



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER I.A.P**

**Factores clínicos y patológicos relacionados a la  
supervivencia libre de progresión en pacientes  
adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas  
en el Centro Médico ABC.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:**

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**CARLOS ARTURO CAMBEROS MERCADO**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O  
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES):**

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH  
DR. JOSÉ FABIAN MARTÍNEZ HERRERA**

**CIUDAD DE MÉXICO 11 DE SEPTIEMBRE 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Título del proyecto:** Factores clínicos y patológicos relacionados a la supervivencia libre de progresión en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en el Centro Médico ABC.

**Nombres y dirección de las Unidades Médicas donde se llevará a cabo el proyecto:** Centro Médico American British Cowdray I.A.P, Campus Observatorio. Calle Sur 132. Álvaro Obregón, Col. Las Américas C.P. 01120.

**Investigador responsable:**

- Dr. Carlos Arturo Camberos Mercado

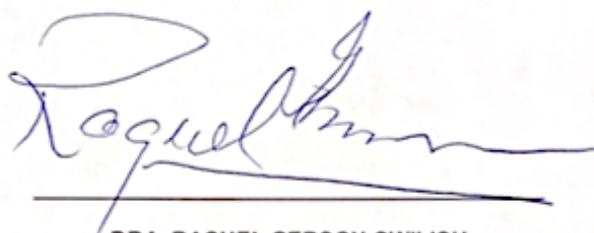
**Investigadores asociados:**

- Dra. Raquel Gerson Cwilich
- Dr. José Fabián Martínez Herrera

**A mis padres que siempre me han acompañado incondicionalmente, a la vida que ha indicado cada vez con más fuerza este camino, a todas las personas que han sido partícipes de él, a mis compañeros de oncología que siempre han dado luz incluso en los días más oscuros.**

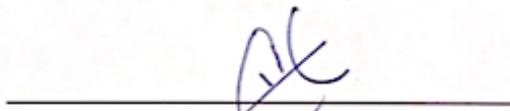
*“And my destination, makes it worth the while  
Pushin' through the darkness, still another mile”*

**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**  
FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON SUPERVIVENCIA LIBRE DE  
PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS EN EL  
CENTRO MÉDICO ABC.



---

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH**  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO Y ASESORA DE TESIS  
CENTRO MÉDICO ABC



---

**DR. JOSÉ FABIAN MARTÍNEZ HERRERA**  
ASESOR DE TESIS  
CENTRO MÉDICO ABC

## TABLA DE CONTENIDO

1. GLOSARIO .....	1
2. RESUMEN .....	2
3. MARCO TEORICO .....	3
4. JUSTIFICACIÓN.....	15
5. OBJETIVOS .....	17
6. HIPÓTESIS.....	17
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
7.1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES PRINCIPALES.....	20
7.2 ANÁLISIS DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICO .....	27
7.3 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	27
7.4. ASPECTOS ÉTICOS .....	28
7.5 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	29
8. RESULTADOS .....	30
8.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	31
8.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS Y OBTENCIÓN DE BIOPSIA. ....	35
8.3 ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	36
8.4 MANEJO SISTÉMICO: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO, RESPUESTA Y EFECTOS ADVERSOS.....	39
8.4.1 PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS, ENFERMEDAD EXTENSA.....	39
8.4.2 PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS, ENFERMEDAD LIMITADA.....	49
9. DISCUSIÓN.....	50
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
11. ANEXOS.....	59

# 1.GLOSARIO

ALK: Cinasa del Linfoma Anaplásico.  
AT: Actividad tumoral.  
CK: Citoqueratina.  
CM: Centímetros.  
CMABC: Centro Médico ABC.  
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.  
CPCG: Carcinoma Neuroendocrino de Células Grandes.  
CPCP: Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas.  
CPCNP: Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas.  
DE: Desviación Estándar.  
EBUS: Ultrasonido Endo-Bronquial.  
EC: Etapa clínica.  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.  
EE: Enfermedad Estable.  
EGFR: Receptor de Factor de Crecimiento Epidermico.  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica.  
EUA: Estados Unidos de América.  
GLOBOCAN: Observatorio Global del Cáncer.  
Gy: Greys.  
IGF-1: Factor de Crecimiento tipo 1 parecido a la insulina.  
IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada.  
INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.  
ILV: Invasión Linfovacular.  
IPN: Invasión Perineural.  
KRAS: Oncogén homólogo virus Kristen de sarcoma de rata.  
NCAM: Molécula de Adhesión de Células Neuronales.  
NSE: Enolasa Neuronal Especifica.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
PE: Progresión de la Enfermedad.  
PLE: Periodo Libre de Enfermedad.  
PD-1: Proteína de muerte celular programada 1.  
PD-L1: Ligando de muerte celular programada 1.  
RC: Respuesta Completa.  
RP: Respuesta Parcial.  
RT: Radioterapia.  
SBRT: Radioterapia Corporal Estereotáxica.  
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program.  
SG: Supervivencia Global.  
SLP: Supervivencia Libre de Progresión.  
SNC: Sistema Nervioso Central.  
TRO: Tasa de Respuesta Objetiva.  
TCE: Tasa de Control de la Enfermedad.  
TTF1: Factor-1 de Transcripción Tiroideo.

## 2. RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de pulmón es la principal neoplasia en incidencia y mortalidad a nivel mundial. El CPCP aparece en el 15 % a 25 % de los casos, se caracteriza por estar estrechamente relacionado con el tabaquismo crónico e intenso, tener comportamiento agresivo y pronóstico desfavorable. Actualmente existe una necesidad no satisfecha de nuevos y más efectivos agentes de tratamiento.

El CPCP se caracteriza por ser quimio y radio sensible y tener tasas de respuesta de hasta el 80% en la primera línea en enfermedad avanzada, desafortunadamente con recurrencia temprana y deterioro clínico acelerado. El manejo quirúrgico con intento curativo sólo se indica en pacientes con etapa clínica I, en el resto de las etapas clínicas, el esquema estándar de tratamiento sistémico se basa en quimioradioterapia con quimioterapia basada en platino y etopósido, al cual, en etapa clínica IV y pacientes con etapa clínica I-III no operables, se ha demostrado beneficio con la adición de inmunoterapia, la cual impacta positivamente en SLP y SG. Se han identificado factores clínicos y patológicos que impactan en la duración del tiempo previo a la progresión en primera línea.

**Objetivo general:** Describir las características clínicas y patológicas en los pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar de células pequeñas y la relación de estas con la supervivencia libre de progresión.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva, comparativa, analítica, retroelectiva, desarrollada en el Centro Médico ABC, Ciudad de México, México, en el periodo entre enero 2014- diciembre 2024 en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas.

**Resultados.** Se recabó una población de 44 pacientes, 36 de ellos con enfermedad extensa, se registraron sus principales características clínicas, patológica y estrategias de tratamiento analizando la relación de estas con la duración de la SLP. La mediana de SLP fue de 8 meses. Los factores con impacto significativo fueron la escala de ECOG ( $p=0.005$ ) y la etapa ganglionar ( $p=0.022$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran la existencia factores asociados con la supervivencia libre de progresión a la primera línea de tratamiento. Los factores asociados son ECOG y actividad tumoral ganglionar.

### 3. MARCO TEORICO

#### **Introducción.**

El cáncer de pulmón es la principal neoplasia más común en términos de incidencia y mortalidad a nivel mundial en población general y en personas del género masculino, en mujeres representa la tercera causa oncológica en incidencia y segunda en mortalidad.

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) es un subtipo clínico e histológico que se distingue dentro de las neoplasias pulmonares, representando aproximadamente 15% de todos los casos de cáncer pulmonar a nivel global. Históricamente, cuando se comenzó a describir esta patología, se pensaba que su origen era linfático debido a las similitudes macroscópicas. Sin embargo, el término “cáncer de pulmón de células pequeñas” se acuñó en la década de 1920 al establecerse su origen epitelial. En la actualidad, se reconoce que el CPCP está compuesto de células neuroendocrinas de alto grado <sup>1</sup>.

Este tipo de cáncer típicamente afecta a pacientes con antecedentes significativos de tabaquismo, incluyendo tanto fumadores actuales como exfumadores. Dentro de las neoplasias pulmonares, el CPCP tiene un pronóstico particularmente desfavorable. Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes se encuentran en estadios avanzados, lo que limita las opciones de tratamiento curativo.

El descubrimiento del papel oncogénico y potencial terapéutico de inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) se ha incorporado la inmunoterapia como una valiosa herramienta en el tratamiento de estos pacientes, modificando el estándar de manejo sistémico en primera línea, que había permanecido prácticamente sin cambios desde principios de la década de los 2000. Actualmente, la mayoría de los casos, la terapia se basa en el uso de agentes citotóxicos sistémicos, en particular quimioterapia basada en sales de platino y etopósido, a los que se puede agregar radioterapia concurrente e inmunoterapia, dependiendo del escenario clínico del paciente <sup>2</sup>.

En la actualidad, no existen biomarcadores efectivos para apoyar el diagnóstico de esta enfermedad en etapas más tempranas o ayuden en la administración de un tratamiento más personalizado a nivel molecular. Además, existe en la actualidad la necesidad de identificar biomarcadores que ayuden a predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento, sobre todo en la primera línea, que como se mencionó previamente es durante esta donde el paciente tiene una respuesta mayor y más duradera previo a la recurrencia que traerá consigo una evolución más acelerada de la enfermedad y por lo tanto desenlaces desfavorables y fatales para los pacientes con este tipo de enfermedad neoplásica <sup>3</sup>.

### **Epidemiología.**

En la actualidad, basados en los datos del Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN), herramienta estadística de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su actualización más reciente del 2022, el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar a nivel mundial en incidencia con 2, 480, 657 casos, representando el 12.4% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer, e igualmente, el primer lugar en mortalidad con 1, 817, 469 defunciones, que corresponden al 18.7% de las muertes relacionadas al cáncer, su prevalencia se reporta en 6.0 casos por cada 100, 000 personas. En cuanto a epidemiología por género, en pacientes hombres, ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad con 1, 572, 045 casos (15.2%) y 1, 233, 241 defunciones. En él las pacientes mujeres la incidencia y mortalidad del cáncer pulmonar ocupa el segundo lugar, sólo después del cáncer de mama, con 908, 630 (9.4%) casos y 584, 228 (13.5%) defunciones <sup>4</sup>.

Históricamente la mortalidad en hombres y mujeres ha variado, el principal factor para este contraste es consumo de tabaco, que generalmente inicia entre 20 a 30 años previo al diagnóstico del CPCP <sup>5</sup>. La presentación del informe del Comité Asesor del Cirujano General en 1964 representó un hito importante sobre cómo el mundo percibe al tabaco como el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón y alentó a los gobiernos de muchos países a desplegar programas para el control del uso del tabaco, lo que

secundariamente disminuyó de manera paulatina pero importante el consumo de tabaco en los hombres. En comparación, la prevalencia del tabaquismo en mujeres ha ido en aumento, principalmente por determinantes sociales <sup>6</sup>. Ejemplo de lo anterior fueron datos arrojados por el SEER en Estados Unidos, sobre la incidencia ajustada por edad y género en pacientes con CPCP, en los hombres aumentó rápidamente de 1975 a 1978 con una tasa anual del 10,5 % y posteriormente disminuyó de manera constante desde 1998, con un decremento anual aproximado del 3,4%. En las mujeres, la incidencia aumentó drásticamente de 1975 a 1982 con una tasa anual del 8,4% y continuó aumentando hasta 1989, para después iniciar su descenso hasta la actualidad, pero a un ritmo más lento que en los hombres <sup>7</sup>.

El programa de Supervivencia, Epidemiología y Resultados Finales, SEER, por sus siglas en inglés, perteneciente Instituto Nacional del Cáncer, recopila información de registros de cáncer en las distintas áreas geográficas de los Estados Unidos. Estos datos estadísticos se actualizan cada año y proporcionan información sobre los casos de cáncer según las características demográficas, el sitio del tumor primario, el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico y la supervivencia. El programa SEER también colabora con otras organizaciones que participan en actividades de vigilancia del cáncer y apoya estudios de investigación sobre la prevención y el control de esta enfermedad. Se estima para 2024, en EUA, una incidencia de 234, 580 casos nuevos y 1250, 070 muertes secundarias a cáncer de pulmón. Al diagnóstico la edad media es de 71 años, la estadificación en dicha población es: localizada 22%, regional 21% y la más frecuente es a la enfermedad avanzada en el 53% de los pacientes. En conjunto la expectativa de supervivencia a 5 años es del 26% <sup>8</sup>.

A nivel global el CPCP representa aproximadamente el 13-15% de todos los casos de cáncer de pulmón. Aproximadamente 250, 000 pacientes son diagnosticados con CPCP cada año en todo el mundo, de los cuales aproximadamente 200 000 fallecerán secundario a esta enfermedad <sup>9</sup>.

Datos epidemiológicos relacionados a la raza, han indicado que el cáncer de pulmón es más frecuente en personas afrodescendiente frente a los de origen europeo (67,1 frente a 60,9 por 100 000 personas), con una tasa de mortalidad igualmente más alta (48,9 frente a 42,4 por 100 000 personas) en 2019. Sin embargo, a diferencia del CPCNP, los individuos de ascendencia africana tienen un menor riesgo de desarrollar CPCP en relación con los de ascendencia europea (5,2 frente a 6,4 por 100 000 en 2019). Además, los pacientes de ascendencia africana con CPCP, a pesar de enfrentarse a carencias en un adecuado acceso a la atención oncológica, tienen una mejor supervivencia a 5 años (7,8 % frente a 5,8 %,)<sup>10</sup>. A nivel mundial, en cuanto a la incidencia específica de CPCP, la ciudad de Esmirna en Turquía ha reportado la incidencia más alta en hombres con 12,4 casos por 100 000 hombres, mientras que Nueva Zelanda, reportó la incidencia más alta en mujeres con 14,5 por 100 000 mujeres<sup>11</sup>.

En México, los datos epidemiológicos sobre el cáncer de pulmón son mucho menos robustos que los previamente presentados y se enfocan casi de manera exclusiva al tipo CPCNP. Según GLOBOCAN el cáncer pulmonar tiene el noveno lugar en incidencia con 8, 257 nuevos casos anuales y el tercero en mortalidad general con 7,808 defunciones, con una prevalencia de 1.8 casos por 1000, 000 habitantes<sup>12</sup>.

Para el subtipo de CPCP, posterior a realizar una búsqueda profunda, no se encontraron estudios mexicanos publicados enfocados en datos epidemiológicos y clínico-patológicos centrados en esta patología. El estudio más extenso en brindar información epidemiológica sobre el CPCP en México es el realizado por el departamento de oncología torácica del INER, en el cual analizó una base de 751 pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar, de los cuales el 6.2% eran cáncer pulmonar microcítico, los cuales al diagnóstico 25% (12 pacientes) fueron enfermedad limitada y 74% enfermedad extensa (35 pacientes)<sup>13</sup>.

### **Características histológicas y moleculares del CPCP.**

El cáncer pulmonar para ser clasificado desde el punto de vista histológico el CPCP se caracteriza por ser de pequeño tamaño (dos veces al de un linfocito), escaso núcleo,

nucleolo discreto o ausente, cromatina nuclear levemente granular, alta tasa mitótica y necrosis frecuente. El cáncer de pulmón de células pequeñas típico tiene que incluir solamente las células antes mencionadas (células pequeñas) en un 90%, en caso de presentar otro tipo de estirpe celular, frecuentemente componente de células grandes, adenocarcinoma o carcinoma epidermoide, se denomina combinado <sup>14</sup>.

Según la clasificación tumoral dada por la OMS, los CPCP tienen un origen de células neuroendocrinas del pulmón. Las neoplasias de origen neuroendocrino pulmonares pueden clasificar en alguna de las siguientes 4 entidades:

- Cáncer Pulmonar de Células Pequeñas.
- Histologías mixtas, consistentes en tumores con componente de células pequeñas con algunas áreas de tumores de células no pequeñas.
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CPCG).
- Tumores carcinoides, típico y atípico.

El CPCP y el CPCG son considerados como tumores de grado alto, mientras que el tumor carcinoide típico y atípico son de grado intermedio o bajo <sup>15</sup>.

Como auxiliares en el diagnóstico histopatológico, existen diversos marcadores expresados por las células de CPCP que indican su origen pulmonar y neuroendocrino. Los principales marcadores por evaluar son <sup>16</sup>:

- Expresión de citoqueratinas y antígenos de membrana epitelial, como CK7, CkAE 1/3 y Cam 5.2.
- Expresión factor-1 de transcripción tiroideo (TTF1), el cual orienta a determinar el origen pulmonar de la célula.
- Marcadores propios de células de origen neuroendocrino como la sinaptofisina, cromogranina, CD56, factor de crecimiento tipo 1 parecido a la insulina (IGF-1), enolasa neuronal específica (NSE) y la molécula de adhesión de células neuronales (NCAM). Alguno de estos factores neuroendocrino estarán presentes sólo en 75% de los CPCP, sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico.

Secundario a la acción crónica de los diversos factores de riesgo relacionados al CPCP, principalmente la exposición prolongada y persistente al tabaco junto con otros agentes carcinogénicos, se provoca una activación alterada de múltiples vías encargadas de la proliferación celular y la función inadecuada de genes supresores tumorales <sup>17</sup>.

Entre los más importantes involucrados en la carcinogénesis del CPCP, se encuentran:

- Mutación de la proteína supresora de tumor p53 y la pérdida de la función del gen de retinoblastoma (RB1), estos se han identificado en 75 a 98% de los casos de CPCP <sup>18, 19</sup>.
- Alteración del gen supresor tumoral FHIT, específicamente la delección en la localización 3p (14-23).
- Alteración en MAD1, la cual tiene relevancia en el ciclo celular como punto de control del conjunto del huso mitótico, esto secundario a ganancia en el número de copias en 7p22.3.
- Amplificación de MYC, presente en aproximadamente 20% de los casos.

A diferencia de las múltiples alteraciones descritas que ocurren en el CPCNP tipo adenocarcinoma, como las alteraciones en el EGFR, ALK, ROS1, KRAS, HER2, entre otras, las cuales tienen terapias blanco específicas con impacto positivo en mejora de desenlaces clínicos de los pacientes y se han convertido en el ejemplo actual de la medicina de precisión en oncología, en el CPCP estas alteraciones se encuentran muy infrecuentemente y sobre todo en casos donde se desarrolle inicialmente un adenocarcinoma con transformación neuroendocrina <sup>1</sup>.

### **Factores de riesgo**

El tabaquismo se ha asociado históricamente como el principal factor de riesgo relacionado a cualquier tipo de cáncer de pulmón. Clásicamente se ha utilizado el índice tabáquico (cálculo de la cantidad de cigarrillos fumados por día por el paciente multiplicados por la cantidad de años fumando dividido entre 20), sin embargo, recomendaciones recientes de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO),

mencionan que uso de un límite de duración del tabaquismo de 20 años en lugar de un límite de 20 paquetes-año aumenta en gran medida la proporción de pacientes con cáncer de pulmón que calificarían para la detección oportuna y elimina la disparidad racial en la elegibilidad para la detección <sup>20</sup>.

El consumo de tabaco crónico e intenso se relaciona mayormente con el CPCNP tipo epidermoide y el cáncer de pulmón microcítico, siendo incluso raro su diagnóstico en pacientes no fumadores <sup>21</sup>. Una corte retrospectiva de Taiwán, analizo en hábito tabáquico como factor de riesgo en 83, 590 pacientes con cáncer de pulmón, de los cuales 6,338 (7.5%) fueron CPCP. Los pacientes con cáncer pulmonar microcítico 79% eran exfumadores o fumadores actuales <sup>22</sup>. Además, se observó que el consumo de tabaco no solo está asociado como factor de riesgo, sino también como factor pronóstico afectando la evolución, las características patológicas, moleculares y la eficacia del tratamiento <sup>23</sup>.

Los casos de CPCP en pacientes no fumadores son posibles, aunque de manera mucho más infrecuentes. Se estima que sólo el 2,5% de los casos de CPCP que se diagnostican nunca fumaron <sup>24</sup>. En esta población toman importancia otros factores de riesgo.

La exposición al radón en interiores es el segundo factor de riesgo más importante a nivel mundial para el cáncer de pulmón y el primero para nunca fumadores. Un metaanálisis del 2019, donde se analizaron 28 estudios, con 13,748 casos de cáncer de pulmón y 23,112 controles. Los resultados indicaron que la exposición más alta al radón residencial se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (OR = 1,48, IC del 95 % = 1,26–1,73). Todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón se asociaron con el radón residencial, la asociación más fuerte con el carcinoma de pulmón de células pequeñas (OR = 2,03, IC del 95 % = 1,52–2,71) <sup>25</sup>.

En cuanto a otros factores, los exposicionales laborales toman relevancia en oficios con alta carga de micropartículas inhalables. Un estudio multicéntrico español, recopiló las

actividades laborales de 423 pacientes con CSCP, siendo los más frecuentes: trabajadores del metal (35,8%), pintores (21,2%) y albañiles (13,9%)<sup>26</sup>.

### **Evolución natural y pronóstico.**

El cáncer de pulmón de células pequeñas es el subtipo más letal del cáncer pulmonar, los pacientes tienen una supervivencia global a 5 años de aproximadamente 6% y es causante de 200,000 a 250,000 muertes globales al año<sup>27</sup>.

El pronóstico general de estos pacientes sin tratamiento es de dos a cuatro meses de vida posterior al diagnóstico. El principal factor que modifica el curso natural de la enfermedad y el pronóstico es la administración de tratamiento oncológico sistémico con un esquema basado en platinos y etopósido, el cual tendrá mayor efectividad en la enfermedad más temprana. El beneficio oncológico reportado del esquema E+P en primera línea en enfermedad limitada es de TRO hasta del 90%, con RC incluso en 70% de los pacientes, con ello logrando SLP de 15 meses y SG a los 5 años del 25%, en contraste, para la enfermedad extensa TRO del 40-70%, RC en 20% de los pacientes y supervivencia global a los 5 años de únicamente 1-2% de los pacientes<sup>28</sup>.

Actualmente de primera línea de manejo se basa en la adición de inmunoterapia al esquema de quimioterapia antes mencionado, en los estudios pivótales para esta combinación, se reporta una SG de 12.3 a 15.3 meses. Estos resultados se corroboran en estudios de la vida real, basados en una cohorte de 100 pacientes con CSCP en etapa avanzada, manejados con atezolizumab, la SG a un año fue del 62.2%, con una media de 13.5 meses y una SLP de 6.0 meses a la primera línea. Los factores de mal pronóstico para los desenlaces oncológicos de SLP fueron ECOG 2-3 y progresión de la enfermedad como mejor respuesta, para la SG, ECOG 2-3 y presencia de metástasis en SNC se asociaron a una menor supervivencia. La radioterapia torácica de consolidación se identificó como factor pronóstico favorable independiente para la SG (0,021)<sup>29</sup>.

Otros factores pronósticos clínicos y patológicos identificados que impactan en la supervivencia, son tumores mayores a 3 cm, tumores pobremente diferenciados (grado 3), enfermedad metastásica hepática y a SNC al momento del diagnóstico<sup>30</sup>.

## Presentación clínica

Un análisis europeo, multicéntrico, del 2020, que incluyó a más de 1,000 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) identificó los principales síntomas y las etapas clínicas en las que se presentaron. Uno de los hallazgos más significativos de este estudio fue que el 59% de los pacientes diagnosticados en EC I y el 42% en EC II no mostraban síntomas al momento del diagnóstico.

La tos se identificó como el síntoma más frecuente, afectando al 40.6% de los pacientes, seguida de la disnea, presente en el 34.3%. Otros síntomas comunes incluyen dolor y pérdida de peso. La disnea fue el síntoma predominante tanto en los casos de enfermedad limitada como en aquellos con enfermedad extensa. Los síntomas asociados con la enfermedad extensa, en comparación con la enfermedad limitada, incluyeron dolor, disnea, pérdida de peso, anorexia y astenia.

El análisis también examinó la distribución de síntomas en función del estado de tabaquismo, encontrando que la presencia de síntomas fue similar entre nunca fumadores, exfumadores y fumadores actuales. No obstante, la hemoptisis se presentó con una frecuencia mayor en fumadores, duplicando su incidencia en comparación con nunca fumadores (12% y 6%) <sup>31</sup>.

El CPCP es una de las principales neoplasias en producir síndromes paraneoplásicos, se estima que pueden presentarse en alrededor del 10-20% de los pacientes <sup>32</sup>. Lo síndromes paraneoplásicos en el cáncer de pulmón se pueden agrupar según el sistema en el cual se presentan.

Sistema Endocrino:

- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH): Secundario a producción excesiva de hormona antidiurética, ocurriendo en el 15% de los casos <sup>33</sup>.
- Secreción ectópica de ACTH: secreción inadecuada de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y se presenta en un 2-5% de los pacientes <sup>34</sup>.

### Sistema Neurológico:

- Síndrome miasténico de Eaton-Lambert: Ocurre en aproximadamente el 3% de los casos, afectado principalmente las conexiones neuromusculares.
- Otros síndromes neurológicos más infrecuentes: Degeneración cerebelosa subaguda, neuropatía sensorial subaguda y encefalitis límbica (asociada a anticuerpos Anti-Hu, Anti-Yo).

### Clasificación

El cáncer de pulmón de células pequeñas cuenta con dos principales clasificaciones clínicas, basadas en la extensión de la enfermedad por medio de pruebas clínicas y de imagen, la clasificación de los veteranos (*Tabla 1*), la cual es la más utilizada en la actualidad y la basada en la AJCC 8va edición (*Tabla 2*). En la actualidad, no existe ninguna clasificación molecular que ayude al clínico a la personalización del tratamiento.

Clasificación de los veteranos para el CPCP <sup>36</sup>	
ENFERMEDAD LIMITADA.	ENFERMEDAD EXTENSA.
Enfermedad confinada a un hemitórax, con extensión local. Nódulos ipsilaterales, supraclaviculares que pueden ser resecaados en su totalidad. Enfermedad localizable en un mismo campo de radioterapia	Enfermedad que sale de los criterios de enfermedad limitada. Inoperable o no clasificable.

**Tabla 1.** Clasificación de los veteranos para el CPCP.

### Clasificación AJCC 8va edición para cáncer de pulmón <sup>37</sup>.

T: Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar.
T1a	Adenocarcinoma mínimamente invasivo .
T1a	Tumor < o igual a 1 cm en su diámetro mayora.
T1b	Tumor > 1cm pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor.
T1c	Tumor > 2cm pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: - Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal. -

	Invade pleura visceral. - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3cm pero < o igual a 4 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor de >4 cm pero < o igual a 5 cm en su diámetro mayor.
T3	Tumor de > 5 cm pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.
<b>N: afectación de ganglios linfáticos regionales</b>	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hilares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/0 subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
<b>M: metástasis a distancia</b>	
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos.
M1b	Metástasis única extratorácica.
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.

**Tabla 2.** TNM. Clasificación AJCC 8va edición para cáncer de pulmón

Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas.

Como se mencionó anteriormente el CPCP se divide en dos principales grupos según su estadificación clínica por la clasificación de los veteranos, igualmente el tratamiento se divide en manejo de enfermedad limitada y manejo de enfermedad extensa.

Enfermedad limitada

1. Tratamiento de pacientes con enfermedad limitada candidatos a cirugía.

El manejo quirúrgico del cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada es generalmente reservado para casos muy específicos, dado el comportamiento agresivo y la tendencia de este tipo de cáncer a diseminarse rápidamente. Este tipo de manejo se reserva generalmente a paciente con EC I con T1-2, N0, M0, que previamente se estadificaron mediante mediastinoscopia o EBUS radial, para garantizar una adecuada etapificación ganglionar y con adecuada capacidad pulmonar funcional. La lobectomía es el abordaje quirúrgico principalmente recomendado <sup>38</sup>.

## 2. Tratamiento de pacientes con enfermedad limitada candidatos a cirugía.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia se recomienda en todos los pacientes operados con CPCP, aun así, se haya logrado una resección completa R0. La estrategia actual adyuvante estándar es la quimioterapia de doblete a con platino y etopósido (4-6 ciclos) y radioterapia concurrente a tórax. La estrategia mencionada cuenta con resultados de supervivencia global media de más de 40 meses y 44% de supervivencia a 5 años <sup>39</sup>.

## 3. Papel de la radioterapia profiláctica a cráneo.

En pacientes con enfermedad limitada y respuesta completa se ha estudiado el ofrecer RT profiláctica a cráneo. Se ha observado en ensayos clínicos una disminución en la tasa de recurrencia a SNC a dos años del 45% a 19%, con aumento en SG a dos años de casi 10% <sup>40</sup>.

## Enfermedad extensa

### 1. Primera línea de manejo.

El tratamiento actual es la combinación de quimioterapia e inmunoterapia, este esquema significó un cambio en el estándar de manejo sistémico. Actualmente existen tres medicamentos de inmunoterapia que se combinan con el doblete de platino y etopósido. Los esquemas y sus resultados oncológicos principales se muestran en la *Tabla 3*.

Estudio	Fase	Inmunoterapia	SLP QT+IO/QT	SG QT+IO/QT
<b>IMpower 133</b> <sup>41</sup>	III	Atezolizumab	5.2/4.3	12.3/10.3
<b>CASPIAN</b> <sup>42</sup>	III	Durvalumab	5.1/5.4	13/10.3
<b>Astru-005</b> <sup>43</sup>	III	Serplilimab	5.7/4.3	15.3/13.3

**Tabla 3.** Estudios fase III, con beneficio significativo de quimio inmunoterapia en primera línea para CPCP.

### 2. Segundas líneas de manejo.

Posterior a la progresión del tratamiento en de primera línea, desafortunadamente son escasas con respuestas en SG cortas que rondan los 7 meses. Se puede optar por una reintroducción de la primera línea en pacientes que son considerados sensibles (progresión posterior a 90 días de finalizar la primera línea), en estos pacientes se han reportado SG de hasta 18 meses <sup>44</sup>.

Para pacientes no sensibles a los cuales la combinación con platino no es opción existen opciones de manejo en monodroga, las principales se exponen en la *tabla 4*.

	Lurbinectidina <sup>45</sup>	Topotecan Von Paerl <sup>46</sup>	Amrrudicina Von Pawel <sup>47</sup>	ChekMate 331 <sup>48</sup>
<b>n</b>	105	213	424	284
<b>ORR %</b>	35.2	16.9	31.1	13.7
<b>SLE</b>	3.9	3.5	4.1	1.4
<b>SG</b>	9.3	7.8	7.5	7.5

**Tabla 4.** Estudios de opciones de tratamiento en segunda línea para CPCP.

### 3. Papel de la radioterapia de consolidación en CPCP.

La radioterapia de consolidación enfermedad extensa tiene el objetivo de mejorar el control local tras el manejo sistémico. Estudios prospectivos han demostrado mejora en la supervivencia global a dos años y la supervivencia libre de progresión a seis meses mejoraron con la RT de consolidación <sup>49</sup>.

## 4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de pulmón actualmente es la neoplasia más incidente y mortal a nivel mundial. Dentro de la clasificación histopatológica del cáncer pulmonar se divide en dos subtipos, el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP), éste último 15% de los casos.

El CPCP se compone de células de origen neuroendocrino y la enfermedad resultante de su propagación se caracteriza por ser de rápida evolución y pobre pronóstico, con supervivencias generales menores a dos años y que incluso en etapas tempranas tiene una mortalidad del 75% a los 5 años.

A pesar de la rápida evolución que han tenido las estrategias terapéuticas en oncología en las últimas dos décadas, con el desarrollo de nuevos tratamientos de quimioterapia y la llegada de la inmunoterapia y los tratamientos blanco, el cáncer de pulmón de células pequeñas ha cambiado poco en opciones de manejo desde 1985 donde se estableció como mejor primera línea el tratamiento con quimioterapia basada en platinos y etopósido, a la cual, posteriormente se añadió la radioterapia y en últimos años la inmunoterapia para brindar una expectativa mayor a los pacientes que sufren de esta enfermedad.

Dadas las características histológicas de las células que neuroendocrinas de alto grado y con alto potencial proliferativo de las que se compone el CPCP, las hacen sensibles al efecto citotóxico de la dupla de quimioterapia estándar, por lo que el curso de la enfermedad posterior al inicio de tratamiento se caracteriza en disminución importante de la actividad tumoral, que se refleja alto porcentaje de respuestas parciales e incluso completas, esta respuesta libre de progresión es de tiempo variable y durante el cual el paciente presenta mejoría clínica importante, sin embargo, posterior a la progresión o recurrencia a la primera línea la evolución natural está marcada por una rápida diseminación de la enfermedad, sobre todo a nivel de SNC, hepático, óseo y pulmonar contralateral lo que conduce al deterioro clínico corta supervivencia.

Se han realizado esfuerzos internacionales por identificar factores histológicos o moleculares que ayude a subclasificar la enfermedad y a su vez poder ofrecer un tratamiento más personalizado y con mejores resultados, sin beneficios significativos.

La justificación de este protocolo proviene de la necesidad actualmente no satisfecha de identificar características clínicas y patológicas que apoyen a la identificación de factores que impacten en la duración del beneficio clínico durante la supervivencia libre de recurrencia a la primera línea de manejo. Además de ser un esfuerzo pionero en nuestro país, el cual no cuenta con antecedentes bibliográficos publicados enfocados a abordar la descripción de las principales características clínicas, demográficas, histológicas y evolutivas en pacientes mexicanos con cáncer de pulmón de células pequeñas.

## 5. OBJETIVOS

### **General:**

Describir los factores clínicos y características patológicas en los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas para analizar e identificar la asociación entre estos y la supervivencia libre de progresión.

### **Específicos:**

- a) Describir los factores clínicos y patológicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas.
- b) Determinar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, con enfermedad extensa en el CM ABC.
- c) Asociar los factores clínicos y patológicos con la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.
- d) Analizar la influencia de las modalidades de tratamiento en la supervivencia del paciente.
- e) Determinar el efecto de agregar inmunoterapia al tratamiento de quimioterapia estándar.

## 6. HIPÓTESIS

Existen factores clínico-patológicos que están asociados con mayor supervivencia libre de progresión a la primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas

- a) **Alterna:** Existen factores clínico-patológicos que están asociados con menor supervivencia libre de progresión a la primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas.
- b) **Nula:** No existen factores clínico-patológicos que estén asociados con mayor supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Estudio de cohorte retrospectiva, descriptiva, analítica, comparativa.

**Lugar donde se desarrollará el protocolo de investigación:** Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

**Periodo que abarca el estudio:** enero 2004 a mayo de 2024

**Universo de trabajo:** Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas en el Centro Médico ABC.

### **Criterios de selección del estudio**

- **Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer de pulmón de células pequeñas.
- Enfermedad localizada o extensa

- **Exclusión:**

- Pacientes que no recibieron tratamiento sistémico
- Rechazo de tratamiento sistémico

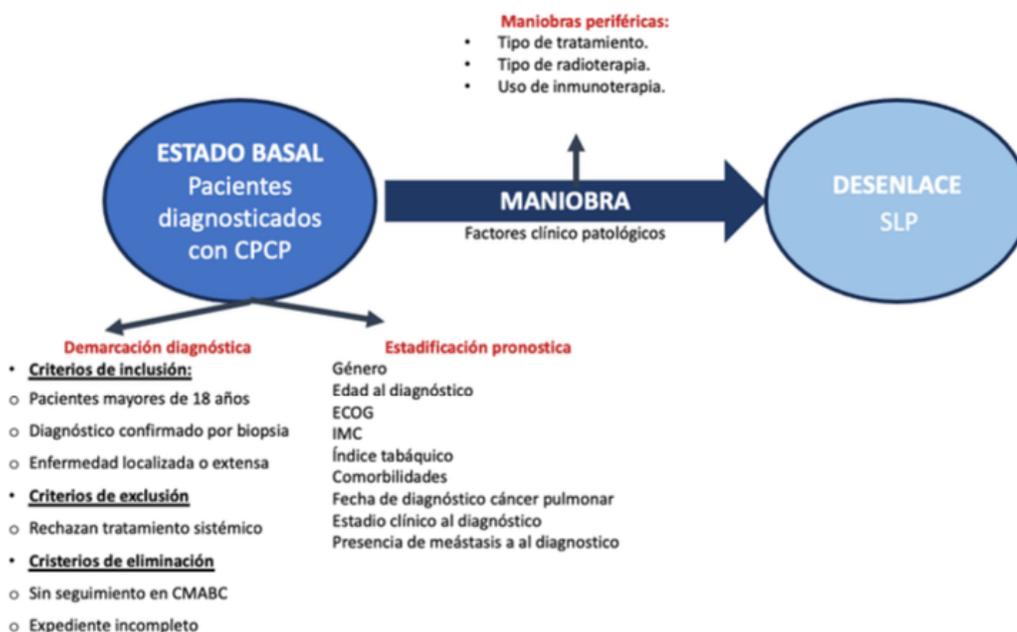
- **Eliminación:**

- Pacientes sin seguimiento en el CMABC
- Expediente incompleto

### **Descripción general del estudio y recolección de datos**

1. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas en etapa localizada o extensa diagnosticados en el periodo de enero 2004 a mayo del 2024
2. Se capturarán los datos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se omitirán los nombres, se recolectarán todas las variables definidas en el protocolo de investigación.
3. Los datos se recolectaron de las siguientes fuentes:
  - a) Registros de base de datos de laboratorio clínico.
  - b) Registros de patología.
  - c) Registros de pacientes de base de estudios de imagen.
  - d) Base de datos obtenida por diagnóstico y esquema de tratamiento en OncoFarmis.
  - e) Expediente médico electrónico TIMSA.
  - f) Expediente físico.
4. El resguardo de la información consistirá en una base de datos encriptada con contraseña, la cual se resguardará en físico en una sola computadora y no contiene datos de identificación personal de los pacientes.

### Procedimientos y modelo arquitectónico de la investigación.



## 7.1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha de reclutamiento	Categorización de los años del paciente	Independiente Cuantitativa Discreta	0- $\alpha$ años.
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Condición de hombre o mujer	Independiente Cualitativa Nominal	1 Mujer 2 Hombre
Sitio primario	tejido o órgano específico que primero desarrolla una neoplasia.	Lugar donde se identifican inicialmente lesiones tumorales por un procedimiento diagnóstico.	Independiente Cualitativa Nominal	1: Pulmón derecho 2: Pulmón izquierdo 8: Desconocido
ECOG	Escala que mide el nivel de funcionalidad y actividad diaria de los pacientes con cáncer	Escala ECOG	Independiente Cuantitativa Discreta	ECOG 0 ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 ECOG 4 ECOG 5
Antecedentes heredo-familiares	Conjunto de condiciones médicas oncológicas, que han sido diagnosticadas en familiares de 1ra línea.	Si el paciente tiene o no antecedentes heredofamiliares oncológicos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Antecedentes personales patológicos	Historia médica previa de un individuo en relación con condiciones de salud.	Recopilación de antecedentes crónico degenerativos del expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Antecedente de tabaquismo	Consumo de productos que contienen nicotina, como los cigarrillos, puros y tabaco de pipa.	Cualquier antecedente de uso de productos inhalados con tabaco, en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Índice tabáquico	Medida que permite evaluar el nivel de consumo de tabaco en una persona.	Número de paquetes/ año consumidos, obtenidos con la fórmula (número de cigarrillos fumados al día) $\times$ (número de años de consumo) /20	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número de paquetes /año
Número de años de consumo tabáquico	Tiempo total durante el cual una persona ha estado expuesta al consumo de tabaco.	Resta del año actual al año de inicio del consumo de tabaco.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número de años de consumo al momento de diagnóstico sin decimales
Antecedente de enfermedad pulmonar	historia previa de enfermedades propias de los pulmones de un individuo.	Antecedente padecimientos neumológicos frecuentes, en el expediente médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	1 EPOC 2 Asma 3 Fibrosis pulmonar 4 Ninguna
Etapa clínica	Extensión anatómica del tumor	Escala TNM	Independiente Cualitativa Ordinal	1 Etapa clínica I 2 Etapa clínica II 3 Etapa clínica III 4 Etapa clínica IV 5 Desconocido
Etapa clínica con base en la clasificación de los veteranos	Escala para definir enfermedad tumoral y ganglionar confinada a un hemitórax y se puede abarcar en un campo de radioterapia	Escala de los veteranos para CPCP	Independiente Cualitativa Ordinal	1 Enfermedad limitada 2 Enfermedad extensa
Tamaño tumoral al diagnóstico	Extensión anatómica de la medida del tumor primario.	Tamaño tumoral al diagnóstico según la clasificación de AJCC TNM 8va edición del cáncer de pulmón	Independiente Cualitativa Ordinal	1: T1a, <1 cm 2: T1b, 1-2 cm 3: T1c, 2-3 cm 4: T2a, 3-4 cm 5: T2b, 4-5 cm

				6: T3, 5-7 cm, Invasión: pleura, pared tórax, pericardio, nervio frénico, tumores separados en el mismo lóbulo. 7: T4, >7 cm, Invasión: diafragma, órganos mediastinales, tumores separados en diferentes lóbulos ipsilaterales. 8: TX
Afectación ganglionar al diagnóstico	Extensión anatómica de la invasión a ganglios del tumor primario.	Afectación ganglionar al diagnóstico según la clasificación de AJCC TNM 8va edición del cáncer de pulmón	Independiente Cualitativa Ordinal	1: NX: No valorable 2: N0: Sin afectación ganglionar 3: N1: Ipsilaterales: hiliares, peribronquiales, intrapulmonales, incluye extensión directa 4: N2: Ipsilaterales: mediastínicos y subcarinales 5: N3: Contralaterales: mediastinales, hiliares. Ipsi o contra: escalenos o supraclavicular
Afectación metastásica al diagnóstico	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral fuera del hemitórax del sitio primario.	Afectación metastásica al diagnóstico según la clasificación de AJCC TNM 8va edición del cáncer de pulmón	Independiente Cualitativa Ordinal	1: MX: No valorable 2: M0: Sin afectación metastásica. 3: M1a: Nódulos separados contralaterales, derrame pleural o pericárdico. 4: M1b: afectación extratorácica en 1 sólo sitio. 5: M1c: Presencia de múltiples metástasis.
Diagnóstico de enfermedad metastásica.	Momento en el cual anatómica de la se diagnosticó enfermedad tumoral fuera del hemitórax del sitio primario.	Tiempo en el cual se diagnosticó etapa clínica metastásica bajo los criterios de AJCC TNM 8va edición del cáncer de pulmón	Independiente Cualitativa Ordinal	1: De novo, al momento del diagnóstico del CPCP 2: Recurrencia de la enfermedad en sitio metastásico. 3: No especificado.
SLP 1	Período durante el cual un paciente con cáncer no presenta un aumento en la magnitud de la enfermedad.	Medido en meses transcurridos hasta la progresión de la enfermedad por criterios de RECIST 1.0	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará el número de meses transcurridos con 1 decimal-
Sitios metastásicos	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral fuera del hemitórax del sitio primario.	Órganos afectados por enfermedad metastásica, evaluados por método de imagen.	Independiente Cuantitativa Discreta	1 Un órgano afectado 2 Dos órganos afectados 3 Tres órganos afectados 4 Cuatro órganos afectados 5 Cinco órganos o más
AT pulmonar contralateral	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral en pulmón contralateral al de sitio primario.	Pulmón contralateral afectado evaluados por método de imagen.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT ósea	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral en hueso	Tejido afectado evaluado por método de imagen.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

AT hepática	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral en hígado	Tejido afectado evaluado por método de imagen.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT adrenal	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral en glándula suprarrenal.	Tejido afectado evaluado por método de imagen.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT ganglionar	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral en ganglios regionales.	Tejido afectado evaluado por método de imagen.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT SNC	Extensión anatómica de la enfermedad tumoral en cerebro.	Tejido afectado evaluado por método de imagen.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Síntomas secundarios a actividad en SNC	Síntomas secundarios a actividad metastásica en sistema nervioso central.	Antecedente síntomas neurológicos secundarios a metástasis en SNC, en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de diagnóstico	momento en el paciente fue diagnosticado con CPCP	Día, mes y año en que se realizó el diagnóstico confirmado por biopsia.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Defunción	Cese irreversible de todas las funciones biológicas que sustentan la vida en un organismo.	Confirmación clínica de defunción consultada en el expediente clínico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de defunción	Fecha específica en que un individuo fallece	Día, mes y año en que se falleció o última consulta de seguimiento	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Número de líneas de tratamiento	Secuencia de esquemas de tratamiento utilizadas durante la evolución de la enfermedad	Numero de diferentes esquemas de manejo oncológico registradas en el expediente clínico.	Independiente Cuantitativa Discreta	1: 1 línea 2: 2 líneas 3: 3 líneas 4: 4 líneas 5: ≥5 líneas
Manejo quirúrgico	Manejo de tipo quirúrgico con intención curativa al que se somete al paciente.	Antecedente de resección quirúrgica tumoral, en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Tipo de intervención quirúrgica	Tipo de intervención quirúrgica con intención curativa a la que se somete al paciente.	Tipo de resección quirúrgica tumoral, en el expediente médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	1: Tumorectomía 2: Lobectomía 3: Segmentectomía 4: Neumonectomía 5: NA
Tratamiento de primera línea	Esquema de tratamiento oncológico sistémico administrado	Primer esquema de tratamiento administrado registrado en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Nominal	1: Platino + Etopósido + Atezolizumab. 2: Platino + Etopósido + Durvalumab. 3: Platino + Etopósido. 4: Platino monodroga. 5: Otra.
Tipo de platino administrado en primera línea	Tipo de compuestos que contienen sal platinada utilizada como agentes quimioterapéuticos	Primer tipo de platino en el esquema de tratamiento sistémico administrado en primera línea	Independiente Cualitativa Nominal	1: Cisplatino 2: Carboplatino
Fecha de inicio de tratamiento de primera línea	Fecha específica en que inicia el primer esquema de manejo oncológico sistémico en un individuo.	Día, mes y año en que se inició la primera línea de tratamiento, obtenida de registro médico.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Número de ciclos de quimioterapia administrados en 1L	Total, de ciclos de quimioterapia administrados durante la primera línea de tratamiento	Numero de ciclos obtenida de registro médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número de total de ciclos de quimioterapia, sin decimales
Número de ciclos de	Total, de ciclos de inmunoterapia administrados	Numero de ciclos obtenida de registro médico.	Independiente Cuantitativa	Se registrará en número de total de ciclos de

inmunoterapia administrados en 1L	durante la primera línea de tratamiento		Discreta	inmunoterapia, sin decimales
Muerte en 1L	Cese irreversible de todas las funciones biológicas que sustentan la vida en un organismo. Durante el periodo de manejo sistémico de primera línea.	Confirmación clínica de defunción consultada en el expediente clínico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fin de primera línea	Fecha específica se administró el último ciclo del primer esquema de manejo oncológico.	Día, mes y año en que se aplicó el último ciclo del primer esquema de manejo oncológico.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Progresión de la enfermedad 1L	Presencia de nuevas lesiones tumorales o aumento de >20% del volumen de la enfermedad basal.	Si se presentó progresión de la enfermedad posterior al inicio de la primera línea de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad 1L	Efectos adversos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Efectos adversos de cualquier grado según la CTCAE, registrados en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad hematológica 1L	Efectos adversos hematológicos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos hematológicos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad gastrointestinal 1L	Efectos adversos gastrointestinales resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos gastrointestinales de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 1L	Efectos adversos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos grado 3 o 4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 hematológicos 1L	Efectos adversos hematológicos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos hematológicos G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 gastrointestinal es 1L	Efectos adversos gastrointestinales resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos gastrointestinales G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ajuste de dosis 1L	Disminución de la dosis total calculada por el estándar para cada fármaco	Si se requirió realizar ajuste de dosis por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Interrupción de tratamiento 1L	Descontinuación en el tiempo de la administración estándar para cada fármaco oncológico	Si se requirió interrumpir el tratamiento por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Mejor respuesta al tratamiento 1L	Efectividad medible de la terapia oncológica por criterios de imagen para la reducción de la enfermedad tumoral.	Mejor respuesta documentada por imagen por criterios de RECIST 1.1 al tratamiento de primera línea	Independiente Cualitativa Nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable 4 Progresión de la enfermedad 5 Periodo libre de enfermedad
Tratamiento de segunda línea	Esquema de tratamiento oncológico sistémico administrado, posterior a una primera estrategia de tratamiento.	Segundo esquema de tratamiento sistémico administrado, consultado del registro médico.	Independiente Cualitativa Nominal	1: Reintroducción P+E 2: Platino monodroga 3: Taxano + antiangiogénico 4: Irinotecan + platino 5: Taxano monodroga

				6: Inmunoterapia 7: Etoposido monodroga 8: VAC 9: Topotecan 10: Platino+Taxano
Tipo de platino administrado en segunda línea	Tipo de compuestos que contienen sal platinada utilizada como agentes quimioterapéuticos	Tipo de platino en el esquema de tratamiento sistémico administrado en segunda línea	Independiente Cualitativa Nominal	1: Cisplatino 2: Carboplatino
Fecha de inicio de tratamiento de segunda línea	Fecha específica en que inicia un segundo esquema de manejo oncológico sistémico en un individuo.	Día, mes y año en que se inició la primera línea de tratamiento, obtenida de registro médico.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Muerte en 2L	Cese irreversible de todas las funciones biológicas que sustentan la vida en un organismo. Durante el periodo de manejo sistémico de segunda línea.	Confirmación clínica de defunción consultada en el expediente clínico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fin de segunda línea	Fecha específica se administró el último ciclo del segundo esquema de manejo oncológico.	Día, mes y año en que se aplicó el último ciclo del segundo esquema de manejo oncológico.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Progresión de la enfermedad 2L	Presencia de nuevas lesiones tumorales o aumento de >20% del volumen de la enfermedad basal.	Si se presentó progresión de la enfermedad posterior al inicio de la segunda línea de tratamiento.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad 2L	Efectos adversos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Efectos adversos de cualquier grado según la CTCAE, registrados en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad hematológica 2L	Efectos adversos hematológicos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos hematológicos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad gastrointestinal 2L	Efectos adversos gastrointestinales resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos gastrointestinales de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 2L	Efectos adversos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos grado 3 o 4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 hematológicos 2L	Efectos adversos hematológicos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos hematológicos G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 gastrointestinales 2L	Efectos adversos gastrointestinales resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos gastrointestinales G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ajuste de dosis 2L	Disminución de la dosis total calculada por el estándar para cada fármaco	Si se requirió realizar ajuste de dosis por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Interrupción de tratamiento 2L	Descontinuación en el tiempo de la administración estándar para cada fármaco oncológico	Si se requirió interrumpir el tratamiento por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Mejor respuesta al tratamiento 2L	Efectividad medible de la terapia oncológica por criterios de imagen para la	Mejor respuesta documentada por imagen por criterios de RECIST	Independiente Cualitativa Nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable

	reducción de la enfermedad tumoral.	1.1 al tratamiento de segunda línea		4 Progresión de la enfermedad 5 Periodo libre de enfermedad
Tratamiento de tercera línea	Esquema de tratamiento oncológico sistémico administrado, posterior a una segunda estrategia de tratamiento.	Tercer esquema de tratamiento sistémico administrado, consultado del registro médico.	Independiente Cualitativa Nominal	1: Reintroducción Platino+Etopósido 2: Platino monodroga 3: Taxano + antiangiogénico 4: Irinotecan + Platino 5: Taxano monodroga 6: Inmunoterapia
Tipo de platino administrado en tercera línea	Tipo de compuestos que contienen sal platinada utilizada como agentes quimioterapéuticos	Tipo de platino en el esquema de tratamiento sistémico administrado en tercera línea	Independiente Cualitativa Nominal	1: Cisplatino 2: Carboplatino
Fecha de inicio de tratamiento de tercera línea	Fecha específica en que inicia un tercer esquema de manejo oncológico sistémico en un individuo.	Día, mes y año en que se inició la segunda línea de tratamiento, obtenida de registro médico.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Muerte en 3L	Cese irreversible de todas las funciones biológicas que sustentan la vida en un organismo. Durante el periodo de manejo sistémico de tercera línea.	Confirmación clínica de defunción consultada en el expediente clínico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fin de tercera línea	Fecha específica se administró el último ciclo del tercer esquema de manejo oncológico.	Día, mes y año en que se aplicó el último ciclo del tercer esquema de manejo oncológico.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Progresión de la enfermedad 3L	Presencia de nuevas lesiones tumorales o aumento de >20% del volumen de la enfermedad basal.	Si se presentó progresión de la enfermedad posterior al inicio de la segunda línea de tratamiento.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad 3L	Efectos adversos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Efectos adversos de cualquier grado según la CTCAE, registrados en el expediente médico.	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad hematológica 3L	Efectos adversos hematológicos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos hematológicos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad gastrointestinal 3L	Efectos adversos gastrointestinales resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos gastrointestinales de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 3L	Efectos adversos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos grado 3 o 4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 hematológicos 3L	Efectos adversos hematológicos resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos hematológicos G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 gastrointestinales 3L	Efectos adversos gastrointestinales resultantes del uso del tratamiento oncológico.	Presencia o no de efectos adversos gastrointestinales G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ajuste de dosis 3L	Disminución de la dosis total calculada por el estándar para cada fármaco	Si se requirió realizar ajuste de dosis por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

Interrupción de tratamiento 3L	Descontinuación en el tiempo de la administración estándar para cada fármaco oncológico	Si se requirió interrumpir el tratamiento por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Mejor respuesta al tratamiento 3L	Efectividad medible de la terapia oncológica por criterios de imagen para la reducción de la enfermedad tumoral.	Mejor respuesta documentada por imagen por criterios de RECIST 1.1 al tratamiento de segunda línea.	Independiente Cualitativa Nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable 4 Progresión de la enfermedad 5 Periodo libre de enfermedad
Fecha de toma de biopsia	Momento en que se realiza un procedimiento médico para extraer muestra de tejido del cuerpo con el fin diagnóstico	Día, mes y año en que se tomó la biopsia diagnóstica, tomado del expediente médico	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Tipo de biopsia	Tipo de procedimiento médico para extraer muestra de tejido del cuerpo con el fin diagnóstico	Método de toma obtención de la biopsia, tomado del expediente médico	Independiente Cualitativa Nominal	1: Por broncoscopía 2: Guiada por imagen 3: Biopsia quirúrgica 4: No especificado
Sitio de toma de la biopsia.	Región anatómica de donde se extrajo una muestra de tejido del cuerpo con el fin diagnóstico	Sitio anatómico u órgano de donde se obtuvo el tejido para la biopsia diagnóstica.	Independiente Cualitativa Nominal	1: Tumor primario 2: Ganglio afectado 3: Metástasis a otro órgano
Tipo histológico	Características histológicas e inmunohistoquímicas propias de un tejido que orientan su origen y diferenciación.	Componente histológico puro de CPCP o con otro componente histológico	Independiente Cualitativa Nominal	1: CPCP puro 2: Mixto
Grado de diferenciación	Medida de la diferenciación celular, basada en las características morfológicas y número de mitosis.	Grado de diferenciación histológica, basado en la escala de la OMS	Independiente Cualitativa Discreta	1: Grado 1 2: Grado 2 3: Grado 3
Ki 67%	Marcador proliferativo celular de las células tumorales.	Porcentaje de expresión registrado en informe de patología.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará el número expresado en porcentaje reportado en biopsia
ILV	Identificación patológica de la invasión de células tumorales en los espacios linfáticos y/o sanguíneos.	Presencia o no de ILV obtenida del reporte de patología de la biopsia diagnóstica	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Presente 2: Ausente
IPN	Identificación patológica de la invasión de células tumorales en tejido nerviosos de los tejidos que la rodean	Presencia o no de IPN obtenida del reporte de patología de la biopsia diagnóstica	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Presente 2: Ausente
Inicio de RT	Momento en el que se administra terapia con radiación ionizante para manejo oncológico.	Día, mes y año en que se inició manejo con radioterapia.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Fin de RT	Momento en el que se administra última sesión de terapia con radiación ionizante para manejo oncológico.	Día, mes y año en que se finalizó manejo con radioterapia.	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Tipo de RT	Modalidad y técnica empleadas para administrar radiación ionizante	Tipo de modalidad de RT registrada en expediente médico	Cualitativa Discreta	1: IMRT 2: SBRT 3: Radiocirugía
Objetivo de la RT	Intención con fines terapéuticos o paliativos para manejo sintomático en	Fin terapéutico por el cual se inició la RT, registrado en expediente médico.	Cualitativa Discreta	1: Terapéutica 2: Paliativa

	que se emplea radiación ionizante.			
Sitio de administración de la RT	Región anatómica en la cual se administra la dosis principal de radiación ionizante	Sitio anatómico de administración de RT registrado en expediente médico.	Cualitativa Discreta	1: Tumor primario 2: Metástasis 3: Ambos
Dosis RT/Sesión	Cantidad de radiación ionizante que se entrega a un tejido u órgano medido en Grays (Gy), en cada sesión.	Cantidad en Greys administrados en casa sesión de radioterapia	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número Gy con un decimal.
Fracciones	Cantidad dosis en las administra el total de radiación ionizante.	Cantidad de fracciones registradas en expediente médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número fracciones, sin decimales.
Dosis total de RT	Cantidad total de radiación ionizante que se entrega a un tejido u órgano.	Cantidad de Gy registradas en expediente médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número Gy con un decimal.
RT a cráneo	Terapia con radiación ionizante que se administra a lesiones en encéfalo.	Indicación médica en caso de haber recibido RT a cráneo	Cualitativa Discreta	1: Profiláctica 2: Terapéutica 3: No recibió RT a cráneo
Dosis total de RT a cráneo	Cantidad de radiación ionizante que se entrega a un tejido u órgano medido en Grays (Gy)	Cantidad total de Gy obtenidos de expediente médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número Gy con un decimal.
Fracciones de RT a cráneo	Cantidad dosis en las administra el total de radiación ionizante.	Cantidad de fracciones en las que fue administrada la dosis total de radioterapia, obtenidos de expediente médico.	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número fracciones, sin decimales.

## 7.2 ANÁLISIS DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICO

**Cálculo de tamaño de muestra:** Por conveniencia

### 7.3 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel y se analizaron con el programa estadístico IBM SPSS Statistics (Versión 23).

Los resultados descriptivos se presentaron con media y desviación estándar cuando las variables fueron continuas y con distribución semejante a la curva normal (determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov), con mediana y rango intercuartil (P25, P75), cuando presentaron una distribución no normal. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes.

Para la comparación entre los tipos de tratamiento (quimioterapia y quimioterapia + inmunoterapia) se utilizaron las pruebas estadísticas t Student para muestras

independientes en el caso de la variable continua con distribución normal y  $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables categóricas, dependiendo el tamaño de muestra esperado para cada grupo.

Se realizó un análisis de supervivencia mediante el uso de curvas Kaplan Meier de la información recabada por intervalo de tiempo a partir del registro de la primera línea de tratamiento, donde el evento principal fue la progresión de la enfermedad, considerados como datos censurados las pérdidas de seguimiento antes del término del estudio y aquellos quienes no progresaron durante el tiempo de seguimiento.

La supervivencia se reporta en términos de mediana y porcentaje de supervivencia.

Se utilizó la prueba de Riesgos Proporcionales de Cox para identificar la asociación de los factores clínicos y patológicos con la supervivencia libre de progresión.

Se consideró una significancia estadística  $< 0.05$ .

Se realizó un análisis multivariado para determinar el impacto clínico de las variables relacionadas al desenlace principal de supervivencia libre de progresión.

#### 7.4. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo será evaluado por el comité de investigación y el comité de ética en investigación del centro médico ABC.

De acuerdo con el artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la Investigación, durante el trabajo no se utilizará el consentimiento informado, dado que estudio confiere un riesgo menor al mínimo y aprobado por el comité de bioética hospitalario.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 17, es un estudio con riesgo menor al mínimo para la salud en los pacientes participantes.

Tanto el protocolo como la base de datos y el consentimiento informado son elaborados de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, el Reglamento de la Ley General de Salud

en materia de investigación para la salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

Los participantes no recibirán ninguna remuneración económica o autoría en potenciales publicaciones del estudio.

Se utilizarán las pautas de confidencialidad del expediente clínico establecidas en la NOM-004-SSA3-2012.

Para asegurar la confidencialidad, privacidad y seguridad de la información personal de los participantes en la investigación no se utilizará el nombre de los pacientes en ningún punto de la investigación, serán recolectados únicamente los datos necesarios para la investigación, los datos electrónicos serán almacenados únicamente en ordenadores de los investigadores y por ninguna circunstancia se realizarán respaldos en ordenadores diferentes.

Los datos obtenidos durante las investigaciones solo serán accesibles para el investigador principal y se utilizarán bases de datos con los datos personales anonimizados por los investigadores:

Dr. Carlos Arturo Camberos Mercado, investigador principal.

Dra. Raquel Gerson Cwilich, investigador asociado.

Dr. José Fabian Martínez Herrera, investigador asociado.

Los datos recolectados quedarán bajo resguardo de los investigadores.

## 7.5 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### **Infraestructura**

Si se utilizara equipo de cómputo personal del investigador principal, donde se analizarán los datos obtenidos en el programa estadístico Spss.

### **Recursos humanos**

Dr. Carlos Arturo Camberos Mercado, investigador principal.

Dra. Raquel Gerson Cwilich, investigador asociado.

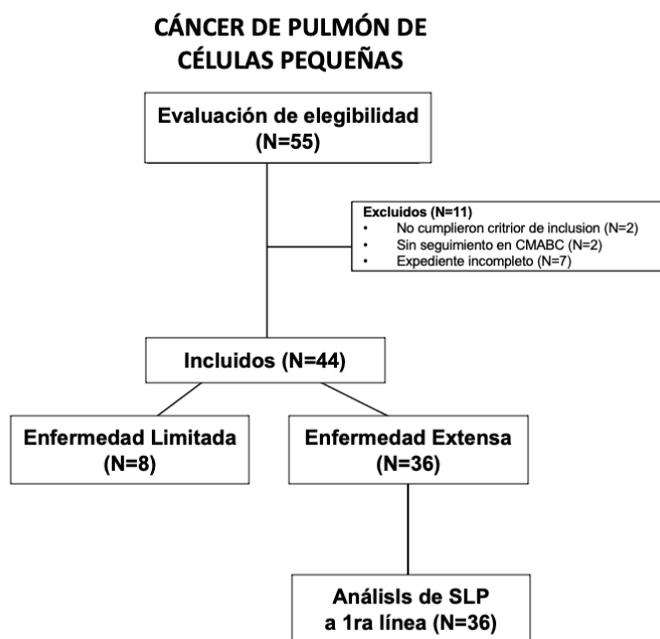
Dr. José Fabian Martínez Herrera, investigador asociado.

## Recursos financieros

No se cuenta con ningún tipo de financiamiento. El investigador principal absorberá los gastos que se generen por el presente protocolo de investigación.

## 8. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero del 2014 a enero del 2024 se identificaron 54 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas, de los cuales se excluyeron 10 pacientes (2 pacientes no cumplieron criterios de inclusión, 2 pacientes no completaron seguimiento dentro del centro médico ABC y 7 pacientes no contaron expediente completo). De los 44 pacientes resultantes 8 fueron diagnosticados con enfermedad localizada y 36 pacientes con enfermedad extensa, todos ellos iniciaron manejo sistémico de primera línea, (7 pacientes aún se encuentran con tratamiento de vigente sin presentar progresión), a dicha población de pacientes enfermedad extensa se realizó un análisis de variables clínicas y patológicas relacionándolas con la supervivencia libre de progresión al tratamiento de primera línea. *Figura 1.*



**Figura 1.** Diagrama de CONSORT: Disposición de los pacientes

**SLP:** Supervivencia Libre de Progresión

## 8.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.

La media de edad de los pacientes al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas fue de 67.6 (DE +/- 7.6 años). Con relación al género la mayor proporción fueron hombres (61.4%).

Variable	Resultado N=44
<b>Sexo, n(%)</b>	
Hombre	27 (61.4)
Mujer	17 (38.6)
Edad (años)	67.64 ± 7.6
<b>ECOG, n(%)</b>	
I	19 (43.2)
II	18 (40.9)
III	7 (15.9)
AHF de cáncer n(%)	25 (56.8)
APP, n(%)	33 (75)
Tabaquismo, n(%)	41 (93.2)
Años tabaquismo	40 (25, 45)*
IT (paquetes-años)	40 (12.5, 53.75)*
<b>Enfermedad pulmonar, n(%)</b>	
EPOC	14 (31.8)
Fibrosis pulmonar	3 (6.8)
<b>Veteranos, n(%)</b>	
Limitada	8 (18.2)
Extensa	36 (81.8)
<b>Etapa clínica, n(%)</b>	
I	5 (11.4)
II	2 (4.5)

<b>III</b>	<b>4 (9.1)</b>
<b>IV</b>	<b>33 (75.0)</b>
<b>Tamaño, n(%)</b>	
<b>T1b</b>	<b>3 (6.8)</b>
<b>T1c</b>	<b>7 (15.9)</b>
<b>T2a</b>	<b>3 (6.8)</b>
<b>T2b</b>	<b>5 (11.4)</b>
<b>T3</b>	<b>5 (11.4)</b>
<b>T4</b>	<b>18 (40.9)</b>
<b>Tx</b>	<b>3 (6.8)</b>
<b>Nódulo, n(%)</b>	
<b>N0</b>	<b>8 (18.2)</b>
<b>N1</b>	<b>2 (4.5)</b>
<b>N2</b>	<b>17 (38.6)</b>
<b>N3</b>	<b>16 (36.4)</b>
<b>Nx</b>	<b>1(2.3)</b>
<b>Metástasis, n(%)</b>	
<b>M0</b>	<b>11 (25.0)</b>
<b>M1a</b>	<b>6 (13.6)</b>
<b>M1b</b>	<b>8 (18.2)</b>
<b>M1c</b>	<b>17 (38.6)</b>
<b>Mx</b>	<b>2 (4.5)</b>
<b>Sitio primario (%)</b>	
<b>Pulmón derecho</b>	<b>23 (52.3)</b>
<b>Pulmón izquierdo</b>	<b>20 (45.5)</b>
<b>Desconocido</b>	<b>1 (2.3)</b>
<b>Sitio de actividad tumoral metastásica (%)</b>	
<b>Actividad tumoral en ganglio, n(%)</b>	<b>23 (52.3)</b>

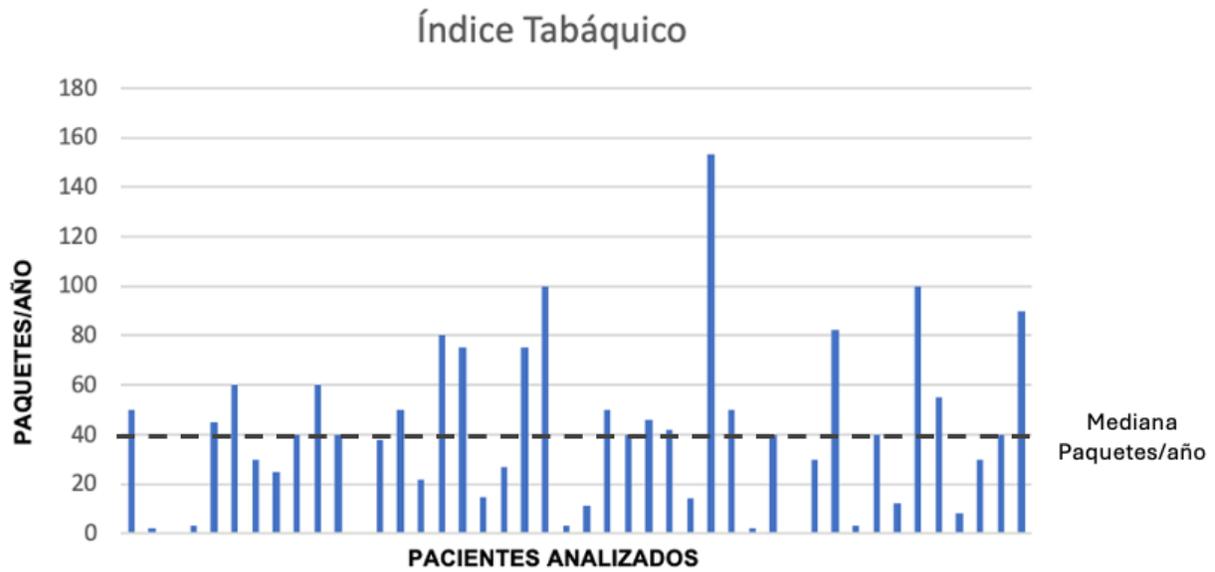
Actividad tumoral en SNC, n(%)	14 (31.8)
Actividad tumoral ósea, n(%)	13 (29.5)
Actividad tumoral hepática, n(%)	10 (22.7)
Actividad tumoral adrenal n(%)	9 (20.5)
Actividad tumoral en pulmón contralateral, n(%)	7 (15.9)
*los datos se presentan con mediana (P25, P75)	

**Tabla 5.** Características demográficos y clínicas de la población.

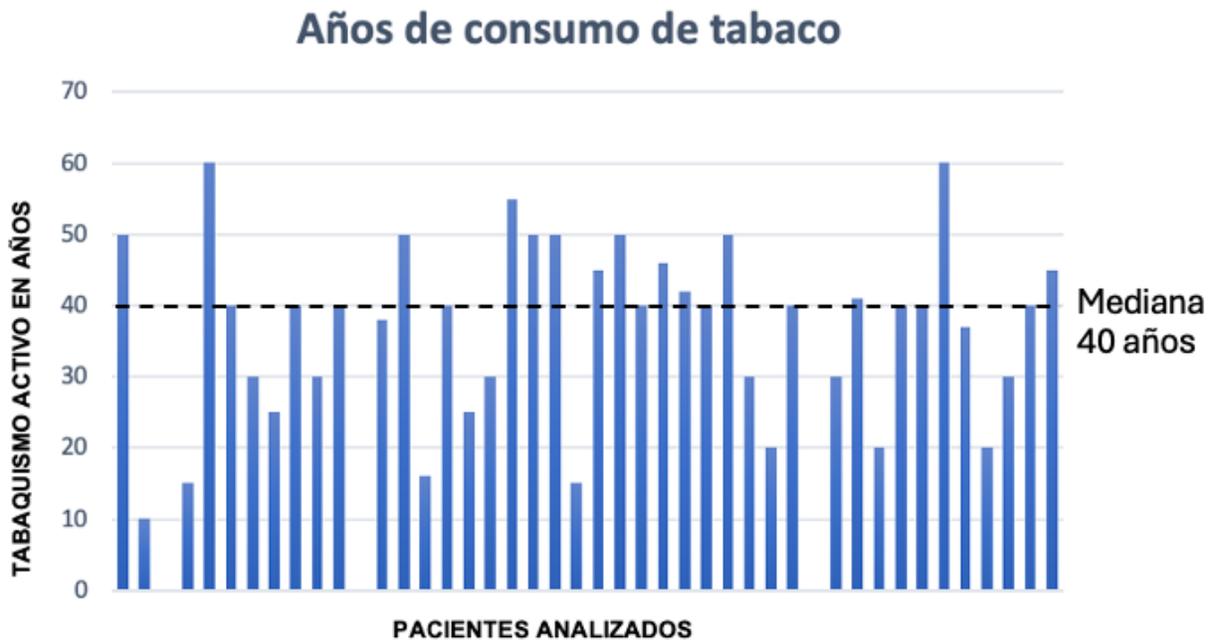
**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group. **AHF:** Antecedentes Heredo-Familiares. **APP:** Antecedentes Personales Patológicos. **IT:** Índice Tabáquico. **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

De la información clínica obtenida del expediente médico, se recabó la mayor parte de la valoración de primera vez del servicio de oncología médica. El 56.8% de los pacientes tuvieron antecedentes oncológicos en familiares en primera línea. Tres cuartas partes de la población analizada (75%), tenían antecedentes de al menos alguna enfermedad crónico-degenerativa. Dirigidamente, por ser el sitio primario tumoral el pulmón y su relación ya conocida con el tabaquismo se recabó la información de comorbilidades neumológicas, estando presentes en el 38.6% de los pacientes, la más frecuente fue la EPOC (31.8%). *Tabla 5.*

Se recabaron los antecedentes de tabaquismo, como principal factor de riesgo para el CPCP. El 93.2% de los pacientes tenían consumo previo o actual de tabaco positivo, la mediana de duración del consumo fue de 40 años, con un índice tabáquico promedio de 40 paquetes/año (RIC 12.5 - 53.75). *Figura 1,2.*



**Figura 1.** Media de IT en pacientes analizados con CPCP



**Figura 2.** Mediana de años de consumo de tabaco en pacientes analizados con CPCP

En conjunto al interrogatorio y la exploración física del paciente, mediante la escala de funcionalidad del grupo ECOG, previo al inicio del manejo, la mayoría de los pacientes 43.2% fueron ECOG 1 (pacientes con síntomas de la enfermedad que restringen actividad física pero se mantienen ambulatorios), ECOG 2 el 40.9% (paciente

ambulatorio, capaz de cuidarse a sí mismo, tiene que quedarse en cama menos del 50% de las horas de vigilia) y ECOG 3 un 15.9% (limitación en el autocuidado y tiene que quedarse en cama más del 50% de las horas de vigilia). No se encontraron pacientes totalmente asintomáticos (ECOG 0) o pacientes totalmente dependientes de cuidado o confinados a una silla o cama (ECOG 4).

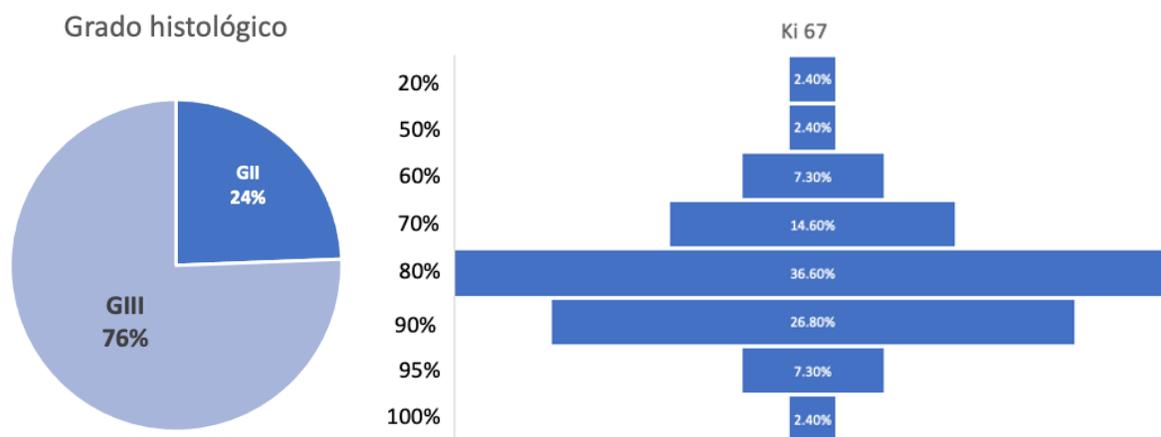
## 8.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS Y OBTENCIÓN DE BIOPSIA.

Variable	Resultado N=44
<b>Método de toma de biopsia, n(%)</b>	
Broncoscopia	18 (40.9)
Guiada por Imagen	12 (27.3)
Quirúrgica	10 (22.7)
<b>Sitio de toma de biopsia, n(%)</b>	
Tumor Primario	34 (82.9)
Ganglio	5 (12.2)
Metástasis	2 (4.9)
<b>Ki67, n(%)</b>	
20	1 (2.4)
50	1 (2.4)
60	3 (7.3)
70	6 (14.6)
80	15 (36.6)
90	11 (26.8)
95	3 (7.3)
100	1 (2.4)
<b>Grado histológico</b>	
I	0
II	10 (24.4)
III	31 (75.6)
*los datos se presentan con mediana (P25, P75)	

**Tabla 6.** Características histológicas y métodos de obtención de biopsia.

El método diagnóstico más frecuentemente utilizado para toma de biopsia fue por broncoscopia 40.9%, seguidas de las guiadas por imagen 27.3% y en tercer lugar biopsia quirúrgica en 22.7%. El principal sitio anatómico para la obtención de tejido tumoral fue el sitio primario en 82.9%, ganglio 12.2% y de un sitio metastásico en únicamente 4.9%.

Al consultar los resultados de los informes de patología de las biopsias diagnósticas se recogieron los datos histológicos del índice de proliferación por Ki67 y grado de diferenciación, basado en el número de mitosis observadas por el patólogo en un campo de alto poder. No se encontró ningún reporte con tumores bien diferenciados, los tumores pobremente diferenciados (GIII) representaron el 75.4% de las muestras. Los resultados de la medición del Ki67 fue más heterogénea, pero con predominio de Ki67 altos del 80-100% (73%). *Figura 3.*



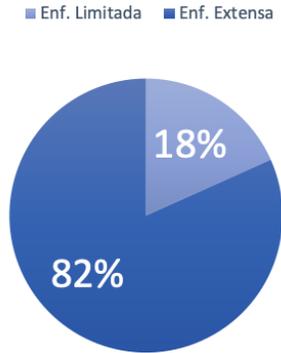
**Figura 3.** Frecuencia de características histológicas del CACP.

### 8.3 ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Posterior a la conclusión del protocolo de estadificación de los pacientes, se tomaron los datos de la etapa clínica de la enfermedad.

Según la Clasificación de los veteranos que divide la estadificación de los pacientes en dos grupos, en nuestra población, la enfermedad limitada al diagnóstico fue del 18.2% y enfermedad extensa 81.8%. *Figura 4.*

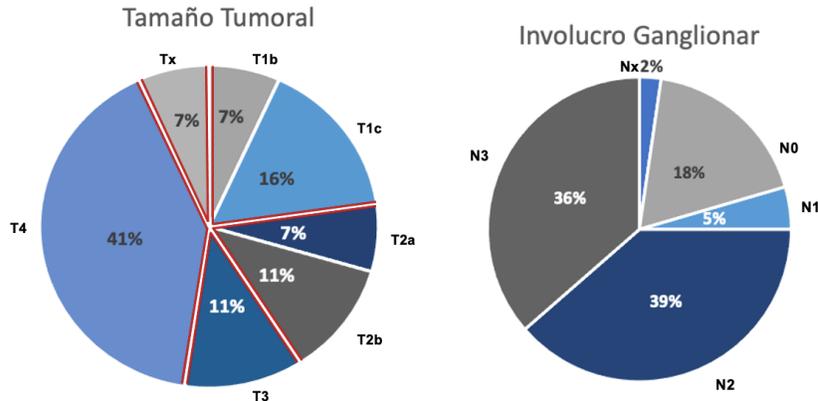
### Clasificación de los Veteranos



**Figura 4.** Estadificación de pacientes por clasificación de los veteranos

Según la AJCC 8va edición, con el sistema TNM, el tamaño tumoral y la invasión local a estructuras vecinas de la lesión primaria más frecuente fueron lesiones T4 en el 40.9%. En cuanto a la invasión ganglionar predominó el involucro N3 en 36.4% de los pacientes.

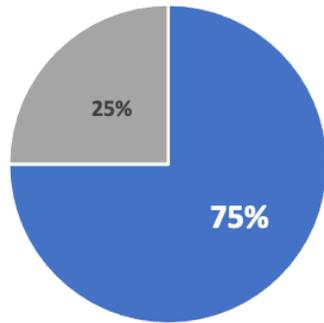
*Figura 5.*



**Figura 5.** Estadificación TNM. Tamaño tumoral e involucro ganglionar de la población.

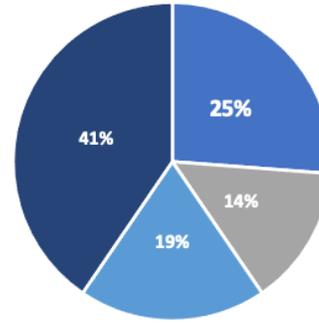
La enfermedad metastásica al momento del diagnóstico fue del 75%. Dentro de la subclasificación de la actividad metastásica basado en el número de sitios afectados fue: 13.6% M1a (enfermedad metastásica intratorácica), 18.2% M1b (enfermedad metastásica única fuera del tórax) y 38.6% M1c (múltiples sitios metastásicos extratorácicos). *Figura 6*

Actividad Metastásica al Diagnóstico



■ Con Act. Metastásica ■ Sin Act. Metastásica

Estadificación de Actividad Metastásica

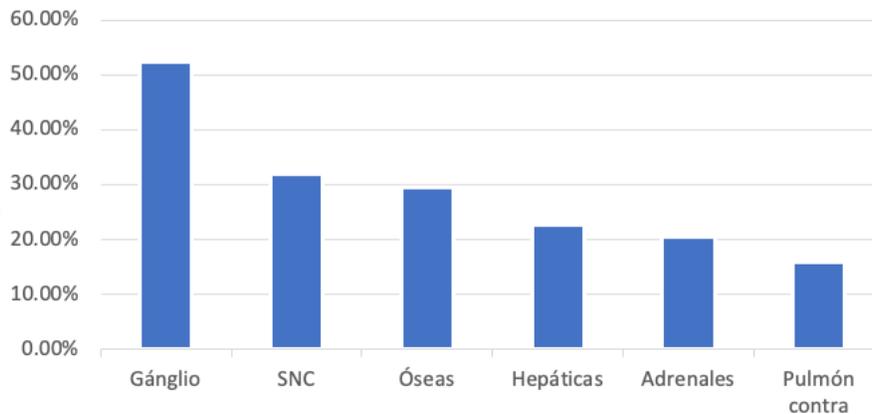


■ M0 ■ M1a ■ M1b ■ M1c

**Figura 6.** Frecuencia de enfermedad metastásica y estadificación por TNM.

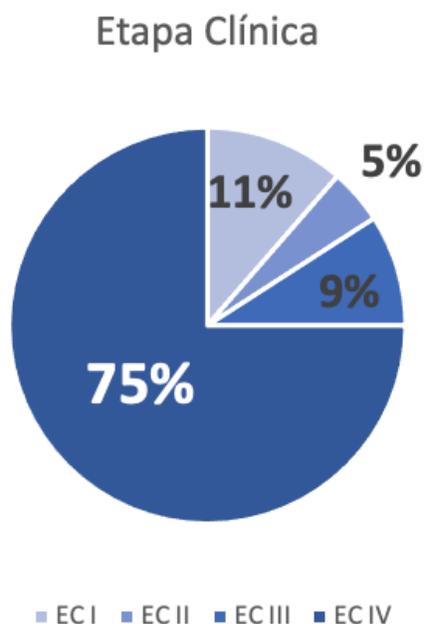
Los principales sitios anatómicos con metástasis del cáncer de pulmón de células pequeñas fueron: metástasis ganglionares 52.3%, en sistema nervioso central 31.8, óseas 29.5%, hepáticas 22.7%, adrenales 20.5% y 15.9% a nivel de pulmón contralateral. *Figura 7.*

Sitios con Actividad Metastásica



**Figura 7.** Frecuencia de sitios de invasión metastásica al diagnóstico.

Por último, la estadificación de la etapa clínica de los pacientes fue: EC I 11.4%, EC II 4.5%, EC III 9.1% y la más frecuente fue EC IV en el 75%. *Figura 8.*



**Figura 8.** Frecuencia de etapa clínica de la población, por TNM.

#### 8.4 MANEJO SISTÉMICO: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO, RESPUESTA Y EFECTOS ADVERSOS.

##### 8.4.1 PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS, ENFERMEDAD EXTENSA.

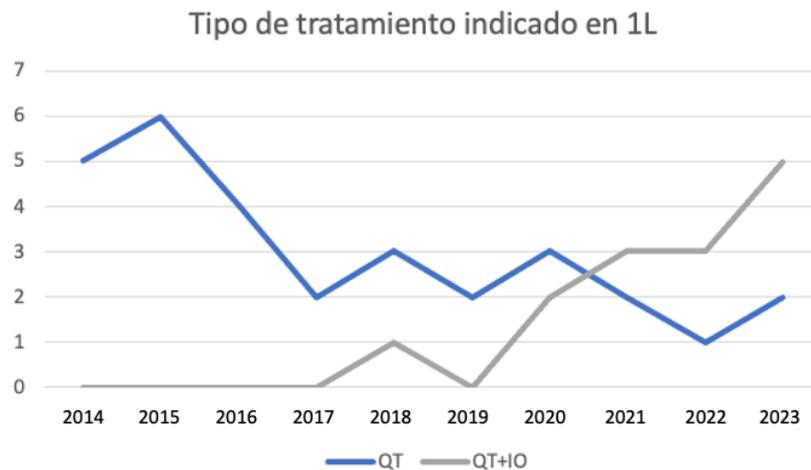
Al 100% de los pacientes con CPCP enfermedad extensa administró como primera línea de tratamiento la combinación de quimioterapia basada en platino y etopósido +/- inmunoterapia. El primer esquema combinado (QT+IO) en este centro se administró en diciembre del 2018.

El esquema de manejo más frecuente fue el doblete de quimioterapia con platino y etopósido en un 69.4% de los pacientes, la combinación QT+IO fue aplicada en el 30.6%, siendo el atezolizumab el medicamento de inmunoterapia más utilizado en 81.8% y durvalumab en el restante 18.2%. El tipo de platino que fue mayormente administrado en primera línea fue el cisplatino en 56%. *Tabla 7.*

Variable	Resultado N=36
<b>Primera línea de tratamiento sistémico, n(%)</b>	
<b>Quimioterapia</b>	
Platino + Etopósido	25 (69.4)
<b>Quimio-Inmunoterapia</b>	11 (30.6)
• Platino + Etopósido+ Atezolizumab	• 9 (81.8)
• Platino + Etopósido+ Durvalumab	• 2 (18.2)
<b>Tipo de platino utilizado, n(%)</b>	
Cisplatino	20 (55.5)
Carboplatino	16 (44.5)
*los datos se presentan con mediana (P25, P75)	

**Tabla 7.** Esquemas de tratamiento aplicados en primera línea

El uso de la estrategia combinada de quimioterapia + inmunoterapia ha ido incrementando en frecuencia a partir de la aprobación de esta en el 2018, hasta ser en el CM ABC la opción de manejo más indicada en la actualidad. *Figura 9.*



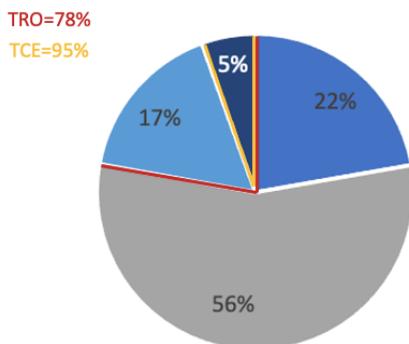
**Figura 9.** Frecuencia de uso de QT o QT+IO en el CM ABC a través de los años.

En los resultados oncológicos de respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad extensa predominó la respuesta parcial en el 56% con respuestas completas del 22%. La progresión de la enfermedad durante la primera línea ocurrió en

el 5% de los pacientes. Con la suma de estos resultados, se pudo obtener una TRO del 78% y una TCE del 95%. *Figura 9*

### Respuesta a primera línea de tratamiento

- Respuesta completa      ■ Respuesta parcial
- Enfermedad estable      ■ Progresion enfermedad



**Figura 9.** Resultados oncológicos generales en primera línea.

Al analizar las respuestas por tipo de tratamiento, la principal respuesta que se tuvo en los pacientes con manejo con QT fue respuesta parcial en el 56%, con RC de 20% y enfermedad estable en el 16%, los dos pacientes que progresaron durante la primera línea pertenecieron a este manejo, representando el 8%. En los pacientes con la combinación QT+IO igualmente la principal respuesta fue RP en el 54%, con RC del 27% y enfermedad estable del 18%, sin pacientes con progresión durante la primera línea.

Variable	Resultado n=36	
	QT	QT+IO
Respuesta completa	5 (20%)	3 (27%)
Respuesta parcial	14 (56%)	6 (54%)
Enfermedad estable	4 (16%)	2 (18%)
Progresión enfermedad	2 (8%)	0
TRO (tasa de respuesta objetiva)	19 (76%)	9 (81%)
TCE (tasa de control de la enfermedad)	23 (92%)	11 (100%)

**Tabla 8.** Resultados oncológicos en primera línea con esquemas de QT y QT+IO.

Del total de pacientes con enfermedad extensa al 72.2% (26 pacientes) se administró radioterapia en algún momento de su manejo oncológico.

La radioterapia a nivel de sitio primario torácico se aplicó al 38% (10 pacientes), la temporalidad en la cual se aplicó, en la mayoría de los casos, el 70% fue posterior al término del tratamiento sistémico y únicamente en el 30% fue concurrente con la QT o QT+IO. *Tabla 9.*

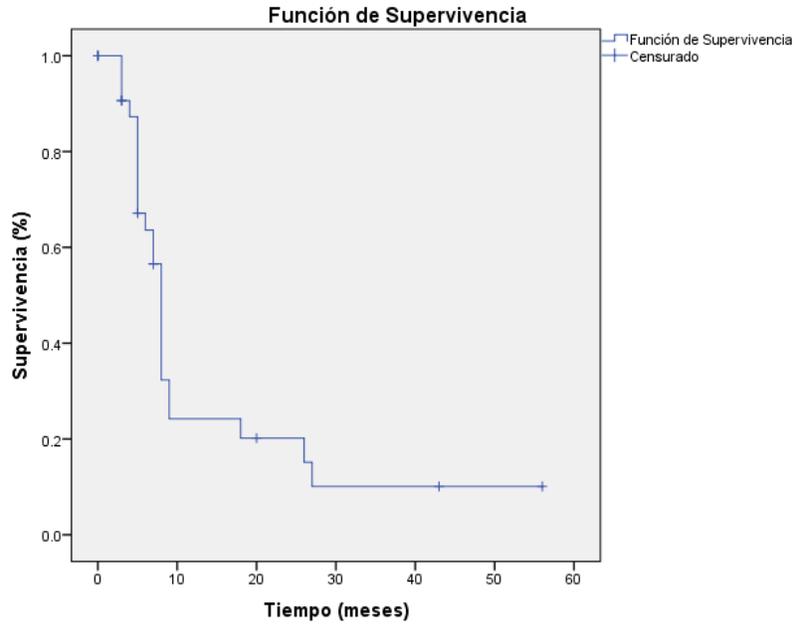
Variable	Resultado N=26
<b>Radioterapia en paciente con CACP enfermedad extensa</b>	
<b>Radioterapia en sitio primario</b>	<b>10 (38%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al término del tratamiento sistémico</li> <li>• Concurrente con tratamiento sistémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 (70%)</li> <li>• 3 (30%)</li> </ul>
<b>Radioterapia craneal</b>	<b>19 (73%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paliativa</li> <li>• Profiláctica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 (78%)</li> <li>• 4 (22%)</li> </ul>
<b>Radioterapia a otros sitios de enfermedad metastásica</b>	<b>4 (15%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Columna</li> <li>• Suprarrenal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 (75%)</li> <li>• 1 (25%)</li> </ul>

**Tabla 9.** Radioterapia en los pacientes con CACP, enfermedad extensa.

#### 8.4.1.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PRIMERA LÍNEA.

Se realizó el cálculo de la mediana de supervivencia libre de progresión en todos los pacientes tratados con enfermedad extensa, siendo de 8 meses (IC 7.23-8.73). *Figura*

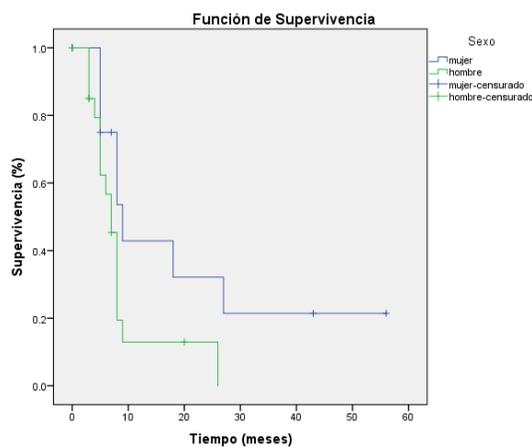
10



**Figura 9.** Supervivencia libre de progresión en primera línea en pacientes con CPCP

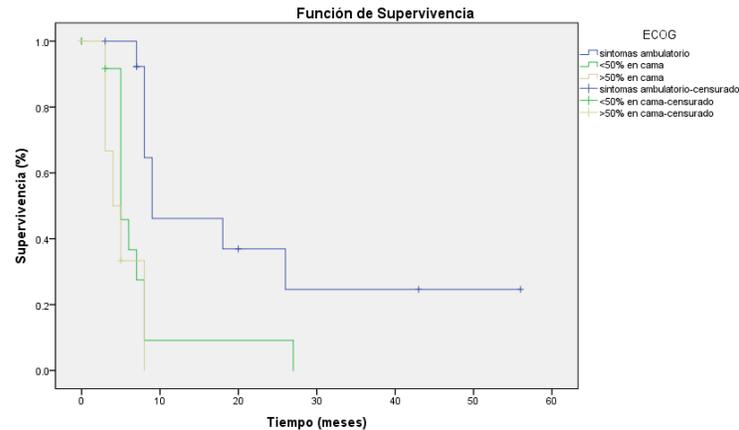
### ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS.

Al comparar la SLP por género hubo una diferencia de 2 meses la cual fue estadísticamente significativa. La supervivencia en mujeres fue de 9 meses y en hombres de 7 meses,  $p=0.043$ . *Figura 10*



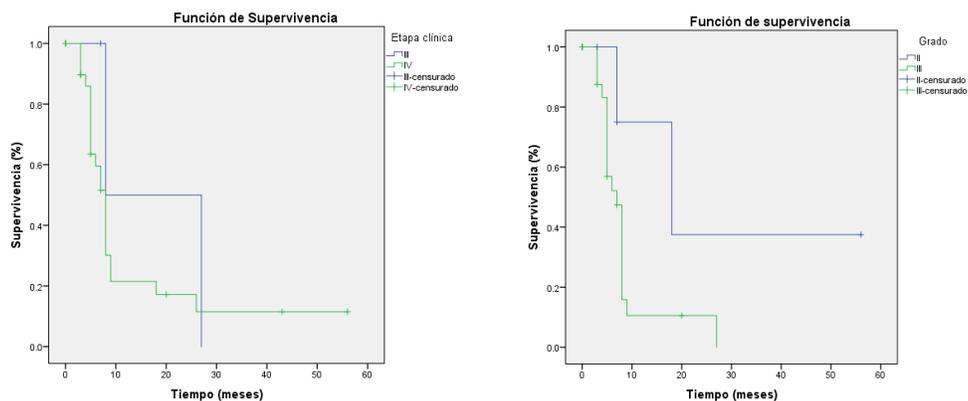
**Figura 10.** Análisis de supervivencia libre de progresión, por género.

El estado funcional al momento del diagnóstico determinado por ECOG, resultó un factor altamente significativo para la SLP en primera línea, la mediana estimada en los pacientes con ECOG 1 fue de 9 meses, ECOG 2 de 5 meses y ECOG 3 de 4 meses, con una  $p=0.001$ . Figura 11



**Figura 11.** Análisis de supervivencia libre de progresión, por ECOG.

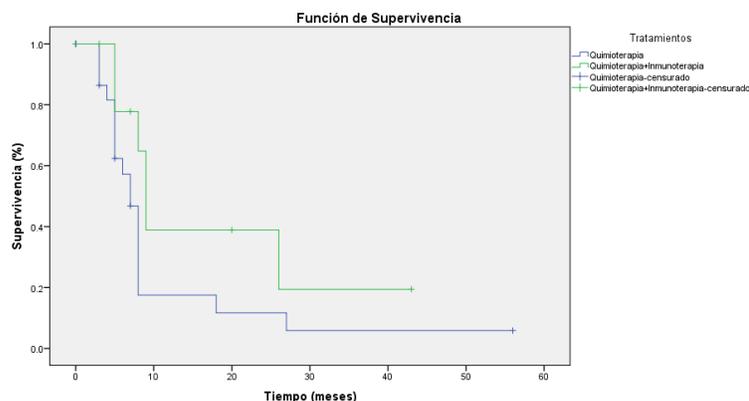
En los pacientes con enfermedad extensa, el 100% se correlacionaron a etapas clínicas III y IV por TNM. El análisis de SLP no se encontró diferencia significativa por etapa clínica ( $p=0.356$ ). En cuanto a factores histopatológicos, hubo tendencia a mayor SLP en pacientes con tumores GII, sin significancia estadística ( $p=0.08$ ). Figura 12.



**Figura 11.** Análisis de supervivencia libre de progresión, por etapa clínica y grado histológico.

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR TIPOS DE TRATAMIENTO EN PRIMRA LÍNEA

Se compararon las supervivencias libres de progresión contrastando las obtenidas con las dos principales estrategias de tratamiento, la QT vs la QT+IO. El resultado fue de 8 meses y 9 meses respectivamente, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa con una  $p=0.09$ . *Figura 12*



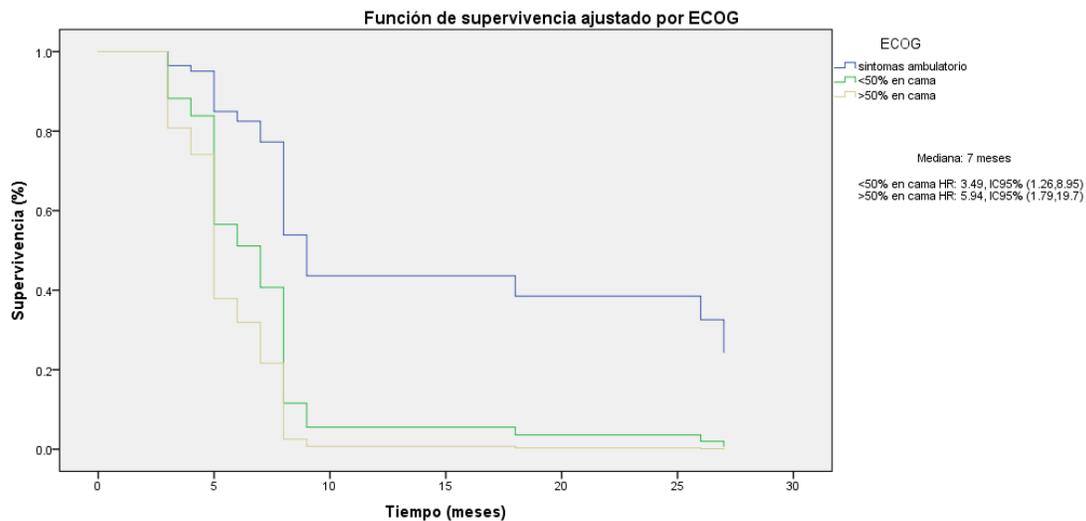
**Figura 12.** Análisis de supervivencia libre de progresión por estrategia de tratamiento.

Se realizó una comparación del análisis de las variables previas, contrastándolas con el tipo de terapia administrada, ya fuera quimioterapia o quimio-inmunoterapia. La significancia estadística no continuó en los resultados por género, pero se mantuvo en el análisis por estado funcional medido por ECOG. *Tabla 10*

Variable	Quimioterapia n = 25	Quimioterapia + Inmunoterapia n = 11	p
Edad (años)	65.72 ± 7.9	69.91 ± 6	0.128
Sexo, n(%)			
• Hombre	14 (56)	7 (63.6)	0.729
• Mujer	11(44)	4 (36.4)	
ECOG, n(%)			
• ECOG 1	6 (24)	8 (72.7)	<b>0.012</b>
• ECOG 2	12 (48)	3 (27.3)	
• ECOG 3	7 (28)	0 (0)	
Etapa clínica, n(%)			
• III	3 (12)	0 (0)	0.538
• IV	22 (88)	11 (100)	
Toxicidad hematológica, G 3/4 n(%)	12 (54.5)	9 (81.8)	0.249
Toxicidad no hematológica, G3/4 n(%)	1 (4.5)	1 (4.5)	1

**Tabla 10.** Análisis de resultados en SLP, contrastados por tipo de tratamiento.

Posterior a los resultados anteriores, se realizó un análisis de supervivencia en función del ECOG, resultando en una mediana de supervivencia de 7 meses, sin diferencia significativa para la SLP en los 3 grupos. *Figura 13*



**Figura 13.** Análisis de supervivencia ajustado por ECOG.

### ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

Posterior a un análisis de regresión múltiple en los 36 pacientes con CPCP con enfermedad extensa, se observa una diferencia estadística con p significativa, para una mayor supervivencia libre de progresión por el ECOG ( $p=0.005$ ) y la estadificación ganglionar ( $p=0.022$ ). *Tabla 11*

<b>Variable</b>	<b>Análisis univariado p</b>	<b>Análisis multivariado p</b>
ECOG, n(%)	<b>0.005</b>	<b>0.005</b>
Edad (años)	0.532	
Sexo, n(%)	0.63	
Etapa clínica, n(%)	0.366	
Tipo de tratamiento, n(%)	0.112	
Platino, n(%)	0.787	
Ki76	0.085	
Grado, n(%)	0.084	
Tamaño, n(%)	0.700	
Nódulo, n(%)	0.526	

Metástasis, n(%)	0.243	
AT metástasis, n(%)	0.085	
AT pulmón contralateral, n(%)	0.955	
AT ósea, n(%)	0.382	
AT hepática, n(%)	0.149	
AT adrenal n(%)	0.111	
AT SNC, n(%)	0.149	
AT ganglio, n(%)	<b>0.022</b>	
Toxicidad hematológica, n(%)	0.148	
Toxicidad no hematológica, n(%)	0.691	

**Tabla 11.** Análisis multivariado para la SLP en pacientes con CPCP.

Basado en el modelo multivariado realizó una comparación de la tasa de tiempo a la progresión a la primera línea de tratamiento relacionada al estado funcional del paciente al diagnóstico, en pacientes con ECOG 2, HR de 3.4 y pacientes con ECOG 3 HR de 5.9. *Tabla 12*

<b>Variable</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>IC 95.0% HR</b>
ECOG	3.487	1.359 - 8.949
ECOG (2)	5.936	1.789 -19.695
ECOG (3)		

**Tabla 12.** Comparación de la tasa de tiempo de SLP en primera línea por ECOG.

#### 8.4.1.2 SEGUNDAS Y TERCERAS LÍNEAS DE MANEJO, EN ENFERMEDAD EXTENSA.

Del total de los 36 pacientes con CPCP enfermedad extensa, sólo en un tercio de los pacientes (33.3%) se aplicó una segunda línea de tratamiento posterior a la progresión de la enfermedad inicial. Se calculó la media de supervivencia libre de progresión en 2L siendo de 3.0 meses.

Los esquemas de tratamiento aplicados fueron heterogéneos, se registraron 8 estrategias de manejo diferentes. Los más utilizados fueron doblete de irinotecan + platino en el 25%, inmunoterapia en monodroga en 16.6% y topotecan monodroga en 16.6%. *Tabla 13*

Variable	Resultado N=12
Esquemas elegidos en 2L	Numero de pacientes
Irinotecan + Platino	3 (25%)
Inmunoterapia en monodroga	2 (16.6%)
Topotecan	2 (16.6%)
Reintroducción Platino + Etopósido	1 (8.3%)
Lurbinectedina	1 (8.3%)
Taxano + Antiangiogénico	1 (8.3%)
Etopósido monodroga	1 (8.3%)
Platino + Taxano	1 (8.3%)
VAC	1 (8.3%)

**Tabla 13.** Estrategias de tratamiento y frecuencia en segunda línea

Posterior a una segunda progresión, únicamente 7 pacientes, que corresponden a 19.4% de la población analizada, tuvieron condiciones clínicas para recibir una tercera línea de tratamiento. La tercera línea de tratamiento tuvo una supervivencia media de 2.1 meses.

Las estrategias de tratamiento fueron: doblete de irinotecan + platino en 42.8%, inmunoterapia monodroga 42.8% y platino monodroga 14.2%. *Tabla 14*

Variable	Resultado N=7
Esquemas elegidos en 2L	Número de pacientes
Irinotecan + Platino	3 (42.8%)
Inmunoterapia monodroga	3 (42.8%)
Platino monodroga	1 (14.2%)

**Tabla 14.** Estrategias de tratamiento y frecuencia en segunda línea

## 8.4.2 PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS, ENFERMEDAD LIMITADA.

La población de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad limitada fue escasa, únicamente 8 pacientes, 18% de los pacientes incluidos en el estudio. Se valoraron las estrategias de tratamiento quirúrgicas, quimioterapia sistémica adyuvante y radioterapia.

De los 8 pacientes con enfermedad limitada, sólo uno se consideró por otros factores clínicos no candidato a cirugía. En los 7 pacientes restantes, la intervención quirúrgica realizada fueron: Lobectomía en el 57% y segmentectomía en el 42.8%.

El tratamiento sistémico aplicado en estos pacientes fue el doblete de quimioterapia E+P en el 83% y la combinación QT+IO en el 37.5%, en todos ellos el tipo de inmunoterapia aplicada fue atezolizumab. No hubo diferencia en la frecuencia de platino aplicado 50% cisplatino y 50% carboplatino. *Tabla 15*

Variable	Resultado N=8
<b>Tipo de intervención quirúrgica, n(%)</b>	
<b>Pacientes llevados a intervención quirúrgica (N=7)</b>	
○ Tumorectomía	0
○ Lobectomía	4 (57.1)
○ Segmentectomía	3 (42.8)
○ Neumonectomía	0
<b>Primera línea de tratamiento sistémico, n(%)</b>	
<b>Quimioterapia</b>	
Platino + Etopósido	5 (62.5)
<b>Quimio-Inmunoterapia</b>	3 (37.5)
• Platino + Etopósido+ Atezolizumab	• 3 (100%)
• Platino + Etopósido+ Durvalumab	• 0
<b>Tipo de platino utilizado, n(%)</b>	
Cisplatino	4 (50)

Carboplatino	4 (50)
--------------	--------

**Tabla 15.** Manejo quirúrgico y sistémico en pacientes con CPCP, enfermedad limitada.

La radioterapia a sitio primario se aplicó en el 83% de los pacientes. A nivel de sistema nervioso central, 4 pacientes recibieron RT a encéfalo, 50% con intención profiláctica y 50% paliativa. *Tabla 16*

Variable	Resultado N=6
<b>Radioterapia en paciente con CPCP enfermedad extensa</b>	
Radioterapia en sitio primario	5 (83%)
Radioterapia craneal	4 (66%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paliativa</li> <li>• Profiláctica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 (50%)</li> <li>• 2 (50%)</li> </ul>

**Tabla 16.** Radioterapia en pacientes con CPCP, enfermedad limitada.

## 9. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con la intención de conocer en profundidad el comportamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas en el CM ABC, sobre todo al ser una enfermedad rara, de mal pronóstico y que en los últimos años ha tenido un desarrollo inferior en nuevas estrategias de tratamiento y subclasificación, centrando el esfuerzo en analizar la supervivencia libre de progresión en primera línea en los pacientes con enfermedad extensa.

Se encontraron factores asociados a una mayor SLP, principalmente el estado funcional del paciente al momento del diagnóstico medido por ECOG y la estadificación de la invasión ganglionar por TNM bajo los criterios de la AJCC 8va edición.

En nuestro país no existe ningún reporte que profundice en describir las características clínicas y patológicas de los pacientes de cáncer de pulmón de células pequeñas, ni su pronóstico con diferentes estrategias de tratamiento. La bibliografía nacional se limita a describir en pacientes con cáncer la proporción diagnosticada con CPCNP y CPCP. En

nuestro estudio no fue posible realizar un análisis de proporciones, ya que únicamente se tomaron en cuenta los pacientes con diagnóstico histológico de CPCP.

### **Supervivencia libre de progresión a primera línea.**

La mediana de supervivencia libre de progresión en primera línea fue de 8 meses, contrastando con reportes en poblaciones extranjeras fueron similares reportando SLP en primera línea de 7.8 meses, esto con tratamiento basado en QT + IT y 5.4-5.3 meses en pacientes tratados con el doblete estándar de quimioterapia.<sup>50 51</sup>

En los pocos estudios que analizan características clínicas y patológicas con el pronóstico del cáncer de pulmón de células pequeñas, la mayoría se centran en la supervivencia global, incluso toman al tiempo de SLP en primera línea como uno de los principales determinantes para predecir una mayor SG. Por lo anterior muchos de los resultados encontrados se contrastarán con bibliografía que analiza la SG como objetivo principal.

Se encontraron dos factores que fueron con significancia estadística posterior al análisis multivariado, para un mayor tiempo de supervivencia durante el manejo de primera línea.

El ECOG al momento del diagnóstico, sobre todo ECOG I en comparación con ECOG II y III. Este hallazgo se ha repetido en otros estudios.

Desde la década de los 1980 existen publicaciones que apunta a que el estado funcional es un factor determinante en el pronóstico de los pacientes con CPCP. Más recientemente un estudio coreano donde el ECOG 0-I se relacionó a una mayor supervivencia en pacientes con CPCP con enfermedad extensa con OR, 5.52 (95% IC, 1.77-14.98; p=0.001), e incluso se ha demostrado como factor independiente para predecir mayor supervivencia.<sup>52, 53, 54</sup>

Además, se comparó de la tasa riesgo para menor tiempo a la progresión a la primera contrastando pacientes con ECOG 1 con ECOG 2 (HR de 3.4) y pacientes con ECOG 3

(HR de 5.9). Este tipo de análisis no se ha encontrado replicado en otros ensayos clínicos en esta población.

La estadificación ganglionar, fue el segundo hallazgo significativo en el modelo multivariado con impacto en el tiempo de duración de la supervivencia libre de progresión en la primera línea de manejo. Esto se describe igualmente en información publicada donde se destaca la enfermedad con involucro N3 como factor independiente para menor supervivencia (HR 1.95; 95% CI: 1.42–2.67; P<0.001) <sup>55</sup>.

Otros factores clínicos y patológicos descritos que en este estudio se observaron con tendencia estadística, sin embargo, no lograron significancia fueron el nivel de Ki67 (p=0.085), grado histológico (p=0.084) y la presencia de metástasis al diagnóstico (0.085). La no significancia estadística de estos resultados puede ser en mayor medida el tamaño limitado de la población.

### Factores demográficos.

Los factores clínicos encontrados en la población de este estudio que difieren con las descritas en la bibliografía mundial, la edad media al diagnóstico por datos del SEER es de 71 años, en nuestra población fue 67 años, 4 años antes.

La etapa clínica al diagnóstico en el presente estudio en comparación a las presentadas por SEER se muestran en la siguiente tabla, *Tabla 17*.

EC al Dx	Población ABC	Población SEER <sup>8</sup>
I	11.4%	22%
II	13.6%	21%
III		
IV	75%	53%

**Tabla 17.** Etapa clínica al diagnóstico

En nuestra población hubo una mayor proporción de pacientes con antecedente de tabaquismo previo o activo, 93% con comparación al 75-85% reportado en otras cohortes <sup>22</sup>.

En concordancia con la bibliografía internacional, hubo un predominio de paciente de género masculino.

La estadificación por clasificación de los veteranos hubo mayor proporción de pacientes con enfermedad extensa 81% que en el único estudio epidemiológico nacional que fue del 75% <sup>31</sup>.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra que es el primer estudio mexicano en analizar las características de los pacientes con CPCP más allá de los epidemiológicos, además de aportar información sobre características clínicas, patológicas y manejo oncológico se correlaciona con la SLP identificando factores clínicos con influencia significativa sobre este resultado oncológico.

Las debilidades de este estudio es su carácter retrospectivo y la cantidad limitada de la población a analizar.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran que existen factores demostrables asociados con la supervivencia libre de progresión a la primera línea de tratamiento. Los factores asociados son ECOG y actividad tumoral ganglionar.

Es necesario realizar investigaciones prospectivas para evaluar los factores pronósticos que ayuden a corroborar nuestros hallazgos, esperamos este esfuerzo inspire y ayude a mayor comprensión de esta enfermedad que impacte en el beneficio de los pacientes que la padecen.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Meerbeeck, J. P., Fennell, D. A., & De Ruyscher, D. K. M. (2011). Small-cell lung cancer. *Lancet*, 378(9804), 1741–1755.
2. Rudin, C. M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., & Sage, J. (2021). Small-cell lung cancer. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1).
3. Krpina, K., Vranić, S., Tomić, K., Samaržija, M., & Batičić, L. (2023). Small cell lung carcinoma: Current diagnosis, biomarkers, and treatment options with future perspectives. *Biomedicines*, 11(7), 1982.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
5. Islami, F., Torre, L. A., & Jemal, A. (2015). Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Translational Lung Cancer Research*, 4(4).
6. Huang, J., Deng, Y., Tin, M. S., Lok, V., Ngai, C. H., Zhang, L., Lucero-Prisno, D. E., III, Xu, W., Zheng, Z.-J., Elcarte, E., Withers, M., & Wong, M. C. S. (2022). Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality. *Chest*, 161(4), 1101–1111.
7. Cummings, K. M., & Proctor, R. N. (2014). The changing public image of smoking in the United States: 1964–2014. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(1), 32–36.
8. Cancer of the lung and Bronchus - Cancer stat facts. (n.d.). SEER. Retrieved August 5, 2024. Extraído de <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
9. Rudin, C. M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., & Sage, J. (2021). Small-cell lung cancer. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1).
10. Wang, Q., Gümüş, Z. H., Colarossi, C., Memeo, L., Wang, X., Kong, C. Y., & Boffetta, P. (2023). SCLC: Epidemiology, risk factors, genetic susceptibility, molecular pathology, screening, and early detection. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 18(1), 31–46.
11. Dai, X., Gakidou, E., & Lopez, A. D. (2022). Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. *Tobacco Control*, 31(2), 129–137.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4
13. Sánchez-Ríos, C. P., Rodríguez-Cid, J. R., Martínez-Barrera, L. M., Santillán-Doherty, P., & Alatorre-Alexander, J. A. (2019). Descripción clínico-epidemiológica y molecular del cáncer de pulmón en un centro de referencia nacional. *Neumología y cirugía de torax*, 78(4), 356–362.
14. Dingemans, A.-M. C., Früh, M., Ardizzoni, A., Besse, B., Faivre-Finn, C., Hendriks, L. E., Lantuejoul, S., Peters, S., Reguart, N., Rudin, C. M., De Ruyscher, D., Van Schil, P. E., Vansteenkiste, J., & Reck, M. (2021). Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 32(7), 839–853

15. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M., Beasley, M. B., Chirieac, L. R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D. B., Geisinger, K., Hirsch, F. R., Ishikawa, Y., Kerr, K. M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C. A., Tsao, M. S., & Wistuba, I. (2015). The 2015 world health organization classification of lung tumors. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(9), 1243–1260.
16. Guinee, D. G., Jr, Fishback, N. F., Koss, M. N., Abbondanzo, S. L., & Travis, W. D. (1994). The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *American Journal of Clinical Pathology*, 102(4), 406–414.
17. Wistuba, I. I., Gazdar, A. F., & Minna, J. D. (2001). Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Seminars in Oncology*, 28(2 Suppl 4).
18. Miller, C. W., Simon, K., Aslo, A., Kok, K., Yokota, J., Buys, C. H., Terada, M., & Koeffler, H. P. (1992). p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Research*, 52(7).
19. Helin, K., Holm, K., Niebuhr, A., Eiberg, H., Tommerup, N., Hougaard, S., Poulsen, H. S., Spang-Thomsen, M., & Nørgaard, P. (1997). Loss of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(13), 6933–6938.
20. Potter, A. L., Xu, N. N., Senthil, P., Srinivasan, D., Lee, H., Gazelle, G. S., Chelala, L., Zheng, W., Fintelman, F. J., Sequist, L. V., Donington, J., Palmer, J. R., & Yang, C.-F. J. (2024). Pack-year smoking history: An inadequate and biased measure to determine lung cancer screening eligibility. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 42(17), 2026–2037.
21. Hecht, S. S. (2002). Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *The Lancet Oncology*, 3(8), 461–469.
22. Tseng, J.-S., Chiang, C.-J., Chen, K.-C., Zheng, Z.-R., Yang, T.-Y., Lee, W.-C., Hsu, K.-H., Huang, Y.-H., Liu, T.-W., Hsia, J.-Y., & Chang, G.-C. (2022). Association of smoking with patient characteristics and outcomes in small cell lung carcinoma, 2011-2018. *JAMA Network Open*, 5(3), e224830.
23. Thun, M. J., Lally, C. A., Calle, E. E., Heath, C. W., Flannery, J. T., & Flanders, W. D. (1997). Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 89(21), 1580–1586.
24. Varghese, A. M., Zakowski, M. F., Yu, H. A., Won, H. H., Riely, G. J., Krug, L. M., Kris, M. G., Rekhman, N., Ladanyi, M., Wang, L., Berger, M. F., & Pietanza, M. C. (2014). Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 9(6), 892–896.
25. Li, C., Wang, C., Yu, J., Fan, Y., Liu, D., Zhou, W., & Shi, T. (2020). Residential radon and histological types of lung cancer: A meta-analysis of case-control studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1457.
26. García, T. C., Ruano-Ravina, A., Candal-Pedreira, C., López-López, R., Torres-Durán, M., Enjo-Barreiro, J. R., Provencio, M., Parente-Lamelas, I., Vidal-García, I., Martínez, C., Hernández-Hernández, J., Abdulkader-Nallib, I., Castro-Añón, O., Piñeiro-Lamas, M., Varela-Lema, L., Fernández-Villar, A., Barros-Dios, J., & Pérez-Ríos, M. (2023). Occupation as a risk factor of small cell lung cancer. *Scientific Reports*, 13(1), 1–7.

27. Sivakumar, S., Moore, J. A., Montesion, M., Sharaf, R., Lin, D. I., Colón, C. I., Fleishmann, Z., Ebot, E. M., Newberg, J. Y., Mills, J. M., Hegde, P. S., Pan, Q., Dowlati, A., Frampton, G. M., Sage, J., & Lovly, C. M. (2023). Integrative analysis of a large real-world cohort of Small cell lung cancer identifies distinct genetic subtypes and insights into histologic transformation. *Cancer Discovery*, 13(7), 1572–1591
28. Pangua, C., Rogado, J., Serrano-Montero, G., Belda-Sanchís, J., Álvarez Rodríguez, B., Torrado, L., Rodríguez De Dios, N., Mielgo-Rubio, X., Trujillo, J. C., & Couñago, F. (2022). New perspectives in the management of small cell lung cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 13(6), 429–447.
29. Choi, M. G., Kim, Y. J., Lee, J. C., Ji, W., Oh, I.-J., Lee, S. Y., Yoon, S. H., Lee, S. Y., Lee, J. E., Kim, E. Y., & Choi, C.-M. (2024). The real-world outcome of first line atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter prospective cohort study. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 56(2), 422–429.
30. Ullah, A., Saeed, O., Karki, N. R., Goodbee, M., Yasinzai, A. Q. K., Waheed, A., Heneidi, S., Thomas, A., Karim, N. A., Johnson, J., Del Rivero, J., & Khan, J. (2023). Clinicopathological and treatment patterns of combined small-cell lung carcinoma with future insight to treatment: A population-based study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 991.
31. Ruano-Raviña, A., Provencio, M., Calvo de Juan, V., Carcereny, E., Moran, T., Rodriguez-Abreu, D., López-Castro, R., Cuadrado Albite, E., Guirado, M., Gómez González, L., Massutí, B., Ortega Granados, A. L., Blasco, A., Cobo, M., Garcia-Campelo, R., Bosch, J., Trigo, J., Juan, Ó., Aguado de la Rosa. (2020). Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open*, 5(6), e001021.
32. Soomro, Z., Youssef, M., Yust-Katz, S., Jalali, A., Patel, A. J., & Mandel, J. (2020). Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 12(10), 6253–6263
33. Campling, B. G., Sarda, I. R., Baer, K. A., Pang, S. C., Baker, H. M., Lofters, W. S., & Flynn, T. G. (1995). Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer*, 75(10), 2442–2451
34. Shepherd, F. A., Laskey, J., Evans, W. K., Goss, P. E., Johansen, E., & Khamsi, F. (1992). Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10(1), 21–27.
35. Jayarangaiah, A., Lui, F., & Kariyanna, P. T. (2023). *Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*. StatPearls Publishing.
36. Micke, P., Faldum, A., Metz, T., Beeh, K.-M., Bittinger, F., Hengstler, J.-G., & Buhl, R. (2002). Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 37(3), 271–276.
37. Detterbeck, F. C. (2018). The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 155(1), 356–359.
38. Doerr, F., Stange, S., Michel, M., Schlachtenberger, G., Menghesha, H., Wahlers, T., Hekmat, K., & Heldwein, M. B. (2022). Stage I and II small-cell lung cancer—new challenge for surgery. *Lung*, 200(4), 505–512.
39. Yang, C.-F. J., Chan, D. Y., Speicher, P. J., Gulack, B. C., Wang, X., Hartwig, M. G., Onaitis, M. W., Tong, B. C., D'Amico, T. A., Berry, M. F., & Harpole, D. H. (2016). Role of adjuvant therapy in

a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(10), 1057–1064.

40. Arriagada, R., Le Chevalier, T., Borie, F., Riviere, A., Chomy, P., Monnet, I., Tardivon, A., Viader, F., Tarayre, M., & Benhamou, S. (1995). Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(3), 183–190.
41. Horn, L., Mansfield, A. S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M. J., Huemer, F., Losonczy, G., Johnson, M. L., Nishio, M., Reck, M., Mok, T., Lam, S., Shames, D. S., Liu, J., Ding, B., Lopez-Chavez, A., Kabbinavar, F., Lin, W., ... Liu, S. V. (2018). First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 379(23), 2220–2229.
42. Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., Hochmair, M. J., Özgüroğlu, M., Ji, J. H., Voitko, O., Poltoratskiy, A., Ponce, S., Verderame, F., Havel, L., Bondarenko, I., Kazarnowicz, A., Losonczy, G., Conev, N. V., ... Williamson, M. (2019). Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 394(10212), 1929–1939.
43. Cheng, Y., Han, L., Wu, L., Chen, J., Sun, H., Wen, G., Ji, Y., Dvorkin, M., Shi, J., Pan, Z., Shi, J., Wang, X., Bai, Y., Melkadze, T., Pan, Y., Min, X., Viguro, M., Li, X., Zhao, Y., ... Pominchuk, D. (2022). Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: The ASTRUM-005 randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 328(12), 1223.
44. Goto, K., Ohe, Y., Shibata, T., Seto, T., Takahashi, T., Nakagawa, K., Tanaka, H., Takeda, K., Nishio, M., Mori, K., Satouchi, M., Hida, T., Yoshimura, N., Kozuki, T., Imamura, F., Kiura, K., Okamoto, H., Sawa, T., & Tamura, T. (2016). Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 17(8), 1147–1157.
45. Trigo, J., Subbiah, V., Besse, B., Moreno, V., López, R., Sala, M. A., Peters, S., Ponce, S., Fernández, C., Alfaro, V., Gómez, J., Kahatt, C., Zeaiter, A., Zaman, K., Boni, V., Arrondeau, J., Martínez, M., Delord, J.-P., Awada, A., ... Paz-Ares, L. (2020). Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *The Lancet Oncology*, 21(5), 645–654.
46. Von Pawel, J., Schiller, J. H., Shepherd, F. A., Fields, S. Z., Kleisbauer, J. P., Chrysson, N. G., Stewart, D. J., Clark, P. I., Palmer, M. C., Depierre, A., Carmichael, J., Krebs, J. B., Ross, G., Lane, S. R., & Gralla, R. (1999). Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(2), 658–658.
47. Von Pawel, J., Jotte, R., Spigel, D. R., O'Brien, M. E. R., Socinski, M. A., Mezger, J., Steins, M., Bosquée, L., Bubis, J., Nackaerts, K., Trigo, J. M., Clingan, P., Schütte, W., Lorigan, P., Reck, M., Domine, M., Shepherd, F. A., Li, S., & Renschler, M. F. (2014). Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(35), 4012–4019.
48. Spigel, D. R., Vicente, D., Ciuleanu, T. E., Gettinger, S., Peters, S., Horn, L., Audigier-Valette, C., Pardo Aranda, N., Juan-Vidal, O., Cheng, Y., Zhang, H., Shi, M., Luft, A., Wolf, J., Antonia, S., Nakagawa, K., Fairchild, J., Baudelet, C., Pandya, D., ... Reck, M. (2021). Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆. *Annals of Oncology*, 32(5), 631–641.

49. Singer, L., & Yom, S. S. (2015). Consolidative radiation therapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 4(3).
50. Dang, J., Xu, G., Guo, G., Zhang, H., & Shang, L. (2024). Construction of a prognostic model for extensive-stage small cell lung cancer patients undergoing immune therapy in northernmost China and prediction of treatment efficacy based on response status at different time points. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 150(5).
51. Rossi, A., Di Maio, M., Chiodini, P., Rudd, R. M., Okamoto, H., Skarlos, D. V., Früh, M., Qian, W., Tamura, T., Samantas, E., Shibata, T., Perrone, F., Gallo, C., Gridelli, C., Martelli, O., & Lee, S.-M. (2012). Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(14), 1692–1698.
52. Osterlind, K., & Andersen, P. K. (1986). Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Research*, 46(8).
53. Park, M.-R., Park, Y.-H., Choi, J.-W., Park, D.-I., Chung, C.-U., Moon, J.-Y., Park, H.-S., Jung, S.-S., Kim, J.-O., Kim, S.-Y., & Lee, J.-E. (2014). Progression-free survival: An important prognostic marker for long-term survival of small cell lung cancer. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 76(5), 218.
54. Kawahara, M. (1997). Prognostic factors and prognostic staging system for small cell lung cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 27(3), 158–165.
55. Xing, H., Hu, M., Chen, J., Guo, Y., Liu, D., & Liang, C. (2020). Combining node location and node ratio as a prognostic factor for surgical resected non-small cell lung cancer: a population-based study. *Journal of Thoracic Disease*, 12(7), 3549–3560.

# 11. ANEXOS

## Anexo. 1

The screenshot shows a plagiarism report from iThenticate. The document title is "Factores clínicos y patológicos relacionados a ..." by Carlos Arturo Camberos Mercado. The report shows a similarity index of 8%. The document content includes the university name (UNAM), the thesis title "la supervivencia libre de progresión en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células pequeñas en", and the author's name. The right-hand side of the report lists eight sources with their respective word counts and similarity percentages.

Source	Words	Similarity	Date
1	400 words	3%	05-sept-2022 12:00a. m.
2	80 words	1%	15-jul-2023 12:00a. m.
3	13 words	< 1%	08-jun-2024 12:00a. m.
4	37 words	< 1%	20-nov-2023 12:00a. m.
5	64 words	< 1%	19-sept-2020 12:00a. m.
6	40 words	< 1%	20-jul-2021 12:00a. m.
7	32 words	< 1%	09-ago-2024 12:00a. m.
8	30 words	< 1%	09-ago-2024 12:00a. m.