiento, apoyadas solo por datos extrapolados de ensayos clínicos, excluían reiteradamente a pacientes de la tercera edad, y aquellos con múltiples enfermedades asociadas. No está lo suficientemente esclarecido del verdadero impacto de estas en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón, y si esta asociación podría cambiar con el tiempo. Por otra parte, existe la percepción de que el curso clínico en la mayor proporción de pacientes con cáncer de pulmón, es de progresión rápida, y como consecuencia, la mayoría de los pacientes fallecen por la enfermedad, lo cual explica la escasa cantidad de estudios que abordan el tema.<sup>(8,9)</sup>

En la literatura, se han publicado varios índices para estimar el efecto de las enfermedades asociadas para evaluar el estado del paciente, y realizar un pronóstico sobre la evolución del paciente con cáncer. Un ejemplo de estos índices utilizados en la práctica clínica son: el Kaplan-Feinstein, el CIRS (del inglés, *Cumulative Illness Rating Scale*), el ICED (del inglés, *Index of Coexistent Disease*) y el de *Comorbid Charlson Index (CCI)*. Estos cuatro índices fueron validados para cáncer en general, y no específicamente para cáncer de pulmón. Esto constituye una necesidad significativa para futuros trabajos, ya que la demostración de la influencia de las comorbilidades en el manejo terapéutico de los pacientes y las tasas de supervivencia podrían tener una implicación

importante para focalizar los recursos de servicios de salud en el tamizaje, evaluación y manejo de pacientes con cáncer de pulmón.<sup>(10,11)</sup>

*Charlson* y otros, publicaron en 1987 un método para clasificar la comorbilidad, y su utilidad pronóstica en estudios longitudinales, para poder estimar el riesgo de muerte (ICC), y observaron que conforme el índice aumentaba, se incrementaba la mortalidad acumulada atribuible a las enfermedades asociadas que presentaba el paciente. De esta manera, *Charlson* pondera las distintas enfermedades de acuerdo con su riesgo de mortalidad, acorde a la severidad de estas. En 1994, este mismo equipo de trabajo validó esta puntuación al correlacionar la edad con la enfermedad asociada del paciente que dio como resultado, el Índice de *Charlson* ajustado por edad (ICCa), el cual incluye un factor para la edad por década: de 50 años en adelante, se añade un punto por cada década.<sup>(12)</sup>

*Kopek* y otros reportan con el empleo de este índice, que los pacientes con cáncer pulmonar que tienen puntuación de tres o menos, presentan 41 meses de mediana de supervivencia, mientras que aquellos con puntuaciones iguales o superiores a seis, la supervivencia disminuye a solo once meses.<sup>(13)</sup> Los estudios conducidos por *De Wee* y otros, destacan al ICCa como el mejor indicador pronóstico, y la dicotomización ( $\geq 6$  puntos) como la más adecuada para ser utilizada en estudios futuros de análisis de supervivencia en pacientes tratados con radioterapia estereotáctica.<sup>(14)</sup>

En Cuba, no se han reportado estudios que reflejen la asociación entre pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas y otras enfermedades, y la repercusión de esto en la decisión terapéutica, y por ende, en la supervivencia. De ahí que el objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia de las enfermedades asociadas en la evolución clínica y tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de células no pequeñas de pulmón en el período comprendido desde enero de 2010 y diciembre de 2014.

El universo agrupó a 930 pacientes. La muestra quedó constituida por 902 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: diagnóstico confirmado de carcinoma de células no pequeñas de pulmón en los distintos estadios y que constara en la historia clínica de forma explícita, la presencia o no de enfermedades asociadas previamente diagnosticadas antes de iniciar el tratamiento. Fueron excluidos 28 pacientes: quince de ellos, por carecer de confirmación histológica o citológica de la enfermedad, y trece, correspondieron a pacientes tratados en otra provincia.

Las variables analizadas fueron:

- *Índice de Charlson*: se calculó tomando en cuenta 19 enfermedades que constituyen la base para su medición, las cuales se jerarquizaron según el grado en que ellas predijeron la mortalidad considerándose: 0-1 puntos ausencia o presencia de comorbilidad, respectivamente, 2 puntos, comorbilidad baja y  $\geq 3$  puntos, comorbilidad alta.
- *Índice de Charlson ajustado por edad*: a lo anterior, se añade 1 punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años: 1 punto 50-59 años, 2 puntos 60-69 años, 3 puntos 70-79 años, 4 puntos 80-89 años y 5 puntos 90 años o más.

Se clasificaron en tres grupos de estudio:

1. No aptos para tratamiento.
2. Pacientes aptos con interrupción del tratamiento en algún momento.
3. Pacientes aptos que culminaron el tratamiento.

A esos pacientes se les calculó el índice de Charlson (ICC) y ajustado (ICCa) así como las comorbilidades más frecuentes en por ciento. Se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas de las variables clínicas y de tratamiento, las cuales se agruparon de acuerdo a los objetivos del estudio: edad estratificada en años (< 50, 50-59, 60-69, 70-79, y >80); sexo (femenino, masculino); hábito tabáquico (fumador, no fumador, exfumador); tipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células no pequeñas, sin subclasificación);

estadio clínico de la enfermedad (del I al IV, subdividido cada uno a su vez en A y B); el tipo de tratamiento realizado según las guías de tratamiento aplicadas en el servicio, que incluyeron las distintas modalidades terapéuticas (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y combinaciones de ellas). Se nombraron las distintas enfermedades asociadas, considerando la posibilidad de que los pacientes no la tuvieran, o si lo fueran, efectuándose un análisis predictivo de la capacidad para recibir tratamiento. Se realizó el análisis comparativo del ICC y del ICCa en los pacientes aptos o no para el tratamiento, así como en los que interrumpieron.

Se aplicó una estratificación de los datos y se calcularon las proporciones para cada una de las variables; se compararon mediante las pruebas  $X^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher, según la distribución de los datos. La supervivencia global se calculó desde el diagnóstico a la fecha de fallecimiento o última noticia, mientras que la supervivencia libre de progresión se calculó desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la aparición de la progresión, usando el método de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba de Breslow, ya que las curvas se entrecruzan, y no se pudo asumir el supuesto de un riesgo proporcional a lo largo del tiempo. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ , con un intervalo de confianza (IC) de 95 %.

El estudio contó con la aprobación del Consejo Científico y el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", quienes revisaron la calidad del proyecto y el adecuado cumplimiento de sus procedimientos. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los procedimientos terapéuticos aplicados a los pacientes fueron explicados inicialmente o cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, forman parte del Protocolo de Actuación Asistencial de atención a esta enfermedad, con el consentimiento informado asistencial. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado al paciente específicamente para esta investigación.

## Resultados

Se incluyeron 902 pacientes, con predominio del sexo masculino: 560 (62,1 %), el estrato de grupo de edades entre 60-69 años (39,5 %), presencia de hábitos tabáquicos, carcinoma de células no pequeñas sin clasificación del subtipo histológico (81,8 %), ECOG 1 (36 %), estadio IV (50,1 %), y 68,8 % (n = 621) presentaron alguna enfermedad asociada (Tabla 1).

**Tabla 1-** Características basales de los pacientes incluidos (n = 902)

Variabes	Características	Frecuencia	%
Sexo	Masculino	560	62,1
	Femenino	342	37,9
Edad [mediana: 60 años (30 ; 86)]			
ECOG	0	275	30,5
	1	325	36,0
	2	207	22,9
	3	63	7,0
	4	32	3,6
Hábitos tabáquicos	Fumador	624	69,2
	Ex Fumador	180	20,0
	No Fumador	98	2,8
Tipo histológico	Adenocarcinoma	100	11,1
	Carcinoma epidermoide	47	5,2
	Carcinoma de células grandes	17	1,9
	CCNP	738	81,9
Estadio	IA	28	3,1
	IB	59	6,5
	IIA	40	4,4
	IIB	61	6,8
	IIIA	145	16,1
	IIIB	117	13,0
	IV	452	50,1
Enfermedades asociadas	SÍ	621	68,8
	NO	281	31,2

Leyenda:

ECOG: escala utilizada por el Eastern Cooperative Oncology Group; CCNP: carcinoma de células no pequeñas de pulmón (sin especificar).

Las enfermedades asociadas más frecuentemente observadas en los pacientes incluidos en el estudio fueron: hipertensión arterial (HTA) (40,5 %), diabetes mellitus (14,3 %) y cardiopatía isquémica (8,6 %) (Tabla 2).



**Tabla 2- Distribución de los pacientes según presencia de enfermedades asociadas**

Enfermedades asociadas		SI		NO	
		n	%	n	%
Enfermedad vascular periférica		51	5,7	851	94,3
Enfermedad cardiovascular	Hipertensión arterial	365	40,5	537	59,5
	Cardiopatía isquémica	78	8,6	824	91,4
	Insuficiencia cardíaca	27	3,0	875	97,0
Enfermedad respiratoria	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	75	8,3	827	91,7
Enfermedades endocrinológicas	Diabetes Mellitus	129	14,3	773	85,7
	Hipotiroidismo	20	2,2	882	97,8
Enfermedades neurológicas	Enfermedad vascular cerebral	20	2,2	882	97,8
	Demencia	24	2,7	878	97,3
	Migraña	10	1,1	892	98,9
Enfermedades digestivas	Enfermedad ulcerosa	29	3,2	873	96,8
	Hepatopatía leve	11	1,2	891	98,8
Enfermedad renal	Enfermedad renal moderada-severa	19	2,1	883	97,9
	Litiasis renal	4	0,4	898	99,6
Enfermedad reumática		13	1,4	889	98,6
Enfermedades dermatológicas		5	0,4	897	99,6
Enfermedad maligna	Tumor sólido	41	1,4	861	95,5
	Enfermedad linfoproliferativa	1	0,1	901	99,9

Los tratamientos utilizados se exponen en la tabla 3, donde se observó que la modalidad terapéutica más empleada fue la combinación de radiaciones con quimioterapia. Un 15,0 % recibió solo tratamiento de soporte.

**Tabla 3- Tratamiento inicial recibido**

Tratamiento inicial		Frecuencia	%
Tratamiento único	Quimioterapia	256	28,4
	Quirúrgico	109	12,1
	Radioterapia	80	8,9
	Inmunoterapia	3	0,3
Tratamiento combinado	Quimioterapia-Radioterapia	271	30
	Quimioterapia-inmunoterapia	32	3,5
	Quimioterapia-radioterapia-inmunoterapia	16	1,8

En el análisis retrospectivo de la capacidad de los pacientes para recibir tratamiento inicial encontramos 135 pacientes (15 %) como no aptos para recibir tratamiento, y 586 (65 %) que culminaron el tratamiento sin complicaciones (Tabla 4).

**Tabla 4-** Clasificación de pacientes acorde a la decisión de tratamiento oncoespecífico

Decisión de Tratamiento			Frecuencia	%
No aptos para tratamiento			135	15
Interrupción del tratamiento	ECOG $\geq 2$	72	181	20
	Progresión	47		
	Toxicidad	34		
	Muerte/abandono	28		
Culminación del tratamiento			586	65

Legenda:

ECOG: escala utilizada por el Eastern Cooperative Oncology Group.

Al aplicar la escala de Charlson encontramos que el grupo no apto mostró un porcentaje significativamente mayor de pacientes con escala de Charlson  $\geq 3$  puntos (13,3 % frente a 0,8 %,  $p < 0,0001$ ) respecto a aquellos aptos al tratamiento, con una probabilidad (riesgo alto) 19,5 veces mayor de no encontrarse aptos para recibir tratamiento oncológico en aquellos con Charlson  $\geq 3$  puntos (Tabla 5).

**Tabla 5-** Distribución de pacientes. Aptitud de recibir tratamiento acorde al índice de Charlson

Escala de Charlson	Apto para tratamiento oncoespecífico		OR (IC 95 %)	p
	NO (n = 135)	Sí (n = 767)		
0-1 puntos	96 (71,1 %)	653 (85,1 %)	0,43 (0,28 - 0,66)	< 0,0001
2 puntos	21 (15,6 %)	108 (14,1 %)	1,12 (0,68 - 1,87)	
$\geq 3$ puntos	18 (13,3 %)	6 (0,8 %)	19,5 (7,59 - 50,1)	

Legenda: OR = odds ratio, IC = Intervalo de confianza.

Cuando se aplicó la escala de Charlson ajustada por edad y disponibilidad para recibir tratamiento oncoespecífico el grupo no apto a tratamiento oncoespecífico

mostró un por ciento significativamente mayor de pacientes con escala de Charlson ajustada por edad  $\geq 5$  puntos (25,2 % frente a 9,9 %,  $p < 0,0001$ ) respecto a aquellos aptos al tratamiento, con una probabilidad 3,06 veces mayor de no encontrarse aptos para recibir tratamiento oncológico en aquellos con Charlson  $\geq 5$  puntos (Tabla 6).

**Tabla 6-** Distribución de los pacientes no aptos para recibir tratamiento en relación con pacientes aptos de acuerdo con el índice de Charlson ajustado por edad

Escala de Charlson Ajustada por edad	Apto para tratamiento oncoespecífico		OR (IC 95 %)	p
	NO (n = 135)	SI (n = 767)		
0 puntos	2 (1,5 %)	60 (7,8 %)	0,18 (0,04 - 0,73)	<0,0001
1-2 puntos	33 (24,4 %)	354 (46,2 %)	0,38 (0,25 - 0,57)	
3-4 puntos	66 (48,9 %)	277 (36,1 %)	1,69 (1,17 - 2,45)	
$\geq 5$ puntos	34 (25,2 %)	76 (9,9 %)	3,06 (1,94 - 4,82)	

Leyenda: OR = odds ratio; IC = Intervalo de confianza.

En el análisis de los pacientes no aptos en relación con pacientes aptos de acuerdo al tipo de comorbilidad, el tratamiento específico recibido demostró que el grupo no apto para tratamiento oncoespecífico mostró un por ciento significativamente mayor de pacientes con enfermedad vascular periférica (10,4 % frente a 4,8 %,  $p = 0,013$ ) y enfermedad vascular cerebral (7,4 % frente a 1,3 %,  $p < 0,001$ ). Al valorar a los 181 pacientes que interrumpieron el tratamiento según la escala de Charlson no se encontraron diferencias significativas entre la interrupción del tratamiento oncoespecífico y la escala aplicada, con una distribución bastante similar entre los grupos de comparación ( $p = 0,630$ ).

El grupo con interrupción del tratamiento oncoespecífico reveló un por ciento significativamente mayor de pacientes con enfermedad vascular cerebral (3,3 % frente a 0,9 %,  $p = 0,015$ ), con una probabilidad 3,98 veces mayor de interrumpir el tratamiento si tenía este antecedente. Para el resto de las comorbilidades las diferencias fueron menores y no se encontraron diferencias significativas. Al ser aplicada la escala de Charlson ajustada por edad no se encontraron diferencias significativas entre la interrupción del tratamiento oncoespecífico y la escala de

Charlson, con una distribución bastante similar entre los grupos de comparación ( $p = 0,350$ ).

La mediana de supervivencia global fue mayor en los pacientes con escala de Charlson de 0-1 puntos (10,9 meses) respecto a aquellos con dos puntos (8,5 meses) o  $\geq 3$  puntos (5,1 meses) ( $p = 0,017$ ) (Fig. 1A). Al ser aplicado este índice ajustado a la edad, se apreció mayor beneficio aún en los diferentes estratos ( $< 0,0001$ ) (Fig. 1B).

ICC	SV (meses)	IC (95 %)	ICCa	SV (meses)	IC (95 %)
0-1*	10,9	(9,6 ; 12,2)	0	14,6	(8,7 ; 20,5)
2	8,5	(6,6 ; 10,6)	1-2	11,5	(10,0 ; 13,2)
3	5,1	(0,4 ; 9,9)	3-4	9,7	(8,3 ; 11,2)
			$\geq 5$	5,6	(3,6 ; 7,7)

Leyenda:

SV: supervivencia; IC: intervalo de confianza. \*ICC: 0-1 vs.2 vs.3 ( $p = 0,017$ ).

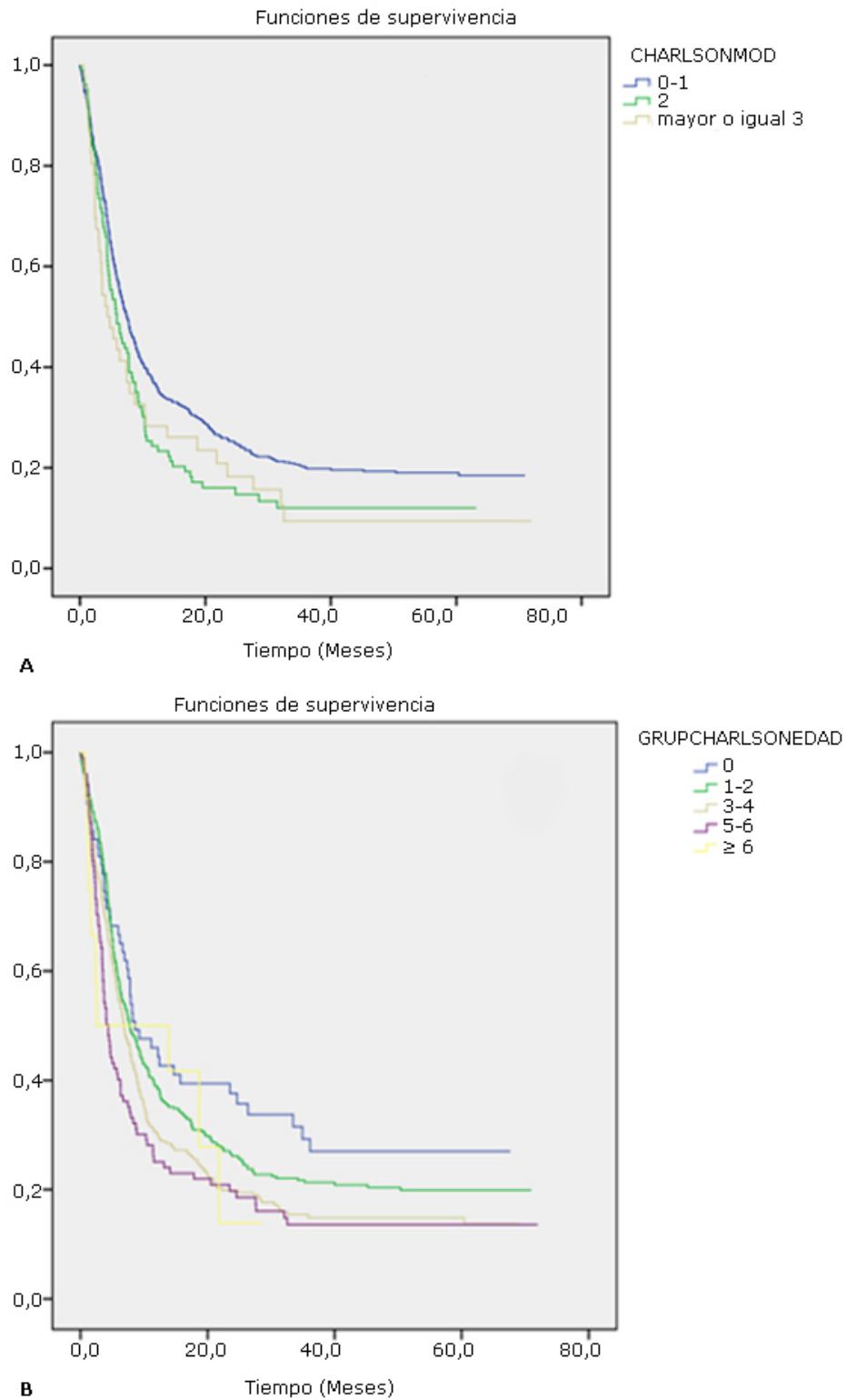
La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue ligeramente mayor en los pacientes con escala de Charlson de 0-1 puntos (7,4 meses) respecto a aquellos con 3 o más puntos (4,3 meses) ( $p = 0,020$ ), mientras que la SLP fue mayor en el grupo con ICCa de 0 puntos (8,6 meses) respecto a aquellos con 5-6 puntos (4,3 meses) y más de 6 puntos (2,5 meses), respectivamente, ( $p = 0,001$ ).

ICC	SLP (meses)	IC (95 %)	ICCa	SLP (meses)	IC (95 %)
0-1*	7,4	(6,6 ; 8,3)	0**	8,6	(3,8 ; 13,4)
2	5,8	(4,2 ; 7,6)	1-2	7,7	(6,4 ; 9,2)
3	4,3	(2,0 ; 6,7)	3-4	6,8	(5,6 ; 7,9)
			5-6	4,3	(3,5 ; 5,3)
			$> 6$	2,5	(3,0 ; 22,1)

Leyenda:

SLP: supervivencia libre de progresión; IC: intervalo de confianza. \*ICC: 0-1 vs.3 ( $p = 0,020$ );

\*\* ICC: 0 vs. 5-6 vs.  $> 6$  ( $p = 0,01$ ).



**Fig. 1-** Supervivencia global. A). Índice de Carlson (ICC). B). Índice de Carlson ajustado a la edad (ICCa).

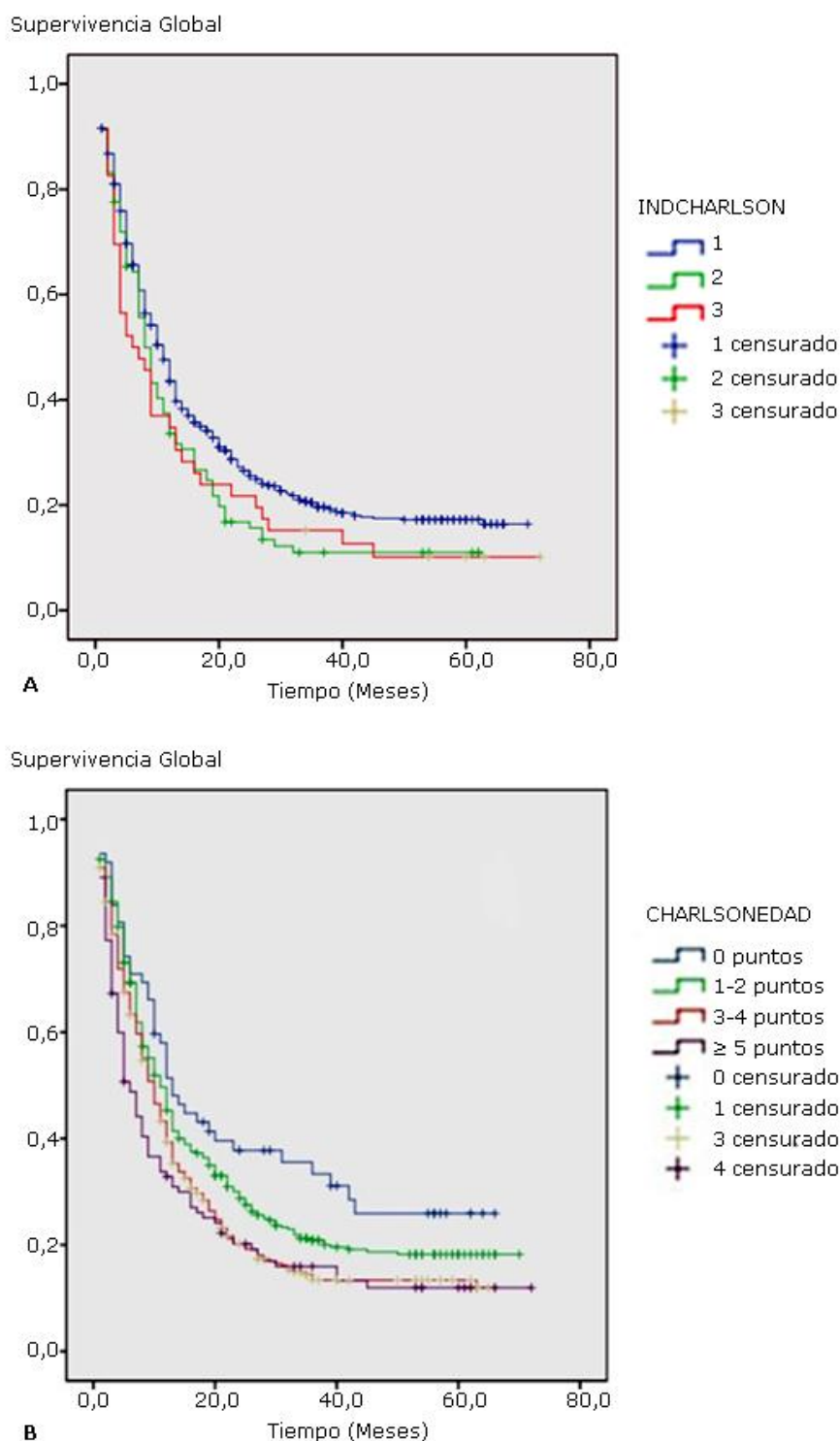


Fig. 2- Supervivencia libre de progresión. A). Índice de Carlson. B). Índice de Carlson ajustado a la edad.

## Discusión

Se trata de un estudio en que la mayor proporción de casos se encontró en mayores de 60 años principalmente el grupo de 60-69 años. En Japón, el 65 % de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en pacientes mayores de 70 años de edad, y el 25 % en los mayores de 80 años.<sup>(15,16)</sup> En Cuba, resultados de estudios como el de *Alonso Moraleja* y otros, evidencian una mayor afectación en el grupo de edades similar al de nuestra serie.<sup>(17)</sup>

Por otra parte, el 89,2 % de los pacientes en este estudio estuvieron relacionados con el tabaquismo. El tabaquismo es un factor de riesgo estrechamente relacionado con la etiología de esta neoplasia, sobre todo con las estirpes epidermoide y microcítico. El riesgo de padecer la enfermedad guarda relación con el número de años fumando, la intensidad de las inhalaciones y la concentración de nicotina y alquitrán, así como el índice paquetes/año consumido. El abandono del hábito reduce el riesgo, pero no lo iguala al no fumador.<sup>(18)</sup>

Se ha señalado que el cáncer de pulmón en no fumadores es más frecuente en mujeres que en hombres. Así, en una revisión de casos de cáncer pulmonar en no fumadores, *Sun* y otros, observan una proporción más alta en mujeres tanto en Europa (21%) como en Estados Unidos (15 %).<sup>(19)</sup> La elevada proporción de mujeres no fumadoras también podría explicarse por predisposición genética, tabaquismo pasivo, o factores ambientales, factores de riesgo que no fueron analizados en esta investigación al tratarse de un estudio retrospectivo.<sup>(20)</sup>

En el estudio predominaron los pacientes en estadio IV. Estos resultados concuerdan con los criterios de varios autores relacionados con la enfermedad.<sup>(9,15)</sup> En Dinamarca, durante el periodo 2001-2008 se realizó diagnóstico positivo a 18 103 pacientes, de los cuales, el 60 % estaban en estadios avanzados.<sup>(21)</sup> Los pacientes diagnosticados en estadio temprano de la enfermedad presentan menor riesgo de fallecer por otras causas, en comparación a los pacientes en estado avanzado, lo que significa que estos últimos tienen menor probabilidad de supervivencia.<sup>(19)</sup>

Los pacientes recibieron el tratamiento recomendado según el estadio de la enfermedad por las guías terapéuticas vigentes en el país. La quimioterapia, sola o en combinación con la radioterapia fue el tratamiento más utilizado, mientras que la cirugía se empleó en un bajo por ciento, lo que guarda relación con el hecho de que la mitad de los pacientes se encontraban en estadio IV. En Dinamarca, durante el período 2001-2008 se realizó diagnóstico positivo a 18 103 pacientes, de los cuales, el 60 % (10 926 casos) estaban en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>(21)</sup>

Las enfermedades asociadas más frecuentes en pacientes con cáncer de pulmón son por lo general, aquellas relacionadas con el tabaquismo como las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y otras neoplasias.<sup>(22)</sup>

En el estudio, la mayoría de los pacientes tenían algún tipo de enfermedad asociada, de las cuales fueron más frecuentes: la HTA, la diabetes, la cardiopatía isquémica y la EPOC. *Lee* y otros, reportan en su serie, que los pacientes incluidos predominan enfermedades como HTA, diabetes, afecciones respiratorias, y enfermedad renal.<sup>(23)</sup> Por otra parte, en el estudio de *Iachina* y otros el 53,0 % de los pacientes tienen algún tipo de enfermedad, como EPOC, el antecedente previo de cáncer, enfermedad cerebrovascular, vascular periférica y enfermedades cardiovasculares, en ese orden.<sup>(24)</sup> En otro estudio que incluyó 130 pacientes, *Gottlieb* y otros, reportan la EPOC (31,3 %), la enfermedad cerebrovascular (16,4 %), las enfermedades cardiovasculares (13,4 %), y la diabetes (7,5 %). Este último en mucho menor por ciento al encontrado en el estudio.<sup>(25)</sup>

En un amplio estudio realizado por *Mellemgaard* y otros, que incluyó más de veinte mil pacientes con cáncer de pulmón, reporta ausencia de enfermedades asociadas en la mitad de la población en estudio, mientras que un 23,0 % tiene un índice de Charlson de un punto, el 16,0 %; de dos puntos, el 11,0 %, y el restante, son  $\geq 3$  puntos. Las comorbilidades más frecuentes fueron EPOC (12,9 %), otros tumores (9,1 %), enfermedad cerebrovascular (4,6 %), enfermedad vascular periférica (3,6 %) y las enfermedades cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva (2,6 %).<sup>(26)</sup> Estos valores son menores a los hallados en esta investigación.



*Alexander* y otros, por su parte, reportan ausencia de enfermedades asociadas en el once por ciento de los pacientes incluidos, mientras que el 26,0 % tenían una; el 30,0 %, dos; y la tercera parte de los pacientes, tres o más. Predominan en la serie, las enfermedades respiratorias (33,9 %), cardiovasculares (26,9 %), neoplasias (26,7%), y diabetes, en el 13,7%.<sup>(27)</sup> Muy similar a lo anterior, informa *Cardia* y otros, adicionando la enfermedad ulcerosa, que en la serie solo se observó en menos del 4 % de los pacientes.<sup>(28)</sup>

Igualmente, en el reporte de *Demirpence* y otros, predominan los pacientes con índice de Charlson  $\geq 1$  (86,0 %), con EPOC (31,2 %), seguido de DM (24,4 %), enfermedad arterial coronaria (14,9 %), enfermedad renal moderada a severa (12,2 %) y otras neoplasias (11,9 %).<sup>(29)</sup> De manera interesante, en este estudio, incluyen 221 pacientes en estadio III, y demuestran que los pacientes con ICC (2-3 puntos) tienen mayor toxicidad hematológica, luego de la primera línea de quimioterapia (40,0 % vs. 21,0 %), y de toxicidad no hematológica (38,0 % vs. 22,0 %), y de la segunda línea de quimioterapia (23,0 % vs. 11,0 %), respecto al grupo de pacientes con ICC de 0-1 puntos. Estos resultados demuestran la influencia que puede tener el número de enfermedades asociadas presentes en un mismo paciente, en relación con la continuidad del tratamiento oncoespecífico. Los resultados hallados en la investigación confirman lo anterior.

En este sentido, *Gronberg* y otros, reportan mayor riesgo de toxicidad a cisplatino en pacientes con múltiples enfermedades asociadas.<sup>(30)</sup> Igualmente, en el estudio de *Mellemgaard* y otros, se relaciona el incremento en la puntuación de ICC, con una probabilidad significativamente menor de recibir tratamiento de radioterapia, quimioterapia, o ambos. De hecho, para pacientes con Charlson  $\geq 3$  puntos las probabilidades para recibir quimioterapia o radioquimioterapia es de 0,54 y 0,61, respectivamente.<sup>(26)</sup>

Contrario a nuestros resultados, y a la mayoría de los autores referidos anteriormente, *Dieing* y otros, muestra que las enfermedades previas al tratamiento oncoespecífico, no impacta en la intensidad, ni la administración, pues se administró a dosis completa en el 38 % de los pacientes con baja comorbilidad, y en el 42 % de los pacientes con comorbilidad elevada.<sup>(31)</sup>

El estudio presenta como limitaciones, que carece de una tipificación del tipo histológico, en la inmensa mayoría de los pacientes, pero el resto de las variables estudiadas, incluyendo las enfermedades asociadas, fueron debidamente recolectadas, y a pesar del diseño retrospectivo de la investigación, no compromete los resultados de la misma, ya que estos datos han sido sistemáticamente incluidos en las historias clínicas y bases de datos, como parte del protocolo asistencial del Servicio de Oncología Clínica, por el que se rigen los procedimientos diagnósticos, estadificación y terapéuticos en los pacientes con este tumor maligno.

El índice de Charlson empleado, y el Charlson ajustado a la edad son los más ampliamente aplicados por los investigadores de muchos países, teniendo en cuenta que las enfermedades asociadas constituyen factores importantes para la elección del tratamiento, y los resultados del mismo. El aumento en la puntuación del ICC y de ICCa, se relacionó con una mayor probabilidad de no estar apto para recibir tratamiento oncoespecífico, interrupción del mismo, y una menor supervivencia global, y libre de progresión de la enfermedad, por lo que proponemos que el mismo pueda ser incorporado como herramienta de trabajo, y forme parte del algoritmo de trabajo en la consulta multidisciplinaria de cáncer de pulmón, y con esto, lograr una mayor integralidad en la atención de este tipo de paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34. DOI: <http://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP, 2020 [acceso 12/06/ 2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2020/05/ anuario-2020-esp-e.pdf>.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDQ). Washington: National Cancer Institute. 2020 [acceso 12/06/2020]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/paciente/tratamiento-pulmon-celulas-pequenas-pdq>.

4. Takamochi K, Oh S, Matsuoka J, Suzuki K. Risk factors for morbidity after pulmonary resection for lung cancer in younger and elderly patients. *Interact Cardio Vasc Thorac Sug.* 2011;12:739-43. DOI: <http://doi.org/10.1510/icvts.2010.254821>.

5. Mishra PK, Pandey R, Shackcloth MJ, McShane J, Grayson AD, Carr MH, et al. Cardiac comorbidity is not a risk factor for mortality and morbidity following surgery for primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:439-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.10.029>

6. Stavrou EP, Lu CY, Buckle N, Pearson S. The role of comorbidities on the uptake of systemic treatment and 3-year survival in older cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23:2422-2428. DOI: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdr618>.

7. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder C, Le Péchoux P, De Leyn H, Hoffmann H, et al. Second ESMO consensus conference in lung cancer locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. DOI: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdv187>.

8. Deleuran T, Thomsen RW, Nørgaard M, Jacobsen JB, Rasmussen TR, Søgaard M. Comorbidity and survival of Danish lung cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2013;5(Suppl1):31-8. DOI: <http://doi.org/10.2147/CLEP.S47473>.

9. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer.* 2012;106:1353-60. DOI: <http://doi.org/10.2147/CLEP.S47473>.

10. Grose D, Morrison DS, Devereux G, Jones R, Sharma D, Selby C, et al. The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;87:186-92. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.012>.

11. Hyun-Ju S, Seok-Jun Y, Sang-Il L, Kun Sei L, Young Ho Y, Eun-Jung K, et al. A comparison of the Charlson comorbidity index derived from medical records and claims data from patients undergoing lung cancer surgery in Korea: a population-

based investigation. BMC Health Serv Res. 2010;10:236. DOI: <http://doi.org/10.1186/1472-6963-10-236>.

12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383. DOI: [http://doi.org/10.1016/0021-681\(87\)90171-8](http://doi.org/10.1016/0021-681(87)90171-8).

13. Kopek N, Paludan M, Petersen J, Traberg H, Grau C, Høyer M, et al. Comorbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. Radiother Oncology 2009;93(3):402-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.002>

14. DeWees TA, Nikitas J, Rehman S, Bradley JD, Robinson CG, Roach MC, et al. Defining optimal comorbidity measures for patients with early-stage Non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol. 2019;9(1):E83-E89. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.prro.2018.09.001>.

15. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T, et al. Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol. 2011;41:139-47. DOI: <http://doi.org/10.1093/jjco/hyq169>.

16. Alonso Moraleja R, Sayas Catalán J, García Luján R, Coronado Poggio M, Monsó Molas E, López Encuentra A, et al. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones en la detección de metástasis ocultas extratorácicas en el carcinoma broncogénico no células pequeñas. Arch Bronconeumol. 2010;46:238-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.02.003>

17. Tammemagi CM, Neslund-Dudas, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients age, race- ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. J Clin Epidemiol. 2004;57(6):597-609. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.11.002>.

18. Levi F, Bosetti C, Fernández E, Hill C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in lung cancer among young European women: The rising epidemic in France and Spain. Int J Cancer. 2007;121:462-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijc.22694>

19. Sun YQ, Chen Y, Langhammer A, Skorpen F, Wu C, Mai XM, et al. Passive smoking in relation to lung cancer incidence and histologic types in Norwegian

- adults: the HUNT study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700824. DOI: <http://doi.org/10.1183/13993003.00824-2017>
20. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007;25:561-70. DOI: <http://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8015>
21. Dalton SO. Socioeconomic position, stage of lung cancer and time between referral and diagnosis in Denmark, 2001-2008. *Br J Cancer*. 2011;105:1042-8. DOI: <http://doi.org/10.1038/bjc.2011.342>
22. Wang CY, Lin YS, Tzao C, Lee HC, Huang MH, Hsu WH, et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. *Eur J Cardiothor Surg*. 2007;32(6):877-81. <http://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.008>.
23. Lee JH, Wu HG, Kim HJ, Kim DW, Lee SH, Kim TM, et al. Influence of comorbidities on the efficacy of radiotherapy with or without chemotherapy in elderly stage iii non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2012;44:242-250. DOI: <http://doi.org/10.4143/crt.2012.44.4.242>.
24. Iachina M, Jakobsen E, Moller H, Luchtenborg M, Mellempgaard A, Krasnik M, et al. The effect of different comorbidities on survival of non-small cells lung cancer patients. *Lung*. 2015;193:291-7. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00408-014-9675-5>.
25. Gottlieb M, Marsaa K, Godtfredsen NS, Mellempgaard A. Prevalence and management of pulmonary comorbidity in patients with lung and head and neck cancer. *Acta Oncol*. 2015;54:767-771. DOI: <http://doi.org/10.3109/0284186X.2014.1001496>
26. Mellempgaard A, Luchteborg M, Iachina M, Jakobsen E, Green A, Krasnik M, et al. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):272-9. DOI: <http://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000416>.
27. Alexander M, Evans SG, Burbury K, Stirling RG, Wolfe R, Officer A, et al. The influence of comorbidity and the Simplified comorbidity Score on overall survival in non-small cell lung cancer. A prospective cohort study. *J Thorac Oncol*. 2016;11:748-57. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.01.016>

28. Cardias J, Calcada C, Pereira H. Treatment of lung cancer in the elderly. Influence of comorbidity on toxicity and survival. Reports Pract Oncol Radiother. 2011;16:45-48. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rpor.2011.01.001>
29. Demirpence M, Akman T, Ozztop I, Unet IT, Yavuzsen T, Yilaz AU, et al. Impact of Impact of accompanying comorbidities on survival in patients with stage III-IV non small cell lung cancer. It J Hematol Oncol. 2014;24:223-2.
30. Gronberg BH, Sundstrom S, Kaasa S, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. Eur J Cancer. 2010;46:2225-34. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.009>
31. Dieing A, Spaeth-Schwalbe E, Muche R, Wilfried C. Impact of comorbidity on prognosis in patients with small cell lung cancer: A retrospective analysis. J Clin Oncol. 2015;30(15):e18556.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Elia Neninger Vinageras*: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Sergio López Portugal*: Curación de datos, análisis formal, metodología, recursos, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Haslen Hassiul Cáceres Lavernia*: Análisis formal, validación, redacción, revisión y edición

*Magdiel Varona Rodríguez*: Supervisión, validación, redacción, revisión y edición