

Republica Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA- UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

Trabajo Profesional Final para optar por el título de especialista en Medicina Interna.

Título:

"Prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el área de oncología clínica del Hospital General de la Plaza de la Salud, enero-diciembre 2024."

Realizado por:

Pedro Pablo Olmo Santana. 22-1213

Gregory Alexander Melo Morales. 22-1229

Asesorado por:

Dr. Rafael López Morrobel, asesor de contenido.

Dra. Violeta González, asesor metodológico.

“Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los sustentantes de la misma”.

Santo Domingo, Distrito Nacional.

22 de Mayo, 2025

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatorias

Agradecimiento

RESUMEN

ABSTRACT

Introducción.

Pag. 13	Capítulo 1: El problema	
Pag. 14	1.1	El planteamiento del problema
Pag. 16	1.2	Pregunta de investigación
Pag. 17	1.3	Objetivos del estudio: General y específicos
Pag. 18	1.4	Justificación
Pag. 19	1.5	Limitaciones de la investigación
Pag. 20	Capítulo 2: Marco Teórico	
Pag. 21	2.1	Antecedentes y referencia
Pag. 23	2.2	Marco conceptual
Pag. 23	2.2.1	Adenocarcinoma
Pag. 25	2.2.2	Carcinoma de células escamosas
Pag. 26	2.2.3	Carcinoma de células grandes
Pag. 27	2.2.4	Tumores con diferenciación neuroendocrina.
Pag. 28	2.2.5	Tumores de tipo glándula salival
Pag. 28	2.2.6	Tumores no epiteliales de pulmón
Pag. 28	2.2.7	Presentación clínica
Pag. 29	2.2.7a	Signos y síntomas de enfermedad endobronquial.
Pag. 29	2.2.7b	Signos y síntomas de diseminación intratorácica.
Pag. 30	2.2.7c	Signos y síntomas de diseminación de enfermedad metastásica.
Pag. 30	2.2.7d	Síndromes paraneoplásicos
Pag. 32	2.2.8	Biología molecular del cáncer de pulmón.
Pag. 33	2.2.8a	Oncogenes y genes supresores.
Pag. 34	2.2.9	Biomarcadores.
Pag. 34	2.2.10	Diagnóstico

Pag. 38	2.2.10a Evaluación de estadificación.
Pag. 44	2.2.11 Tratamiento
Pag. 48	2.3 Contextualización
Pag. 50	2.3.1 Contexto.
Pag. 50	2.4 Aspectos sociales
Pag. 51	2.5 Marco espacial
Pag. 52	Capítulo 3: Diseño metodológico
Pag. 53	3.1 Conceptos y modalidad del trabajo final
Pag. 53	3.2 Tipo de investigación
Pag. 53	3.3 Variables y operacionalización
Pag. 53	3.3.1 Variables dependientes.
Pag. 53	3.3.2 Variables independientes.
Pag. 57	3.4 Métodos y técnicas de investigación
Pag. 57	3.5 Selección de población y muestra
Pag. 57	3.5.1 Población.
Pag. 57	3.5.2 Criterios de inclusión.
Pag. 58	3.5.3 Criterios de exclusión.
Pag. 58	3.5.4 Muestra
Pag. 59	3.6 Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos
Pag. 59	3.7 Aspectos éticos
Pag. 60	Capítulo 4: Resultados
Pag. 61	4.1 Características demográficas
Pag. 62	4.2 Características clínicas
Pag. 64	4.3 Comorbilidades, exposición o factores de riesgo
Pag. 65	Capítulo 5: discusión
Pag. 66	5.1 Interpretación de resultados
Pag. 67	5.2 Discusión.
Pag. 70	5.3 Conclusiones.
Pag. 71	Capítulo 6: Recomendaciones
Pag. 72	6.1 Recomendaciones

Páginas finales

Bibliografía

Cronograma

Presupuesto

Cuestionario

Dedicatorias

Dedico este trabajo con profunda gratitud y amor a mi familia, quienes han sido mi mayor fortaleza en este largo camino. A mi madre, Ana Iris, y a mi padre, Juan Pablo, por su apoyo incondicional, sus sacrificios y por enseñarme el valor del esfuerzo. A mi hermano, Juan Manuel, por estar siempre a mi lado, acompañándome con su cariño y complicidad.

A mis primos-hermanos, Manuel y Algenis, quienes han sido más que familia: han sido pilares constantes, compañeros de vida y verdaderos hermanos del alma. A mi novia, Ana Ysaura, por su comprensión, paciencia, y por sostenerme emocionalmente incluso en los momentos más difíciles. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba.

Cada uno de ustedes ha dejado una huella indeleble en este logro, que no habría sido posible sin su apoyo.

"No olvides nunca: nuestra fuerza proviene de los lazos que compartimos."

— **Varok Saurfang,**

Dr. Pedro Pablo Olmo Santana.

Dedicatorias

A Dios, por ser guía constante en mi vida y sostén en los momentos de incertidumbre. Por concederme la sabiduría necesaria para avanzar, la serenidad para persistir y la fuerza para no desfallecer. En cada logro, reconozco su presencia.

A mis padres, por su amor incondicional, por los sacrificios visibles y silenciosos, y por enseñarme con el ejemplo el valor de la constancia, el trabajo honesto y la humildad. Este logro es, en gran medida, reflejo de todo lo que sembraron en mí.

A mis hermanos, por su apoyo discreto pero firme, por las palabras de aliento en los momentos oportunos y por ser compañeros fieles en este recorrido. Su presencia ha sido un ancla en los días de duda y un impulso en los de avance.

A mi familia, extensa y cercana, por cada gesto, cada mensaje de ánimo, cada oración ofrecida. Su fe en mí ha sido motor y refugio. No hay meta alcanzada que no lleve también parte de ustedes.

Y a mí mismo, por la entrega silenciosa, la disciplina diaria y la convicción de seguir adelante, incluso cuando el camino no fue fácil. Por sostener la vocación, aun en medio del cansancio, y por mantenerme fiel a los principios que me han traído hasta aquí.

Esta tesis representa no solo un hito académico, sino también el resultado de un trayecto profundamente humano. A todos los que, de una forma u otra, han sido parte de él: gracias.

Dr. Gregory Alexander Melo Morales.

Agradecimientos.

A Dios, por brindarme la fortaleza, la salud y la sabiduría necesarias para culminar este camino. Sin Su guía y propósito, nada de esto hubiese sido posible.

A mis padres, Ana Iris y Juan Pablo, por su amor incondicional, sus sacrificios y su ejemplo de trabajo y dedicación. Gracias por enseñarme a nunca rendirme y por ser mi sostén en cada etapa de este recorrido.

A mis colegas de la residencia, quienes fueron mi familia extendida durante estos años. Compartimos guardias, desvelos, aprendizajes y muchas emociones que marcaron profundamente mi formación personal y profesional. En especial, a la Dra. **Nicole Mejías**, mi compañera inseparable de guardias, por su apoyo, entrega y por compartir a mi lado tantos momentos difíciles y valiosos. Gracias por tu amistad y complicidad constante.

A la Gerencia de Enseñanza del Hospital General de la Plaza de la Salud, por facilitar las condiciones académicas necesarias para nuestro desarrollo y por confiar en nuestra formación.

A la Coordinación de Medicina Interna del HGPS, por su entrega, su compromiso docente y por guiarnos con firmeza y empatía a lo largo de este proceso.

Y al **Hospital General de la Plaza de la Salud**, por ser más que un centro de formación: un hogar de conocimientos, de retos clínicos y de experiencias transformadoras. Gracias por darme la oportunidad de crecer como médico y como ser humano.

Dr. Pedro Pablo Olmo Santana.

Agradecimientos

Concluir esta etapa representa mucho más que la finalización de un trabajo académico; simboliza el cierre de un ciclo de formación que ha sido, a la vez, exigente y transformador. Por ello, expreso mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que han sido parte fundamental de este proceso.

En primer lugar, agradezco a Dios, por la vida, la salud y por haberme sostenido en cada desafío con sabiduría, fe y propósito.

A mi familia, en especial a mis padres, por su amor incansable, por creer en mí incluso en los momentos en que dudé, y por enseñarme el valor de la perseverancia y la honestidad. A mis hermanos, por su compañía y su aliento constante. A todos mis familiares, gracias por llevarme siempre en sus oraciones; ese gesto silencioso y lleno de amor ha sido un pilar invisible, pero poderoso, en mi camino.

A mis docentes y tutores, por compartir generosamente sus conocimientos y por formar no solo a un profesional, sino también a un ser humano comprometido con su vocación. Su orientación ha dejado huellas indelebles en mi manera de entender y ejercer la medicina.

A la coordinación académica, en especial a quienes nos guiaron en el desarrollo metodológico de esta tesis, por su disposición, paciencia y rigor. Su apoyo fue crucial para encaminar este trabajo hacia la calidad y la coherencia científica.

A mis compañeros de residencia, por ser parte esencial de este trayecto. Compartir esta etapa con ustedes ha sido un privilegio. Juntos hemos aprendido, crecido y sobrellevado los momentos más complejos de nuestra formación con compromiso, compañerismo y humanidad.

A todos los pacientes que, con su testimonio de vida, me han enseñado el valor del coraje, la esperanza y la dignidad en medio de la enfermedad. Son, sin duda, la razón más profunda de esta vocación.

A todos, gracias.

Dr. Gregory Alexander Melo Morales.

RESUMEN.

Este es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado mediante la revisión de expedientes clínicos. El cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, siendo el subtipo de células no pequeñas (NSCLC) el más frecuente. Esta investigación tuvo como objetivo determinar la prevalencia y características del NSCLC en el área de oncología clínica del Hospital General de la Plaza de la Salud durante el período enero-diciembre de 2024. Se revisaron historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en dicho período. Los resultados evidenciaron que el 86.67% de los casos correspondieron a NSCLC, destacándose el adenocarcinoma como el subtipo histológico más común. La mayoría de los pacientes fueron hombres, con edades predominantes entre los 60 y 79 años, y con un alto porcentaje de antecedentes de tabaquismo (71.74%). Asimismo, se observó que el 82.61% presentaban comorbilidades relevantes, y una proporción significativa fue diagnosticada en etapas avanzadas. Este estudio pone en evidencia la elevada carga del NSCLC en el contexto local, resaltando la necesidad de fortalecer estrategias de prevención, detección temprana y manejo integral en el sistema de salud. Los hallazgos obtenidos servirán como base para la planificación de intervenciones clínicas y futuras investigaciones en oncología pulmonar. **Palabras claves:** *Adenocarcinoma de pulmón, Prevalencia, Cáncer de pulmón, Oncología clínica, Tabaquismo.*

ABSTRACT

This is an **observational, descriptive, retrospective, and cross-sectional study** conducted through the review of clinical records. Lung cancer remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) being the most prevalent subtype. This research aimed to determine the prevalence and characteristics of NSCLC in the clinical oncology department of the General Hospital of the Plaza de la Salud during the period from January to December 2024. Clinical records of patients diagnosed with lung cancer during the specified timeframe were analyzed. Results showed that 86.67% of the cases corresponded to NSCLC, with adenocarcinoma being the most frequent histological subtype. Most patients were male, predominantly aged between 60 and 79 years, with a high rate of smoking history (71.74%). Additionally, 82.61% of patients had significant comorbidities, and a substantial proportion were diagnosed at advanced stages of the disease. This study highlights the significant local burden of NSCLC, underscoring the need to strengthen prevention strategies, early detection, and comprehensive clinical management. The findings provide a valuable foundation for future public health strategies and clinical research in lung oncology.

Keywords: *Pulmonary adenocarcinoma, Prevalence, Lung cancer, Clinical oncology, Smoking.*

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, representando un importante problema de salud pública global. Entre todas las neoplasias malignas, el cáncer de pulmón ocupa una posición alarmante por su alta incidencia y, especialmente, por su elevada letalidad. De acuerdo con las últimas estadísticas de GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 2.2 millones de nuevos casos de cáncer de pulmón en el mundo, con cerca de 1.8 millones de muertes asociadas, lo que lo convierte en la primera causa de muerte por cáncer a nivel global. Esta neoplasia representa un desafío clínico por su diagnóstico tardío, su comportamiento biológico agresivo y la complejidad en el abordaje terapéutico.¹

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP o NSCLC, por sus siglas en inglés) constituye aproximadamente el 85% de todos los casos de cáncer pulmonar. Dentro de este grupo, el adenocarcinoma se posiciona como el subtipo histológico más común, seguido por el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes. Este tipo de cáncer se caracteriza por una evolución clínica variable, un espectro amplio de mutaciones genéticas conductoras y una marcada influencia de factores de riesgo ambientales y conductuales, entre los que destaca el tabaquismo como el principal determinante etiológico. El consumo de cigarrillos, tanto activo como pasivo, ha sido identificado como el factor más asociado a la carcinogénesis pulmonar, aunque también se han señalado otros como la exposición al radón, el asbesto, la contaminación ambiental, la predisposición genética y ciertas comorbilidades respiratorias crónicas.²

A pesar de los avances en la biología molecular, el desarrollo de terapias dirigidas y la inmunoterapia, la supervivencia a largo plazo en pacientes con NSCLC sigue siendo limitada, principalmente por el diagnóstico en estadios avanzados. Esta realidad se ve

¹ International Agency for Research on Cancer. (n.d.). *Global Cancer Observatory*. World Health Organization. Retrieved September 11, 2025, from <https://gco.iarc.fr/en>

² International Agency for Research on Cancer. (n.d.). *Cancer Today*. World Health Organization. Retrieved September 11, 2025, from <https://gco.iarc.fr/today/en>

agravada en contextos de países en desarrollo, donde la detección temprana y el acceso a terapias de última generación son limitados por factores económicos, sociales y estructurales.

En la República Dominicana, el cáncer de pulmón figura entre las principales causas de muerte oncológica, ubicándose en la tercera posición después del cáncer de próstata y el cáncer de mama, según datos de GLOBOCAN 2022. Sin embargo, a nivel institucional, son escasos los estudios que documenten la prevalencia y las características clínicas del NSCLC en centros hospitalarios de referencia, lo que impide generar estrategias de intervención eficaces basadas en evidencia local. El Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS), como centro docente y de alta complejidad, constituye un escenario ideal para la recolección y análisis de datos clínicos relevantes, dada su cobertura nacional y su rol clave en el diagnóstico y tratamiento del cáncer en el país.

La presente investigación tiene como propósito principal determinar la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el área de oncología clínica del HGPS durante el período enero-diciembre 2024. Asimismo, se propone describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes diagnosticados, identificando los factores de riesgo predominantes, los estadios al momento del diagnóstico y los subtipos más frecuentes. Este estudio busca, además, ofrecer un panorama actualizado que permita mejorar las estrategias de detección, optimizar los recursos terapéuticos disponibles y fortalecer las políticas institucionales de atención oncológica, al tiempo que proporciona una base sólida para futuras investigaciones científicas en el ámbito de la oncología pulmonar en la República Dominicana.³

³ Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART). (n.d.). *Cáncer de pulmón*. Recuperado el 11 de septiembre de 2025, de <https://www.incart.gob.do/category/cancer-de-pulmon>

**CAPÍTULO 1:
EL PROBLEMA.**

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer es un trastorno genético causado por mutaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) que son (en su mayor parte) adquiridas espontáneamente o inducidas por factores ambientales. Además, con frecuencia, los cánceres muestran variaciones epigenéticas, como el aumento focal de la metilación del ADN y alteraciones de las modificaciones de las histonas, que, en sí mismas, pueden deberse a mutaciones adquiridas de los genes que regulan esas modificaciones. Esas variaciones genéticas y epigenéticas alteran la expresión o la función de genes claves que regulan los procesos celulares fundamentales, como el crecimiento, la supervivencia y la senescencia.

Según el modelo clonal de la carcinogénesis, un tumor maligno surge a partir de una única célula que adquiere una mutación inicial que le confiere una ventaja selectiva de crecimiento. A medida que esta población celular se expande, otra célula adquiere una segunda mutación que otorga una ventaja adicional, y así sucesivamente, hasta que finalmente emerge una célula completamente transformada y maligna.

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna que se origina en las células epiteliales del pulmón, en su mayoría en los bronquios y bronquiolos. Este tipo de cáncer se caracteriza por un crecimiento descontrolado de las células que puede invadir los tejidos circundantes y diseminarse a otras partes del cuerpo, a través de la metástasis. El cáncer de pulmón se clasifica principalmente en dos tipos: el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que es el más frecuente, y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), que es menos común pero más agresivo. La principal causa de cáncer de pulmón es el tabaquismo, aunque la exposición a otros factores como el radón, el asbesto y la contaminación del aire también contribuyen al desarrollo de la enfermedad.

Según datos de GLOBOCAN, la incidencia de cáncer de pulmón en la República Dominicana en 2022 fue del 18.4% en ambos sexos, en pacientes mayores de 15 años hasta mayores de 85 años, con un número absoluto de 19,893 casos. Esto ubica al país en la sexta posición en América Latina con mayor incidencia de cáncer de pulmón, junto a Paraguay, mientras que Cuba ocupa el primer lugar con una incidencia del 43.1%. En cuanto a la mortalidad, GLOBOCAN reporta que el cáncer de pulmón representó el 15.7% de las muertes por cáncer en la República Dominicana

en 2022, posicionándose como la tercera causa de muerte oncológica en el país, después del cáncer de próstata y el cáncer de mama, con un total de 11,630 muertes.

A nivel global, se estima que en 2023 se diagnosticaron 238,340 nuevos casos de cáncer de pulmón en los Estados Unidos, lo que lo convierte en el segundo cáncer más común en hombres (después del cáncer de próstata) y en mujeres (después del cáncer de mama). Además, es el cáncer más letal en ese país, con aproximadamente 127,070 muertes anuales, representando alrededor del 21% de todas las muertes por cáncer.⁴

El cáncer de pulmón de células no pequeñas, uno de los tipos de cáncer con mayor impacto en la salud global, constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos. A pesar de los avances en la medicina y los esfuerzos para mejorar el diagnóstico temprano, la falta de información específica sobre su prevalencia en contextos locales dificulta el desarrollo de estrategias de salud pública efectivas y adaptadas a las necesidades particulares de cada población.

Dado el impacto significativo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en la salud global y la escasez de datos sistematizados en el contexto local, se hace necesario abordar esta problemática mediante un análisis exhaustivo que permita comprender mejor su comportamiento epidemiológico y sus implicaciones en la atención médica.

En el Hospital General de la Plaza de la Salud, no se cuenta con datos recientes y sistematizados sobre la frecuencia y las características de esta enfermedad en el área de oncología clínica, lo que limita la capacidad de los profesionales de la salud para implementar intervenciones más focalizadas.

Este estudio tiene como objetivo identificar la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en dicho centro durante el período de enero a diciembre de 2024, lo cual proporciona un panorama actualizado que sirve como base para mejorar la detección temprana, optimizar los recursos terapéuticos así también como base e inspiración para investigaciones a generaciones futuras y diseñar estrategias preventivas, en beneficio tanto de los pacientes como del sistema de salud en su conjunto.

⁴ Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2020;144(5):646-74. American Cancer Society. Lung Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>

1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

Este estudio responde a interrogantes clave que permitan comprender mejor la prevalencia y características de esta enfermedad en el Hospital General de la Plaza de la Salud. En este marco, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el área de Oncología Clínica del Hospital General de la Plaza de la Salud durante el período de enero a diciembre de 2024?
2. ¿Cuáles son las características demográficas (edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, entre otros) de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en este centro durante dicho período?
3. ¿Qué proporción de los casos diagnosticados corresponden a etapas tempranas versus etapas avanzadas de la enfermedad?
4. ¿Cuáles son los patrones histológicos más frecuentes de presentación clínica en los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas?
5. ¿Qué factores de riesgo predominan en los pacientes diagnosticados con esta enfermedad en el hospital?
6. ¿Existen diferencias en la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas según el sexo o la edad?
7. ¿Cuál es el principal subtipo histológico más frecuente de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas?

1.3 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y características del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el área de Oncología Clínica del Hospital General de la Plaza de la Salud durante el período de enero a diciembre de 2024, para contribuir al desarrollo de estrategias clínicas y de salud pública más efectivas.

1.3.a OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Cuantificar la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el área de Oncología Clínica del hospital durante el período estudiado.
2. Describir las características demográficas de los pacientes diagnosticados, incluyendo edad, sexo, y antecedentes relevantes como tabaquismo.
3. Identificar la proporción de casos diagnosticados en etapas tempranas versus avanzadas.
4. Analizar los patrones clínicos más frecuentes al momento de la revisión.
5. Evaluar los factores de riesgo predominantes en los pacientes diagnosticados.

1.4 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con un impacto significativo tanto en la calidad de vida de los pacientes como en los sistemas de salud. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, su detección suele ocurrir en etapas avanzadas, lo que limita las posibilidades de un manejo efectivo.

En el contexto local, como el Hospital General de la Plaza de la Salud, no existen datos recientes y sistematizados sobre la prevalencia y características de esta enfermedad. Este vacío de información dificulta la implementación de estrategias adaptadas a las necesidades específicas de la población atendida. Además, el conocimiento detallado de los factores de riesgo, las características demográficas y los patrones de presentación clínica es fundamental para optimizar la detección temprana, orientar la asignación de recursos y diseñar intervenciones preventivas y terapéuticas más eficaces.⁵

Este estudio no solo proporcionará un panorama actualizado del cáncer de pulmón de células no pequeñas en este centro, sino que también servirá como base para futuras investigaciones. Al aportar datos confiables y específicos, se busca apoyar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas y contribuir al desarrollo de estrategias de salud pública que mejoren los desenlaces en los pacientes.⁶

⁵ Tazelaar, H. D., Nicholson, A., Lilenbaum, R. C., & Vora, S. R. (2022). Pathology of lung malignancies. UpToDate. Última revisión: octubre de 2022. Revisión de literatura actualizada hasta diciembre de 2024

⁶ DeVita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2023). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (12ª ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque este estudio proporciona información valiosa sobre la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Hospital General de la Plaza de la Salud, existen ciertas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. Estas limitaciones incluyen la representatividad de la muestra, la calidad de los datos disponibles y factores que no pudieron ser completamente controlados durante la investigación. A continuación, se detallan las principales limitaciones que podrían influir en la validez de los hallazgos.

1. **Tamaño de la muestra y representatividad:**

Dado que el estudio se realiza en un solo centro de salud, los resultados pueden no ser representativos de la población general o de otros hospitales de la región o el país. La prevalencia observada podría estar influenciada por características específicas del hospital, como el acceso a tecnología avanzada o el perfil de pacientes atendidos.

3. **Limitaciones en la clasificación de etapas:**

La determinación de las etapas de la enfermedad depende de la disponibilidad de tecnologías de diagnóstico (como la tomografía computarizada, PET scan, entre otros) y la habilidad clínica de los médicos.

4. **Falta de seguimiento a largo plazo:**

Al centrarse sólo en la prevalencia durante el año 2024, el estudio no podrá evaluar los desenlaces a largo plazo de los pacientes diagnosticados, como la respuesta al tratamiento, la supervivencia o la recurrencia de la enfermedad.

5. **Posibles sesgos de información:**

La recopilación de datos podría estar influenciada por sesgos en la recolección de información o en la interpretación de los registros, lo que podría afectar la validez interna de los resultados.

CAPÍTULO 2:
MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes y referencia

El cáncer de pulmón es el segundo cáncer más diagnosticado en el mundo y es la primera causa de muerte por cáncer representando 2.2 millones de nuevos casos y 1.79 millones de muertes en 2020.⁷ Fumar cigarrillos es, con diferencia, la principal causa de cáncer de pulmón, y representa aproximadamente entre el 80% y el 90% de los casos. La combustión de tabaco produce múltiples carcinógenos conocidos, entre los que los más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las nitrosaminas específicas del tabaco y los nitratos.⁸ Otros factores de riesgo incluyen el humo de tabaco ambiental (HTA), también conocido como tabaquismo pasivo; exposiciones ambientales como el amianto; altas dosis de radiación ionizante; radón y contaminación del aire, incluida la combustión de combustibles fósiles; y productos de la calefacción y la cocina. El HTA consiste tanto en humo exhalado como en humo secundario del extremo encendido de los cigarrillos.⁹

El riesgo de cáncer de pulmón es mayor en los no fumadores que viven con fumadores, y se ha estimado que aproximadamente el 17% de los cánceres de pulmón entre los nunca fumadores pueden atribuirse a altos niveles de HTA durante la infancia y la adolescencia. Varios carcinógenos ocupacionales han sido implicados en el desarrollo del cáncer de pulmón, de los cuales el amianto es el más común. El amianto es un mineral natural, que consta de dos tipos (serpentina y anfíbol), que se ha utilizado para la construcción y materiales de aislamiento. El riesgo de cáncer de pulmón se limita esencialmente a la exposición ocupacional, depende de la dosis y es mayor para las fibras de anfíbol. La combinación de exposición al amianto y el tabaquismo tiene un efecto sinérgico sobre el riesgo de cáncer de pulmón. El radón es un gas radiactivo producido por la desintegración del uranio en el suelo.¹⁰

Las células epiteliales respiratorias requieren una exposición prolongada a los agentes que promueven el cáncer y la acumulación de múltiples mutaciones genéticas antes de convertirse en neoplásicas (un efecto llamado carcinogenia de campo).

⁷ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.

⁸ De Groot PM, Wu CC, Carter BW, et al. *The epidemiology of lung cancer*. *Transl Lung Cancer Res* 2020;7(3):220–233.

⁹ Bade BC, Dela Cruz CS. *Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention*. *Clin Chest Med* 2020;41(1):1–24

¹⁰ Corrales L, Rosell R, Cardona AF, et al. *Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking*. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102895.

Los genes como estos, que son los principales responsables del cáncer de pulmón, se denominan mutaciones conductoras oncogénicas. Aunque las mutaciones oncogénicas conductoras pueden causar o contribuir al cáncer de pulmón entre los fumadores, es especialmente probable que estas mutaciones sean una causa de cáncer de pulmón entre los que nunca fumaron. En 2014, el Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) encontró mutaciones conductoras en el 64% de 733 cánceres de pulmón. Este grupo incluyó personas que fuman y personas que no fuman (25% de mutaciones en *KRAS*, 17% de mutaciones en *EGFR*, 8% de mutaciones en *EML-4-ALK*, y 2% de mutaciones en *BRAF* ¹¹. El segundo estudio de LCMC reclutó 904 pacientes con cáncer de pulmón en estadio IV que tenían al menos uno de los 14 genes relacionado con el cáncer evaluados y encontró que las mutaciones oncogénicas conductoras estaban presentes en más de la mitad de los pacientes con adenocarcinoma y que las terapias biológicas mejoraron la supervivencia. Se informan mutaciones adicionales, y las nuevas terapias dirigidas a las mutaciones conductoras oncogénicas son un área de investigación activa; en este momento se llevan a cabo muchos ensayos clínicos sobre las llamadas terapias biológicas o dirigidas.¹²

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2021 de los tumores de pulmón es muy similar a la clasificación de la OMS de 2015 de los tumores de pulmón y debería ser la base para la clasificación del cáncer de pulmón. La clasificación se basa en el uso de la caracterización inmunohistoquímica además de la microscopía óptica para un diagnóstico preciso, lo que permite una subtipificación que guía de manera más juiciosa la estrategia de tratamiento y predice la evolución clínica. Proporciona criterios y terminología estandarizados para el diagnóstico de cáncer de pulmón en biopsias pequeñas y citología, lo cual es fundamental, dado que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presentan una enfermedad en etapa avanzada y no son candidatos quirúrgicos. Por último, proporciona orientación para realizar pruebas moleculares en muchos tipos de carcinoma, en particular adenocarcinomas, reconociendo la importancia terapéutica de las alteraciones genéticas tratables.¹³ La clasificación de la OMS de 2021 vuelve a enfatizar varios conceptos importantes, basándose en los principales cambios realizados en la clasificación de 2015, en particular en la

¹¹ Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al: *Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA* 311 (19):1998–2006, 2014. doi: 10.1001/jama.2014.3741

¹² Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, et al: *The Impact of Smoking and TP53 Mutations in Lung Adenocarcinoma Patients with Targetable Mutations-The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). Clin Cancer Res* 24(5):1038-1047, 2018. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2289

¹³ WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021. Vol 5.*

clasificación del adenocarcinoma, que utilizó las recomendaciones del panel de expertos de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, la Sociedad Torácica Estadounidense y la Sociedad Respiratoria Europea. La clasificación de la OMS de 2021 refleja los siguientes cambios:

- El esquema de clasificación propuesto se basa en los patrones y la extensión de los patrones de alto grado, que incluyen patrones sólidos, micropapilares, cribiformes y glandulares complejos.
- La adición del tumor indiferenciado deficiente en SMARCA4 a la clasificación.
- Renombramiento del carcinoma similar al linfopitelial a carcinoma linfopitelial, una designación que incluye tanto los tumores positivos como negativos al virus de Epstein-Barr (VEB).
- Cambio de nombre del adenocarcinoma entérico a adenocarcinoma de tipo entérico.¹⁴

2.2 Marco conceptual.

2.2.1 Adenocarcinoma.

El adenocarcinoma es el tipo más común de cáncer de pulmón en las series contemporáneas, y representa aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de pulmón. Se cree que la mayor incidencia del adenocarcinoma se debe a la introducción de los cigarrillos con filtro con bajo contenido de alquitrán en la década de 1960, aunque dicha causalidad no está probada¹⁵. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatiza que las muestras de tejido deben manejarse no sólo para el diagnóstico patológico, sino también para preservar el tejido para estudios moleculares, que tienen implicaciones importantes para el tratamiento, como el uso de terapias dirigidas para ciertos subgrupos de pacientes.

Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y otros carcinomas no pequeños no especificados de otra manera deben analizar sus tumores para detectar la presencia de una mutación impulsora (p. ej., receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR] mutado,

¹⁴ Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2021; 6:244.

¹⁵ Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, et al. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology* 2020; 12:256.

translocación de la quinasa del linfoma anaplásico [ALK] y, cada vez más, otras mutaciones)¹⁶. Cada vez más, los tumores se analizan para detectar una amplia variedad de alteraciones moleculares mediante secuenciación de próxima generación. Si bien estas pruebas se pueden realizar en biopsias pequeñas, existe un límite inferior de tamaño de muestra y, por lo tanto, se recomienda que los médicos que realizan procedimientos, como biopsias guiadas por ecografía endoscópica, trabajen con citopatólogos para garantizar que las muestras sean lo suficientemente grandes para realizar la prueba deseada.¹⁷

La clasificación de la OMS de 2021 es similar a la clasificación de 2015:

El término "lepídico" se utiliza para describir el crecimiento no invasivo de células tumorales a lo largo de los tabiques alveolares intactos. Este término se utiliza para describir tanto este patrón de crecimiento como un tipo de tumor, cuando predomina este patrón de crecimiento, incluso cuando hay otros patrones presentes:

- Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)
- El adenocarcinoma in situ (AIS)
- El adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA)
- El adenocarcinoma con predominio lepídico.¹⁸

Se han interrumpido los subtipos de células claras, rabdoide y anillo de sello, reconociéndose que estos son características citológicas que pueden presentarse en cualquier tipo de adenocarcinoma y que se incluirán como descripciones cuando estén presentes en cualquier cantidad.

El adenocarcinoma mucinoso invasivo (anteriormente carcinoma bronquioloalveolar mucinoso) a menudo tiene un componente lepídico prominente (imagen 10). Este término excluye los tumores que cumplen los criterios de AIS o MIA. Se presentan tumores mucinosos y no mucinosos y se deben clasificar como mixtos cuando está presente >10 por ciento de cada componente. Otras variantes poco comunes del adenocarcinoma invasivo incluyen el tipo coloide, fetal y entérico. El adenocarcinoma fetal, antes denominado tumor endodérmico que se

¹⁶ WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours*. In: *WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021*. Vol 5.

¹⁷ World Health Organization. *Fact sheets: Cancer*. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed on June 18, 2020).

¹⁸ Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2021; 10:1240.

asemeja al pulmón fetal, es considerado por algunos como un subconjunto "monofásico" del blastoma pulmonar. El blastoma pulmonar clásico es un tumor bifásico en el que el adenocarcinoma fetal está acompañado por un componente mesenquimal primitivo que se asemeja al componente blastomatoso de los tumores de Wilms renales. Independientemente de su histogénesis verdadera, los adenocarcinomas fetales tienen una apariencia histológica distintiva y se asocian con un mejor pronóstico que los adenocarcinomas pulmonares típicos.¹⁹

2.2.2 Carcinoma de células escamosas.

El carcinoma de células escamosas es la segunda forma más común de cáncer de pulmón, surge de los bronquios principales o lobulares, se localiza típicamente en el centro y comprende tumores epiteliales con diferenciación que se asemeja a las células escamosas.²⁰ Estos tumores están fuertemente asociados con el consumo de tabaco y abarcan un espectro de subtipos que van desde precursores no invasivos en etapa temprana hasta neoplasias malignas de células fusiformes poco diferenciadas de alto grado. Se caracterizan por características histológicas comunes, como la presencia de queratinización, puentes intercelulares y positividad inmunohistoquímica para marcadores de diferenciación de células escamosas, como p40 y p63. Los análisis moleculares han identificado múltiples alteraciones genómicas, y se han utilizado estudios de ARNm para definir perfiles transcriptómicos con importancia pronóstica.²¹ Aunque las mutaciones accionables en genes como EGFR y ALK pueden ocurrir en carcinomas de células escamosas, más comúnmente en no fumadores, su frecuencia es baja y no siempre se perfilan molecularmente. La expresión de PD L1 mediante IHC generalmente se evalúa para respaldar el tratamiento con bloqueadores de puntos de control inmunitario.

Las lesiones no queratinizadas y poco diferenciadas pueden no mostrar características morfológicas evidentes y pueden reconocerse por evidencia inmunohistoquímica de diferenciación de células escamosas. El subtipo basaloide muestra empalizada prominente de núcleos alrededor del perímetro de los grupos celulares en $\geq 50\%$ de la lesión. Los patrones histológicos menos comunes incluyen morfología de células fusiformes; cambios citológicos de

¹⁹ WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours*. In: *WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021. Vol 5.*

²⁰ Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. *The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature 2018;553(7689):446–454.*

²¹ Fauteux F, Surendra A, McComb S, et al. *Identification of transcriptional subtypes in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma through integrative analysis of microarray and RNA sequencing data. Sci Rep 2021;11(1): 8709.*

células claras; y patrones papilares, pseudovasculares o de relleno alveolar. El inmunofenotipo de los carcinomas de células escamosas incluye positividad para p40, p63 y queratinas de alto peso molecular (CK5/6 y 34βE12), y ausencia de marcadores de diferenciación de neumocitos. El carcinoma linfoepitelial es un tipo raro de carcinoma de células escamosas poco diferenciado mezclado con cantidades variables de infiltrado linfoplasmocítico y asociación con el virus de Epstein-Barr. El inmunofenotipo muestra tinción difusa para pancitoqueratina, p40, p63 y CK5/6, mientras que el infiltrado linfoide acompañante comprende una mezcla de células T CD3 positivas y células B CD20 positivas.

El carcinoma adenoescamoso es un tipo agresivo de carcinoma pulmonar que muestra componentes tanto de adenocarcinoma como de carcinoma de células escamosas. Los dos componentes histológicos comparten las mismas mutaciones en el gen conductor, lo que sugiere un origen clonal idéntico en lugar de la coexistencia de dos lesiones independientes. Macroscópicamente, aparecen como masas irregulares de color gris-canela que surgen en la periferia o en el centro. Microscópicamente, estos tumores están compuestos por una mezcla de proporciones variables de cada componente histológico, y cada uno representa al menos el 10 % de la lesión.²² El carcinoma de células escamosas in situ es una lesión escamosa atípica que carece de evidencia de invasión microscópica y se considera una lesión precursora y generalmente se diagnostica incidentalmente en la broncoscopia. Macroscópicamente, las lesiones son típicamente planas o nodulares con engrosamiento de la mucosa, aumento de la vascularidad o marcada irregularidad de la superficie. El inmunofenotipo es consistente con la diferenciación escamosa con positividad para p40, p63, CK5/6 y Ki-67 alto. La distinción entre carcinoma de células escamosas in situ e invasivo a veces puede ser difícil en biopsias pequeñas.²³

2.2.3 Carcinoma de células grandes.

El carcinoma de células grandes (LCC) es una neoplasia epitelial maligna que carece de diferenciación glandular, escamosa o neuroendocrina mediante microscopía óptica e inmunohistoquímica (IHC; típicamente, p40 y factor de transcripción tiroideo 1 [TTF-1]), y que

²² Fauteux F, Surendra A, McComb S, et al. Identification of transcriptional subtypes in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma through integrative analysis of microarray and RNA sequencing data. *Sci Rep* 2021;11(1): 8709.

²³ Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: Driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175883591989575.

carece de características citológicas del carcinoma de células pequeñas. El LCC generalmente se presenta como una gran masa periférica con necrosis prominente. Histológicamente, el LCC se caracteriza por láminas de células redondas a poligonales con nucléolos prominentes y citoplasma de tinción pálida abundante sin características diferenciadoras. La IHC ha permitido la reclasificación de varias entidades anteriormente clasificadas como LCC; este enfoque ha sido respaldado por estudios moleculares. Los carcinomas pobremente diferenciados se reclasifican como carcinoma de células escamosas si tienen expresión de p40; adenocarcinoma sólido si se observa expresión de TTF-1, incluso si no hay mucina; y carcinoma neuroendocrino si hay tinción con cromogranina y sinaptofisina. Los carcinomas pobremente diferenciados se consideran de células grandes solo si carecen de marcadores de IHC definitorios y tienen el llamado fenotipo "nulo". Debido a que el carcinoma de células pequeñas representa un diagnóstico de exclusión, no es apropiado aplicar el término a biopsias pequeñas o muestras de citología, las cuales tienen problemas inherentes de muestreo.²⁴

2.2.4 Tumores con diferenciación neuroendocrina.

Estos tumores abarcan una gama de entidades con grados, características morfológicas, características moleculares y comportamiento clínico diferentes que comprenden carcinoides típicos de bajo grado, carcinoides atípicos de grado intermedio y carcinomas neuroendocrinos de alto grado (carcinoma neuroendocrino de células grandes y CPCP). Las lesiones pobremente diferenciadas ocurren predominantemente en pacientes mayores y muestran una fuerte asociación con el tabaquismo. Una fracción relativamente pequeña de pacientes tratados con inhibidores de EGFR experimentan recurrencia con histología de CPCP, lo que sugiere que la diferenciación neuroendocrina es un mecanismo de resistencia adquirida.²⁵ La mayoría de los tumores neuroendocrinos pulmonares primarios son lesiones de alto grado, pobremente diferenciadas, y la mayoría son CPCP, seguidos de carcinomas neuroendocrinos de células grandes. Los carcinoides ocurren en pacientes más jóvenes, tienen una asociación menor con el consumo de tabaco y representan sólo una pequeña proporción de todos los casos. El

²⁴ Tazelaar, H. D., Nicholson, A., Lilenbaum, R. C., & Vora, S. R. (2022). *Pathology of lung malignancies*. UpToDate. Última revisión: octubre de 2022. Revisión de literatura actualizada hasta diciembre de 2024

²⁵ Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: Clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2020;37(4):278–285

inmunofenotipo de estas neoplasias malignas muestra la expresión de marcadores neuroendocrinos como cromogranina-A, sinaptofisina y CD56.²⁶

2.2.5 Tumores de tipo glándula salival.

Estas neoplasias malignas incluyen el espectro de carcinomas primarios que se observan con mayor frecuencia en las glándulas salivales, como el adenoma pleomórfico, el carcinoma adenoide quístico, el carcinoma epitelial-mioepitelial, el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma hialinizante de células claras y el carcinoma mioepitelial. En general, estos tumores son poco comunes, surgen en los bronquios proximales o en la tráquea, pueden mostrar características epiteliales-mesenquimales bifásicas y muestran propiedades morfológicas y moleculares como sus contrapartes de las glándulas salivales.

2.2.6 Tumores no epiteliales de pulmón.

Se trata de enfermedades poco frecuentes que incluyen tumores mesenquimales primarios, neoplasias malignas desarrolladas en tejidos pulmonares ectópicos, neoplasias pcomatosas y neoplasias hematolinfoides. En general, estos tumores presentan características biológicas, clínicas y morfológicas variables.²⁷

2.2.7 Presentación Clínica.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presentan una enfermedad avanzada y la evaluación se realiza en función de la aparición de síntomas o signos. A medida que se implemente de forma generalizada la detección del cáncer de pulmón, se espera que se identifiquen más pacientes con enfermedad en etapa temprana, cuando es probable que sean asintomáticos. La evaluación de cada paciente con cáncer de pulmón sospechado o confirmado comienza con una historia clínica y un examen físico exhaustivos. Los síntomas y signos reflejarán las consecuencias del tumor primario, la extensión a estructuras adyacentes, las metástasis distantes o los síndromes paraneoplásicos.

²⁶ *International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumors. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.*

²⁷ *International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumors. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.*

2.2.7a Signos y síntomas de enfermedad endobronquial.

La afectación tumoral endobronquial se presenta típicamente con tos persistente, disnea o hemoptisis. La tos y la disnea pueden ser resultado de la afectación directa de las vías respiratorias, broncorrea o neumonitis posobstructiva. La disnea también puede reflejar la propagación de la enfermedad o complicaciones como la tromboembolia pulmonar. La tos y la disnea son inespecíficas. Su atribución a comorbilidades comunes en pacientes con cáncer de pulmón, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede retrasar el diagnóstico. La hemoptisis típicamente es de bajo grado y rara vez masiva, pero es menos probable que se atribuya a un proceso benigno.

2.2.7b Signos y síntomas de diseminación intratorácica.

La diseminación intratorácica del cáncer con extensión directa a las estructuras torácicas adyacentes, como la pared torácica, la pleura y el mediastino, puede presentarse como disnea, molestias torácicas o dolor. La ronquera debe hacer pensar en una disfunción de las cuerdas vocales porque el nervio laríngeo recurrente izquierdo discurre tortuosamente por debajo del arco aórtico y es susceptible a la compresión o invasión por cánceres del lado izquierdo o adenopatías. El cáncer de pulmón es la causa más común del síndrome de la vena cava superior, con hinchazón o plenitud facial y del cuello, dolor de cabeza, disfagia, distensión de las venas del cuello y un patrón venoso dilatado sobre la parte superior del tórax. Los tumores del surco superior (Pancoast) pueden afectar el plexo braquial y las vértebras cervicales inferiores y torácicas altas, causando dolor en el hombro o el brazo, atrofia muscular o debilidad. La extensión del tumor a la cadena simpática paravertebral y al ganglio estrellado puede causar el síndrome de Horner, que se caracteriza por ptosis ipsilateral, miosis, enoftalmos y anhidrosis. Aunque la linfadenopatía suele ser asintomática, las adenopatías mediastínicas voluminosas pueden comprimir el esófago y causar disfagia. La invasión pericárdica por un tumor puede provocar derrame pericárdico, con riesgo de taponamiento pericárdico.²⁸

²⁸ Morgensztern, D., Detterbeck, F. C., Dronon, A., Goldberg, S. B., Park, H. S., Politi, K., Schalper, K. A., Tanoue, L. T., & Herbst, R. S. (2023). *Non-Small Cell Lung Cancer*. En V. T. DeVita Jr., T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^a ed., pp. xx-xx). Lippincott Williams & Wilkins.

2.2.7c Signos y síntomas de diseminación de enfermedad metastásica.

La sospecha de enfermedad metastásica debe ser provocada por síntomas constitucionales como pérdida de peso, debilidad y fatiga; síntomas o signos específicos de órganos; y anormalidades de laboratorio incluyendo fosfatasa alcalina anormal o pruebas de función hepática, hipercalcemia y anemia inexplicable. Los pacientes asintomáticos con anormalidades radiográficas de tórax limitadas tienen muchas menos probabilidades de tener enfermedad metastásica. El reconocimiento de síntomas y signos preocupantes puede permitir una evaluación más eficiente, particularmente si el diagnóstico y la estadificación se pueden lograr con una sola biopsia. El cáncer de pulmón puede propagarse a cualquier órgano, y los sitios más comunes de metástasis son los ganglios linfáticos, la pleura, el hueso, el hígado, las glándulas suprarrenales y el cerebro. La linfadenopatía maligna generalmente es asintomática y se debe realizar un examen cuidadoso de la fosa supraclavicular. Los derrames pleurales pueden causar disnea, mientras que la afectación voluminosa de la pleura o la pared torácica generalmente genera malestar. Las metástasis óseas pueden ser sugeridas por fosfatasa alcalina elevada o hipercalcemia y generalmente se presentan con dolor. Las lesiones hepáticas y las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas. El cáncer de pulmón es la causa más común de enfermedad metastásica en el cerebro, con presentaciones que van desde dolor de cabeza hasta déficits neurológicos focales o convulsiones. La histología del cáncer de pulmón influye en la probabilidad de propagación a distancia. La frecuencia de metástasis es mayor en el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) que en el CPCNP. En pacientes con CPCNP, la metástasis cerebral es más probable en el adenocarcinoma que en el carcinoma de células escamosas.

2.2.7d Síndromes paraneoplásicos.

El cáncer de pulmón puede estar asociado con una amplia gama de síndromes paraneoplásicos. Estos síntomas pueden ser la queja de presentación, pueden aparecer durante el curso de la enfermedad, no están relacionados con la invasión tumoral directa o la propagación a distancia, y no impiden un enfoque de tratamiento con intención curativa.

Varios síndromes paraneoplásicos bien definidos son impulsados por hormonas. La hipercalcemia maligna se observa en el 10% al 25% de los pacientes con cáncer de pulmón, más comúnmente cáncer de pulmón de células escamosas avanzado. La hipercalcemia en pacientes

con cáncer de pulmón puede ser el resultado de metástasis óseas extensas o la producción tumoral de proteína relacionada con la hormona paratiroidea. Los síntomas incluyen poliuria, polidipsia, náuseas y deshidratación. La hipercalcemia grave puede causar cambios en el estado mental, hipotensión e insuficiencia renal. El síndrome de hormona antidiurética inadecuada que se presenta como hiponatremia hiperosmolar con osmolalidad urinaria inapropiada se observa en aproximadamente el 11% de los pacientes con CPCP. Es poco común en el CPCNP, pero puede ocurrir con muchos medicamentos, incluidos el cisplatino y los alcaloides de la vinca, y una variedad de afecciones benignas, incluida la neumonía.²⁹

Los síndromes paraneoplásicos que se observan en el cáncer de pulmón también pueden presentarse como anomalías hematológicas, hipercoagulabilidad, osteoartropatía hipertrófica o miopatía inflamatoria. La anemia es común, en particular en la enfermedad avanzada. En una serie de 1201 casos de cáncer de pulmón diagnosticados recientemente, se describieron leucocitosis y trombocitosis en el 32% y el 17% de los pacientes, respectivamente.

La leucocitosis predominantemente neutrófilos relacionada con el tumor se observa con mayor frecuencia en pacientes con CPCNP avanzado, en particular en la histología de células grandes, y se cree que está relacionada con niveles elevados de citocinas hematopoyéticas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos. Los factores significativamente asociados incluyeron una edad más joven, comorbilidades médicas en aumento, estadio avanzado del cáncer e histología del adenocarcinoma (en particular, producción de mucina). La hipercoagulabilidad puede reflejar múltiples elementos etiológicos, incluida la actividad procoagulante específica del tumor, la compresión tumoral o la invasión directa de las estructuras vasculares, la predisposición específica del paciente y los factores relacionados con el tratamiento. Los síndromes paraneoplásicos reumáticos asociados con el cáncer de pulmón incluyen la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (OAHP) y las miopatías inflamatorias. La OAHP se caracteriza por hipocratismo digital, artropatía de las articulaciones grandes y periostosis radiográfica. La OAHP asociada con el cáncer de pulmón se observa con mayor frecuencia en el adenocarcinoma.³⁰

²⁹ Morgensztern, D., Detterbeck, F. C., Drilon, A., Goldberg, S. B., Park, H. S., Politi, K., Schalper, K. A., Tanoue, L. T., & Herbst, R. S. (2023). Non-Small Cell Lung Cancer. En V. T. DeVita Jr., T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

³⁰ Detterbeck, F. C., Drilon, A., Goldberg, S. B., Park, H. S., Politi, K., Schalper, K. A., Tanoue, L. T., & Herbst, R. S. (2023). Non-Small Cell Lung Cancer: Paraneoplastic Syndromes En V. T. DeVita Jr., *Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

2.2.8 Biología molecular del cáncer de pulmón.

El cáncer se debe a una proliferación incontrolada de células debida a un desbalance entre la multiplicación celular y la muerte celular programada.³¹ El estudio de los genes implicados en el CP se dificulta por la gran heterogeneidad genética de estos tumores y por el gran tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros cambios histológicos y las manifestaciones clínicas. La heterogeneidad interpaciente del CP se relaciona con variaciones genéticas y fenotípicas en personas con el mismo tipo de cáncer, lo que podría explicar la diferente respuesta al tratamiento.³² La heterogeneidad intratumoral se refiere a diversidades subclonales de células tumorales en un tumor específico, mientras la intertumoral es la diversidad entre el tumor primario y las metástasis.-La inestabilidad genómica, uno de los sellos distintivos del cáncer, produce aberraciones genéticas que van desde mutaciones simples o de pocos nucleótidos, a cambios en partes del cromosoma. La inestabilidad cromosómica es una inestabilidad genómica asociada a variaciones numéricas o estructurales de los cromosomas, como pérdida o ganancia de fragmentos de cromosomas, translocaciones, deleciones y amplificaciones. Su importancia clínica en el CP se debe a su peor pronóstico, independiente de factores de riesgo como estadio tumoral, edad y sexo. La heterogeneidad genética contribuye a la resistencia a los medicamentos en pacientes con CP.³³

En NSCLC los genes con más frecuencia mutados con potencial función de genes diana son los siguientes: EGFR, FGFR1, KRAS, PIK3CA, ERBB2 (HER2), BRAF, ALK, ROS1, MAP2K1/MEK1, RET, NRAS y AKT1. Las mutaciones de TP53 y U2AF1 tienen pronóstico negativo y se asocian a menor supervivencia.-Las mutaciones de EGFR, KRAS y ALK también juegan un papel en la reprogramación metabólica de las células cancerosas pulmonares para apoyar la alta tasa proliferativa y las grandes demandas energéticas de estas células.³⁴

³¹ Letai A. Apoptosis and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2020; 1:275-94. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-12193329>.

³² Enfield KSS, Marshall EA, Anderson C, Ng KW, Rahmati S, Xu Z, et al. Epithelial tumor suppressor ELF3 is a lineage-specific amplified oncogene in lung adenocarcinoma. *NATURE COMMUNICATIONS.* 2019;10:5438. DOI: 10.1038/s41467-019-13295-y

³³ Marino FZ, Bianco R, Accardo M, Ronchi A, Cozzolino I, Morgillo F, et al. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications. *Int. J. Med. Sci.* 2019 [acceso: 01/08/2020]; 16(7):981-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6643125/pdf/ijmsv16p0981.pdf>33.

³⁴ Páramo González DL, Flores Vega YI, Gracia Medina EA. Evolución del tratamiento del cáncer de pulmón no celulas pequeñas con enfermedad ALK positiva. *Revista Cubana de Oncología.* 2020; 18(1). Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/indexphp/onc/article/view/737>.

2.2.8a Oncogenes y genes supresores.

Las mutaciones que producen oncogenes son dominantes, lo que significa que se necesitan defectuosos los dos alelos de un gen del par de cromosomas homólogos. Los oncogenes codifican proteínas de secreción que actúan como moléculas señales, factores de crecimiento, receptores, proteínas citoplasmáticas (proteínas G y proteína quinasas) y factores de transcripción nucleares que controlan la expresión de genes esenciales para la división celular.

Los proto-oncogenes se convierten en oncogenes por mutaciones en el DNA que causan ganancia de función, lo que produce una proteína que funciona sin los eventos activadores normales o en cantidades anormales. Los proto-oncogenes se activan a oncogenes por diversos mecanismos, como mutaciones puntuales, translocaciones cromosómicas, integración del genoma viral y amplificación.—Para ampliar sobre oncogenes se recomienda a Harold Varmus, premio Nobel de Fisiología o Medicina 1989 por su descubrimiento del origen celular de los oncogenes y el papel de los virus tumorales.³⁵

Los genes supresores tumorales son frecuentemente inactivados por alteraciones genéticas en el ADN como mutaciones puntuales, deleciones (pérdidas) y reordenamientos de ambas copias del gen. Dentro de los eventos epigenéticos de la carcinogénesis se encuentra la metilación del ADN y a la hipoacetilación e hipermetilación de histonas.³⁶ La metilación del promotor de los genes supresores tumorales es un sello distintivo del CP y constituye un evento precoz en el proceso de carcinogénesis. Este proceso puede acoplarse con mutaciones o deleciones que inactivan a los genes supresores tumorales. Los genes estabilizadores, vigilantes de genoma o cuidadores codifican proteínas que reparan los defectos genéticos de la replicación del ADN aberrante, por radiación ionizante o carcinógenos. Estas mutaciones originan daño irreparable en ADN o mutaciones en otros genes como proto-oncogenes y genes supresores tumorales. Entre estos genes están ATM y BRCA1 y se consideran genes supresores tumorales.³⁷

³⁵ Roman M, Baraibar I, Lopez I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. *KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target*. *Molecular Cancer*. 2018;17:33. DOI: 10.1186/s12943-018-0789-x

³⁶ Cheng Y, He C, Wang M, Ma X, Mo F, Yang S, et al. *Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019;4:62. Disponible en: 10.1038/s41392-019-0095-0

³⁷ Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. *Epigenetics of Lung Cancer*. *Transl Res*. 2015 [acceso: 31/08/2020]; 165(1):74-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162853/pdf/nihms576894.pdf>

2.2.9 Biomarcadores.

El diagnóstico del CP se basa en los síntomas y ocurre frecuentemente cuando las posibilidades de curación son remotas. Numerosos biomarcadores de detección precoz se investigan, aunque todavía su uso clínico es limitado debido a sus bajas sensibilidad y especificidad o relevancia funcional. En estadios avanzados las mutaciones de EGFR confieren una mayor sensibilidad a los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) como erlotinib, gefitinib, y afatinib. Sin embargo, las mutaciones de KRAS aparecen más en fumadores y confieren peor pronóstico.³⁸ La presencia de una mutación de HER2 puede ser un biomarcador predictivo de la respuesta a trastuzumab en NSCLC. Las mutaciones de BRAF, BRCA1, EGFR, DLC1, KRAS, RET y MET se emplean para determinar el pronóstico del CP. En pacientes con NSCLC y mutaciones de BRAF ocurren metástasis a ganglios linfáticos axilares. Los ganglios linfáticos axilares no se involucran habitualmente en el CP; en consecuencia, la metástasis en estos ganglios es solo 0,6-0,7 %, aunque en pacientes con mutaciones de BRAF la incidencia es de 15 %. Los dos principales tipos de regulación epigenética son metilación del ADN y modificación de histonas. Estos cambios también son importantes en la carcinogénesis pulmonar, ya que activan oncogenes e inhiben genes supresores tumorales. Se evalúan biomarcadores epigenéticos de CP. La hipermetilación de promotores parece un evento inicial en la carcinogénesis pulmonar, lo que es útil en la detección precoz. Por ejemplo, la hipermetilación de p16INK4a se observa en lesiones precursoras de NSCLC y la metilación del promotor de PTPRN2 es un evento inicial en el adenocarcinoma y en la hiperplasia adenomatosa atípica premaligna.³⁹

2.2.10 Diagnóstico

No se debe realizar un diagnóstico de cáncer de pulmón sin una patología definitiva. Como mínimo, esto implica seleccionar un sitio de biopsia y obtener una muestra adecuada para examen microscópico. Se debe considerar además la obtención de una muestra suficiente para análisis inmunohistoquímicos (IHC) y genéticos complementarios. Biopsia de tejido: la adquisición de tejido para examen microscópico es necesaria para el diagnóstico y estadificación de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. La mayoría de los datos se derivan de estudios

³⁸ Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. *Global Epidemiology of Lung Cancer. Annals of Global Health.* 2019 [acceso: 01/09/2020]; 85(1):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724220/pdf/agh-85-1-2419.pdf>

³⁹ Feria Díaz, Gisela Eduarda, González Benítez, Sonia Noemí, & Miguel Cruz, Manuel Alejandro. (2021). *Genes involucrados en el cáncer pulmonar. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40(2). Epub 01 de junio de 2021. Recuperado en 20 de febrero de 2025, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300018&lng=es&tlng=es.

de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Aunque no es absoluto, las modalidades mínimamente invasivas (p. ej., procedimientos endoscópicos) suelen preferirse a las modalidades más invasivas (p. ej., cirugía torácica asistida por video y mediastinoscopia) para la biopsia inicial. Sin embargo, para pacientes con lesiones pulmonares periféricas sospechosas pero aisladas que se sospecha que son enfermedad localizada, a veces se prefiere la biopsia quirúrgica porque el diagnóstico y la resección curativa pueden lograrse simultáneamente.

Modalidad: al seleccionar una modalidad para la biopsia, se deben tener en cuenta los resultados de la biopsia en una lesión específica en el contexto de la seguridad y la conveniencia, así como las preferencias y los valores del paciente.

Tipo de muestra: se puede realizar un diagnóstico patológico en muestras citopatológicas o histopatológicas (biopsia de tejido). En general, si se pueden obtener ambos tipos de muestras con viabilidad y riesgos similares, es preferible una biopsia de tejido a una muestra citológica. Esta preferencia se basa en una mayor capacidad para diferenciar el adenocarcinoma del carcinoma de células escamosas y un mayor volumen de material que facilita la inmunohistoquímica y el análisis genético del tumor.

Las muestras citológicas se pueden obtener de los siguientes sitios:

- Pulmón: esputo, aspirados con aguja transtorácica y lavados broncoscópicos, cepillados o aspirados con aguja.
- Ganglio linfático: aspirados transtorácicos, transbronquiales y transesofágicos.
- Metástasis a distancia: líquido pleural, aspirados con aguja de tejido metastásico (p. ej., hígado).

Las muestras de núcleo o tejido de biopsia se pueden obtener de los siguientes sitios:

- Pulmón: biopsia endobronquial (fórceps), biopsia transbronquial (fórceps o aguja), biopsia transtorácica (con aguja), biopsia quirúrgica.
- Ganglio linfático: biopsia con aguja gruesa transtorácica y broncoscópica, biopsia quirúrgica.

- Metástasis a distancia: aspiraciones con aguja gruesa de tejido metastásico (p. ej., hígado, hueso, glándulas suprarrenales).⁴⁰

Histopatología, inmunohistoquímica, mutaciones genéticas: distinguir entre los diferentes subtipos histológicos de CPCNP es importante para orientar las pruebas posteriores en busca de mutaciones específicas y para informar la selección del tratamiento, incluida la identificación de pacientes que tienen más probabilidades de responder a terapias dirigidas más nuevas.

Las características patológicas de los cuatro subtipos histológicos principales de CPCNP (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma adenoescamoso y carcinoma de células grandes) y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) incluyen lo siguiente:

- Adenocarcinoma: formación de glándulas neoplásicas o mucina intracitoplasmática
- Carcinoma de células escamosas: presencia de producción de queratina por parte de células tumorales o desmosomas intercelulares ("puentes intercelulares")
- Carcinoma adenoescamoso: más del 10 por ciento de componentes glandulares y escamosos malignos.
- Carcinoma de células grandes: ausencia de características de diferenciación glandular o escamosa (es decir, CPCNP poco diferenciado).
- Carcinoma de células pequeñas: apariencia hipercromática, modelado nuclear, patrón de cromatina en "sal y pimienta", pequeñas cantidades de citoplasma (es decir, alta relación núcleo-citoplasma), láminas cohesivas de pequeñas células "azules" con formación de rosetas, artefacto de aplastamiento con necrosis y fragilidad celular.

Se requieren paneles de tinciones de inmunohistoquímica para clasificar completamente los subtipos histológicos y distinguir el CPCNP de otros cánceres que afectan el pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón primario de metástasis secundarias). Los principales patrones de IHC que se utilizan habitualmente son los siguientes:

- El adenocarcinoma suele ser positivo para el factor de transcripción tiroideo (TTF-1), mucina, napsina-A, surf-A, surf-B, PAS-D y citoqueratina (CK) 7.

⁴⁰ Thomas, K. W., Gould, M. K., & Naeger, D. (2025). *Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer*.

- El carcinoma de células escamosas suele ser positivo para p40, p63 y CK 5/6, y normalmente negativo para CK 7.
- El carcinoma adenoescamoso o de células grandes puede tener una combinación de patrones de tinción de IHC característicos tanto del adenocarcinoma como del carcinoma de células escamosas.
- Los cánceres poco diferenciados y las metástasis de sitios distantes pueden necesitar distinguirse del CPCNP primario. Como ejemplos, las tinciones que son clásicamente negativas en el CPCNP son CK 20 (normalmente positiva en el adenocarcinoma de colon) y receptor de estrógeno y progesterona (normalmente positivo en el adenocarcinoma de mama), lo que permite distinguir el tejido de origen del adenocarcinoma que se encuentra en el pulmón.
- El CPCNP puede ser positivo para TTF-1. Sin embargo, como tumor neuroendocrino, el CPCNP no debería tener otros patrones de tinción IHC compartidos con el CPCNP y suele ser positivo para sinaptofisina, CD 56, cromogranina o enolasa neuronal específica, mientras que el CPCNP es negativo para estas tinciones.⁴¹

Diagnóstico diferencial: el diagnóstico diferencial del CPCNP depende de los síntomas que se presentan y de los hallazgos en las imágenes. Se requiere una biopsia con tinción IHC de las muestras para distinguir el CPCNP de otros tumores primarios torácicos y mediastínicos, el CPCNP primario, la enfermedad metastásica que surge fuera del pulmón y otras lesiones no malignas del pulmón. Entre las etiologías malignas, la principal entidad que se debe distinguir del CPCNP es el CPCNP. Esta distinción es fundamental porque el pronóstico y el tratamiento del CPCNP y del CPCNP son diferentes. Aunque no siempre están presentes, hay una serie de características clínicas, radiológicas y patológicas que pueden ayudar al médico a hacer esta distinción:

Presentación rápida: aunque los síntomas comunes del cáncer de pulmón, tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico, se pueden encontrar tanto en el CPCNP como en el CPCNP, una presentación más rápida en semanas favorece al CPCNP. Esto puede deberse a la tasa de crecimiento más rápida asociada con el CPCNP. Por ejemplo, una lesión de rápido crecimiento

⁴¹ Thomas, K. W., Gould, M. K., & Naeger, D. (2025). Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. Uptodate. Histopathology and immunohistology

en las imágenes de tórax (p. ej., una masa que crece durante tres a seis semanas) es más sugestiva de CPCP que de CPNM.

Síndrome de Pancoast: las lesiones benignas y malignas del surco superior (es decir, la entrada torácica en el vértice del pulmón) pueden causar el síndrome de Pancoast. El síndrome de Pancoast es una constelación de uno o más signos clínicos (p. ej., debilidad y atrofia de los músculos de la mano y/o ptosis ipsilateral, anhidrosis y miosis [síndrome de Horner]) que se deben a la compresión o afectación del plexo braquial (nervios y vasos) y los nervios simpáticos cervicales. A diferencia del síndrome de la vena cava superior (SVC), el síndrome de Pancoast es abrumadoramente más común en el NSCLC y rara vez se debe a SCLC o a una lesión benigna.

Síndrome de la vena cava superior: las tres neoplasias malignas más frecuentes asociadas con el síndrome de la vena cava superior son el CPCNP, el CPCNP y el linfoma. La enfermedad unilateral puede favorecer al CPCNP y al CPCNP en lugar del linfoma, que es más probable que afecte al mediastino de forma simétrica. Se requiere una biopsia para distinguir las tres entidades.⁴²

2.2.10a Evaluación de la estadificación

El paso inicial en la estadificación debe abordar la cuestión de si hay enfermedad metastásica distante. Esto puede sugerirse por una evaluación clínica anormal, síntomas o signos focales o enfermedad intratorácica radiográfica extensa. El siguiente paso se centraría en los ganglios mediastínicos, que a menudo son el determinante crítico de si la cirugía será el primer enfoque de tratamiento.

La estadificación debe realizarse de manera rigurosa y con la mayor precisión posible. Si bien la estadificación no debe proporcionar un "menú" para el tratamiento, no obstante impulsa muchas decisiones de tratamiento. Una estadificación precisa y de alta calidad requiere conocimiento de las características de las pruebas tanto de las modalidades invasivas como no invasivas, así como perspicacia clínica para implementar la vía más eficiente para establecer el diagnóstico y la estadificación.⁴³

⁴² Thomas, K. W., Gould, M. K., & Naeger, D. (2025). *Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. Uptodate. Diagnosis and prognosis*

⁴³ DeVita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2023). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (12^o ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins.

Estadificación no invasiva:

Tomografía computarizada de tórax: Todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón debe someterse a una tomografía computarizada de tórax (TC), que proporciona la mejor evaluación anatómica del tórax. La aparición de la anomalía radiográfica confirmará la sospecha de cáncer de pulmón o desviará la atención hacia diagnósticos alternativos. La consideración de los hallazgos de la TC de tórax en el contexto de los factores de riesgo y síntomas individuales permitirá a un médico experimentado hacer un diagnóstico clínico confiable de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes. Los hallazgos de la TC de tórax proporcionarán la información necesaria para describir las características del tumor primario con fines de estadificación. La TC de tórax también es el primer paso en la evaluación del mediastino. La administración de contraste no es esencial para este propósito, pero puede ayudar a distinguir los ganglios linfáticos de las estructuras vasculares. La afectación de los ganglios mediastínicos es el determinante más común de la enfermedad en estadio III. Por lo tanto, la evaluación precisa del mediastino es fundamental, ya que puede informar la decisión sobre si el enfoque de tratamiento inicial será quirúrgico o no. Una revisión sistemática de la literatura que evaluó la precisión de la TC para la identificación no invasiva de metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos arrojó una sensibilidad y especificidad combinadas de solo el 55% y el 81%, respectivamente. Por lo tanto, la TC de tórax no es suficiente para confirmar o descartar metástasis mediastínicas, ya que puede tanto la sobreestadificación como la subestadificación del mediastino. Esto resalta la importancia de la evaluación del mediastino con otras modalidades no invasivas, como la tomografía por emisión de positrones (PET), y de confirmar que tanto los ganglios mediastínicos agrandados como los sitios distantes son verdaderamente malignos.⁴⁴

Tomografía por emisión de positrones: la tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2-[flúor-18]fluoro-D-glucosa (FDG) ha asumido un papel importante en la evaluación de pacientes con cáncer de pulmón. La PET proporciona un análisis cuantitativo del metabolismo celular. Los tejidos con mayores tasas de glucólisis y una mejor utilización de la glucosa serán identificables cuantitativamente mediante la PET. Este patrón metabólico se demuestra en muchas neoplasias malignas, incluido el cáncer de pulmón, pero no es específico, ya que la captación de FDG también se puede ver en infecciones o inflamaciones. La PET proporciona

⁴⁴ V. T. DeVita Jr., T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^a ed., pp: 351-353). Lippincott Williams & Wilkins.

información sobre la actividad metabólica del tumor primario, los ganglios mediastínicos y los sitios distantes excluyendo el cerebro, y es más sensible y específica que la TC. La PET puede ser particularmente útil como examen de cuerpo entero en pacientes en los que la sospecha de enfermedad distante o afectación de ganglios mediastínicos es alta en función de una evaluación clínica anormal que incluye antecedentes basales, evaluación física y de laboratorio. Por el contrario, la sobreestadificación incorrecta a partir de hallazgos de PET falsos positivos puede retrasar o incluso impedir un enfoque curativo adecuado en pacientes con enfermedad en etapa temprana. Teniendo en cuenta que la evaluación clínica desempeña un papel importante en la interpretación de los hallazgos de las imágenes PET, la base de evidencia actual respalda un beneficio general de la PET en la evaluación de la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón.

Imágenes cerebrales: los pacientes con evaluación clínica negativa tienen baja probabilidad de metástasis cerebral (prevalencia media, 3%; rango, 0%-21%). Los pacientes con CPCNP con tumores primarios más grandes (>3 cm), evidencia de afectación ganglionar mediastínica o adenocarcinoma o histología de células grandes tienen una mayor probabilidad de metástasis cerebrales. La resonancia magnética (RM) es más sensible que la tomografía computarizada del cerebro.

Imágenes abdominales: las glándulas suprarrenales, el hígado y los ganglios linfáticos abdominales son sitios comunes de metástasis de cáncer de pulmón. Se identifican nódulos suprarrenales benignos incidentales en el 3% al 9% de los adultos y pueden imitar la enfermedad metastásica. Al igual que con las imágenes cerebrales, una evaluación clínica anormal que sugiera un estadio más avanzado del cáncer debe impulsar una investigación exhaustiva de una anomalía suprarrenal. La tomografía por emisión de positrones (PET) es muy precisa para distinguir entre un adenoma benigno y un sitio metastásico. En situaciones en las que hay una alta sospecha de que un hallazgo suprarrenal en la PET es un falso positivo, se debe realizar una evaluación adicional con resonancia magnética o biopsia. Las anomalías hepáticas benignas, típicamente quistes y hemangiomas, también son comunes. Al igual que con los adenomas suprarrenales, la PET es muy precisa para distinguir las metástasis hepáticas de las lesiones benignas.

Imágenes óseas: la PET es una modalidad confiable para evaluar las metástasis óseas. En estudios comparativos directos, la precisión de la PET superó la de la gammagrafía ósea con radionúclidos. Independientemente del enfoque de la imagen, incluida la resonancia magnética, los hallazgos óseos falsos positivos son a menudo problemáticos. En una población de cáncer de pulmón de mayor edad, los cambios óseos degenerativos o postraumáticos son hallazgos comunes y también suelen estar asociados a síntomas. Radiográficamente, pueden parecer similares a la enfermedad metastásica y, a menudo, es difícil realizar una biopsia.⁴⁵

Estadificación invasiva

La consideración de la estadificación invasiva identifica cuatro grupos de pacientes. Para pacientes con evidencia de imagen de enfermedad metastásica, la evaluación invasiva debería lograr idealmente el diagnóstico y la estadificación con una sola biopsia, con la elección del procedimiento dictada por el sitio de la metástasis. La excepción a esto sería un caso con evidencia radiográfica abrumadoramente convincente de enfermedad diseminada, en la que las metástasis se pueden asumir clínicamente y se puede biopsiar el sitio más fácilmente accesible. Para pacientes con ganglios hiliares, mediastínicos o supraclaviculares agrandados o ávidos de FDG y sin evidencia radiográfica de metástasis distantes, la biopsia de los ganglios linfáticos debe lograr el diagnóstico y la estadificación con una sola biopsia. Para pacientes con una lesión pulmonar solitaria sin evidencia radiográfica de linfadenopatía mediastínica o enfermedad distante pero con características radiográficas que sugieran una En caso de mayor probabilidad de afectación ganglionar mediastínica, como un tumor primario grande, un tumor central y adenopatía hilar, se debe realizar una evaluación invasiva de los ganglios mediastínicos, con biopsia concurrente del sitio primario, si es posible. En el caso de pacientes con lesiones pulmonares solitarias sin evidencia de metástasis distante, linfadenopatía regional o características que sugieren una mayor probabilidad de afectación ganglionar mediastínica, se debe realizar una biopsia del sitio primario.

Estadificación mediastínica invasiva:

Existen diversas modalidades mínimamente invasivas para el muestreo de ganglios mediastínicos. La elección del procedimiento dependerá de la accesibilidad anatómica de las

⁴⁵ DeVita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2023). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^{ed.}). Lippincott Williams & Wilkins.

estaciones ganglionares a procedimientos específicos y de la experiencia local. La mayoría de los estudios informan una alta precisión de todos los procedimientos, en parte atribuible a la alta prevalencia de malignidad en las cohortes de estudio. Los procedimientos quirúrgicos para la estadificación mediastínica incluyen la mediastinoscopia cervical estándar, la mediastinoscopia cervical extendida, la mediastinotomía paraesternal y la cirugía toracoscópica asistida por video (VATS). Para alcanzar este nivel de precisión se requiere un examen minucioso, con muestreo rutinario de al menos un ganglio de las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L y 7. La mediastinoscopia cervical estándar no puede acceder a los ganglios de la estación 5 (subaórtica) o la estación 6 (paraaórtica), que son de particular preocupación en pacientes con cánceres del lóbulo superior izquierdo. Tradicionalmente, los ganglios de la ventana aortopulmonar se han evaluado de forma invasiva mediante mediastinotomía anterior (procedimiento de Chamberlain), con una sensibilidad media y un VPN en pacientes con cánceres de pulmón del lóbulo superior izquierdo del 71% y el 91%, respectivamente. La mediastinoscopia cervical extendida tiene una precisión similar. La VATS del lado izquierdo proporciona acceso a los ganglios de la ventana aortopulmonar, con una sensibilidad y un VPN del 99% y el 96%, respectivamente.²⁰ La VATS también ofrece la oportunidad de inspeccionar y tomar muestras de otros sitios en el tórax ipsilateral, incluido el derrame pleural y la superficie pleural, el sitio primario u otras lesiones pulmonares, pero está limitada porque solo puede acceder a los ganglios mediastínicos ipsilaterales.⁴⁶

Estadíaje TNM.

La Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC, por sus siglas en inglés) recomienda que tanto el CPCNP como el CPCNP se clasifiquen según el sistema de tumor, ganglio y metástasis (TNM, por sus siglas en inglés), tal como se detalla en el sistema de estadificación actual de la octava edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC, por sus siglas en inglés). Todos los pacientes deben someterse a una evaluación del estadio clínico en el momento de la presentación antes del tratamiento (indicado con el prefijo “c”). El estadio patológico (indicado con el prefijo “p”) incluye toda la información de la estadificación clínica, así como el análisis de los tejidos obtenidos de una resección quirúrgica con intención de curar.

⁴⁶ DeVita Jr., V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2024). *Cáncer: Principios y práctica de la oncología (12ª ed.)*. Wolters Kluwer.

El estadio patológico es inherentemente más preciso que el estadio clínico, y el estadio clínico generalmente se asocia con peores resultados que el estadio patológico. Sin embargo, solo los pacientes seleccionados en estadio temprano alcanzarán la estadificación patológica. A lo largo de la enfermedad, se puede realizar una nueva estadificación después del tratamiento, en el momento de una recurrencia o en la autopsia, indicada por los prefijos “y”, “r” o “a”, respectivamente. En el sistema TNM, el componente T describe el tumor primario, el componente N describe los ganglios linfáticos regionales y el componente M describe la presencia o ausencia de metástasis distantes. Cada combinación TNM se asigna a un estadio. Los estadios se distinguen por diferencias significativas en la supervivencia.

Componente T: Aunque el tamaño es el factor predominante, las características adicionales de la designación T incluyen invasión de estructuras adyacentes o nódulos tumorales adicionales en un lóbulo ipsilateral al sitio primario. Se deben tener en cuenta varios matices del componente T. Si se aplican múltiples descriptores T a un solo tumor, se debe utilizar el descriptor T más alto. El adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA; T1a[mi]) solo se puede definir en tumores resecados, con un componente invasivo patológico <5 mm y un componente lepidico <3 cm. El informe de TC debe incluir tanto las dimensiones largas como cortas del sitio primario que produzcan la mayor dimensión promedio. Para los nódulos sólidos y en vidrio esmerilado puro, se debe utilizar la dimensión del eje largo para los fines de estadificación.

Componente N: Hay cuatro categorías N que describen el estado del tumor de los ganglios linfáticos torácicos, de acuerdo con el mapa de estadificación de ganglios linfáticos de la IASLC. N0 indica que no hay afectación de ganglios linfáticos regionales, N1 se refiere a la afectación tumoral de ganglios intrapulmonares o hiliares ipsilaterales, N2 se refiere a la afectación de ganglios mediastínicos o subcarinales ipsilaterales, y N3 indica la afectación de ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales o la afectación de ganglios supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales. La estadificación precisa de los ganglios mediastínicos es fundamental, ya que es el factor más común que distingue el cáncer de pulmón en estadio II del estadio III y para determinar si la cirugía será el enfoque de tratamiento primario.

Componente M: Las cuatro categorías M describen la propagación distante (metastásica) del tumor. M0 indica que no hay evidencia de metástasis distante. M1a se refiere a metástasis dentro del tórax, incluyendo derrame pleural o pericárdico maligno o nódulos, o la presencia de nódulos

tumorales en el pulmón contralateral. M1b se refiere a un foco metastásico extratorácico solitario. M1c describe múltiples metástasis en un solo órgano o metástasis en múltiples órganos. La definición de enfermedad oligometastásica en ensayos clínicos y la práctica ha variado ampliamente, desde la definición estricta de un sitio metastásico en un órgano hasta un número limitado de metástasis separadas en uno o más órganos para los cuales es factible la terapia ablativa local (cirugía o radiación) de todas las lesiones.

Agrupamiento por estadios: Existen 64 combinaciones posibles para la estadificación del cáncer de pulmón según las variables T, N y M. Cada estadio, desde IA hasta IVB, tiene una supervivencia media estadísticamente diferente. Un matiz importante se relaciona con los resultados clínicos según el estadio. Aunque la estadificación se basa inherentemente en la supervivencia, múltiples factores que no están relacionados con el estadio influyen en el pronóstico de un paciente individual. Estos incluyen factores relacionados con el paciente, como afecciones médicas comórbidas, estado funcional y acceso a la atención; factores relacionados con el tumor, como la histología y las características moleculares; y factores relacionados con el tratamiento, como la calidad de la atención, la toxicidad del tratamiento y la respuesta al tratamiento.⁴⁷

Tratamiento.

El tratamiento varía según el tipo de célula y el estadio de la enfermedad. Muchos factores del paciente, no relacionados con el tumor, influyen en la elección del tratamiento. Una reserva cardiopulmonar deficiente, desnutrición, debilidad o mala condición física (p. ej., según la evaluación del estado de Karnofsky [KPS] o el estado del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOGPS]), comorbilidades como citopenias y enfermedades psiquiátricas o cognitivas pueden llevar a una decisión de tratamiento paliativo en lugar de curativo o de no realizar ningún tratamiento, aun cuando la cura sería técnicamente posible con un tratamiento agresivo.

La radioterapia conlleva un riesgo de neumonitis por radiación cuando grandes áreas del pulmón se exponen a altas dosis de radiación durante un tiempo prolongado. La neumonitis por radiación puede desarrollarse entre 1 y 12 meses después de finalizar el tratamiento. La tos, la falta de aliento, la fiebre leve o el dolor torácico pleurítico pueden indicar esta afección, al igual que los

⁴⁷ Bera K, Schalper KA, Rimm DL, et al. Artificial intelligence in digital pathology—New tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(11):703–715.

crepitantes o el roce pleural detectados en la auscultación torácica. La radiografía de tórax puede revelar hallazgos inespecíficos; La tomografía computarizada puede mostrar un infiltrado inespecífico sin una masa evidente. El diagnóstico generalmente se realiza por exclusión. La neumonitis por radiación se puede tratar con un corticosteroide cuya dosis se reduce gradualmente durante varias semanas y broncodilatadores para aliviar los síntomas.

La ablación por radiofrecuencia, en la que se utiliza una corriente eléctrica de alta frecuencia para destruir las células cancerosas, es una técnica que a veces se puede utilizar en pacientes que tienen pequeños tumores tempranos o pequeños tumores que han reaparecido en un tórax previamente irradiado. Este procedimiento puede preservar la función pulmonar más que la cirugía abierta y, debido a que es menos invasivo, puede ser apropiado para pacientes que no son candidatos para la cirugía abierta.

La inmunoterapia aprovecha el sistema inmunológico del cuerpo para matar el cáncer y se utiliza para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado (IV) si expresa niveles altos de PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) o PDL-1. Para la enfermedad en estadios I y II, el abordaje estándar es la resección quirúrgica con lobectomía o neumonectomía combinada con muestreo de ganglios linfáticos mediastínicos o disección completa de ganglios linfáticos. Se consideran resecciones menores, incluida la segmentectomía y la resección en cuña, en pacientes con reserva pulmonar deficiente. La cirugía es curativa en aproximadamente el 55% al 70% de los pacientes con enfermedad en estadio I y en el 35% al 55% de los pacientes con enfermedad en estadio II. Los resultados parecen ser mejores cuando la resección quirúrgica la realiza un cirujano oncológico torácico con experiencia en cáncer de pulmón. Los pacientes con enfermedad en estadio temprano, para quienes la cirugía es un riesgo alto, pueden recibir en cambio terapia local no quirúrgica, como radioterapia (estereotáctica o convencional) o ablación por radiofrecuencia. La quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria) también se utiliza comúnmente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa temprana y consiste en 4 ciclos de cisplatino-dupla (una combinación de cisplatino y otro fármaco de quimioterapia, como vinorelbina, docetaxel, paclitaxel). En pacientes que no pueden recibir cisplatino, se puede utilizar carboplatino en su lugar. La combinación de quimioterapia neoadyuvante e inmunoterapia es un área de investigación activa; el tratamiento es bien tolerado en algunas poblaciones y mejora la supervivencia.

La quimioterapia adyuvante después de la cirugía es ahora una práctica estándar para pacientes con enfermedad en etapa II o III y quizás también para aquellos con enfermedad del intestino delgado y tumores > 4 cm. La quimioterapia adyuvante aumenta las tasas de supervivencia a 5 años. Sin embargo, la decisión de utilizar quimioterapia adyuvante depende de las comorbilidades del paciente y la evaluación de riesgos. Un régimen de quimioterapia comúnmente utilizado incluye un par de medicamentos, incluido el cisplatino.

La enfermedad en etapa III se trata con quimioterapia, radioterapia, cirugía o una combinación de terapias; La secuencia y la elección del tratamiento dependen de la localización de la enfermedad y de las comorbilidades del paciente. En general, la radioterapia y la quimioterapia concomitantes, así como la inmunoterapia, se consideran el tratamiento estándar para la enfermedad en estadio IIIA clínicamente irresecable, pero la supervivencia sigue siendo baja (la supervivencia media es de 10 a 14 meses). A los pacientes con enfermedad en estadio IIIB con afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales o afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares se les ofrece radioterapia o quimioterapia. Los pacientes con tumores localmente avanzados que invaden el corazón, los grandes vasos, el mediastino o la columna vertebral suelen recibir radioterapia. En pacientes seleccionados (es decir, aquellos con tumores T4 N0 M0), la resección quirúrgica con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y radioterapia puede ser una opción. En la enfermedad en estadio IV, los objetivos son prolongar la supervivencia y aliviar los síntomas. La quimioterapia, las terapias dirigidas y la radioterapia se pueden utilizar para reducir la carga tumoral, aliviar el dolor.

Terapia dirigida para el cáncer de pulmón de células no pequeñas

El tratamiento del CPCNP se basa en la medicina de precisión. Se realizan análisis moleculares en los adenocarcinomas para buscar mutaciones específicas que puedan orientar la terapia (consulte la tabla Algunos medicamentos dirigidos para el cáncer de pulmón de células no pequeñas). Hay varios medicamentos inmunooncológicos (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab y atezolizumab) disponibles para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estos medicamentos estimulan la respuesta inmunitaria, ayudan a que el cáncer sea reconocido como extraño e inhiben la capacidad del tumor para bloquear la respuesta natural del sistema inmunitario. Estos medicamentos se utilizan si el tumor progresa a pesar de la quimioterapia (la mayoría de los regímenes dobletes basados en platino) y actualmente se está

realizando un amplio trabajo para determinar qué tumores responderán a este tratamiento. Por ejemplo, los tumores que tienen una alta expresión de la proteína PD-L1 responden al tratamiento con pembrolizumab. El osimertinib es el tratamiento de elección para el CPNM con mutación del EGFR, que tiene una mutación adquirida T790M. En pacientes con CPNM de células no escamosas sin una mutación impulsora oncogénica, se puede utilizar bevacizumab, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, en combinación con quimioterapia convencional (p. ej., un régimen doble basado en platino como carboplatino más paclitaxel) para mejorar los resultados. El necitumumab puede utilizarse en combinación con cisplatino más gemcitabina como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Cáncer de pulmón recidivante

Las opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón que recidiva después del tratamiento definitivo varían según la localización e incluyen la repetición de la quimioterapia o los fármacos dirigidos para las metástasis, la radioterapia para la recidiva local o el dolor causado por las metástasis y la braquiterapia para la enfermedad endobronquial cuando no puede tolerarse la radiación externa adicional. En raras ocasiones, se considera la resección de una metástasis solitaria o con fines paliativos.

El tratamiento de un CPNM con recidiva local sigue las mismas pautas que para el tumor primario en estadios I a III. Si la cirugía se utiliza inicialmente, la radioterapia es la modalidad principal. Si la reincidencia se manifiesta como metástasis a distancia, los pacientes se tratan como si tuvieran una enfermedad en estadio IV, con un enfoque paliativo.

El tratamiento para el CPNM recurrente o metastásico en estadio IV incluye quimioterapia o los medicamentos dirigidos. La elección depende de la histología del tumor, el perfil mutacional, el estado funcional del paciente y sus preferencias. Por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR, tal como gefitinib o erlotinib, se puede utilizar como terapia de segunda o tercera línea incluso entre los pacientes que no tienen mutaciones EGFR sensibles. Cuando el cáncer de pulmón no microcítico progresa, se suelen repetir las biopsias para repetir el análisis molecular y PD-L1, que puede guiar el tratamiento futuro.⁴⁸

⁴⁸ Vallières, E., & Schild, S. E. (2025). Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer. In R. C. Lilenbaum & S. R. Vora (Eds.), *UpToDate*.

Pronóstico.

La supervivencia general a cinco años en el CPCNP es de entre el 10 y el 15 por ciento, principalmente porque aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada (estadio III) o metastásica distante (estadio IV). Se han obtenido datos extensos que relacionan el estadio con el pronóstico de una serie utilizada para validar el sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis de novena edición. En esa serie, la supervivencia disminuyó progresivamente con el aumento del estadio clínico, con tasas de supervivencia a cinco años para los estadios IA, IB, IIA y IIB del 82, 69, 62 y 54 por ciento, respectivamente. Entre los pacientes con CPCNP en estadio I y II, una serie de factores además del estadio pueden afectar el resultado. Estos incluyen:

- Histología, incluida la presencia de células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos regionales
- Grado tumoral
- Marcadores moleculares
- Comorbilidad
- Volumen de casos hospitalarios.⁴⁹

2.3 Contexto en República Dominicana del cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón representa un desafío significativo para la salud pública en la República Dominicana. Según estimaciones del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020, el país registró una tasa de incidencia de cáncer de pulmón de 14.7 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 13.6 por cada 100,000 habitantes. Estas cifras indican que el cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por cáncer en la nación. A nivel mundial, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer, con aproximadamente 1.8 millones de fallecimientos en 2020, lo que representa el 18% de todas las muertes por cáncer. En la República Dominicana, se estima que cada año se diagnostican alrededor de 1,379 nuevos casos de cáncer de pulmón, con aproximadamente 1,250 muertes anuales atribuidas a esta enfermedad.

⁴⁹ Vallières, E., & Schild, S. E. (2025). Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer. En R. C. Lilenbaum & S. R. Vora (Eds.), *UpToDate*. Última actualización: 17 de enero de 2025.

El tabaquismo es el principal factor de riesgo asociado al cáncer de pulmón, siendo responsable de hasta el 90% de los casos diagnosticados.⁵⁰ Además, la exposición al humo de tabaco en el ambiente también incrementa el riesgo en no fumadores. La OMS enfatiza la importancia de implementar políticas efectivas de control del tabaco, como prohibiciones de publicidad, aumento de impuestos y creación de espacios libres de humo, para reducir la incidencia de esta enfermedad.

En términos de atención médica, la República Dominicana ha reportado avances en la detección y tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con el diagnóstico temprano, ya que muchos casos se identifican en etapas avanzadas, lo que limita las opciones terapéuticas y disminuye las tasas de supervivencia. Es crucial fortalecer los programas de detección precoz y concienciación pública para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de esta enfermedad en la población dominicana.⁵¹

En términos de incidencia, se estima que anualmente se diagnostican alrededor de 1,900 nuevos casos de cáncer de pulmón en la República Dominicana. El tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo, contribuyendo significativamente al desarrollo de la enfermedad. La detección temprana del cáncer de pulmón es crucial para mejorar las tasas de supervivencia. Sin embargo, la enfermedad suele desarrollarse sin síntomas evidentes en sus etapas iniciales, lo que dificulta su diagnóstico precoz. En este contexto, el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) ha implementado técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen molecular, como el ¹⁸F-FDG PET/CT, para detectar tumores malignos de manera más precisa.⁵² En cuanto a la mortalidad específica por género, durante 2019, la tasa ajustada de mortalidad por cáncer de pulmón en hombres fue de 15.7 por cada 100,000, mientras que en mujeres fue de 9.9 por cada 100,000. Estas cifras reflejan una mayor incidencia y mortalidad en la población masculina, aunque es importante destacar que el número de casos en mujeres ha mostrado un incremento en los últimos años. En resumen, el cáncer de pulmón representa un desafío significativo para la salud pública en la República Dominicana. La combinación de esfuerzos en

⁵⁰ Organización Mundial de la Salud. (2023, 26 de junio). *Cáncer de pulmón*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>

⁵¹ Abreu, C. (2020, 12 de enero). *Unos 200 dominicanos son diagnosticados con cáncer de pulmón al año*. La Colmena - INTEC. <https://colmena.intec.edu.do/2018/01/unos-200-dominicanos-son-diagnosticados-con-cancer-de-pulmon-al-ano/>

⁵² Comunicaciones. (2020, 10 de noviembre). *¹⁸F-FDG PET/CT en el Cáncer De Pulmón: El diagnóstico por imagen molecular al alcance de los dominicanos*. Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares. <https://www.incart.gob.do/blog/%C2%B9%E2%81%B8f-fdg-pet-ct-en-el-cancer-de-pulmon-el-diagnostico-por-imagen-molecular-al-alcance-de-los-dominicanos/>

prevención, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado es esencial para reducir la carga de esta enfermedad en la población dominicana.⁵³

En República Dominicana también contamos con un centro especializado en enfermedades oncohematológicas llamado “**Oncoplaza**”; Este se encuentra ubicado en el Hospital General de la Plaza De La Salud, es una unidad destinada para el diagnóstico y tratamiento médico integral de pacientes con enfermedades Oncohematológicas. Inició sus operaciones en mayo del 2013, combinando un servicio con altos estándares de calidad científica y humana, está dotada de una plataforma tecnológicamente moderna. Actualmente cuenta con unos recursos humanos altamente calificados, distribuidos entre médicos, enfermeras y personal administrativo y de soporte. También cuenta con un laboratorio de anatomía patológica especializado capaz de dar respuestas especializadas y de alta precisión.⁵⁴

2.3.1 Contexto

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial y representa un desafío significativo para los sistemas de salud. En República Dominicana, los datos epidemiológicos sobre la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) son limitados, lo que dificulta la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia local.

El Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS) es un centro de referencia en oncología en el país, con una unidad especializada en el manejo oncológico con un enfoque clínico e integral. La realización de este estudio permitirá conocer la magnitud del CPCNP en esta institución, proporcionando datos valiosos para mejorar la detección temprana, el tratamiento y la planificación de recursos en oncología.

2.4 Aspectos sociales

El HGPS, se encuentra dentro del complejo de la Plaza de la Salud, el cual se inició a construir a mediados del año 1995. En 1996, el presidente Joaquín Balaguer emitió un decreto mediante el cual asignó un área de 20,534.417 metros cuadrados para la construcción de estos edificios. Este

⁵³ Organización Panamericana de la Salud. (2024, 24 de septiembre). *Perfil de país - República Dominicana. Salud en las Américas.* <https://hia.paho.org/es/perfiles-de-pais/república-dominicana>

⁵⁴ Hospital General de la Plaza de la Salud. (s.f.). *Oncoplaza.* <https://hgps.org.do/es/centros-especializados/oncoplaza/>

espacio se distribuye equitativamente entre el HGPS y Centro de Diagnóstico y Medicina Avanzada y de Conferencias Médicas y Telemedicina (CEDIMAT), compartiendo el área con otras instituciones de salud, como la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), el Centro de Operaciones de Emergencia (COE) y la Comisión Presidencial para el Sida (COPRESIDA), entre otras. Estas organizaciones son entidades sin ánimo de lucro, las cuales funcionan mediante la administración de Patronatos.

El HGPS comenzó sus operaciones el 24 de marzo de 1997 y desde ese entonces es reconocido por ser una institución médico-asistencial de alto nivel científico, brindando los mejores estándares de atención a toda la población del país sin importar nivel socioeconómico.

Es un hospital de alta complejidad que cuenta con diversos especialistas, subespecialistas y médicos generales o internos, agrupados en Departamentos: Medicina interna, Cirugía General, Ginecología Obstetricia, Gastroenterología y Endoscopía, Pediatría, Enseñanza e Investigación, Traumatología y Ortopedia. Los Servicios Especiales son: Diagnósticos por Imágenes, Anatomía Patológica, Geriatria, Medicina Física y Rehabilitación, Odontología, Laboratorio y Banco de Sangre, Cardiología, Oncología y Hematología, Oftalmología, Patología Mamaria, Emergencias, Atención Primaria, enfermería, farmacia, alimentación y trabajo social. Esto lo posiciona como un centro de referencia a nivel nacional con reconocimiento internacional. En cuanto a su filosofía organizacional, el HGPS persigue los siguientes principios:

- Visión: para el 2026, el HGPS se convertirá en un sistema de salud integral y de calidad, con capacidad para responder a las necesidades de sus usuarios.
- Misión: brindar atención médica de calidad a la población local y global, soportada por un equipo humano calificado y motivado en el marco de los valores institucionales.
- Valores: Compromiso, Ética, Innovación, Calidad y Empatía.

2.5 Marco espacial

El HGPS, se encuentra ubicado en la Avenida Ortega y Gasset, Ensanche La Fe, Santo Domingo, Distrito Nacional de la República Dominicana. El mismo está delimitado al Norte por la Calle Recta Final; al Sur por la Calle coronel Rafael Fernández Domínguez; al Este por la Av. Ortega y Gasset y al Oeste por la Calle Pepillo Salcedo.

CAPÍTULO 3:
DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Modalidades de Trabajo Final

Este estudio se enmarca dentro del Trabajo Profesional Final para optar por el título de especialista en Medicina Interna. La investigación se desarrolló en la modalidad de estudio observacional descriptivo, con recolección de datos retrospectivos en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Hospital General de la Plaza de la Salud durante el período de enero a diciembre de 2024.

3.2 Tipo de investigación

El diseño de este estudio es observacional, descriptivo y transversal, ya que determinó la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas en una población específica dentro de un período determinado. Se realizó una revisión de registros clínicos para recolectar información sobre los pacientes diagnosticados en el servicio de oncología del hospital.

3.3. Variables y su Operacionalización

Las variables principales de este estudio incluyen:

3.3.1 Variable Dependiente:

- Prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas (Número de casos diagnosticados en el período de estudio).

3.3.2 Variables Independientes:

- Edad (en años, categorizada en grupos etarios).
- Sexo (masculino / femenino).
- Procedencia
- Antecedente de tabaquismo (fumador actual, exfumador, nunca fumador).
- Comorbilidades.
- Estadio clínico al diagnóstico (I, II, III, IV según TNM).
- Subtipo histológico (Adenocarcinoma, Carcinoma escamoso, Carcinoma de células grandes).
- Presencia de biomarcadores (EGFR, ALK, ROS1, PD-L1).

Categoría	Variable	Definición.	Tipo/subtipo	Indicador	Escala.
Socio-demograficas.	ID del paciente	Código alfanumérico único generado por el HGPS que permite la identificación inequívoca de un paciente dentro de la base de datos médica.	Cuantitativa/De razón	Numero de identificación propio del paciente	Historia clínica dada por el HGPS
	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que se recolectaron los datos del estudio.	Cuantitativa/De razón	Años cumplidos	Entre 18 a 30 años Entre 31 a 50 años Entre 51 a 65 años Entre 66 a 100 años
	Sexo	Condición orgánica de nacimiento que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa/ Nominal	Observación al momento del estudio	Masculino Femenino
	Procedencia	Es el origen geográfico o punto de partida de nacimiento	Cualitativa/ Nominal	Región geográfica.	Santo Domingo, Norte, suroeste, sureste y demás provincias.
	Tabaquismo	Adicción crónica caracterizada por el consumo habitual de	Cualitativa/ Nominal	Número de cigarros o tabacos fumador por día y años	Fumador actual Exfumador

Antecedentes		productos derivados del tabaco, especialmente cigarrillos, que genera dependencia física y psicológica.			Nunca fumador
	Comorbilidades.	Asociación de dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Cualitativa/ Nominal	Presencia o ausencia	Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus Sobrepeso y obesidad Consumo de alcohol Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Asma
Diagnóstico y Estadificación	Subtipo histológico	Clasificación de un tejido o tumor según sus características microscópicas observadas en un examen histopatológico.	Cualitativa/ Nominal	Resultado de biopsias	Adenocarcinoma Carcinoma-escamoso Carcinoma de células grandes
	Estadio clínico TNM	Sistema de clasificación utilizado para describir la extensión del cáncer en el cuerpo a través de exámenes	Cualitativa/ Nominal	Resultados de biopsia, estudios de imágenes y biopsia	I / II / III / IV (Ej.: IIIA, IVB)

		clínicos, pruebas de imágenes y estudios histopatológicos.			
Biomarcadores	Expresión de PD-L1	Se medirá mediante inmunohistoquímica en muestras del tejido tumoral.	Cualitativa/ Nominal	Resultado de inmunohistoquímica.	Positivo Negativo No realizado
	Mutaciones EGFR, ALK, ROS1	Alteraciones genéticas en células tumorales en el cáncer de pulmón que permiten dar terapias dirigidas y hablan de pronóstico.	Cualitativa/ Nominal	Resultado de inmunohistoquímica.	Positivo Negativo No realizado
Tratamiento y Evolución	Tipo de tratamiento recibido	Conjunto de intervenciones médicas, quirúrgicas y farmacológicas administradas a un paciente con el objetivo de tratar, controlar o paliar una enfermedad.	Cualitativa/ Nominal	Historia clínica.	Cirugía Quimioterapia Inmunoterapia Terapia dirigida
	Respuesta al tratamiento	Variación en el estado clínico de un paciente tras recibir una terapia específica para una enfermedad.	Cualitativa/ Nominal	Historia clínica	Completa Parcial Progresión

	Estado actual del paciente	Condición clínica y funcional en la que se encuentra un individuo en un momento determinado, considerado su evolución tras el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad.	Cualitativa/ Nominal	Historia clínica	Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad Fallecido
--	----------------------------	--	-------------------------	------------------	---

Operacionalización: Cada variable se definió de acuerdo con los criterios clínicos y los registros médicos disponibles en la institución.

3.4 Métodos y Técnicas de Investigación

- Fuente de datos: Historias clínicas y registros del servicio de oncología del Hospital General de la Plaza de la Salud .
- Instrumento de recolección: Ficha de recolección de datos diseñada específicamente para el estudio.
- Procedimiento: Revisión de expedientes de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en el período establecido.

3.5 Selección de Población y Muestra

3.5.1 Población:

La población de estudio está conformada por una N de 45 pacientes todos diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en el Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS) entre enero y diciembre de 2024.

3.5.2 Criterios de Inclusión:

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes cumplieron con los siguientes criterios:

- Edad ≥ 18 años, según los datos registrados en la ficha de recolección de datos.

- Diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón de células no pequeñas, mediante estudios histopatológicos y/o inmunohistoquímicos registrados en el expediente clínico.
- Expediente clínico completo, con información detallada sobre:
 - Características demográficas (edad y sexo).
 - Antecedentes de tabaquismo (fumador actual, exfumador o nunca fumador).
 - Subtipo histológico del tumor (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de células grandes).
 - Estadificación TNM en el momento del diagnóstico.
 - Expresión de biomarcadores (PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, si están disponibles en el expediente).
 - Tratamiento recibido (cirugía, quimioterapia, inmunoterapia o terapia dirigida).

3.5.3 Criterios de Exclusión:

Se excluyeron del estudio los siguientes casos:

- Pacientes menores de 18 años, ya que el estudio se enfoca en población adulta.
- Pacientes con diagnóstico incierto o no confirmado, es decir, aquellos cuya documentación clínica no contenga resultados de biopsia o pruebas diagnósticas concluyentes.
- Expedientes médicos incompletos, que carezcan de información clave para el análisis, como edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, estadio clínico o tipo de tratamiento recibido.

3.5.4 Muestra:

Dado que el objetivo del estudio fue analizar todos los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas registrados en el hospital dentro del período establecido, se empleó un muestreo censal. Esto implica la inclusión de todos (N=45) los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y cuya información esté disponible en los registros clínicos del Hospital General de la Plaza de la Salud.

3.6 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos

1. Recolección de datos: Los expedientes médicos fueron revisados y se extrajeron las variables relevantes en una base de datos estructurada.
2. Codificación y limpieza de datos: Se verificó la integridad de la información y se eliminaron registros con datos insuficientes.
3. Análisis estadístico:
 - Frecuencias y porcentajes para describir la prevalencia y las características de la población.
 - Pruebas de asociación (Chi-cuadrado, t de Student) si se requiere explorar relaciones entre variables.
4. Interpretación y discusión: Comparación de los hallazgos con estudios previos y literatura relevante.

3.7 Consideraciones Éticas

Este estudio se realizó bajo los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Se cumplirán los siguientes criterios éticos:

- Confidencialidad: Se protegió la identidad de los pacientes mediante la codificación de los datos.
- Aprobación del Comité de Ética: Se gestionó la autorización correspondiente ante el comité de ética del Hospital General de la Plaza de la Salud.
- Uso exclusivo para investigación: Los datos son utilizados únicamente con fines académicos y científicos, sin afectar la atención médica de los pacientes.

CAPÍTULO 4:
Resultados.

4.1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Figura 1. Distribución por sexo y edad promedio de pacientes con NSCLC, en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024. (n=45)

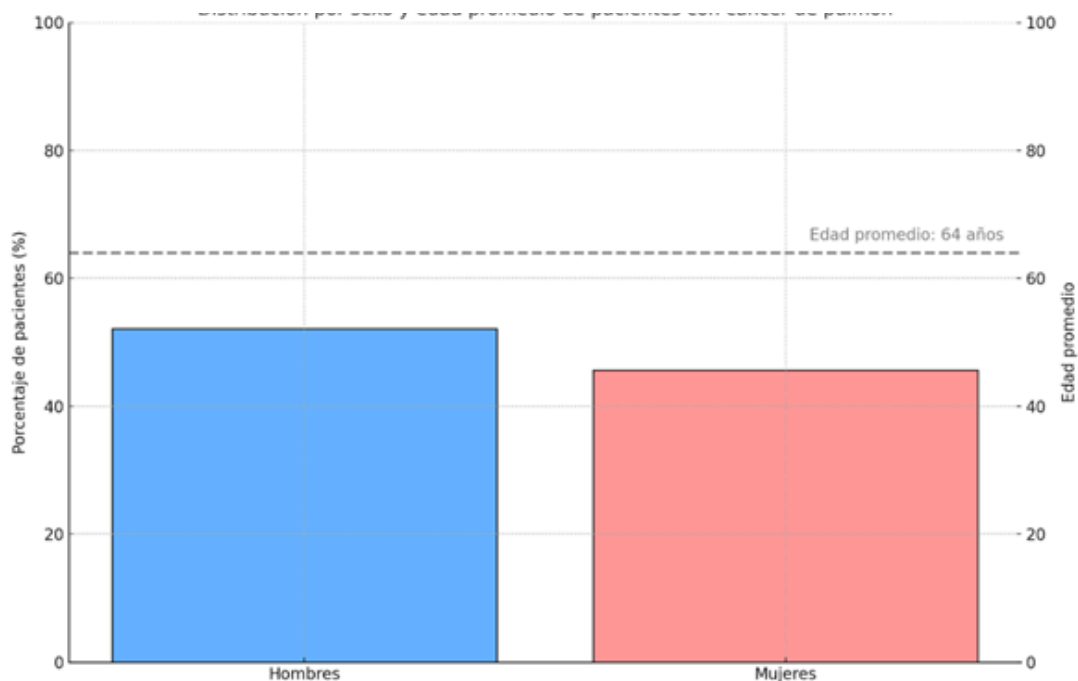
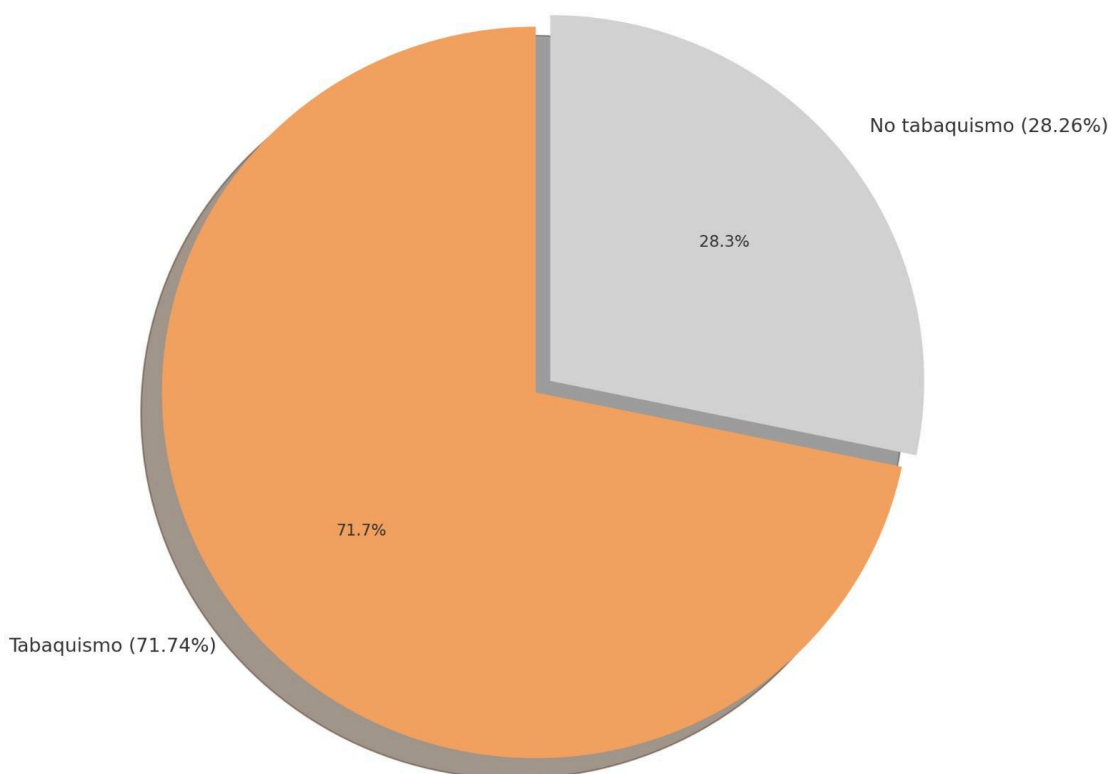


Figura 2. Comparación de antecedentes de tabaquismo en pacientes con NSCLC, en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024.(n=45)



4.2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Figura 3. Comparación de la prevalencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y el Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024.(n=45)

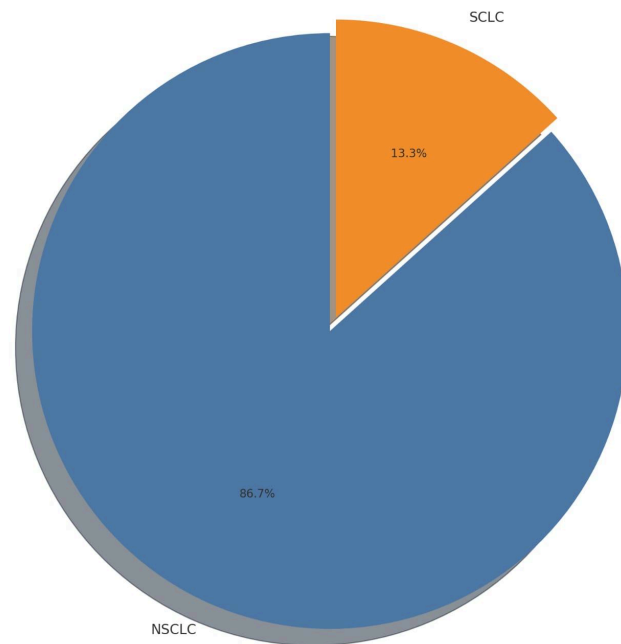


Figura 4. Distribución de pacientes según etapa clínica al diagnóstico en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024.(n=45)

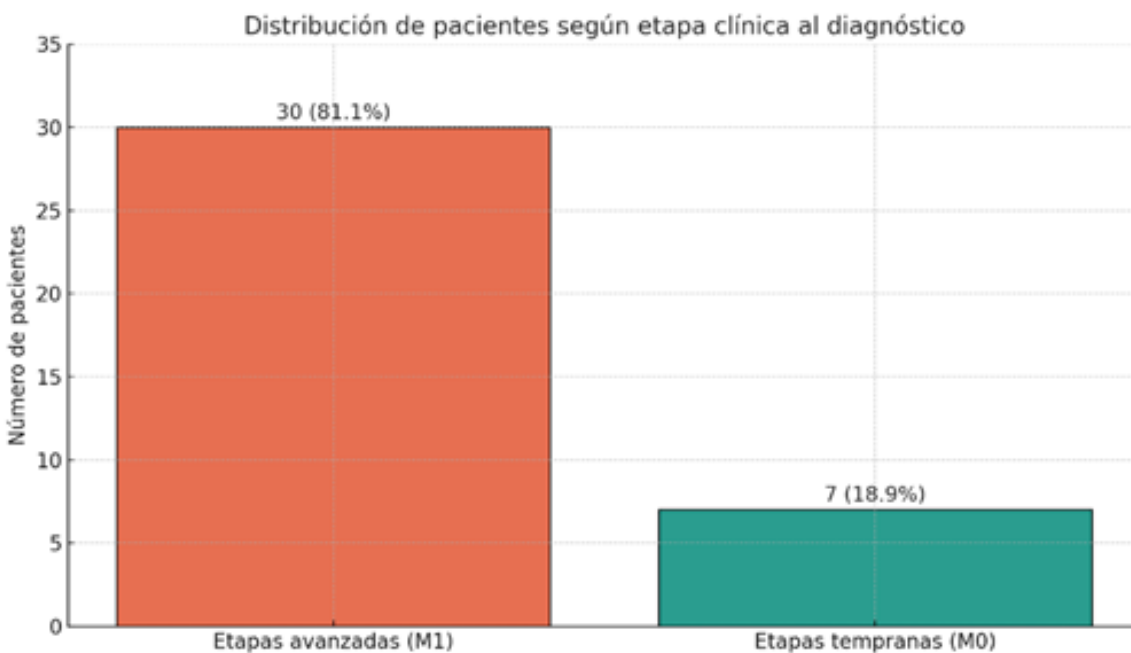


Figura 5. Frecuencia de estado de la enfermedad de los pacientes con NSCLC en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024.(n=45)

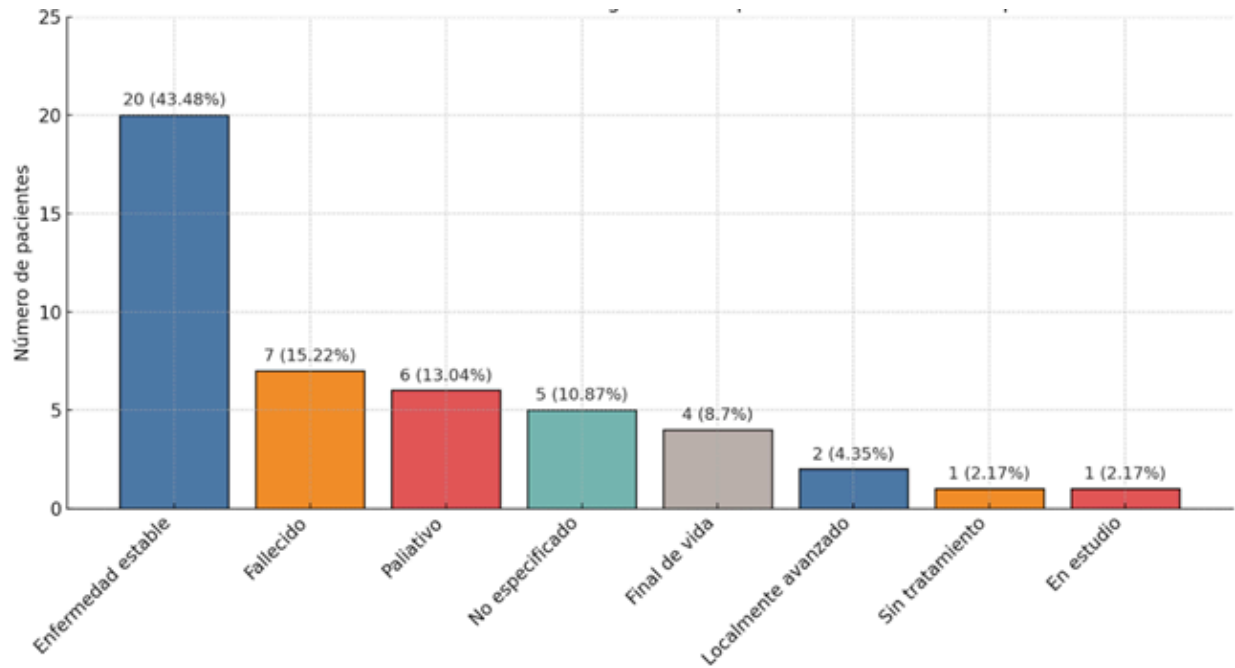
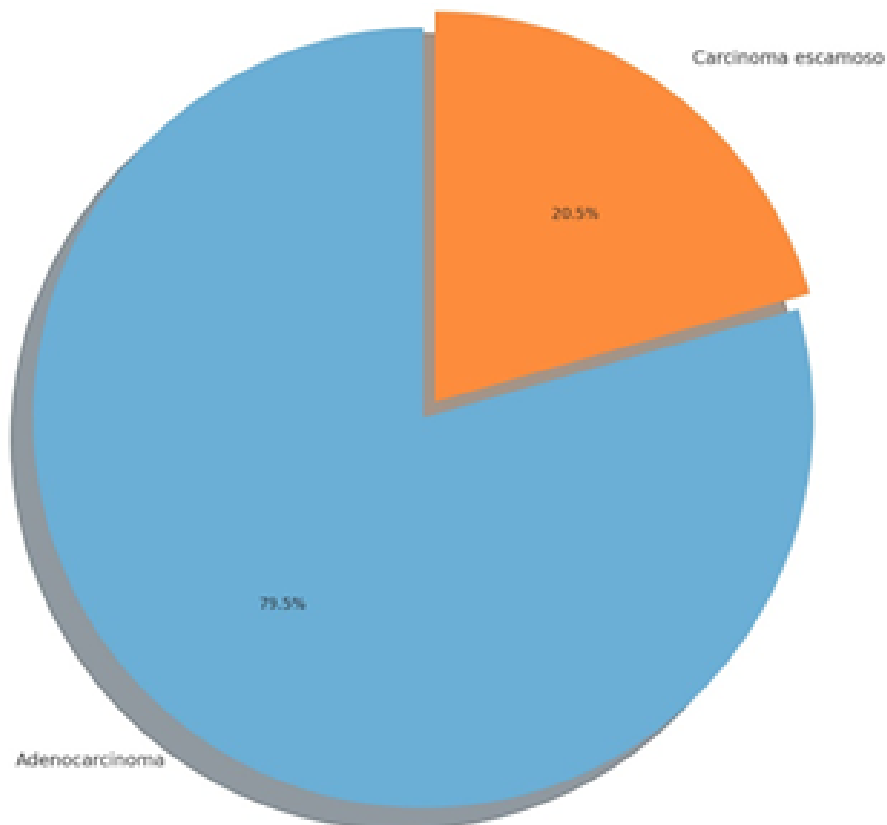
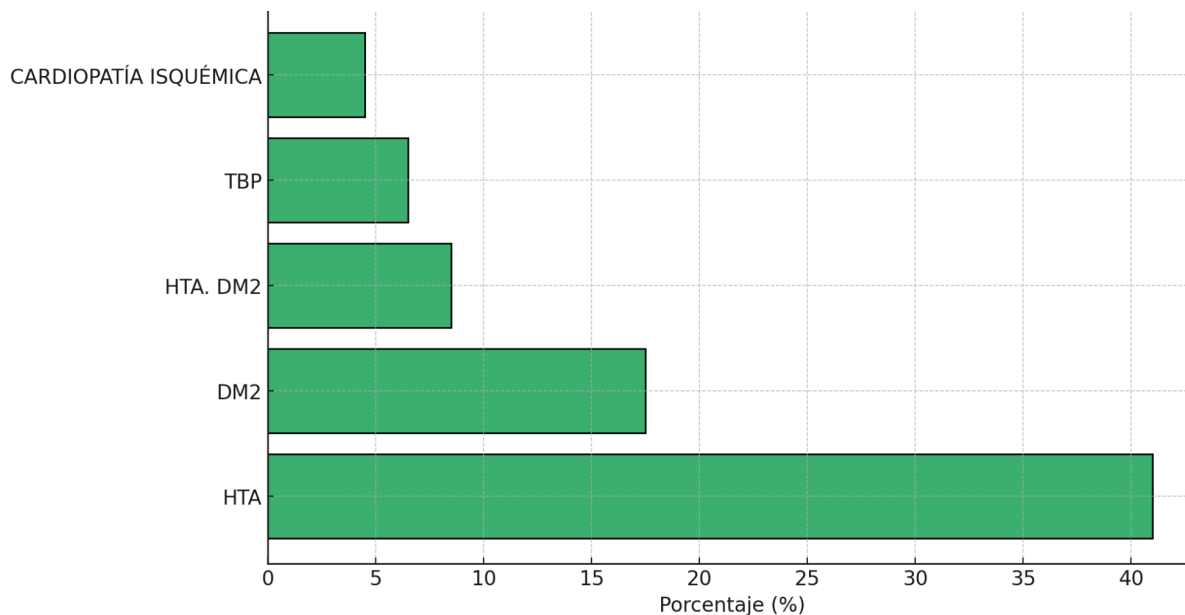


Figura 6. Subtipo histológico más predominante en pacientes con NSCLC en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024.(n=45)



4.3: COMORBILIDADES, EXPOSICIÓN O FACTORES DE RIESGO.

Figura 7. Comparación de los antecedentes personales más frecuentes en pacientes con NSCLC en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período enero-diciembre 2024.(n=45)



**CAPÍTULO 5:
DISCUSIÓN.**

5.1 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS Y COMPARACIÓN.

Se analizaron un total de 45 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en el área de oncología clínica del Hospital General de la Plaza de la Salud durante el período enero-diciembre de 2024. Del total de casos evaluados, el 86.67% (n=39) correspondieron a cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), mientras que el 13.33% (n=6) fueron clasificados como cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). Estos resultados reflejan que el NSCLC representa la forma más prevalente de presentación histológica en la población estudiada, en concordancia con lo reportado en la literatura internacional. (Figura 3)

La cohorte analizada en este estudio estuvo compuesta por 46 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón entre enero y diciembre de 2024 en el Hospital General de la Plaza de la Salud. La edad promedio de los pacientes fue de 64 años, reflejando la prevalencia de esta enfermedad en adultos mayores. En términos de sexo, el 52.17% de los pacientes fueron hombres, mientras que el 45.65% correspondieron a mujeres, (Figura 1.) con una ligera predominancia masculina. En cuanto a la nacionalidad, la gran mayoría eran de origen dominicano (95.65%), seguidos por un pequeño porcentaje de pacientes provenientes de Sint Maarten (2.17%), lo cual indica una población homogénea en términos de procedencia geográfica.

En lo que respecta a los factores de riesgo, el 71.74% de los pacientes reportaron tabaquismo como antecedente (Figura 2), reafirmando su rol protagónico en la carcinogénesis pulmonar. Asimismo, se evidenció que el 82.61% de los individuos tenían antecedentes patológicos relevantes (Figura 7). Los diagnósticos médicos previos más frecuentes fueron: hipertensión arterial (41.3%), diabetes mellitus tipo 2 (17.39%), la combinación de ambas patologías (HTA y DM2) en un 8.7%, antecedentes de tuberculosis pulmonar (TBP) en el 6.52%, y cardiopatía isquémica en un 4.35% de los casos. Estos datos reflejan una población con una importante carga de comorbilidades, lo que tiene implicaciones clínicas relevantes tanto en el tratamiento como en el pronóstico de estos pacientes.

De los 46 pacientes incluidos en el estudio, un total de 37 contaban con información completa sobre la estadificación clínica mediante el sistema TNM (Figura 4). Al analizar estos datos, se observó que el 81.08% (n=30) de los casos fueron diagnosticados en etapas avanzadas (M1), lo

que indica la presencia de enfermedad metastásica al momento de la primera evaluación. Por otro lado, únicamente el 18.92% (n=7) fueron identificados en etapas tempranas (M0), sin evidencia de metástasis a distancia. Esta tendencia sugiere un diagnóstico tardío en la mayoría de los pacientes, lo cual tiene implicaciones significativas en el pronóstico y las opciones terapéuticas disponibles. La alta proporción de enfermedad avanzada refleja una necesidad crítica de mejorar las estrategias de detección temprana, tamizaje y acceso oportuno al sistema de salud para lograr intervenciones más efectivas y potencialmente curativas.

Los pacientes presentaron diversos patrones clínicos que reflejan el estado de la enfermedad y su impacto funcional. El patrón más frecuente fue el de enfermedad estable, observado en el 43.48% de los casos, lo que sugiere que una proporción considerable de pacientes se encontraba con la enfermedad controlada o con progresión lenta al momento de su evaluación (Figura 5). Le siguieron en frecuencia los pacientes fallecidos al momento de la revisión (15.22%), y aquellos en condición paliativa (13.04%), lo que resalta la carga de enfermedad avanzada en esta población. Asimismo, un 8.70% se encontraba en situación de final de vida, mientras que en un 10.87% de los casos no se especificó el estado clínico en la historia revisada. Estos datos evidencian la severidad del cáncer de pulmón al momento de su detección y la necesidad de intervenciones más oportunas para modificar el curso clínico de la enfermedad.

5.2 DISCUSIÓN

El presente estudio proporciona una visión integral sobre las características clínicas, demográficas y de presentación tumoral de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en el Hospital General de la Plaza de la Salud durante el año 2024, con un enfoque particular en los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Nuestros hallazgos muestran una prevalencia de NSCLC del 86.67%, frente a un 13.33% de cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). Esta distribución es congruente con la literatura internacional, donde el NSCLC representa aproximadamente entre el 80 y 85% de los casos de cáncer de pulmón (Herbst et al., 2018).

Desde el punto de vista demográfico, se identificó una edad promedio de 64 años, lo cual refleja la tendencia del cáncer de pulmón a afectar principalmente a adultos mayores, hecho ampliamente documentado en series poblacionales (Siegel et al., 2023). En cuanto al sexo, hubo

una ligera predominancia masculina (52.17%), lo cual es consistente con la epidemiología clásica de esta patología, aunque se ha observado un aumento progresivo en la incidencia en mujeres en las últimas décadas, atribuible tanto al incremento del tabaquismo en este grupo como a factores biológicos y ambientales (Thun et al., 2013).

El tabaquismo se reportó en el 71.74% de los pacientes, consolidándose como el principal factor de riesgo en esta cohorte, en consonancia con estudios que atribuyen al tabaco hasta el 85-90% de los casos de cáncer pulmonar (WHO, 2022). Esta cifra resalta la necesidad de estrategias públicas de prevención, detección precoz y cesación tabáquica. Asimismo, el 82.61% de los pacientes presentaban comorbilidades importantes, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (41.3%), la diabetes mellitus tipo 2 (17.39%) y antecedentes respiratorios como la tuberculosis pulmonar (6.52%). La presencia de estas condiciones acompañantes complica el abordaje terapéutico y puede impactar negativamente en el pronóstico y tolerancia al tratamiento (Morgensztern et al., 2010).

Un hallazgo especialmente relevante fue la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico: el 81.08% de los pacientes con estadificación TNM disponible presentaban enfermedad avanzada (M1), mientras que solo el 18.92% fueron diagnosticados en etapas tempranas (M0). Esta distribución subraya el importante rezago diagnóstico y la falta de programas sistemáticos de tamizaje en poblaciones de alto riesgo, comparado con países donde los programas de screening con tomografía de baja dosis han demostrado reducir la mortalidad por esta causa (National Lung Screening Trial Research Team, 2011).

En cuanto al estado clínico funcional al momento del diagnóstico, el patrón más frecuente fue el de enfermedad estable (43.48%), seguido por pacientes ya fallecidos al momento de la revisión (15.22%), en estado paliativo (13.04%) o en final de vida (8.70%). Este hallazgo complementa la observación anterior de enfermedad en estadio avanzado, y pone en evidencia la severidad de la patología al momento del ingreso al sistema de salud. Solo un pequeño porcentaje se encontraba en seguimiento o estudio, lo que denota oportunidades perdidas para un abordaje más oportuno y multidisciplinario.

La alta prevalencia de enfermedad metastásica también se reflejó en la presencia de metástasis óseas, hepáticas y cerebrales, siendo estas localizaciones las más frecuentes. Este patrón es

también concordante con estudios previos que han identificado el esqueleto, el hígado y el sistema nervioso central como sitios comunes de diseminación en NSCLC avanzado (Riihimäki et al., 2014).

En conjunto, estos hallazgos reflejan un panorama preocupante del cáncer de pulmón en nuestra institución, caracterizado por un diagnóstico tardío, elevada carga de comorbilidades, alta prevalencia de tabaquismo y una proporción importante de pacientes en condiciones clínicas limitadas al momento de su ingreso. Todo esto enfatiza la necesidad de implementar estrategias de prevención primaria (como el control del tabaquismo), detección temprana y abordaje integral del paciente oncológico pulmonar. A la luz de estos resultados, se recomienda la promoción de programas de tamizaje basados en riesgo, el fortalecimiento de los servicios de neumología y oncología clínica, y el acceso oportuno a tecnologías diagnósticas y terapéuticas.

5.3: CONCLUSIONES.

1. Alta prevalencia de NSCLC: En esta cohorte de pacientes evaluados en el Hospital General de la Plaza de la Salud durante el año 2024, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representó el 86.67% de los casos, en concordancia con la epidemiología internacional, lo que reafirma su predominio como el subtipo histológico más frecuente.
2. Diagnóstico en etapas avanzadas: Una proporción alarmante de pacientes (81.08%) fue diagnosticada en etapas metastásicas (M1), lo cual refleja un retraso significativo en la detección y el acceso a atención especializada, y plantea la urgente necesidad de implementar programas de tamizaje en población de alto riesgo.
3. Carga de comorbilidades y factores de riesgo: El 71.74% de los pacientes eran fumadores, y el 82.61% presentaba al menos una comorbilidad médica relevante, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y antecedentes de tuberculosis pulmonar. Esta alta carga clínica condiciona tanto el pronóstico como las decisiones terapéuticas.
4. Estado clínico limitado al diagnóstico: Al momento de la evaluación, solo el 43.48% de los pacientes se encontraba en condición de enfermedad estable. El resto estaba en situación paliativa, final de vida o ya había fallecido, lo que evidencia un patrón de detección tardía con importante deterioro funcional.
5. Necesidad de acciones integrales: Los hallazgos del presente estudio evidencian una problemática estructural que afecta la detección y manejo del cáncer de pulmón. Se recomienda el fortalecimiento de los programas de prevención del tabaquismo, el diseño de políticas públicas de tamizaje temprano y el acceso equitativo a diagnósticos moleculares y terapias dirigidas.

**CAPÍTULO VI:
RECOMENDACIONES.**

6.1: RECOMENDACIONES.

1. Implementar programas de tamizaje para cáncer de pulmón en población de alto riesgo, especialmente en pacientes mayores de 50 años con antecedentes de tabaquismo, utilizando técnicas como la tomografía de baja dosis, con el objetivo de mejorar la detección en etapas tempranas y reducir la mortalidad.
2. Fortalecer las campañas de prevención del tabaquismo, enfocadas tanto en la población general como en grupos vulnerables, mediante educación comunitaria, legislación antitabaco y acceso a programas de cesación, debido al fuerte vínculo entre tabaquismo y cáncer de pulmón observado en esta cohorte.
3. Integrar evaluaciones funcionales y clínicas tempranas en pacientes con factores de riesgo pulmonar, de forma que se puedan identificar deterioros precoces y facilitar la derivación oportuna al especialista, mejorando así el pronóstico general.
4. Desarrollar rutas de atención clínica estandarizadas y multidisciplinarias para pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón, que incluyan oncología médica, neumología, radiología y cuidados paliativos desde etapas iniciales.
5. Ampliar el acceso a estudios diagnósticos y biomarcadores moleculares, como mutaciones de EGFR, ALK, ROS1 y expresión de PD-L1, para permitir la selección adecuada de terapias dirigidas e inmunoterapias, aumentando así la eficacia del tratamiento.
6. Fomentar registros institucionales y bases de datos clínico-epidemiológicas, como la desarrollada en este estudio, para monitorear la evolución del perfil de los pacientes, evaluar intervenciones implementadas y contribuir a la generación de políticas públicas basadas en evidencia.

7. Capacitar al personal de atención primaria en la identificación de signos de alarma del cáncer pulmonar y en el manejo inicial de pacientes con síntomas respiratorios crónicos, para reducir los tiempos de referencia y diagnóstico.

Bibliografias:

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2020;144(5):646-74. American Cancer Society. Lung Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
3. De Groot PM, Wu CC, Carter BW, et al. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2020;7(3):220–233.
4. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2020;41(1):1–24
5. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, et al. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102895.
6. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al: Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 311 (19):1998–2006, 2014. doi: 10.1001/jama.2014.3741
7. Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, et al: The Impact of Smoking and TP53 Mutations in Lung Adenocarcinoma Patients with Targetable Mutations-The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). *Clin Cancer Res* 24(5):1038-1047, 2018. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2289
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021. Vol 5.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2021; 6:356.
10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2021; 6:244.
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021. Vol 5.
12. World Health Organization. Fact sheets: Cancer. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed on June 18, 2020).

13. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2021; 10:1240.
14. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553(7689):446–454.
15. Fauteux F, Surendra A, McComb S, et al. Identification of transcriptional subtypes in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma through integrative analysis of microarray and RNA sequencing data. *Sci Rep* 2021;11(1): 8709.
16. Fauteux F, Surendra A, McComb S, et al. Identification of transcriptional subtypes in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma through integrative analysis of microarray and RNA sequencing data. *Sci Rep* 2021;11(1): 8725.
17. Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: Driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175883591989575.
18. Tazelaar, H. D., Nicholson, A., Lilenbaum, R. C., & Vora, S. R. (2022). Pathology of lung malignancies. UpToDate. Última revisión: octubre de 2022. Revisión de literatura actualizada hasta diciembre de 2024
19. Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: Clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2020;37(4):278–285
20. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumors. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
21. Morgensztern, D., Detterbeck, F. C., Drilon, A., Goldberg, S. B., Park, H. S., Politi, K., Schalper, K. A., Tanoue, L. T., & Herbst, R. S. (2023). Non-Small Cell Lung Cancer. En V. T. DeVita Jr., T. S. Lawrence, & S. A. Rosenberg (Eds.), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^a ed., pp. xx-xx). Lippincott Williams & Wilkins.
22. Letai A. Apoptosis and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2020; 1:275-94. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-cancerbio-050216-12193329>.
23. Marino FZ, Bianco R, Accardo M, Ronchi A, Cozzolino I, Morgillo F, et al. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications. *Int. J. Med. Sci.* 2019 [acceso: 01/08/2020]; 16(7):981-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6643125/pdf/ijmsv16p0981.pdf>33.
24. Páramo González DL, Flores Vega YI, Gracia Medina EA. Evolución del tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas con enfermedad ALK positiva. *Revista Cubana de Oncología.* 2020; 18(1). Disponible en: <http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/737>.

25. Roman M, Baraibar I, Lopez I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Molecular Cancer*. 2018;17:33. DOI: 10.1186/s12943-018-0789-x
26. Cheng Y, He C, Wang M, Ma X, Mo F, Yang S, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019;4:62. Disponible en: 10.1038/s41392-019-0095-0
27. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of Lung Cancer. *Transl Res*. 2015 [acceso: 31/08/2020]; 165(1):74-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162853/pdf/nihms576894.pdf> pdf43
28. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019 [acceso: 01/09/2020]; 85(1):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724220/pdf/agh-85-1-2419.pdf>
29. Fera Díaz, Gisela Eduarda, González Benítez, Sonia Noemí, & Miguel Cruz, Manuel Alejandro. (2021). Genes involucrados en el cáncer pulmonar. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40(2), . Epub 01 de junio de 2021. Recuperado en 20 de febrero de 2025, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300018&lng=es&tlng=es.
30. Thomas, K. W., Gould, M. K., & Naeger, D. (2025). Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer.
31. DeVita, V. T., Jr., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2023). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (12^a ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
32. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, et al. Artificial intelligence in digital pathology—New tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(11):703–715.
33. Vallières, E., & Schild, S. E. (2025). Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer. In R. C. Lilenbaum & S. R. Vora (Eds.), *UpToDate*.
34. Organización Mundial de la Salud. (2023, 26 de junio). Cáncer de pulmón. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>