

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN CON
NEOPLASIA MALIGNA PRIMARIA DE PULMÓN DEL
ÁREA ADSCRITA AL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS EN
EL PERIODO DE ENERO DE 2020 A DICIEMBRE DE 2023**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Anatomía Patológica para optar al grado y
título de especialista en Anatomía Patológica

SUSTENTANTE

Adriana Aguilar Céspedes

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2025**

DEDICATORIA

A mis padres, mediadores de sueños, luchadores que me enseñaron cómo, con esfuerzo, dedicación y

amor, se logran las metas.

A mi esposo, excelente profesional y compañero de vida, a quien admiro y admiraré siempre,

gracias por tu amor,

por ser mi paz en medio del caos, por tu paciencia y preocupación, por apoyarme en cada

proyecto que me propongo y

enseñarme que rendirse no es una opción.

AGRADECIMIENTOS

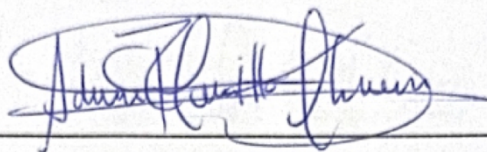
A todos aquellos colegas y compañeros, que me enseñaron de forma altruista, y quienes, con cada pequeña fracción de tiempo dedicada , contribuyeron con mi formación.

A la Dra. Adriana Murillo, por ser siempre una guía y apoyo, una excelente tutora, que de corazón enseña y acompaña en el proceso de aprendizaje.

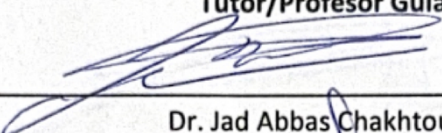
Al Dr. Ernesto Jiménez, por ser una persona brillante y humilde, que con su amor a la Patología me enseñó que cada caso es mágico y tiene su importancia, por más simple que parezca.

A todos los colegas que contribuyeron en el análisis y diagnóstico de las biopsias valoradas en este proyecto de tesis.

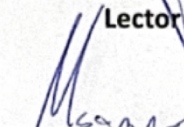
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anatomía patológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado de anatomía patológica”



Dra. Adriana Murillo Chaves
Tutor/Profesor Guía



Dr. Jad Abbas Chakhtoura
Lector



Dr. Maikel Vargas Sanabria
Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad Anatomía Patológica



Dra. Adriana Aguilar Céspedes
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
TABLA DE CONTENIDOS.....	v
RESUMEN	viii
LISTA DE CUADRO	xi
LISTA DE TABLAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Introducción.....	2
1.1 Formulación del problema.....	5
1.2 Resultados esperados.....	5
CAPÍTULO II.....	6
MARCO TEÓRICO	6
2. Cáncer de pulmón.....	7
2.1 Clasificación del carcinoma de pulmón.....	8
2.1.1 Lesiones preinvasivas	13
2.1.1.1 Hiperplasia adenomatoide atípica.....	14
2.1.1.2 Adenocarcinoma in situ	15
2.1.2 Lesiones invasivas	17
2.1.2.1 Adenocarcinoma con invasión mínima.....	17
2.2 Genética y biología molecular del cáncer de pulmón.....	31
2.2.1 Mutaciones que incluyen EGFR, KRAS, BRAF, MET y HER2.....	32
2.2.2 Indicaciones de estudios moleculares.....	34
2.2.3 Tipo de muestra.....	35
2.2.4 Reordenamientos de genes que incluyen ALK, ROS1, RET, NTRK1, NRG1 y FGFR	36

2.2.5 Amplificación de genes que incluye FGFR1, EGFR, MET y HER2	38
2.2.6 Estudios de imagen	39
2.2.7 Métodos de toma de biopsia pulmonar	40
2.3 Tratamiento	42
2.3.1 Resección ganglionar	42
2.3.2 Radioterapia	43
2.3.3 Quimioterapia perioperatoria	43
2.3.4 Quimioterapia	45
2.3.5 Tratamientos para la enfermedad avanzada	45
2.3.6 Terapias moleculares	46
2.3.7 Resumen de la guía ESMO para carcinoma de células no pequeñas según estado de mutación (73)	46
2.4 Situación epidemiológica previa del cáncer de pulmón en Costa Rica	47
2.4.1 Incidencia y mortalidad más frecuente en hombres	48
2.4.2 Incidencia y mortalidad más frecuente en mujeres	51
2.5 Cáncer de pulmón y COVID-19	53
CAPÍTULO III	58
OBJETIVOS Y MARCO METODOLÓGICO	58
3. Objetivos	59
3.1 Objetivo general	59
3.2 Objetivos específicos	59
4. Marco metodológico	60
4.1. Diseño	60
4.2. Población analizada	61
4.2.1 Participantes	61
4.2.2 Criterios de inclusión	62
4.2.3 Criterios de exclusión	62
4.3 Tamaño de la muestra	62
4.4 Alcance	63
4.5 Variables del estudio	64
4.6 Instrumento y técnica de recolección de datos	68

4.7 Criterios regulatorios de la investigación	71
4.7.1 Veracidad (validez interna)	71
4.7.2 Aplicabilidad (validez externa)	71
CAPÍTULO IV	72
RESULTADOS	72
Resultados	73
CAPÍTULO V	109
DISCUSIÓN	109
5. Discusión	110
CAPÍTULO VI	129
CONCLUSIONES	129
6. Conclusiones	130
CAPÍTULO VII	132
RECOMENDACIONES	132
8. Recomendaciones	133
BIBLIOGRAFÍA	134
ANEXOS	147

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de mortalidad por este padecimiento a nivel mundial y su incidencia sigue incrementando, especialmente en países en desarrollo, de acuerdo con Barta et al. (1). También en el ámbito internacional, Zhou et al. señalan que representa el 12,4 % de todos los casos de cáncer y el 18,7 % de las muertes por dicha enfermedad, de modo que se trata del tipo más común y letal en el mundo (2).

En Costa Rica, la tendencia de este padecimiento ha mostrado un crecimiento progresivo y el adenocarcinoma pulmonar se convierte en el tipo histológico más frecuente, indica el Dr. Corrales en un trabajo de investigación con población del Hospital San Juan de Dios titulado Análisis de sobrevida y pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas según correlación clínico-patológica en el Hospital San Juan de Dios: 2003-2008 (3).

Por otro lado, la Dra. Ciany Hernández ejecuta en su trabajo final de graduación un estudio retrospectivo de la epidemiología, métodos diagnósticos y evolución médica de pacientes de la Clínica de Cáncer de Pulmón del Hospital México de enero de 2011 a enero de 2015 (4), en el cual se determina que hasta un 61,7 % de incidencias se diagnostican en estadios tardíos.

La presente investigación pretende caracterizar a la población con neoplasia maligna primaria de pulmón del área adscrita al Hospital San Juan de Dios en el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2023 para determinar los tipos más prevalentes y características epidemiológicas.

Materiales y métodos: se efectuó una investigación observacional de análisis de registros médicos de todos los pacientes a quienes se les practicó biopsia de pulmón durante el periodo 2020-2023 en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios. Se revisaron los expedientes de esta población y se tabularon las características clínicas, etiología por tipo de carcinoma, estudios inmunohistoquímicos y moleculares realizados.

La metodología utilizada para esta investigación se fundamentará a través de un estudio con enfoque cuantitativo de alcance descriptivo-retrospectivo y con un diseño transversal. El trabajo no incluirá intervenciones clínicas o manipulación de muestras de pacientes, más bien se utilizarán datos ya consignados en diagnósticos previamente hechos por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios durante los periodos mencionados.

Resultados: se evaluaron 1 798 procedimientos diagnósticos en pacientes con sospecha de neoplasia pulmonar, de estos 149 resultaron infecciosos y 522 neoplásicos. Dentro de la categoría neoplásica, 308 se determinaron como carcinoma primario de pulmón. El análisis histológico determinó que el adenocarcinoma comprendió el tipo más frecuente de cáncer de pulmón (67,5%). La población afectada por neoplasia maligna primaria de pulmón en el Hospital San Juan de Dios se caracterizó por una alta prevalencia en hombres entre los 65 y 79 años, con antecedentes significativos de tabaquismo, múltiples comorbilidades y bajo nivel educativo.

Conclusiones: los hallazgos del presente estudio coinciden con la tendencia global en la epidemiología del cáncer de pulmón respecto al predominio creciente del adenocarcinoma, especialmente en no fumadores y mujeres. Por un lado, en el caso de los otros tipos de carcinoma analizados, el nivel de frecuencia se tornó menor. Por otro lado, el tabaquismo se confirmó como un factor de riesgo clave, presente en el 56,4% de la muestra. Además, se determinó que quienes presentan dentro de las comorbilidades el diagnóstico de EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, independientemente de su exposición al tabaco. Por su parte, la alta frecuencia de estadios avanzados al momento de dictaminar la enfermedad podría estar relacionada con determinantes sociales.

En cuanto a los análisis moleculares, se identificaron mutaciones en el gen EGFR en el 14,5 % de los pacientes con adenocarcinoma, así como predominio de alteraciones en el exón 19 (54,8 %) y en el exón 21 (29 %).

Se demostró que los pacientes con adenocarcinoma presentaron una mediana de supervivencia de seis meses, en comparación con cuatro meses entre quienes padecen de carcinoma epidermoide. Mientras que la mediana de supervivencia global fue de apenas cinco

meses, la población en estadios tempranos o con mutación EGFR tratada con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) mostró una mejor evolución clínica, pues alcanzó promedios de supervivencia significativamente mayores.

LISTA DE CUADRO

Cuadro 1. Operacionalización de las variables	64
--	----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de carcinomas pulmonares	10
Tabla 2. Clasificación de otras variantes de tumores	11
Tabla 3. Métodos representativos categorizados por mecanismos de activación de oncogenes y por moléculas específicas	35
Tabla 4. Incidencia de tumores malignos en hombres según localización anatómica y provincia, 2012	50
Tabla 5. Pacientes con procedimientos de patología pulmonar por año	73
Tabla 6. Procedimientos de patología pulmonar desglosados por año.....	74
Tabla 7. Total de procedimientos según patología de origen pulmonar y pleural.....	74
Tabla 8. Tipos de citologías de patología pulmonar.....	75
Tabla 9. Clasificación de biopsias de patología pulmonar según diagnóstico	75
Tabla 10. Clasificación de biopsias de patología pulmonar no neoplásicas.....	76
Tabla 11. Clasificación de biopsias de patología pulmonar de tipo infecciosas	77
Tabla 12. Métodos de diagnóstico de lesiones neoplásicas de pulmón.....	78
Tabla 13. Pacientes con neoplasia primaria de pulmón según escolaridad.....	80
Tabla 14. Pacientes con neoplasia primaria de pulmón según actividad laboral	82
Tabla 15. Pacientes con Neoplasia primaria de pulmón según síntoma inicial.....	84
Tabla 16. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según edad.....	85
Tabla 17. Pacientes neoplasia primaria de pulmón según estadio.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de cáncer según base de diagnóstico. Costa Rica 2012.....	48
Figura 2. Incidencia por tumores más frecuentes según año.....	48
Figura 3. Incidencia de tres tipos principales de cáncer en hombres por provincia según tipo.	49
Figura 4. Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en hombres según año.	51
Figura 5. Incidencia de tumores malignos más frecuentes en mujeres en Costa Rica 2000-2012.....	52
Figura 6. Mortalidad por cáncer en mujeres, 2013.....	53
Figura 7. Estadística de clasificación de casos de COVID-19 en Costa Rica de 2021 a 2023	54
Figura 8. Clasificación de biopsias de patología pulmonar según diagnóstico.....	76
Figura 9. Clasificación de biopsias de patología pulmonar no neoplásicas	77
Figura 10. Clasificación de neoplasias pulmonares	79
Figura 11. Origen de primarios metastásicos a pulmón	79
Figura 12. Comorbilidades presentes en los pacientes con neoplasias primarias de pulmón.	81
Figura 13. Provincia de residencia de los pacientes con neoplasia primaria de pulmón	83
Figura 14. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón con antecedente de tabaquismo	85
Figura 15. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según género.....	86
Figura 16. Neoplasias primarias de pulmón según tipos histológicos	88
Figura 17. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y género.....	89
Figura 18. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y año	90
Figura 19. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y edad.....	92
Figura 20. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y tabaquismo	93
Figura 21. Expresión de PD-L1 en carcinoma epidermoide de pulmón	94
Figura 22. Expresión de TTF1 en adenocarcinoma de pulmón	94
Figura 23. Mutaciones encontradas en pacientes con adenocarcinoma de pulmón	95
Figura 24. Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma según grupo etario	96
Figura 25. Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma según su género	97
Figura 26. Expresión de PDL1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón	98
Figura 27. Mutaciones de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según exón afectado.....	98
Figura 28. Mutación de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según género y edad.....	99
Figura 29. Mutación de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según tabaquismo.....	100
Figura 30. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón.....	101
Figura 31. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón según tipo histológico.....	102
Figura 32. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia de pulmón de células no pequeñas.....	103
Figura 33. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con adenocarcinoma según TTF1	104
Figura 34. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón según tabaquismo.	105
Figura 35. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con adenocarcinoma de pulmón según mutación para EGFR	106
Figura 36. Función de sobrevida de Kaplan-Meier de pacientes con adenocarcinoma epidermoide y célula no pequeña según estadios	107
Figura 37. Función de sobrevida de Kaplan-Meier con adenocarcinoma, epidermoide y células no pequeñas, según estadios III y IV	108

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Hiperplasia adenomatoide atípica.....	15
Ilustración 2. Adenocarcinoma in situ, no mucinoso.....	16
Ilustración 3. Adenocarcinoma mínimamente invasivo.....	18
Ilustración 4. Adenocarcinoma acinar	22
Ilustración 5. Carcinoma de células escamosas no queratinizante	26
Ilustración 6. Carcinoma de células pequeñas de pulmón	28

LISTA DE ABREVIATURAS

AABIP: American Association of Bronchology and Interventional Pulmonology

AAC: Adriana Aguilar Céspedes

ATS: American Thoracic Society

AMC: Adriana Murillo Chaves

CCNP: Carcinoma de células no pequeñas de pulmón

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CEC: Comité Ético Científico

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

ERS: European Respiratory Society

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: Food and Drug Administration

HSJD: Hospital San Juan de Dios

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

MDM2: Murina double minute 2

NUT: Nuclear protein in testis

SCC: Carcinoma de células escamosas (siglas en inglés)

SCLC: Carcinoma de células pequeñas de pulmón (siglas en inglés)

SMARC4: Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A,
Member 2

TTF-1: Factor de transcripción tiroideo-1

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

El cáncer de pulmón es una enfermedad mortal cuando se diagnostica en estadios clínicos avanzados. Desafortunadamente, debido a los síntomas inespecíficos en sus etapas tempranas, para cuando los pacientes acuden a la consulta generalmente la evolución del padecimiento se encuentra en estadio IIIB o IV, lo que implica una pobre sobrevida a cinco años. En estados incipientes del tumor, la intervención quirúrgica es curativa en altos porcentajes con un procedimiento mínimamente invasivo, pues mediante la cirugía por videotoracoscopia y la robótica se ha logrado minimizar el dolor, disminuir el número de días de hospitalización y mejorar la sobrevida (5).

Entre los factores de riesgo ambientales o hábitos asociados a este tipo de cáncer se encuentran el tabaquismo, contacto con asbesto, gas radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos y radiaciones ionizantes. El tabaco resalta como el estudiado más ampliamente, por lo cual se puede afirmar que su consumo representa un porcentaje relevante como causa de las muertes por el padecimiento en cuestión. También existen factores genéticos o mutaciones, que se han asociado como predisponentes de esta enfermedad (6).

Identificar estos pacientes de manera pronta y oportuna constituye un reto, pues existen potenciales limitantes que retrasan el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, las cuales se encuentran intrínsecamente relacionadas con la desinformación de la población, una sintomatología inicial inespecífica y la limitación de recursos en los primeros niveles de atención del sistema de salud, cuando generalmente se hace el abordaje inicial de las diferentes patologías (3).

Antecedentes internacionales: según estimaciones globales, el cáncer de pulmón representa la neoplasia maligna con mayor incidencia, pues comprende aproximadamente 1 000 000 de casos nuevos al año en países industrializados como Estados Unidos. En dicha nación, esa patología ha superado al cáncer de mama como la principal causa de muerte por neoplasia en mujeres, lo que se ha atribuido en parte al aumento del tabaquismo femenino. En Europa, la tasa de incidencia anual se estima en

150 000 casos nuevos, por lo que figura como la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en féminas. Estudios históricos, como los realizados por Richard Doll y A. Bradford Hill en 1950, establecieron una relación causal clara entre el tabaquismo y el desarrollo de esta enfermedad. Esta conexión ha llevado a numerosas campañas antitabaco en diferentes países, con el objetivo de reducir el número de fumadores, por ende, disminuir la incidencia de cáncer de pulmón.

Antecedentes nacionales: a nivel país se cuenta con pocos análisis actualizados sobre las características epidemiológicas del cáncer de pulmón, pero cabe mencionar el estudio efectuado por Alvarado-Prado, Rebeca y Ortiz-Barboza, Adolfo (2023) (7) y, con respecto al Hospital San Juan de Dios, el trabajo de investigación de 2010 del Dr. Corrales Rodríguez, L. A., para optar por el título de especialista en Oncología: Análisis de sobrevida y pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas según correlación clínico-patológica en el Hospital San Juan de Dios: 2003-2008(3), mediante el cual se tomó como muestra a 89 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas en el centro hospitalario mencionado. Para ese rango de fechas, el tipo histológico más frecuente era el carcinoma escamoso (42 %), seguido por el adenocarcinoma 35 %. Por su lado, la Dra. Ciany Hernández Astorga en su trabajo de investigación de 2015, para optar por el título de especialista en Neumología, apunta que “Según datos epidemiológicos del Servicio de Neumología del Hospital México, el perfil más frecuente de pacientes con cáncer de pulmón corresponde a hombres mayores de 65 años, con antecedentes de tabaquismo severo, hipertensión arterial y condiciones socioeconómicas desfavorables”. Este patrón también se observa en mujeres con diagnóstico oncológico pulmonar (4). En Costa Rica, según datos del Ministerio de Salud, el padecimiento en estudio no es el de mayor incidencia, pero su importancia ha crecido en las últimas décadas. Informes de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) afirman que el 37,12 % de los casos de cáncer diagnosticados y el 42,56 % de las muertes por tumores están relacionados con el tabaquismo (8). En los últimos diez años, la incidencia de cáncer de pulmón ha aumentado un 14 %, con 250 muertes registradas en 2011 y una proyección de 307 casos diagnosticados para el año siguiente (7). Esto se torna vital por la población que está adscrita a su área de atracción,

procedente de la zona metropolitana donde se registra mayor exposición a contaminación atmosférica por monóxido de carbono (CO) y dióxido de nitrógeno (NO₂).

Alcances y delimitaciones

Alcances y delimitación geográfica, poblacional, cobertura y temporal: para los efectos de la presente investigación, el estudio se delimitará a población de pacientes diagnosticados y tratados con cáncer de pulmón en los años 2020, 2021, 2022 y 2023 en el Hospital San Juan de Dios.

Una de las principales limitaciones consistió en la dificultad para recolectar información clínica completa, debido a problemas relacionados con el acceso a expedientes médicos. Algunos archivos presentaron pérdida parcial de datos como consecuencia de los efectos del ciberataque sufrido por los sistemas institucionales, ante lo cual se requirió utilizar una muestra que se explica con más detalle en el apartado de metodología.

Las siguientes son algunas de las posibles razones por las que se podría invalidar la investigación:

Pese a que se espera que los hallazgos de esta investigación sirvan para ser reproducibles en otros centros médicos de la Caja Costarricense de Seguro Social, está claro que los resultados finales y tratamientos efectuados son válidos y exclusivos de la población con cáncer de pulmón valorada en el Hospital San Juan de Dios.

El carcinoma de pulmón, por su complejidad y heterogeneidad, hace que se dificulte la investigación y el desarrollo de tratamientos efectivos que funcionen para todos los pacientes (9).

La falta de financiamiento y recursos también puede limitar la investigación, pues la neoplasia maligna primaria de pulmón no siempre recibe la misma atención e inversión que otros tipos de cáncer, lo que puede dificultar el avance en el campo.

Uno de los alcances a futuro para estudiar la neoplasia del pulmón consiste en la posibilidad de identificar nuevos biomarcadores capaces de facilitar el diagnóstico temprano. Esto podría permitir un tratamiento más efectivo y aumentaría las tasas de supervivencia de los pacientes.

Dado lo anterior, se plantea la pregunta problema, para crear una base de datos adecuada, en la cual se incluya información epidemiológica, las principales variables para el diagnóstico, tipo histológico y otras características adicionales del cáncer de pulmón, que sirva de información para futuros estudios y determinar algunos aspectos propios de esta neoplasia en el Hospital San Juan de Dios, al menos iniciales con esta población a estudiar.

1.1 Formulación del problema

La presente investigación tiene el propósito de determinar, del total de casos valorados por patología pulmonar en la población adscrita al Hospital San Juan de Dios en el rango tiempo establecido (2020-2023), cuáles se identifican como carcinoma primario de pulmón, su comportamiento y frecuencia con respecto a los distintos tipos de carcinomas habituales en los pacientes estudiados; además, se se corrobora su concordancia con estudios o datos internacionales.

Dado lo anterior y con afán de focalizar mejor la investigación, se plantea la siguiente pregunta problema:

¿Cuáles son las características epidemiológicas, según sexo, edad, tipo histológico, molecular, sobrevida y métodos diagnósticos utilizados para el análisis de los pacientes dictaminados con cáncer de pulmón de la población adscrita al Hospital San Juan de Dios, durante el periodo enero de 2020 a diciembre de 2023?

1.2 Resultados esperados

Se pretende responder a la interrogante sobre las características epidemiológicas según sexo, edad, tipo histológico, molecular, sobrevida y métodos diagnósticos utilizados para el estudio de los pacientes con carcinoma de pulmón en la población valorada del área de atracción que corresponde al Hospital San Juan de Dios durante el rango establecido (2020-2023) con el fin de sentar un precedente para futuras investigaciones sobre el tema.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2. Cáncer de pulmón

De los tipos de cáncer, el de pulmón es el tercero más frecuente y la primera causa de muerte relacionada con cáncer en las Américas, con más de 324 000 nuevos casos y cerca de 262 000 muertes cada año. En Norteamérica, casi la mitad de los casos se presentan en mujeres, mientras que en América Latina y el Caribe más de dos tercios de las nuevas incidencias se reportan en hombres. En los varones, el número de casos nuevos y muertes por este padecimiento es más de dos veces mayor en Norteamérica que en América Latina y el Caribe. (10).

Los países con mayor incidencia tienen elevada prevalencia de tabaquismo, pero existe un periodo corto entre la elevación en las tendencias de consumo de tabaco y el incremento del cáncer de pulmón (11). El tabaquismo se considera la principal causa de cáncer de pulmón, con 1,19 millones de muertes en todo el mundo en 2017. Los riesgos entre los fumadores aumentan con la duración del tabaquismo y el número de cigarrillos consumidos al día, y disminuyen progresivamente después de dejar el hábito (aunque nunca al nivel de quienes nunca lo tuvieron previamente) (12).

La edad tiene una estrecha correlación con el riesgo de sufrir cáncer de pulmón y la mortalidad específica por esa variable crece exponencialmente desde el nacimiento. Si bien envejecer mantiene cierta relación con el cáncer, no es una de sus causas. La razón es que los principales carcinógenos pulmonares tienen una latencia prolongada (es decir, el tiempo transcurrido entre la exposición al riesgo y la aparición de la enfermedad), se ha documentado que dicho padecimiento tiene su mayor incidencia entre los 65 y 79 años.

También se ha demostrado, a través de estudios epidemiológicos, la vinculación entre el humo de leña doméstico y el cáncer de pulmón debido a las partículas nocivas como los fenoles, la acroleína, los crésales, el acetaldehído, los compuestos orgánicos como el benceno, el formaldehído, el butadieno e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los efectos cancerígenos luego de la exposición al humo de la madera o excrementos de animales (bosta) tienen efectos similares sobre la proteína p53 y expresión de la proteína MDM2 (13).

Otro cancerígeno conocido es el radón, que se produce cuando el uranio se descompone de manera natural en el suelo, piedras y agua, además es radiactivo. La Agencia de

Protección Ambiental afirma que uno de cada quince hogares en los EE. UU. tiene los niveles de radón por encima de los recomendados (4,0 picocurios) (14). Otros factores de riesgo a tomar en cuenta en relación con el cáncer de pulmón son los aspectos genéticos, terreno de cancerización familiar, la exposición a partículas de materia, la exposición a uranio, pesticidas, asbestos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, arsénico y finalmente el virus del papiloma humano (15).

En los últimos 100 años, el padecimiento en cuestión ha pasado de ser una enfermedad rara a un problema global. Los esfuerzos para mejorar la evolución de estos pacientes no solo han dado lugar a una mayor comprensión de la etiología del cáncer de pulmón, sino también a determinar las características histológicas y moleculares de cada tumor en particular. Debido a lo anterior y al advenimiento de nuevos marcadores e inmunohistoquímica, se está dando énfasis en la determinación precisa del tipo histológico de carcinoma de pulmón, por las implicaciones del tratamiento y el determinado pronóstico que conlleva acertar una adecuada línea de seguimiento (16).

Según un estudio de supervivencia y epidemiología del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, durante el primer período del estudio (1977-1981) el carcinoma de células escamosas representó el 32 % de los casos reportados en dicha nación, pero, para 2012-2016, la proporción había disminuido al 22 %. Por su parte, el adenocarcinoma comprendió < 30 % de las incidencias durante los primeros años (1977-1981), pero aumentó a > 50 % entre 2012 y 2016; asimismo, la determinación de carcinoma de células pequeñas de pulmón disminuyó del 17 % al 13 % y del carcinoma de células grandes de pulmón, del 8 % al 1 % (17).

2.1 Clasificación del carcinoma de pulmón

En los últimos años, se ha logrado establecer el tipo histológico de cáncer gracias a la primera publicación de la Organización Mundial de la Salud en el año 1967 y hasta la fecha con las actualizaciones realizadas. Una clasificación para el diagnóstico de cáncer de pulmón en muestras sin resección (principalmente biopsias pequeñas y citología) propuesta al inicio en la clasificación de adenocarcinoma de pulmón de 2011, también recomendada en la de la OMS de 2015, proporcionó un flujo de trabajo para la gestión de pequeñas muestras de

biopsia y citología. Esto enfatizó la necesidad de realizar un diagnóstico preciso, incluyendo la tipificación histológica específica de carcinomas de células no escamosas, que pueden representar adenocarcinoma primario o metastásico, mediante técnicas auxiliares como la inmunohistoquímica, además de destacar la necesidad de pruebas moleculares (18). En 2021 se publicó la nueva versión, que consiste en un seguimiento de la publicada en 2004, donde también se determina la importancia de variables como información genética y clínica (19). Dicha clasificación se observa en las Tablas 1 y 2 presentadas a continuación.

Actualmente, World Health Organization. Thoracic Tumours clasifica el cáncer de pulmón como un carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas, con lo que ambos abarcan 95 % de los casos. El resto se diagnostica como carcinoma pulmonar de otro tipo celular (20), como por ejemplo hematolinfoides o mesenquimales. Dentro del grupo de cáncer de células no pequeñas existe una subdivisión que incluye principalmente el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes (21).

Otra variante de la enfermedad en estudio que se puede incluir dentro de esta clasificación es la metastásica, ya que el pulmón es el segundo sitio de crecimiento metastásico por parte de neoplasias malignas intra y extratorácicas, de las que predominan el cáncer de mama, carcinoma colorrectal, renal, así como leiomiomas uterinos, cáncer de cabeza y cuello (22). Entre estos carcinomas, los tumores epiteliales malignos representan la mayoría de neoplasias pulmonares malignas y esos mismos presentan subtipos (23).

Tabla 1. Clasificación de carcinomas pulmonares

	Tipo de tumor	Subtipos
1	Carcinoma epidermoide	-Carcinoma de células escamosas del pulmón -Carcinoma linfoepitelial de pulmón
2	Tumores neuroendocrinos	-Tumor carcinoide neuroendocrino de pulmón -Carcinoma de células pequeñas de pulmón -Carcinoma neuroendocrino de células grandes
3	Adenocarcinoma mucinoso	-Adenocarcinoma coloide -Adenocarcinoma entérico -Adenocarcinoma fetal
4	Carcinoma sarcomatoide	-Pleomórfico del pulmón -Blastoma pulmonar -Carcinosarcoma del pulmón
5	Lesiones preinvasivas	-Displasia escamosa y carcinoma in situ del pulmón -Hiperplasia adenomatosa atípica del pulmón -Adenocarcinoma in situ del pulmón
6	Adenocarcinoma	-Adenocarcinoma de pulmón mínimamente invasivo -Adenocarcinoma invasivo no mucinoso de pulmón -Adenocarcinoma mucinoso invasivo de pulmón -Adenocarcinoma coloide de pulmón -Adenocarcinoma fetal de pulmón -Adenocarcinoma de pulmón de tipo entérico
7	Carcinomas de tipo glándula salival	-Adenoma pleomórfico del pulmón -Carcinoma adenoide quístico del pulmón -Carcinoma epitelial-mioepitelial de pulmón -Carcinoma mucoepidermoide del pulmón -Carcinoma de células claras hialinizante del pulmón -Miepitelioma y carcinoma mioepitelial del pulmón
8	Carcinoma adenoescamoso de pulmón	
9	Carcinoma de células grandes	-Carcinoma de células grandes del pulmón

Nota: elaboración propia con base en la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (18)

Tabla 2. Clasificación de otras variantes de tumores

Otros tipos de tumores epiteliales	
Tipo de tumor	Subtipos
Carcinoma NUT de pulmón	
Tumor indiferenciado torácico deficiente en SMARCA4	
Tumores mesenquimales	<ul style="list-style-type: none"> -Hamartoma pulmonar -Condroma pulmonar -Linfangiomas pulmonar difusa -Blastoma pleuropulmonar -Sarcoma de la íntima de la arteria pulmonar -Tumor miofibroblástico peribronquial congénito -Sarcoma mixoide pulmonar primario con fusión EWSR1-CREB1
Tumores hematolinfoides	<ul style="list-style-type: none"> -Linfoma MALT del pulmón -Linfoma difuso pulmonar de células B grandes -Granulomatosis linfomatoide del pulmón -Linfoma intravascular de células B grandes del pulmón -Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans -Enfermedad pulmonar de Erdheim-Chester
Tumores de tejido ectópicos	<ul style="list-style-type: none"> Melanoma del pulmón Meningioma del pulmón
Tumores metastásicos	

Nota: elaboración propia con base en la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (19).

Actualmente, la neoplasia epitelial maligna en el pulmón más frecuente es el adenocarcinoma. Se origina a nivel de las vías aéreas periféricas, afecta tanto a población no

fumadora como fumadora y es posible reconocer sus lesiones precursoras, como la hiperplasia adenomatosa atípica y el adenocarcinoma in situ (16).

Otros carcinomas predominantes son el de células escamosas, el de células pequeñas de pulmón y el de células grandes de pulmón. También se producen lesiones preinvasoras, y tumores epiteliales benignos, linfoproliferativos y otros misceláneos, pero son relativamente raros. La incidencia de los carcinomas epidermoide y adenocarcinomas pulmonares dependen del género, pues el segundo resulta más frecuente en mujeres, mientras que el carcinoma epidermoide es más común en hombres (19).

Aunque la clasificación de neoplasias epiteliales en muestras de resección pulmonar se ha estandarizado relativamente, la evaluación de procesos neoplásicos en material de biopsia presenta numerosos desafíos para una interpretación adecuada. El diagnóstico de carcinoma de pulmón, en particular para tumores que no están muy bien diferenciados, puede contar con dificultades en muestras de biopsias pequeñas. Durante varias décadas, el dictamen de carcinoma de pulmón consistía únicamente en la distinción entre el tipo carcinoma de células no pequeñas versus carcinoma de pulmón de células pequeñas, este enfoque se tornaba aceptable en la era de la Medicina prepersonalizada (24), pero en la actualidad este diagnóstico ha dado un giro, pues hay subclasificaciones que se actualizan con el paso de los años.

Se deben reconocer algunos principios básicos cuando se trata de material de muestra de biopsia limitada para el diagnóstico de cáncer de pulmón (24):

- El dictamen realizado en una muestra de biopsia limitada no puede precisar cómo se verá el resto del tumor o su composición celular exacta, tampoco las variaciones en los grados de diferenciación o los tumores con histología mixta pueden predecirse a partir de los hallazgos en una pequeña biopsia.
- El cáncer de pulmón, en particular el carcinoma de células no pequeñas, es notorio por su heterogeneidad celular. Puede que no resulte posible un diagnóstico preciso y definitivo en una pequeña muestra de biopsia limitada.
- Los tumores malignos mal diferenciados pueden resultar difíciles de categorizar con precisión en muestras de tejido pequeñas, incluso con técnicas especiales.

- Los tumores de histogénesis mixta que contienen elementos combinados (es decir, carcinosarcoma, blastoma pulmonar bifásico, carcinoma adenoescamoso) pueden no mostrar todos sus componentes en una biopsia pequeña y podría pasarse por alto un componente de mayor grado o más agresivo.
- Las biopsias endoscópicas y por trucut se tornan propensas a distorsiones artificiales que pueden ser extensas e impedir un diagnóstico definitivo.
- Las muestras de biopsias pequeñas pueden no ser adecuadas para contar las mitosis por 2 mm^2 . Esto limita el uso de dicho criterio para la subclasificación precisa de ciertos tipos de neoplasias según los estándares de diagnóstico actuales (es decir, tumores neuroendocrinos), lo que igualmente depende del microscopio.
- La preservación del tejido es importante en las biopsias de pulmón debido a la necesidad de múltiples tipos de modalidades de prueba (microscopía óptica, inmunohistoquímica, ensayos de reacción en cadena de la polimerasa dirigida y secuenciación de próxima generación); siempre que sea posible, en el momento de la obtención del tejido, es prudente apartar las muestras en bloques de tejido separados si hay varios trucut disponibles.

A pesar de lo expuesto como limitantes que se enfrentan al evaluar una biopsia de este tipo, cabe resaltar el gran papel que juegan dichas muestras, porque en la mayoría de los casos se diagnostica con biopsia pequeña y por lo general resultan adecuadas para tipificar el carcinoma de pulmón.

2.1.1 Lesiones preinvasivas

En cuanto a las lesiones preinvasivas, se realiza el diagnóstico de estas cuando se tiene la resección completa del espécimen. Entre ellas, cabe mencionar la hiperplasia adenomatosa atípica y el adenocarcinoma in situ, que se explican a continuación (20).

2.1.1.1 Hiperplasia adenomatoide atípica

Es una proliferación localizada pequeña (generalmente < 5 mm) de neumocitos de tipo II leve a moderadamente atípicos y/o células cuboidales que recubren las paredes alveolares y, a veces, los bronquiolos respiratorios. Dentro de la categoría de lesiones preinvasivas, es un supuesto precursor del adenocarcinoma in situ.

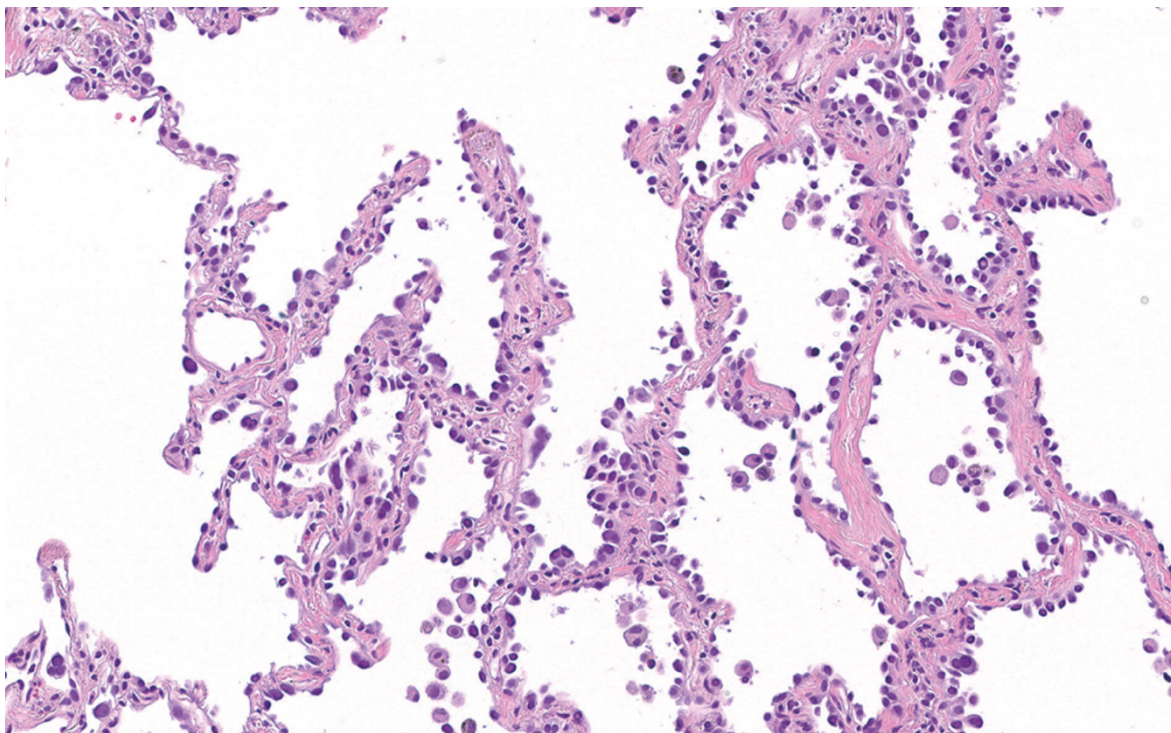
Suele ser indetectable mediante técnicas de imagen, pero las lesiones más grandes pueden verse como nódulos focales tenues, no sólidos, de unos pocos milímetros, a veces observados retrospectivamente, en una TC de alta resolución. Las lesiones se encuentran típicamente de manera incidental durante el examen de muestras quirúrgicas, la mayoría de las cuales tienen cáncer de pulmón, en especial adenocarcinoma. En estudios de autopsia raros, se han informado lesiones precursoras en el 2-4 % de los pacientes que no tienen cáncer (23).

Histopatológicamente, se trata de una pequeña lesión localizada (por lo general < 5 mm) que a menudo surge en la región centroacinar, cerca de los bronquiolos respiratorios. A lo largo de las paredes alveolares, proliferan neumocitos tipo II cuboidales en forma de cúpula, con vacuolas citoplasmáticas finas o citoplasma transparente a espumoso y/o células “club”. También pueden estar presentes pseudopapilas discretas. El revestimiento de células cilíndricas bajas, cúbicas y redondeadas con núcleos redondos u ovalados muestra espacios entre las células ubicadas en la membrana basal de la pared alveolar. Puede haber inclusiones eosinofílicas intranucleares. Los núcleos dobles resultan comunes, pero las mitosis son extremadamente raras (23), (20).

Entre los criterios diagnósticos esenciales y deseables, se mencionan (23):

- Mayor cantidad de neumocitos tipo II y células cilíndricas que recubren los alvéolos en una monocapa discontinua.
- Atipia leve.
- Pequeña lesión localizada, por lo general < 5 mm, separada del parénquima alveolar circundante.
- Parénquima circundante desprovisto de inflamación o fibrosis.

Ilustración 1. Hiperplasia adenomatoide atípica



Nota: William D. Travis. World Health Organization. Thoracic Tumours. 5th ed. Vol. 5. 2021, citado por Organización Mundial de la Salud (18).

2.1.1.2 Adenocarcinoma in situ

Es un adenocarcinoma localizado pequeño (< 30 mm), ocurre en la periferia, con crecimiento restringido a células neoplásicas a lo largo de estructuras alveolares preexistentes (crecimiento lepidico puro sin características invasivas) sin invasión al espacio estromal, vascular, alveolar o necrosis pleural. Las células tumorales están dispuestas en monocapas continuas, a veces hay evidencia de superposición celular o estratificación leve, la atipia nuclear es inconspicua. Los patrones papilares o micropapilares están ausentes, aunque se pueden observar pequeños mechones celulares (20).

Las células tumorales intraalveolares, ya sea dentro del tumor o diseminadas en los espacios aéreos del parénquima circundante, están ausentes. Se subdivide en mucinosos y no mucinosos. Prácticamente todos los casos son no mucinosos y muestran típicamente diferenciación de neumocitos tipo II y/o células cilíndricas. El diagnóstico requiere de

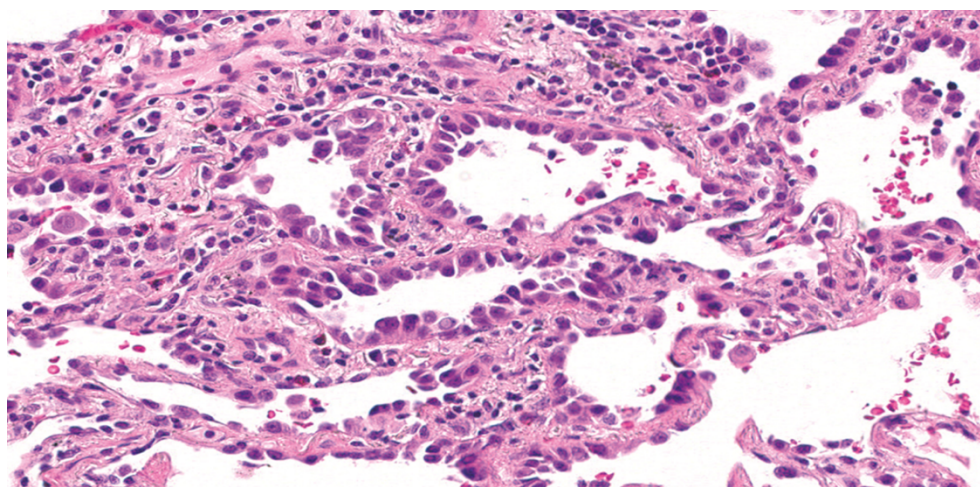
resección donde se haya tomado una muestra completa de la lesión y no se puede hacer con base en biopsias o citologías pequeñas (23).

Suele ser un hallazgo incidental en la Tomografía Axial Computarizada (TAC) realizada por otras razones médicas, incluido el cribado. Mediante la TAC, se caracteriza por no ser sólido, pero pueden resultar parcialmente sólido o incluso sólido; especialmente en el adenocarcinoma in situ mucinoso, puede tener la llamada apariencia de burbuja (25).

Criterios diagnósticos:

- Una lesión localizada pequeña (≤ 30 mm de diámetro) que comprende crecimiento lepidico puro.
- Ausencia de invasión estromal, vascular o pleural, así como propagación a través de espacios aéreos y patrones invasivos de adenocarcinoma.
- Las células de adenocarcinoma recubren las paredes alveolares en una capa continua; puede haber estratificación y superposición.
- Un tumor resecado en su totalidad del que se toman muestras completas y se evalúa histológicamente.

Ilustración 2. Adenocarcinoma in situ, no mucinoso



Nota: William D. Travis. World Health Organization. Thoracic Tumours. 5th ed. Vol. 5. 2021, citado por Organización Mundial de la Salud (18).

2.1.2 Lesiones invasivas

2.1.2.1 Adenocarcinoma con invasión mínima

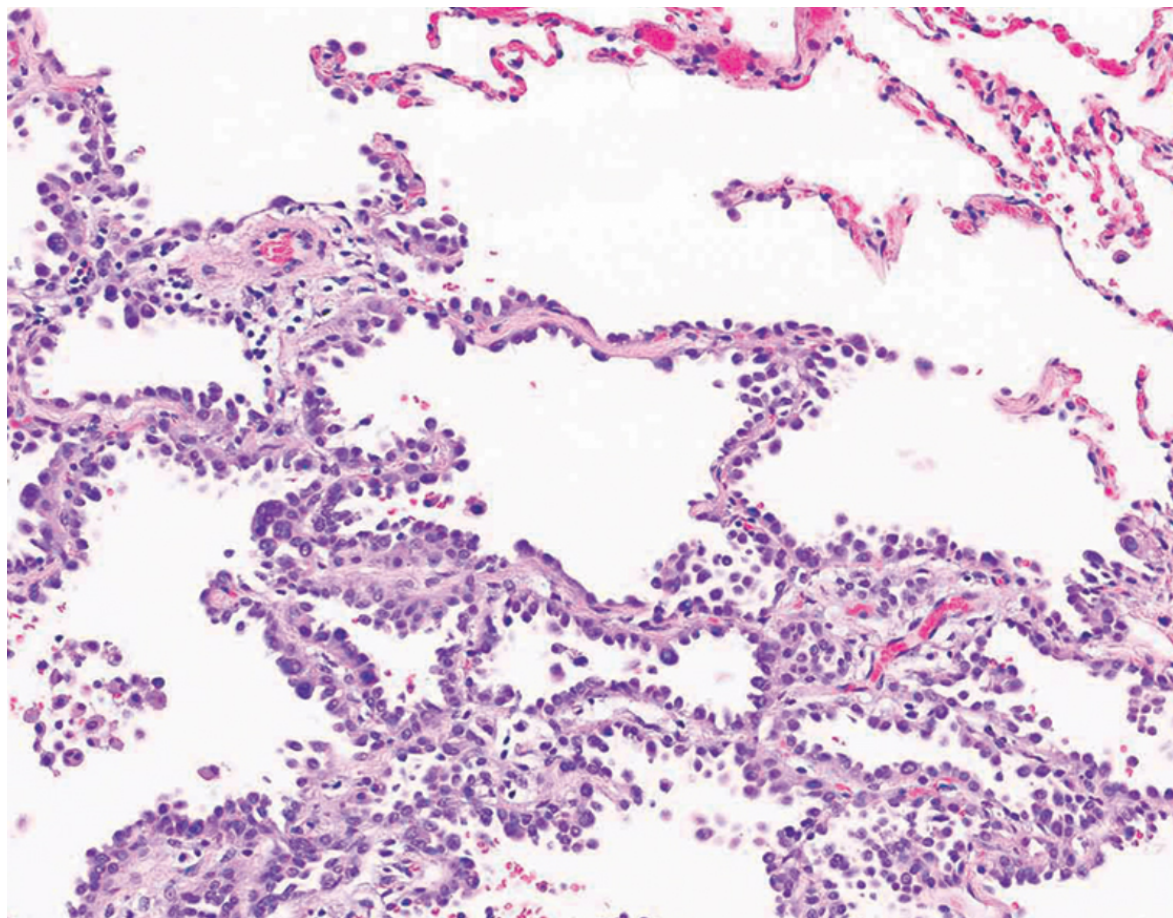
El adenocarcinoma mínimamente invasivo es solitario y pequeño (< 30 mm) con un patrón predominante lepidico y una invasión < 5 mm. El diagnóstico requiere una resección donde la lesión haya sido muestreada en su totalidad y evaluada histológicamente. Este diagnóstico no puede hacerse sobre la base de muestras pequeñas de biopsia o citología (23).

Generalmente no es mucinoso, pero rara vez puede serlo o ser mixto. La de tipo no mucinoso suele presentar diferenciación de neumocitos de tipo II y/o células cilíndricas. El mucinoso muestra células columnares con abundante mucina apical y núcleos pequeños, a menudo orientados hacia la base, y puede manifestar morfología de células caliciformes (23).

Por definición, es solitario y discreto. El componente invasor que se medirá en esta lesión se define como los subtipos histológicos distintos de un patrón lepidico (en otras palabras, acinar, papilar, micropapilar o sólido, o con menos frecuencia coloide, entérico, fetal y/o adenocarcinoma mucinoso invasivo) o células tumorales que infiltran el estroma miofibroblástico (26).

Se excluye este tipo de lesión si el tumor invade los vasos linfáticos, los vasos sanguíneos o la pleura, contiene necrosis tumoral, o se propaga a través de los espacios aéreos (fuera del tumor). La sección tangencial o el colapso del tejido pulmonar en el adenocarcinoma lepidico pueden ser difíciles de distinguir de los patrones papilares o acinares (20).

Ilustración 3. Adenocarcinoma mínimamente invasivo



Nota: William D. Travis. World Health Organization. Thoracic Tumours. 5th ed. Vol. 5. 2021, citado por Organización Mundial de la Salud (18).

2.1.2.2 Adenocarcinoma de pulmón

Representa una proliferación glandular maligna que se origina más comúnmente en las vías respiratorias periféricas. Su ubicación hace que el diagnóstico de este tumor se torne menos probable mediante biopsia endoscópica. No obstante, los tumores grandes pueden invadir extensamente y estar presentes en la vecindad de las vías respiratorias grandes, donde serán accesibles para la endoscopia (24).

Histopatológicamente, se caracteriza por una mezcla compleja de patrones arquitectónicos (lepídico, acinar, papilar, micropapilar y sólido), y se clasifican en subtipos

según el patrón predominante a través de la subtipificación histológica integral. En especímenes de resección, cada patrón debe estimarse de manera semicuantitativa y registrarse en incrementos de 5-10 % hasta un total de 100 %. Aunque es posible tener porcentajes iguales de dos componentes prominentes, se debe elegir un solo componente predominante (20).

Según un estudio realizado por Kadara et al. (27), pag 518 “Se cree que las alteraciones moleculares se acumulan de manera gradual en el desarrollo de adenocarcinomas de pulmón con alteraciones tempranas identificadas en lesiones preneoplásicas (hiperplasia adenomatoide atípica y adenocarcinoma in situ), incluidos mutaciones KRAS y EGFR, así como la pérdida de heterocigosidad que implica múltiples genes supresores de tumores” (20).

De las vías de transmisión de señales de crecimiento, las que con mayor frecuencia están involucradas en la patogenia de los adenocarcinomas de pulmón incluyen el EGFR (HER1)/RAS/PI3K vía inhibidora del crecimiento p53/RB1/p14/STK11. Las mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores TP53 ocurren en aproximadamente el 45 % de los adenocarcinomas de pulmón y comúnmente están relacionadas con el tabaquismo, con transversiones G>T y C>A (20).

También, las mutaciones activadoras que involucran EGFR ocurren más comúnmente en mujeres, no fumadores y asiáticos (70 % en no fumadores de Asia Oriental, 40 % en no fumadores de ascendencia europea frente a 11 % en fumadores de ascendencia europea) (28).

Los adenocarcinomas de pulmón no mucinosos suelen consistir en una mezcla compleja de patrones arquitectónicos (lepídico, acinar, papilar, micropapilar y sólido) y se clasifican en subtipos según el patrón predominante mediante subtipificación histológica integral (20).

En las muestras de resección, cada patrón debe estimarse de manera semicuantitativa y registrarse en incrementos del 5 al 10 % que totalicen el 100 %. El uso de incrementos del 5 % permite una mayor flexibilidad en la elección de un patrón predominante cuando los tumores tienen dos con porcentajes relativamente similares. Aunque es posible tener porcentajes iguales de dos componentes prominentes, se debe elegir uno solo. En tales casos,

registrar todos los porcentajes en el informe dejará claro que el tumor tenía una mezcla relativamente uniforme de varios patrones. (30)

Los patrones arquitecturales que puede presentar el adenocarcinoma de pulmón son:

- Patrón lepidico: consta de células neumocíticas (neumocitos tipo II) que crecen a lo largo de la superficie de las paredes alveolares, existe un componente invasivo que mide > 5 mm en su mayor dimensión y este debe ser un patrón histológico distinto al lepidico (es decir, acinar, papilar, micropapilar, sólido o, con menos frecuencia, coloide, fetal, entérico y/o adenocarcinoma mucinoso) y/o miofibroblástico. Debe distinguirse del mínimamente invasivo con las siguientes características: invade el sistema linfático, los vasos sanguíneos o la pleura, presenta necrosis tumoral, tiene un componente invasivo > 5 mm e invade el espacio aéreo (20).
- Patrón acinar: se caracteriza por glándulas que pueden ser redondas u ovaladas o tener un contorno más irregular con espacios luminales centrales rodeados de células tumorales. Las células tumorales y/o los espacios glandulares pueden contener mucina. Las glándulas neoplásicas invaden a través del estroma miofibroblástico y/o reemplazan la arquitectura alveolar de fondo del pulmón. Por el contrario, en el adenocarcinoma lepidico, la arquitectura alveolar de fondo está intacta (23) (31).
- Patrón papilar: se caracteriza por el crecimiento de células tumorales glandulares a lo largo de la superficie de los núcleos fibrovasculares. La presencia de estroma miofibroblástico, como se observa en el adenocarcinoma acinar, no es necesaria para diagnosticar este patrón (23) (31). Muestra un espectro morfológico basado en el tamaño de las estructuras papilares y el grado nuclear, que corresponde a pronóstico. Si se observan estructuras papilares que llenan los espacios de aire rodeados por un patrón acinar o lepidico, el patrón tumoral se clasifica como adenocarcinoma papilar, en lugar de adenocarcinoma acinar o lepidico (23,32).
- Patrón sólido: consta de células tumorales poligonales dispuestas en láminas, que carecen de una arquitectura lepidica, acinar (incluida la cribiforme), papilar o micropapilar reconocible (20).

- Patrón micropapilar: está compuesto por células tumorales que crecen en penachos papilares formando grupos que carecen de tallos fibrovasculares, que pueden aparecer desprendidos y/o adheridos a las paredes alveolares. Cuando los espacios aéreos están rodeados por patrones lepidicos, acinares o papilares y contienen adenocarcinoma micropapilar, el patrón debe clasificarse como micropapilar, debido al peor pronóstico de este patrón.

La clasificación en subtipos histológicos es fundamental porque proporciona información valiosa sobre el comportamiento clínico, el pronóstico y la selección de tratamientos.

Valor pronóstico

- Lepídico → pronóstico más favorable (crecimiento no invasivo).
- Acinar y papilar → pronóstico intermedio.
- Micropapilar y sólido → asociados a mayor agresividad, invasión y metástasis.

El subtipo micropapilar, aunque menos frecuente, está vinculado a alta tasa de recurrencia y peor supervivencia.

Guía terapéutica

Aunque el tratamiento estándar no varía entre subtipos histológicos, algunos patrones están más asociados con ciertas alteraciones moleculares:

Por ejemplo, el patrón lepidico reporta mayor frecuencia de mutaciones EGFR.

Los subtipos sólidos pueden tener más mutaciones KRAS o ser menos inmunorreactivos.

Manejo quirúrgico y seguimiento

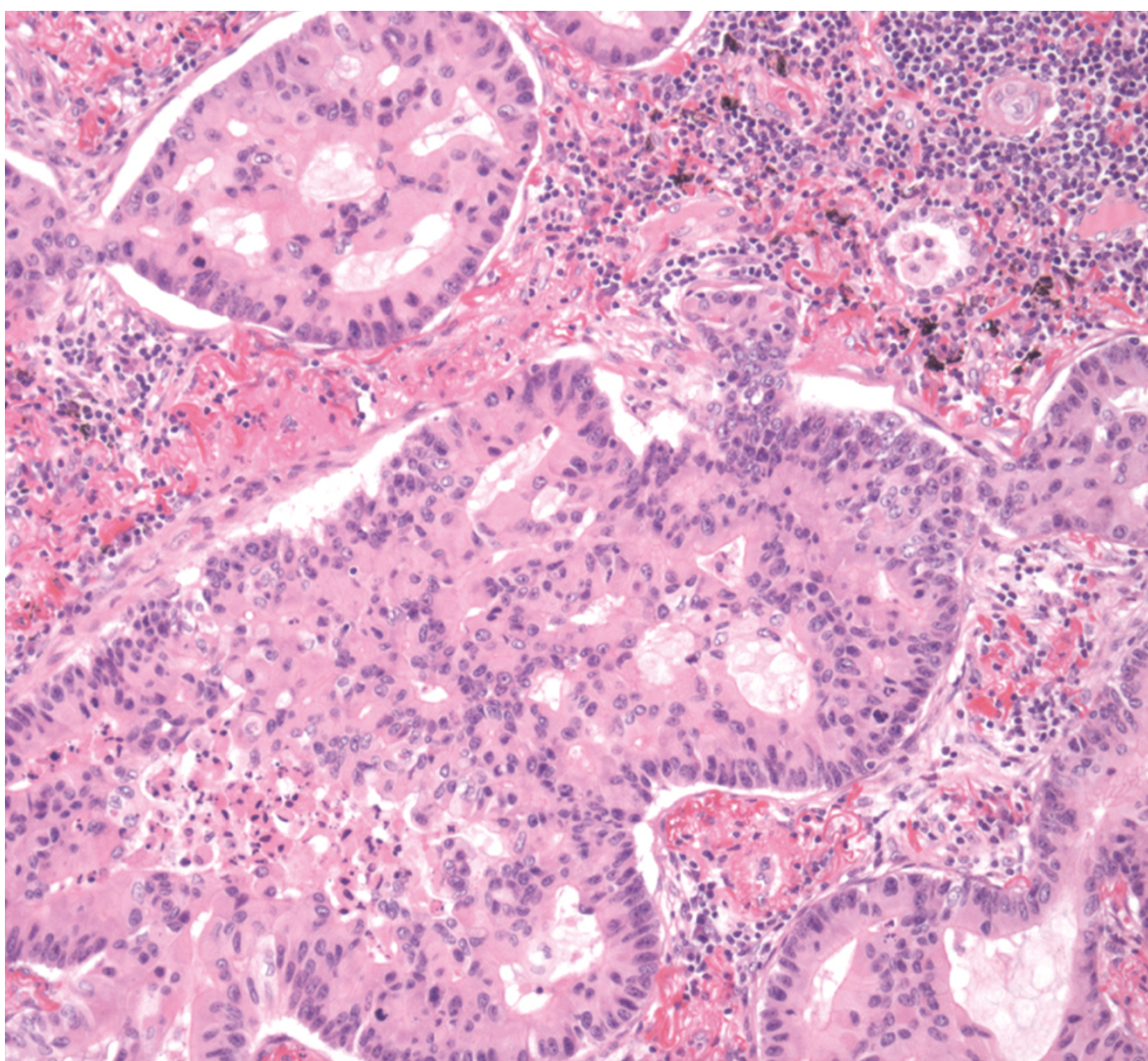
Tumores con patrón lepidico puro o predominante pueden ser candidatos a resecciones limitadas.

Patrones micropapilares o sólidos requieren resección más amplia y seguimiento más estrecho por riesgo de recurrencia (20).

Invasión

La invasión se define como 1. patrones histológicos distintos de un patrón lepidico (es decir, acinar, papilar, micropapilar y/o sólido, o con menos frecuencia adenocarcinoma mucinoso, coloide, fetal y entérico invasivo), 2. estroma miofibroblástico asociado con células tumorales invasivas, 3. invasión vascular o pleural y 4. invasión al espacio aéreo (20).

Ilustración 4. Adenocarcinoma acinar



Nota: Wendy A. Cooper. World Health Organization. Thoracic Tumours. 5th ed. Vol. 5. 2021, citado por Organización Mundial de la Salud (18).

2.1.2.1.1 Gradación del adenocarcinoma de pulmón

- Grado 1: bien diferenciada con patrón lepidico predominante sin o < 20 % patrón de alto grado.
- Grado 2: moderadamente diferenciado predominio acinar o papilar sin patrón de alto grado o < 20 %.
- Grado 3: pobremente diferenciado respecto a cualquier tumor con patrón de alto grado mayor a 20 % (patrón sólido, micropapilar, cribiforme o glandular complejo).

No existe un marcador inmunohistoquímico con una sensibilidad o especificidad del 100 % para adenocarcinomas pulmonares, los marcadores de neumocitos TTF1 y Napsina A son positivos en la mayoría de los casos (75-80 %) (33).

Factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1)

Este es un marcador inmunohistoquímico clave en el diagnóstico de adenocarcinomas pulmonares. Se ha encontrado que aproximadamente el 20 % de los adenocarcinomas de pulmón en estadio IV son TTF-1 negativos.

Según Schilsky et al. (2017), no se encontraron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros clínicos entre pacientes con tumores TTF-1 positivos y negativos, salvo que las mutaciones en EGFR fueron significativamente más frecuentes en tumores TTF-1 positivos (24 % vs. 6 %, $p < 0.001$) (34).

En pacientes TTF-1 negativos, las mutaciones en KRAS fueron más comunes (27 % vs. 21 %).

Supervivencia y pronóstico en relación con tumores TTF1 negativos (34).

- La supervivencia global fue significativamente menor en pacientes con tumores TTF-1 negativos en comparación con aquellos TTF-1 positivos.
 - Mediana de supervivencia:
 - TTF-1 positivo: 18 meses.
 - TTF-1 negativo: 9 meses ($p < 0.0001$).

- En análisis multivariado, la negatividad de TTF-1 se asoció con un peor pronóstico (HR = 0.38, $p < 0.0001$), que incluso superaba el impacto de factores como el estado funcional (Karnofsky ≥ 80 %) y el tipo de tratamiento recibido.

Resistencia o respuesta al tratamiento en adenocarcinomas TTF1 negativos (35).

- No hubo una diferencia clara en la respuesta a la quimioterapia basada en pemetrexed entre los pacientes TTF-1 positivos y negativos.
- Sin embargo, los pacientes TTF-1 negativos tratados con quimioterapia doble o triple basada en pemetrexed mostraron una menor duración del tratamiento al compararlos con los TTF-1 positivos.

Un metaanálisis reciente, publicado en 2018 por Kim, Jung Han et al. “Prognostic Impact of TTF-1 Expression in Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer”(35), evaluó el impacto pronóstico de la expresión del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de tipo no escamoso. Este estudio analizó 21 investigaciones que incluyeron a 6451 pacientes y encontró que la sobreexpresión de TTF-1 se asocia significativamente con una mejor supervivencia general en estos pacientes. Además, los análisis por subgrupos revelaron que la expresión de TTF-1 se correlaciona con un pronóstico favorable tanto en etapas tempranas (etapa I) como avanzadas (etapas III-IV) de cáncer de pulmón no microcítico de tipo no escamoso (35).

Estos hallazgos respaldan la conclusión de que la positividad de TTF-1 es un factor pronóstico favorable en el carcinoma de pulmón no microcítico, especialmente en adenocarcinomas, similar a lo reportado en el metaanálisis de Berghmans et al. (2006).

2.1.2.3 Carcinoma escamoso de pulmón

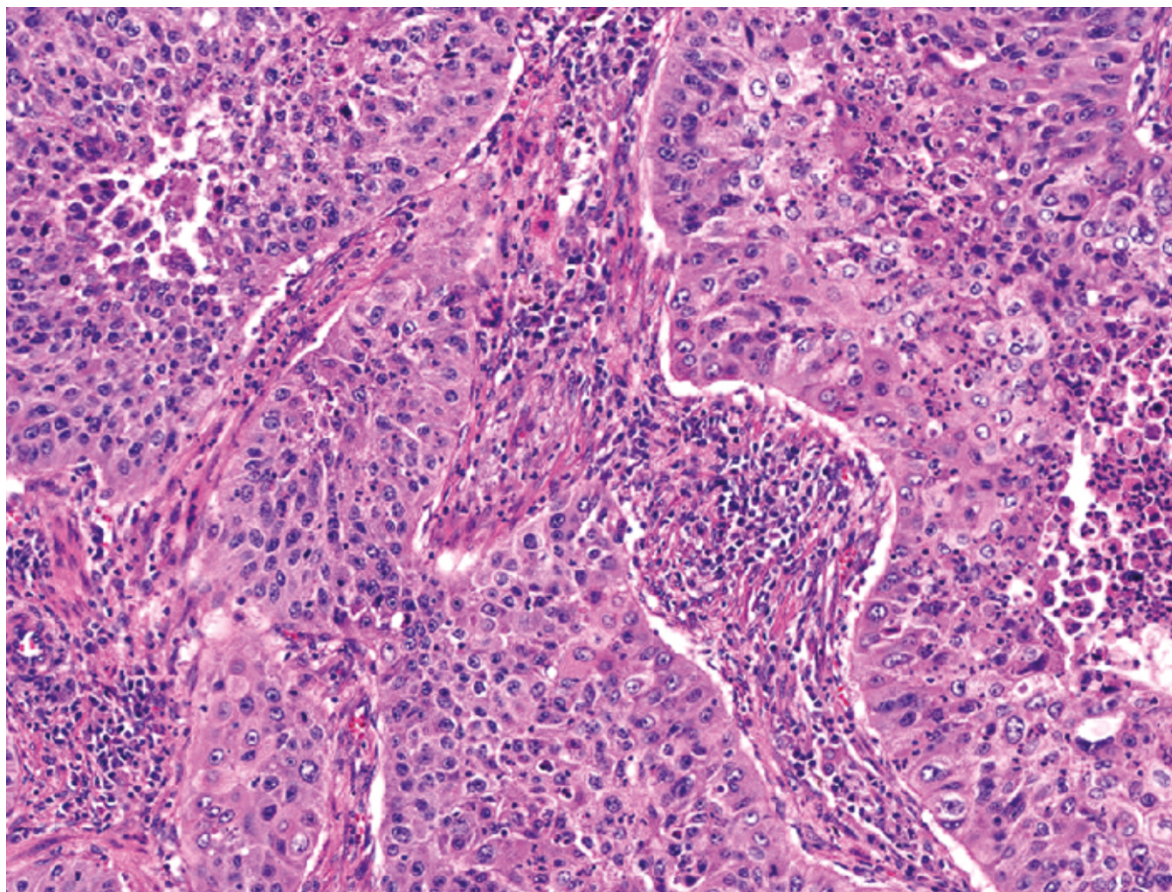
Por lo general, este carcinoma surge de un bronquio principal o lobular y a lo largo de la historia al menos en dos tercios de los casos se localiza en el compartimiento central del pulmón. Está fuertemente asociado con el tabaquismo; las tendencias mundiales en la incidencia de SCC muestran de cerca los cambios en los patrones de tabaquismo, además es el segundo tipo más prevalente y representa cerca del 20 % de los casos de cáncer de pulmón (23).

Según la Organización Mundial de la Salud (23), en el libro “Tumores torácicos”, se reconocen diversos subtipos de carcinoma escamoso de pulmón, entre los cuales se mencionan el queratinizante, no queratinizante y basaloide. El primero tiene características morfológicas de queratinización (presencia de queratinización, formación de perlas y/o puentes intercelulares). La extensión de esta varía con el grado de diferenciación: es prominente en los tumores mejor diferenciados, donde normalmente hay una queratinización generalizada, aunque puede estar presente solo focalmente o ser menos evidente en aquellos que están menos diferenciados (23).

El no queratinizante es un carcinoma sólido de células no pequeñas que carece de queratinización. En estos tumores, la diferenciación de células escamosas requiere validación mediante marcadores inmunohistoquímicos. La presencia de mucina intracelular en unas pocas células no excluye a los tumores de esta categoría (23).

El basaloide se caracteriza por células de tamaño pequeño a intermedio con arquitectura lobulillar y empalizada periférica que carecen de morfología escamosa, pero muestra expresión inmunohistoquímica de marcadores escamosos, con citoplasma escaso, pero bien definido (23). En cuanto a inmunohistoquímica p40, se considera el marcador más específico, mientras que las citoqueratinas de alto peso molecular (CK5/6, 340E12), desmocolina, desmogleína y p63 comprenden marcadores menos específicos de diferenciación de células escamosas (36).

Ilustración 5. Carcinoma de células escamosas no queratinizante



Nota: Arne Wart. World Health Organization. Thoracic Tumours. 5th ed. Vol. 5. 2021, citado por Organización Mundial de la Salud (18).

2.1.2.4 Carcinoma de células pequeñas de pulmón

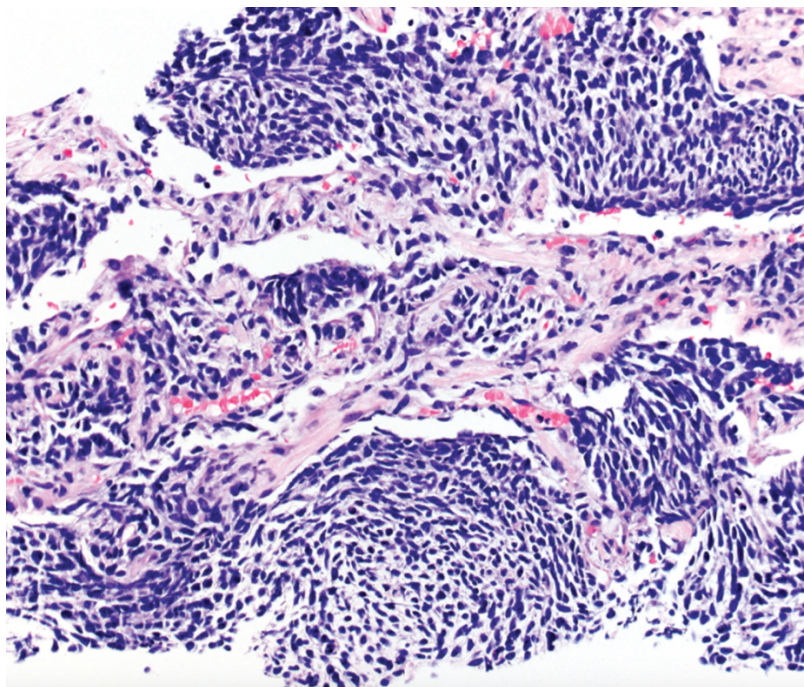
Este corresponde a un tumor epitelial maligno compuesto por células pequeñas con escaso citoplasma, cromatina nuclear finamente granular y nucléolos ausentes o poco visibles, que tiene un alto recuento mitótico y necrosis frecuente. La mayoría expresa marcadores neuroendocrinos (20).

Suele localizarse centralmente en las vías respiratorias principales, por lo cual afecta con frecuencia los ganglios linfáticos mediastínicos, pero puede presentarse en los pulmones en cerca del 5 % de los casos.

Las células tumorales tienen citoplasma escaso, bordes celulares mal definidos y cromatina nuclear finamente granular. Suelen contar con un diámetro menor que 3 linfocitos pequeños en reposo y tienen forma ovalada a fusiforme. Los nucléolos están ausentes o son poco visibles. El moldeado nuclear resulta común. Las células tumorales suelen estar densamente agrupadas y suelen crecer en un patrón laminar. La necrosis y las células apoptóticas son frecuentes y a menudo extensas. Se pueden encontrar artefactos de aplastamiento e incrustaciones de ADN nuclear basófilo alrededor de los vasos sanguíneos (efecto Azzopardi) (20).

Clásicamente, el carcinoma de células pequeñas de pulmón se considera un diagnóstico mediante microscopía óptica y no se requieren inmunotinciones para confirmarlo. Sin embargo, estas se utilizan con frecuencia y son muy útiles para descartar o validar un diagnóstico alternativo.

Se tiñe para citoqueratinas como CKpan y CAM5.2, a menudo con un patrón de tipo membranoso y en punto, pero es negativo para citoqueratinas de alto peso molecular. CK7 es positivo en < 50 % de los casos y CK20 es generalmente negativo. La mayoría se tiñen para marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina y CD56, este último es más sensible pero menos específico.

Ilustración 6. Carcinoma de células pequeñas de pulmón

Nota: William D. Travis. World Health Organization. Thoracic Tumours. 5th ed. Vol. 5. 2021, citado por Organización Mundial de la Salud (18).

2.1.2.4 Carcinoma neuroendocrino de células grandes del pulmón

Este corresponde a un carcinoma no microcítico de alto grado con morfología neuroendocrina y un recuento mitótico de >10 mitosis/ 2 mm^2 , que expresa uno o más marcadores inmunohistoquímicos neuroendocrinos. El carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón combinado presenta componentes de adenocarcinoma, carcinoma espinoelular o carcinoma fusocelular o de células gigantes (18).

Se determina por un patrón de crecimiento trabecular de anidación de organoides, empalizada periférica y rosetas, patrones que se pueden encontrar en otros tumores neuroendocrinos. Las características citológicas son las de células no pequeñas, que incluyen nucléolos frecuentes de moderados a prominentes y/o citoplasma de moderado a abundante con bordes celulares distintos, de modo que las membranas intercelulares son visibles. El tamaño celular suele ser mayor que el de 3 linfocitos pequeños en reposo, con lo cual supera

al del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). La cromatina es, por lo general, toscamente granular/punteada, pero puede ser vesicular o tener una calidad intermedia (20).

La mayoría de los tumores expresan dos o tres de los tres marcadores neuroendocrinos estándar (sinaptofisina, cromogranina A, CD56) y la expresión de al menos un marcador es típicamente difusa. Sin embargo, si las características morfológicas son convincentes para carcinoma neuroendocrino de células grandes, cualquier grado de expresión de incluso un solo marcador neuroendocrino se acepta para apoyar el diagnóstico.

Un aproximado del 50 % expresa TTF1. La Napsina A suele ser completamente negativa, pero se manifiesta de forma débil/focal en una minoría (20).

2.1.2.5 Carcinoma de células grandes de pulmón

Este es un carcinoma de células no pequeñas indiferenciado que carece de las características citológicas, arquitectónicas, inmunohistoquímicas e histoquímicas del carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma o el carcinoma de células escamosas, además de células gigantes, células fusiformes o carcinoma pleomórfico. El diagnóstico requiere un tumor resecado completamente muestreado y no se puede hacer en una biopsia o citología (23).

Es un diagnóstico de exclusión en el que no está bien definida la morfología de un carcinoma de células pequeñas o adenocarcinoma, además de carcinoma pleomórfico, células fusiformes o de células gigantes o después de inmunohistoquímica y/o tinciones de mucina. El tumor comprende láminas o nidos de células poligonales grandes con núcleos vesiculares, nucléolos prominentes y cantidades moderadas de citoplasma. Pueden presentarse características citológicas de células claras o rabdoideas, estas deben documentarse con porcentaje dentro del carcinoma de células grandes de pulmón (37,38).

2.1.2.5.1 Criterios diagnósticos del carcinoma de células grandes de pulmón

A continuación, se exponen los criterios diagnósticos del carcinoma de células grandes de pulmón, tal como se describen en el libro Tumores Torácicos de la Organización Mundial de la Salud (23).

- Carcinoma de células no pequeñas indiferenciado, sin evidencia de diferenciación glandular, de células escamosas o neuroendocrina.
- El diagnóstico solo se debe realizar mediante resección quirúrgica y no se puede realizar mediante biopsia pequeña o citología.
- Inmunohistoquímica negativa con marcadores asociados a adenocarcinoma (TTF1 o NapsinaA), carcinoma escamoso (p40 o CK5/6) y carcinoma neuroendocrino (cromogranina, sinaptofisina, CD56).

2.1.2.6 Metástasis a pulmón

La metástasis pulmonar suele afectar los lóbulos inferiores y la periferia, con igual distribución pulmón derecho e izquierdo. A menudo son múltiples y bilaterales, pero puede ser solitaria. Debido a que los vasos linfáticos pulmonares se concentran en los haces bronco-vasculares y el área septal/pleural interlobulillar, a menudo se observa enfermedad metastásica en estos lugares (23).

El pulmón es un sitio común para metástasis de un amplio espectro de tumores malignos primarios de diferentes linajes, incluidos sarcomas, carcinomas y melanomas. Una serie de autopsias de pacientes con neoplasias malignas extrapulmonares mostró la presencia de metástasis pulmonares en el 20-54 % de los pacientes (39). Los carcinomas (76 %) representan la mayoría, mientras que el sarcoma (16,3 %), el melanoma (5,5 %) y los tumores de células germinales (2,2 %) se encuentran con menor frecuencia. Entre los tumores epiteliales, los carcinomas gastrointestinales, uroteliales y de mama son los sitios de origen más frecuentes (40).

La edad y el sexo de los pacientes varían según el tipo histológico y el origen de la metástasis. Aquellas de tumores de células germinales y algunos sarcomas se diagnostican principalmente en adultos jóvenes y niños, mientras que los carcinomas metastásicos generalmente se observan en adultos mayores. Las metástasis intrapulmonares tienen una prevalencia de 0,2-20 % en pacientes sometidos a resección pulmonar (23).

2.1.2.6.1 Signos y síntomas de la metástasis a pulmón

Según la Organización Mundial de la Salud (23), los signos y síntomas de la metástasis a pulmón pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Relacionados con la lesión primaria.
- Relacionados con la diseminación intratorácica.
- Relacionados con la metástasis a distancia.
- Relacionados con síndromes para neoplásicos.

Las molestias de pacientes con enfermedad metastásica están determinadas principalmente por los sitios específicos afectados, tales como hueso, cerebro, hígado y glándulas adrenales (41). Los síntomas neurológicos también pueden ser un fenómeno preneoplásico, que podría incluir neuropatías sensitivas, sensitivo-motoras, autoinmunes y encefalomiélitis. Estos pueden preceder al diagnóstico primario por muchos meses y podrían constituir el motivo de consulta. También es posible que se trate del signo inicial de una recaída de la remisión. La hipercalcemia es rara en carcinoma de células pequeñas y casi patognomónica de carcinoma escamoso (23).

La mayoría de los pacientes presentan cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico. En Estados Unidos, de los pacientes cuyo estadio se conoce, solo el 16 % presenta enfermedad confinada al sitio primario, otro 23 % involucra ganglios regionales y > 60 % tiene evidencia de enfermedad metastásica a distancia en el momento del diagnóstico (17).

2.2 Genética y biología molecular del cáncer de pulmón

La investigación actual en el tratamiento del cáncer de pulmón se centra en gran medida en las terapias moleculares y el perfil mutacional de los tumores; se ha demostrado que mutaciones somáticas diferenciadas pueden utilizarse como dianas moleculares y biomarcadores de respuesta a agentes contra el padecimiento. Lo anterior permite recabar que se trata de una patología en proceso de mejorar el pronóstico del paciente que se enfrenta a dicho diagnóstico. Por eso las proporciones relativas de los tipos histológicos han variado

considerablemente a lo largo de los años. Lo anterior ha determinado que el cáncer de pulmón no es una enfermedad homogénea, sino que existen diferentes subtipos genéticos que responden de manera diferente a los tratamientos. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en el gen EGFR pueden beneficiarse de terapias dirigidas que bloquean la actividad de este y detienen el crecimiento del tumor. De la misma manera, los pacientes con mutaciones en el gen ALK pueden ser tratados con medicamentos que inhiben la actividad del gen y mejoran su pronóstico (16).

2.2.1 Mutaciones que incluyen EGFR, KRAS, BRAF, MET y HER2

La activación de mutaciones somáticas, incluida la sustitución puntual, la inserción pequeña y la eliminación en marco, son las principales impulsoras oncogénicas en el cáncer de pulmón. El descubrimiento de las mutaciones activadoras del EGFR y su estrecha relación con la respuesta a los inhibidores de tirosin kinasa del EGFR abrió la nueva era de la medicina de precisión. Desde entonces, los ensayos clínicos han hecho inválido el argumento de que las mutaciones de EGFR son el mejor factor predictivo de la eficacia de los inhibidores de tirosin quinasa de EGFR(42).

La mutación EGFR se encuentra con más frecuencia en adenocarcinomas de pulmón en las poblaciones asiáticas que en las occidentales, de modo que la tasa general de mutación de EGFR llega a aproximadamente hasta el 46% entre los pacientes coreanos con adenocarcinoma (43). Más del 90 % de las mutaciones sensibilizantes de EGFR se componen de una deleción en marco en el exón 19 y una mutación puntual (L858R) en el exón 21. No obstante, la mayoría de los pacientes experimentan una progresión de la enfermedad generalmente después de 12 meses de tratamiento (44).

Hay una variedad de mecanismos involucrados en la resistencia adquirida a los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR. Entre estos, el mecanismo de resistencia más común es la mutación T790M en el EGFR, que constituye el 50-60 % de los casos. La frecuencia de las mutaciones de KRAS es del 8 % al 15 % en el adenocarcinoma de pulmón entre los pacientes coreanos. Desafortunadamente, las terapias dirigidas funcionan solo en

mutaciones G12C (~13 % del total de adenocarcinomas) y aún no hay terapias dirigidas efectivas para otras variantes KRAS (como G12D o G12V) (45) (46).

Las mutaciones de KRAS se conocen como marcadores predictivos negativos de una respuesta deficiente al tratamiento de inhibidores de tirosin quinasa de EGFR. Además, se ha informado que una mutación de KRAS es un factor de mal pronóstico. Esto también parece depender tanto de la mutación del codón KRAS específico como del estadio de la enfermedad en el momento de la detección (46).

Se ha encontrado que la mutación BRAF está presente en el 3-4 % de los adenocarcinomas de pulmón en pacientes occidentales. Entre las mujeres coreanas con cáncer de pulmón que nunca han fumado, la frecuencia de la mutación tumoral BRAF es del 1 %. La mutación V600E constituye solo el 50 % de mutaciones BRAF en contraste con otros cánceres (como el melanoma y el carcinoma papilar de tiroides) (47).

Existen otras alteraciones menos frecuentes, pero clínicamente relevantes, como las mutaciones en MET y HER2. Estas ofrecen nuevas oportunidades terapéuticas bajo el paradigma de la medicina personalizada. El protooncogén MET codifica un receptor tirosina quinasa que participa en la proliferación celular, migración, angiogénesis e invasión tumoral (48).

Las alteraciones más relevantes en cáncer de pulmón son:

- Mutación con omisión del exón 14 (*MET exon 14 skipping*): presente en aproximadamente 3-4 % de los adenocarcinomas de pulmón. Esta alteración reduce la degradación del receptor MET, con lo cual se prolonga su activación oncogénica.
- Amplificación del gen MET: puede presentarse de novo o como mecanismo de resistencia secundaria en pacientes tratados con inhibidores de EGFR.

El gen HER2 forma parte de la familia de receptores tirosina quinasa junto a EGFR (49). Aunque su rol es bien establecido en cáncer de mama y gástrico, en pulmón se reconocen dos alteraciones principales:

- Mutaciones en el exón 20 de HER2: se encuentran en aproximadamente 2-3 % de los adenocarcinomas de pulmón.
- Amplificación del gen HER2: menos frecuente que en otros tipos de cáncer, pero con valor terapéutico potencial.

Las mutaciones en TP53 son las alteraciones genéticas más frecuentes en el carcinoma de pulmón no microcítico, se encuentran en aproximadamente:

- ~50-80 % de los carcinomas escamosos
- ~40-60 % de los adenocarcinomas
- ~90 % de los carcinomas de células pequeñas

Estas mutaciones suelen ser inactivantes y comprometen la capacidad de p53 para inducir arresto celular o apoptosis tras daño genético. Las mutaciones en TP53 se asocian con peor pronóstico, mayor agresividad tumoral y menor respuesta a tratamientos convencionales. También se relacionan con una mayor carga mutacional tumoral, lo cual puede impactar la respuesta a inmunoterapia. Se están desarrollando agentes en investigación como APR-246 (eprenetapopt) que buscan restaurar la función de p53, pero aún en fases tempranas (50).

2.2.2 Indicaciones de estudios moleculares

La razón por la que se hacen estos estudios moleculares en pacientes con cáncer de pulmón es para determinar quién se beneficiará de terapias de tratamiento dirigidas, y para el estadiaje en casos de lesiones múltiples, estratificación pronóstica y propuesta de tratamiento en caso de recurrencia. Además, existen varios métodos actualmente disponibles para evaluar no solo mutaciones sino también reordenamiento de genes, incluida la hibridación fluorescente in situ, inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y secuenciación de siguiente generación (NGS)(51) (52):

En la Tabla 3, se mencionan algunos métodos representativos categorizados por mecanismos de activación de oncogenes y por moléculas específicas.

Tabla 3. Métodos representativos categorizados por mecanismos de activación de oncogenes y por moléculas específicas

Category	Mutation	Gene rearrangement	Amplification
DNA	Direct sequencing PCR-based methods NGS	FISH NGS	FISH qPCR NGS
RNA		RT-PCR (fusion transcript) NGS	Real-time PCR (mRNA overexpression)
Protein	IHC (mutation-specific antibody)	IHC (protein expression)	IHC (protein overexpression)

PCR, polymerase chain reaction; NGS, next-generation sequencing; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; qPCR, quantitative polymerase chain reaction; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; IHC, immunohistochemistry.

Nota: tomada de Shim (51).

La secuenciación de nueva generación (NGS) se considera actualmente el estándar de oro para el análisis de alteraciones genéticas en cáncer de pulmón, debido a su capacidad de evaluar múltiples biomarcadores de forma simultánea, su alta sensibilidad y su eficiencia en muestras pequeñas. A diferencia de la secuenciación directa (Sanger), que solo permite estudiar una región específica, la NGS proporciona una visión integral del perfil molecular tumoral. Asimismo, la secuenciación directa de ADN requiere una proporción alta de tejido tumoral a tejido normal (más del 50 % de contenido tumoral) para obtener resultados fiables. Por el contrario, los métodos basados en PCR muestran una alta sensibilidad y requieren un contenido de ADN mutante de solo el 1% (53,54). Sin embargo, estos métodos basados en PCR solo pueden detectar mutaciones previamente conocidas o sitios objetivo. Esa clase de métodos, incluido el de pinzamiento de PCR mediado por ácido nucleico peptídico y el de PCR específico de alelo, han sido aprobados en Corea (55).

2.2.3 Tipo de muestra

Cualquier tipo de muestra obtenida por varios métodos es aceptable, incluyendo biopsia transbronquial, biopsia por aguja guiada por ultrasonido transbronquial, cepillado o lavado. Los resultados de muestras citológicas presentan alta concordancia con otro tipo de materiales biológicos de estudio por otros métodos. Los tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina se utilizan con mayor frecuencia en las pruebas moleculares, mientras

que los tejidos preparados de forma rutinaria son el recurso más práctico para este tipo de análisis, a pesar de los artefactos relacionados con la fijación(56) (51).

Debe determinarse la presencia de células tumorales en una muestra antes del análisis mutacional. El porcentaje y la calidad de estas son cruciales para realizar pruebas de mutación adecuadas. Por ejemplo, la secuenciación directa requiere al menos un 20 % de células tumorales en la muestra para obtener un resultado de prueba fiable. Por lo tanto, la evaluación del porcentaje de tales células (pureza tumoral) en una muestra determinada es muy recomendable, especialmente para métodos menos sensibles (51).

2.2.4 Reordenamientos de genes que incluyen ALK, ROS1, RET, NTRK1, NRG1 y FGFR

Desde el descubrimiento de un gen de fusión transformante entre la proteína tipo 4 asociada a microtúbulos de equinodermo (EML4) y ALK en 2007, la lista de fusiones de genes susceptibles de tratamiento en el cáncer de pulmón ha ido creciendo. Aunque la prevalencia de cada fusión de genes resulta baja (alrededor del 1 % al 5 %), los tratamientos adaptados molecularmente han resultado en respuestas clínicas dramáticas. La presencia de reordenamientos de ALK y de receptor tirosina quinasa del protooncogén ROS1 (ROS1) en el cáncer de pulmón se han convertido en los mejores predictores de respuesta a crizotinib (57,58).

Las fusiones del protooncogén (RET) comprenden el 1 % de los adenocarcinomas de pulmón. Las características clínicas asociadas con las fusiones de genes como ALK, ROS1, RET y NTRK1 son histológicas de adenocarcinoma, sin antecedente de tabaquismo o leve y edad más joven. Sin embargo, no todas las fusiones de genes las presentan; así, las del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) están asociadas con antecedentes de tabaquismo (59) (60).

El tipo histológico es un factor importante para determinar si se debe realizar un análisis genético o qué genes analizar. Por ejemplo, la mayoría de las fusiones de genes diana se descubren en los carcinomas de células no pequeñas de pulmón. Debido a que las fusiones

ALK, ROS1 y RET se encuentran predominantemente en adenocarcinomas o carcinomas de células no pequeñas con componente de adenocarcinoma, los patólogos deben intentar clasificarlos en subtipos más específicos. Por otro lado, las fusiones de FGFR se pueden encontrar en adenocarcinomas y carcinomas escamosos (60).

La hibridación in situ fluorescente (FISH) es el método estándar actual para la detección de reordenamientos genéticos. Aunque este ensayo requiere conocimientos técnicos y experiencia para la interpretación, es sensible y específico para la detección de reordenamientos genéticos. El patólogo debe reconocer el diseño de la sonda, especialmente qué lados están etiquetados con una señal roja o verde y los criterios positivos (51).

Para una evaluación adecuada del FISH, se requiere un mínimo de 50-100 células tumorales bien conservadas. La pureza del tumor no es tan crítica para esta prueba, sin embargo, es necesario elegir áreas de un portaobjetos en las que las células tumorales viables sean más abundantes. Debido a que un microscopio de fluorescencia de campo oscuro no proporciona una visualización perfecta de la morfología del tumor, el patólogo debe determinar si el área seleccionada contiene una cantidad suficiente de células tumorales y debe interpretar el resultado con cuidado, de manera que distinga entre células cancerosas y no neoplásicas íntimamente mezcladas(51).

La inmunoterapia con anticuerpos para prevenir la interacción del ligando de muerte programada-1 (PD-L1) con el receptor del ligando de muerte programada-1 (PD-1), también conocido como grupo de diferenciación 274 (CD274), ha mejorado drásticamente la supervivencia de algunos pacientes con cáncer de pulmón. La unión del ligando PD-1 a sus receptores, PD-L1 o ligando de muerte programada-2 (PD-L2) puede prevenir una respuesta innata de células T citotóxicas contra el tumor al inhibir las quinasas que participan en la activación de las células T. El análisis de varios ensayos anti-PD-1/PD-L1 de fase I-II demostró una tasa de respuesta objetiva dos a tres veces mayor en pacientes con tumores PD-L1 positivos que en aquellos con tumores PD-L1 negativos, a pesar de una amplia gama de ensayos de detección utilizados.

2.2.5 Amplificación de genes que incluye FGFR1, EGFR, MET y HER2

La amplificación de genes es uno de los mecanismos clave en la activación de oncogenes en cáncer. Consiste en el aumento del número de copias de un gen, lo que puede conducir a una sobreexpresión de su proteína y promover la proliferación tumoral. Se han estudiado amplificaciones de varios genes en el cáncer de pulmón. El FGFR1 es uno de los más comúnmente amplificados en cáncer de humanos. Se ha descrito en 13-22 % de los carcinomas epidermoides pulmonares (61).

Se encontraron amplificaciones de EGFR en adenocarcinomas y carcinomas epidermoides. Al inicio, la amplificación de EGFR se consideraba un biomarcador predictivo del tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa de EGFR, pero estudios posteriores revelaron que estaba estrechamente relacionada con la mutación del gen y que esta era el marcador predictivo más fuerte de la respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR(51). Incluso después de controlar la edad y el estado de tabaquismo, los asiáticos seguían siendo, con diferencia, los más propensos a tener una mutación, impulsados en gran medida por EGFR. Si bien esto es consistente con una tasa conocida de mutación del EGFR de aproximadamente el 51 %, todavía no está claro por qué esta población tiene una prevalencia de mutación tan alta al compararse con otras razas, aunque los polimorfismos genéticos, los factores ambientales y otros motivos pueden estar contribuyendo.

La amplificación de novo de MET está en 2-4 % de los adenocarcinomas de pulmón y ha sido identificada como un mecanismo secundario de resistencia adquirida en pacientes con mutación que progresa a inhibidores de tirosin quinasa de EGFR. Por su parte, la amplificación de novo de Her2 se presenta en 1-2 % de los adenocarcinomas de pulmón y pueden ser tratados con agentes contra Her2 (44) (62).

FISH, que utiliza un gen intensificador específico de locus y una sonda de centrómero específico de cromosoma, es el método estándar para la detección de amplificaciones de genes. Aunque este ensayo requiere conocimientos técnicos y experiencia para la interpretación, tiene la ventaja de permitir que se evalúe la amplificación

de genes seleccionando solo células cancerosas. Se han utilizado criterios FISH positivos según los genes correspondientes (51).

La amplificación de alto nivel de FGFR1 se define como un número de copias ≥ 9 o una relación FGFR1/CEP8 de $\geq 2,0$, 2, así como el número promedio de señales de FGFR1 por núcleo de célula tumoral ≥ 6 3 y el porcentaje de células tumorales que contienen ≥ 15 señales de FGFR1 o grupos grandes ≥ 10 %. Se requiere un mínimo de 50 a 100 células para un resultado fiable (60).

2.2.6 Estudios de imagen

En la detección del cáncer de pulmón, la tomografía computarizada (TC) es cerca de cuatro veces más sensible que la radiografía de tórax, que tiene una sensibilidad y especificidad relativamente bajas para nódulos < 20 mm de diámetro, en particular cuando este se encuentra oculto de forma parcial por una anatomía superpuesta. El estudio por TC proporciona detalles superiores en términos de tamaño del tumor, marginación, ubicación y morfología (63).

La reconstrucción de TC de secciones delgadas contiguas permite distinguir mejor entre tumores en vidrio esmerilado, parcialmente sólidos y sólidos, así como precisar mejor la detección para pequeñas cantidades de calcio o grasa. Las secciones delgadas (~ 1 mm) también brindan una caracterización superior de los márgenes del tumor y una comparación más precisa de los nódulos a lo largo del tiempo para determinar el crecimiento del intervalo. Por lo tanto, ahora se recomienda la reconstrucción y el archivo de secciones delgadas transversales contiguas para todas las TC torácicas de adultos, independientemente de la indicación clínica (64).

El carcinoma de pulmón generalmente comienza con una morfología esférica y muestra márgenes que van desde lisos hasta lobulados, irregulares o espiculados. Aunque la mejor correlación entre los hallazgos de las imágenes y el tipo de célula se da con el adenocarcinoma, el cual se presenta con mayor frecuencia como un nódulo o masa periférica, mientras que alrededor de dos tercios de los tumores de células escamosas se manifiestan en la parte central del pulmón, lo que resulta en atelectasia obstructiva o neumonía (65).

Sin embargo, los carcinomas escamosos periféricos se están volviendo más comunes y a menudo se cavitan. El calcio se puede ver en la TC en aproximadamente el 10 % del carcinoma de pulmón, ya sea debido a la calcificación distrófica del tumor o a la incorporación de depósitos de calcio benignos preexistentes (65).

Otro método de estudio es la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, la cual es de mucha utilidad para la estadificación del cáncer de pulmón, y cuando se combina con TC es muy superior a la TAC sola para la identificación tanto de enfermedad loco-regional como de metástasis a distancia. La sensibilidad y la especificidad están en el rango del 95 % y el 80 %, respectivamente, con menor precisión para lesiones < 10 mm de tamaño y para nódulos subsólidos con un componente sólido pequeño o ausente (66).

2.2.7 Métodos de toma de biopsia pulmonar

El enfrentamiento diagnóstico y la etapificación de las lesiones sugerentes de cáncer pulmonar, en especial de células no pequeñas, ha presentado un importante desarrollo durante la última década. Clásicamente, la obtención de material anatomopatológico mediante cirugía en sus distintas técnicas (mediastinoscopia, videotoracoscopia disección cervical, entre otras) fue considerada como el estándar de referencia tanto para diagnóstico como para la etapificación mediastínica (67).

Sin embargo, el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas, como la broncoscopia flexible y el desarrollo del ultrasonido endobronquial (EBUS), son alternativas que permiten ser una guía endoscópica para obtener muestras mediante biopsia transbronquial (en el caso de la broncoscopia flexible) o aspiración por aguja fina en el caso de EBUS. Posibilita conseguir muestras en forma ambulatoria, con una menor tasa de complicaciones y con resultados variables según la ubicación de la lesión, el tamaño y características estructurales(67,68).

Existen dos opciones de EBUS, el lineal y radial. El primero es efectivo en el estudio de lesiones contiguas a la vía aérea central y permite visualizar ganglios linfáticos o lesiones desde los 5 mm de diámetro. Es el método de elección en la etapificación del mediastino.

Actualmente, el radial se utiliza para evaluar las capas de la pared de la vía aérea central, diferenciando entre invasión y compresión tumoral, así como para guiar la toma de biopsias de lesiones pulmonares periféricas (69,70).

Otro método es la toma de biopsia pulmonar transtorácica, la técnica más comúnmente empleada para diagnosticar el origen de lesión pulmonar periférica, con absceso o sin este, única o múltiple, nodular o con área de consolidación focal. La utilización de la TC como guía permite visualizar la lesión, localizarla preliminarmente, insertar de forma adecuada la aguja y tomar la muestra correspondiente. La BPTT puede realizarse mediante aguja fina aspirando la lesión en estudio, o con aguja gruesa y cortante para obtener tejido (71).

Hay estudios que reportan que la biopsia con aguja core y Trucut son similares en rendimiento diagnóstico. El empleo de la aguja de Trucut está ampliamente validado para el diagnóstico de lesión pulmonar periférica. Algunas de las ventajas de esta técnica son su carácter poco invasivo, alto rendimiento diagnóstico, también que del estudio histopatológico se pueden obtener marcadores mutacionales, indispensables para indicar la terapia blanco molecular e inmunoterapia, con bajo costo y mínimas complicaciones (71).

Si se considera que en más del 75 % de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer pulmonar no es posible un tratamiento quirúrgico, una alternativa para efectuar el diagnóstico y etapificación es el uso de técnicas mínimamente invasivas. En ese sentido, el ultrasonido endobronquial (EBUS) ofrece esta posibilidad, con sensibilidad diagnóstica comparable a los métodos quirúrgicos. Además, el EBUS es el procedimiento recomendado por las guías del American College of Chest Physicians (ACCP), la European Respiratory Society (ERS), la European Thoracic Society (ETS) y la European Society for Medical Oncology (ESMO), para la etapificación del mediastino en el cáncer pulmonar (68).

Criobiopsia

Zhao et al. (72) ejecutaron un estudio prospectivo, aleatorizado y de centro único para comparar la eficacia diagnóstica de la biopsia transbronquial con criosonda (TBCB) frente a la biopsia con pinza convencional (TBB) en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, el cual mostró que la criobiopsia transbronquial (TBCB) ofrece mayor rendimiento diagnóstico que con pinza tradicional. Produce muestras más grandes y representativas, lo

que favorece su uso en diagnóstico histológico y molecular. Es una alternativa segura y eficaz, ideal para centros con experiencia en procedimientos broncoscópicos avanzados.

2.3 Tratamiento

La resección quirúrgica es la terapia con mayores tasas de curación en los pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón en estadios I y II (73). Al valorar la resecabilidad y operabilidad del paciente, se requiere de un cuidadoso estudio radiológico y funcional en el que resulta fundamental la colaboración de diversos especialistas de forma multidisciplinaria. En algunos casos con pacientes medicamente inoperables o en una situación funcional subóptima, se puede valorar la cirugía mínimamente invasiva o la radioterapia estereotáctica (74,75).

En cuanto al procedimiento quirúrgico, las diferentes opciones dependen en gran medida de la extensión de la enfermedad y de la reserva cardiorrespiratoria del paciente. Asimismo, es importante que la cirugía se realice por parte de equipos con experiencia. Algunos estudios sugieren que eso puede impactar en los resultados finales del tratamiento. La lobectomía o la pneumonectomía se consideran apropiadas cuando resultan fisiológicamente posibles (76).

Para el tratamiento del carcinoma con células no pequeñas de pulmón, respecto al estado mutacional, la guía de la ESMO (European Society for Medical Oncology) se centra en las mutaciones específicas y los perfiles moleculares del tumor, lo que permite personalizar las terapias para mejorar la eficacia del tratamiento (77), que se nombrarán más adelante.

2.3.1 Resección ganglionar

Un correcto análisis patológico de las estaciones ganglionares torácicas tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. En el estudio ACOSOG Z0030, se comparó la linfadenectomía completa con el muestreo ganglionar sistemático en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón y estadios limitados (N0 y/o N1). En este documento, no se hallaron diferencias en supervivencia entre ambos procedimientos. Se considera un muestreo ganglionar sistemático óptimo el que incluye un mínimo de tres estaciones N2, según la American Thoracic Society (78)(79).

2.3.2 Radioterapia

Las radioterapias estereotáctica y con intención radical se pueden recomendar en pacientes con estadios iniciales de carcinoma de células no pequeñas de pulmón considerados médicamente inoperables y en aquellos que rechazan cirugía (74). Los tratamientos combinados de quimiorradioterapia con intención radical se deben contemplar en aquellos pacientes con enfermedad avanzada de forma local (estadios II-III), que se dictaminen como médicamente inoperables. En los pacientes con enfermedad avanzada (estadio IV), la radioterapia con intención paliativa puede tomarse como opción en las localizaciones tumorales con un carácter sintomático (80).

La radioterapia postoperatoria en pacientes con tumores pulmonares completamente resecados puede valorarse como alternativa en aquellos casos con afectación ganglionar N2 en la pieza quirúrgica. Si bien existe un metaanálisis que indica cómo, de forma global, la radioterapia postoperatoria en los pacientes con tumores iniciales resecados no aporta una mejoría en términos de supervivencia (81), en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar mediastínica (N2) aportaba un incremento en supervivencia. Por su lado, en pacientes resecados, pero con afectación de márgenes, se puede considerar su administración (82).

2.3.3 Quimioterapia perioperatoria

En pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón completamente resecado estadios IIA, IIB, IIIA y en aquellos estadios IB con tumores de gran tamaño, se ha demostrado que el uso de quimioterapia postoperatoria o adyuvante mejora la supervivencia:

- En el estudio IALT, por sus siglas en inglés International Adjuvant Lung Cancer Trial, se reportó un aumento de la supervivencia global estadísticamente significativa con el uso de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino en pacientes con CPCNP resecados en estadios I, II o III (83). En dicho análisis, se incluyeron 1867 pacientes con CPCNP resecado que fueron aleatorizados a quimioterapia basada en cisplatino frente a observación. Se encontró una mayor tasa de supervivencia a cinco años (45

% vs. 40 %; HR 0.86, 95% CI, 0.76-0.98; $p \leq 0.03$) y una mayor tasa de supervivencia libre de progresión a cinco años (39 % vs 34 %; HR, 0.83; 95 % CI, 0.74-0.94; $p \leq 0.003$) estadísticamente significativas para los pacientes que recibieron quimioterapia frente a quienes les realizaron controles (84).

- En los estudios NCIC CTG JBR.10 y ANITA, se efectuó una valoración respecto a la eficacia de la quimioterapia adyuvante con cisplatino más vinorelbina frente a observación en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón (CCNP) resecao. En el estudio JBR.10, un total de 482 pacientes con CCNP resecao estadios IB o II fueron aleatorizados a recibir cisplatino más vinorelbina u observación (85). Se percibió un significativo aumento en la mediana de supervivencia global (94 vs. 73 meses, HR 0.69, $p=0.04$) y en la supervivencia libre de recaída (no alcanzada vs. 47 meses, HR 0.6; $p < 0.001$) a favor del brazo que recibió quimioterapia adyuvante frente al de observación. La tasa de supervivencia a cinco años fue de 69 % y 54 %, respectivamente ($p=0.03$). Sin embargo, en una actualización de estos resultados con un seguimiento de nueve años, la quimioterapia adyuvante era beneficiosa en los pacientes con estadios II, pero perdía la significancia estadística en el subgrupo con estadio IB (86). En el estudio ANITA, 840 pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón resecao estadios IB, II o IIIA fueron aleatorizados a recibir cisplatino más vinorelbina u observación (87).

Con un seguimiento de 76 meses, la mediana de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron quimioterapia frente a los que solo realizaron observación (66 vs. 44 meses). Esto se tradujo en un aumento relevante del 8,6% en la tasa de supervivencia a cinco años en quienes presentaban carcinoma de células no pequeñas de pulmón estadios II y IIA. No se observó beneficio en los pacientes con estadio I.

2.3.4 Quimioterapia

Una de las situaciones clínicas que mayor controversia suscita en cuanto a la terapéutica a seguir en el carcinoma de células no pequeñas se da en aquellos pacientes con estadios IIIA, pues cirugía, quimioterapia y radioterapia pueden utilizarse en su tratamiento. En los estadios IIIA o IIIB (carcinoma de células no pequeñas) considerados potencialmente irresecables, el tratamiento combinado con quimiorradioterapia es la opción terapéutica con mejores resultados (88).

En aquellos casos con estadios IIIA potencialmente resecables, no se puede descartar el uso de la cirugía, como se describió. En todos los demás casos de estadios IIIA o IIIB, el uso de quimioterapia más radioterapia ha demostrado ser superior a la radioterapia sola (88). De forma similar, la quimiorradioterapia concomitante se ha determinado como superior a los tratamientos secuenciales (89).

2.3.5 Tratamientos para la enfermedad avanzada

De forma genérica, los pacientes con carcinoma de células no pequeñas con un buen estado general (ECOG 0-1), sin alteraciones moleculares en el gen de EGFR o ALK y sin contraindicaciones específicas se benefician de un tratamiento de quimioterapia basado en un doblete con platino (90). Los agentes incluidos en los dobletes de quimioterapia pueden ser cisplatino o carboplatino en combinación con taxanos, vinorelbina, pemetrexed o gemcitabina, por ejemplo (91).

Con el uso de estos regímenes, se alcanzan medianas de supervivencia de entre 9-12 meses (91). El uso de pemetrexed está limitado a pacientes con histología no escamosa en base al estudio JMDB. En este estudio fase 3 se incluyeron 1725 pacientes con CCNP estadios IIIB y IV con PS 0-1. Globalmente, se demostró la no inferioridad del régimen de cisplatino más pemetrexed frente a cisplatino más gemcitabina (92).

2.3.6 Terapias moleculares

Los agentes no quimioterápicos en el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón avanzado buscan mejorar su supervivencia y calidad de vida aportando un mejor perfil de toxicidad.

En la actualidad, identificar la presencia de esas alteraciones y usar fármacos específicos que reviertan la función celular alterada constituye el mecanismo fundamental de la denominada medicina personalizada. Uno de los conceptos principales de dicha práctica es que se podría ofrecer un determinado tratamiento a pacientes cuyas características (biomarcador) se asocian a una mayor probabilidad de respuesta a ese fármaco. Así, también se preservarían efectos secundarios adversos a pacientes con pocas o nulas posibilidades de beneficio de ese tratamiento específico (93).

Por otro lado, parece que los tumores con determinadas alteraciones moleculares dependen principalmente para su crecimiento de la desregulación de la vía alterada. Este proceso por el que el crecimiento es estimulado y mantenido por una alteración molecular única en una determinada vía de señalización celular se denomina dependencia oncogénica. El uso de fármacos específicos que revierten esa alteración molecular sería capaz también de hacerlo en gran medida con el crecimiento tumoral (94).

2.3.7 Resumen de la guía ESMO para carcinoma de células no pequeñas según estado de mutación (77)

1. Mutación de ALK:

- Los pacientes con alteraciones en el gen ALK pueden ser tratados con inhibidores de ALK, como Crizotinib, Alectinib o Brigatinib.

2. Mutación de ROS1:

- Pacientes que presentan fusión en ROS1 son candidatos para tratamientos con inhibidores específicos como Crizotinib.

3. Estado de PDL-1:

- Pacientes con alta expresión de PDL-1 pueden beneficiarse de inhibidores de PD-1 o PD-L1, como Pembrolizumab o Atezolizumab, que es otro inhibidor de PD-L1.

4. Mutación de EGFR:

Pueden recibir tratamientos dirigidos, como Erlotinib y Osimeritinib.

En conjunto, estos tratamientos representan un avance significativo en la terapia del carcinoma de células no pequeñas de pulmón, lo que subraya la importancia de la medicina personalizada en el manejo del cáncer. Cada fármaco ofrece un enfoque específico basado en las características genéticas del tumor y el estado clínico del paciente (120).

2.4 Situación epidemiológica previa del cáncer de pulmón en Costa Rica

Las estadísticas del Ministerio de Salud de Costa Rica muestran una incidencia y una tasa de mortalidad que varía entre seis y nueve casos por 100 000 habitantes por año en 1996, con un aumento a aproximadamente 11 casos por 100 000 habitantes en 2008, para volver a disminuir a 5,2 casos por 100 000 habitantes en 2010. Durante 2011, se registraron 248 ingresos hospitalarios por cáncer de pulmón (95).

Para la elaboración de los indicadores de cáncer, se toma como fuente en la incidencia el Registro Nacional de Tumores (RNT) y para la mortalidad el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Los datos que posee el Registro Nacional de Tumores están relacionados por alguna base del diagnóstico, donde el 88,08 % corresponde a histología, cirugía 2,81 %, investigación clínica 2,85 % y el 5,19 % solo a clínica, los cuales son indicadores internacionales que comprueban la calidad del diagnóstico en el registro (95).

En la Figura 1, se describe la incidencia de cáncer según base de diagnóstico. Costa Rica 2012. (Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, RNT) (96)

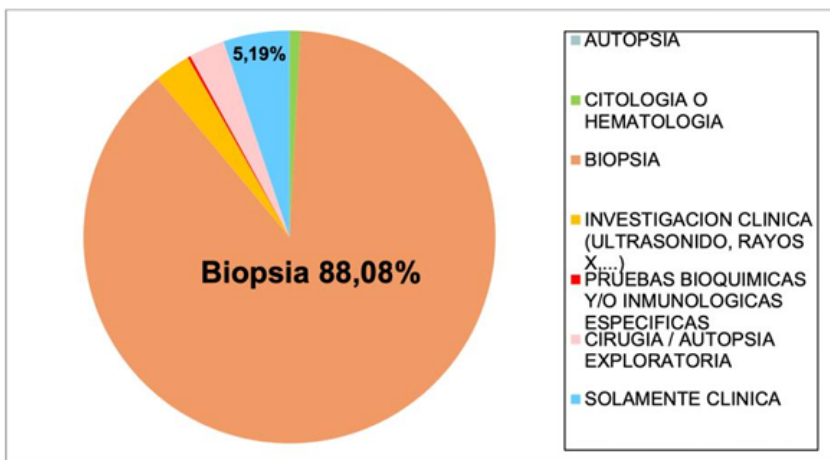
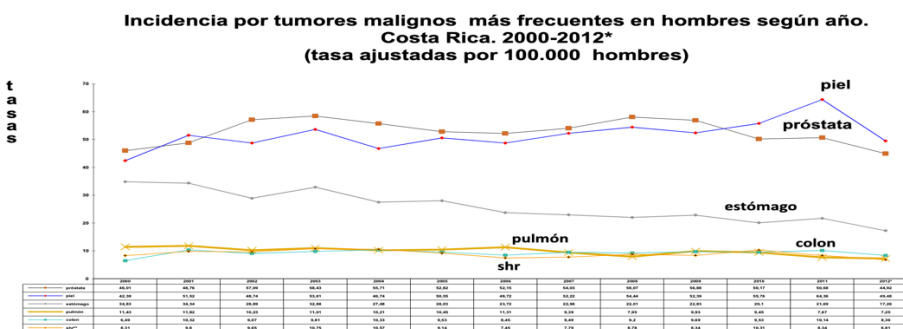


Figura 1. Incidencia de cáncer según base de diagnóstico. Costa Rica 2012.

Nota: tomada del Ministerio de Salud (95).

2.4.1 Incidencia y mortalidad más frecuente en hombres

En el sexo masculino, las localizaciones de cáncer más frecuentes de acuerdo con su incidencia (tasa ajustada por cada 100 000 hombres) para el año 2012 en orden descendente son: piel [49,48], próstata [44,92], estómago [17,26], colon [8,36], pulmón [7,25] y sistema hematopoyético reticuloendotelial [6,81], cuyos datos se pueden visualizar a continuación en la Figura 2.



* cifras preliminares
SHR= sistema hematopoyético y reticuloendotelial
Fuente: M.Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores

Figura 2. Incidencia por tumores más frecuentes según año.

Nota: tomada del Ministerio de Salud (95).

Al analizar la distribución geográfica de la incidencia del cáncer en el año 2012, se puede encontrar que Cartago es la provincia de mayor incidencia, 9,9 casos nuevos por 100 000 hombres, seguida de San José con 8,2 y en tercer lugar está Heredia con 7,3, lo cual se observa en la Figura 3.

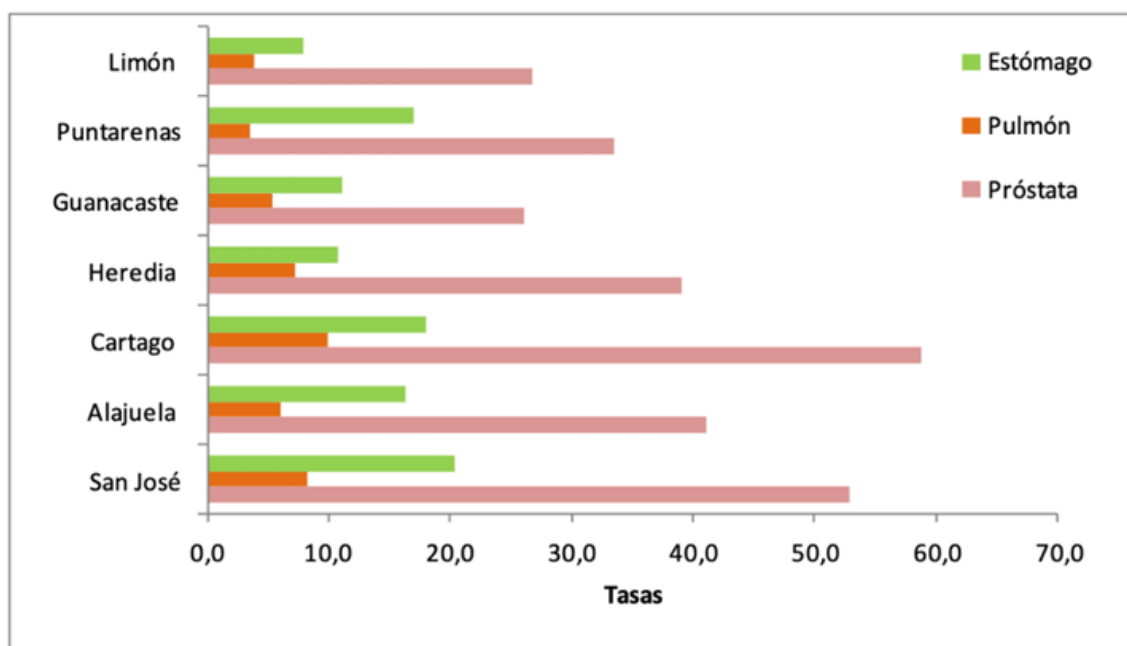


Figura 3. Incidencia de tres tipos principales de cáncer en hombres por provincia según tipo.

Nota: Datos correspondientes a Costa Rica en 2012 (Tasa ajustada por 100 000 hombres). Tomada del Ministerio de Salud (95)

Tabla 4. Incidencia de tumores malignos en hombres según localización anatómica y provincia, 2012

INCIDENCIA DE TUMORES MALIGNOS MAS FRECUENTES EN LA POBLACION
MASCULINA, SEGÚN LOCALIZACION ANATOMICA Y PROVINCIA DE OCURRENCIA
COSTA RICA, 2012
(Tasas estandarizadas por edad por 100,000, método directo, población estándar mundial)

LOCALIZACION	PROVINCIA DE OCURRENCIA							
	COSTA RICA	SAN JOSE	ALAJUELA	CARTAGO	HEREDIA	GUANACASTE	PUNTARENAS	LIMON
PIEL	49,48	60,22	53,54	48,79	35,58	14,98	54,57	23,07
PROSTATA	44,92	52,79	41,09	58,72	39,07	26,03	33,45	26,81
ESTOMAGO	17,26	20,33	16,45	18,04	10,89	11,18	17,03	7,91
COLON	8,36	12,45	8,46	7,71	5,12	3,86	4,52	2,61
SISTEMA HEMATOP.	6,81	8,38	4,55	6,21	1,78	9,65	5,27	7,64
GANGLIOS LINFAT.	8,13	10,61	5,86	9,18	2,81	5,71	3,80	9,23
PULMON	7,25	8,23	6,09	9,99	7,39	5,49	3,63	3,90
TESTICULO	3,26	4,20	2,64	8,22	2,42	0,93	1,10	0,00
VEJIGA	4,84	6,28	5,28	4,98	4,09	1,77	2,43	0,94
RECTO	3,95	5,50	2,10	4,09	3,27	2,96	5,05	1,14

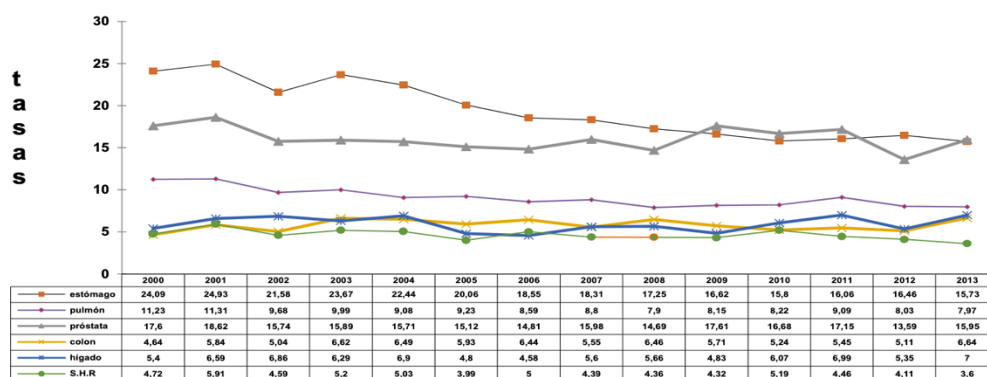
Fuente: Registro Nacional de Tumores, Dirección Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud
Estimaciones y Proyecciones distritales 2000-2025, INEC

Nota: tomada del Ministerio de Salud (95)

Mortalidad por tumores malignos en hombres

La mortalidad por cáncer de pulmón está en tercer lugar. Pasó de 11,23 muertes por cada 100 000 hombres en 2000 a 7,97 en 2013, con oscilaciones en los años 2008 y 2011. Tanto el cáncer de hígado y colon como el del sistema hematopoyético y reticuloendotelial han sufrido oscilaciones en el periodo sin cambios significativos, tal como se muestra en la siguiente figura.

**Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en hombres según año. Costa Rica 2000-2013*.
(tasa ajustada por 100.000 hombres)**



*Cifras preliminares

Fuente: INEC – Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, RNT.

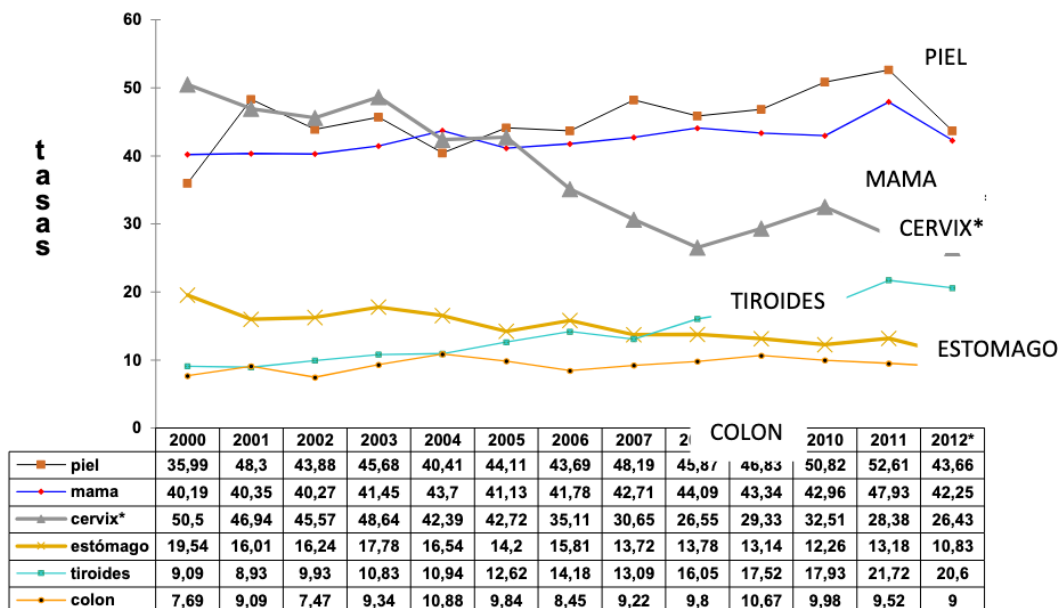
Figura 4. Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en hombres según año.

Nota: tomada del Ministerio de Salud (96)

2.4.2 Incidencia y mortalidad más frecuente en mujeres

En el sexo femenino, la localización más frecuente de tumores malignos para 2012 es el de piel, seguido por el de mama, el cáncer de cérvix está en tercer lugar y el cáncer de tiroides ocupó el cuarto. El cáncer de estómago quedó en el quinto puesto y el de colon en el sexto, los cuales en el último año muestran una tendencia decreciente. Esto se muestra en el siguiente gráfico:

**Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año.
Costa Rica. 2000-2012*. (tasas ajustadas por 100.000 mujeres)**



* Cifras preliminares

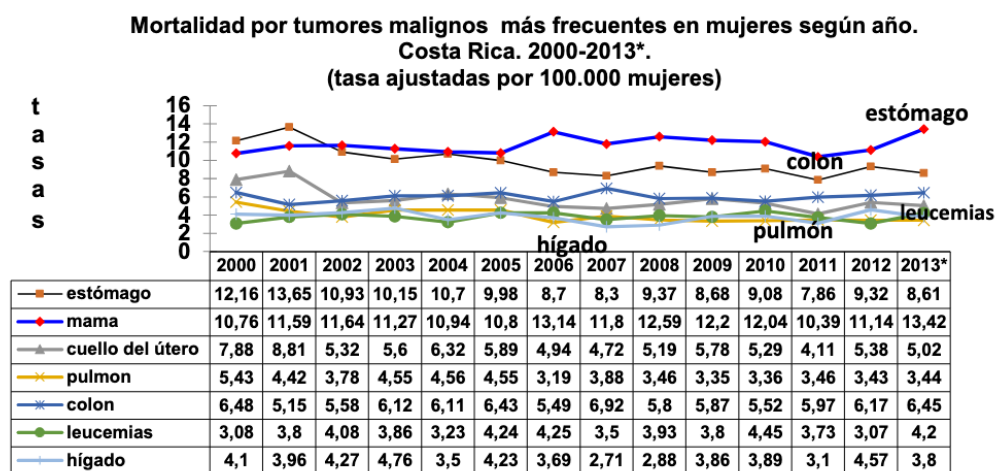
** Incluye tanto in situ como invasor

Figura 5. Incidencia de tumores malignos más frecuentes en mujeres en Costa Rica 2000-2012

Nota: tomada del Ministerio de Salud (95).

Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en mujeres

Los tipos de cáncer que provocaron más muertes en mujeres en 2013 fueron, en orden decreciente, mama, estómago, colon, cérvix, leucemias e hígado. El de mama subió en la tasa 2,28 puntos con respecto al año anterior. El de estómago, cérvix, leucemias e hígado presentaron una disminución en la tasa, lo que se observa en el siguiente gráfico:



Fuente: INEC-M.Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, RNT

Figura 6. Mortalidad por cáncer en mujeres, 2013.

Nota: tomada del Ministerio de Salud (95).

2.5 Cáncer de pulmón y COVID-19

La pandemia de COVID-19, conocida también como pandemia de coronavirus, derivó de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. Inicialmente, fue llamada “neumonía de Wuhan”, puesto que los primeros casos se identificaron en diciembre de 2019 en la ciudad china del mismo nombre (97).

Fue declarada emergencia de salud pública de importancia internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020, condición que mantuvo hasta el 5 de mayo de 2023, cuando la dicho organismo decretó el fin de la emergencia sanitaria. El curso de este padecimiento se encuentra en endémico, debido a que ya no se reportan casos con tanta frecuencia como en sus primeros años (98).

Esta infección la ocasiona el coronavirus SARS-CoV-2. Los coronavirus son envueltos, de mediano a gran tamaño (80-220 nm) y con el genoma de ARN monocatenario de sentido positivo más extenso conocido (99).

En China, se realizó un estudio donde la incidencia de pacientes con cáncer fue del 1 %, se reportaron 18 con enfermedad maligna y de ellos cinco tenían diagnóstico de cáncer de

pulmón (28 %). En esta investigación, se analizaron diferentes variables como la polipnea, las manifestaciones radiológicas severas, la utilización de ventilación mecánica y los eventos adversos durante el tratamiento. Se concluyó que quienes tenían cáncer de pulmón no presentaron eventos adversos más graves que los otros pacientes (20 % contra 62 %) (100).

A nivel de Costa Rica, no existe un estudio que determine el grado de afectación directa de la pandemia por COVID-19 en pacientes con cáncer de pulmón o el cambio en la incidencia de dichos diagnósticos. Sin embargo, tanto la Organización Mundial de la Salud como el Ministerio de Salud brindan datos generales de las estadísticas costarricenses, como se observa en la Figura 7.

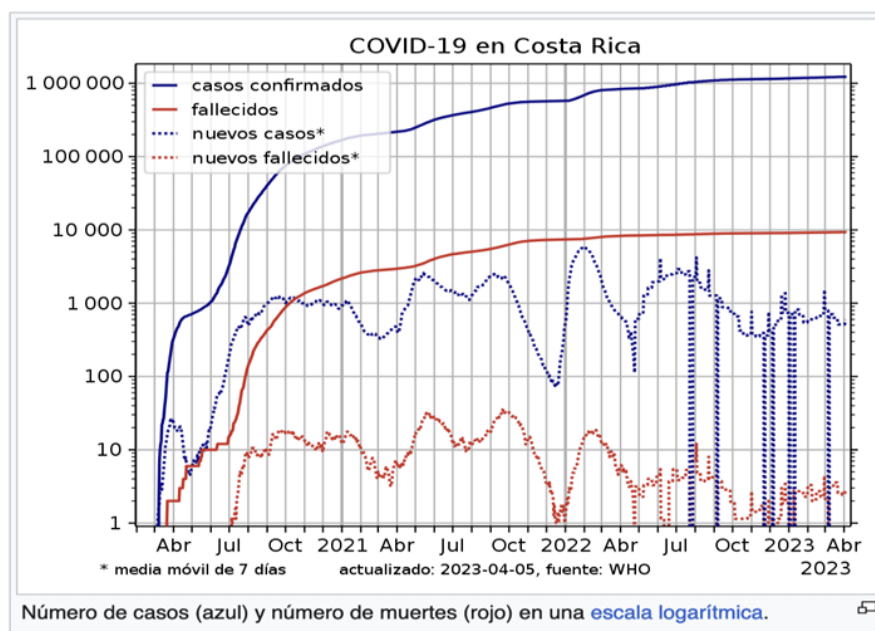


Figura 7. Estadística de clasificación de casos de COVID-19 en Costa Rica de 2021 a 2023

Nota: tomado del Ministerio de Salud (101)

Marco conceptual

El presente marco conceptual tiene como objetivo delimitar y clarificar los términos fundamentales que sustentan esta investigación sobre neoplasias malignas primarias de pulmón. La correcta interpretación de dichos términos resulta esencial para el desarrollo del estudio, la recolección y análisis de datos, así como para el planteamiento de conclusiones relevantes y aplicables al contexto clínico actual.

- **Cáncer de pulmón:** neoplasia maligna que se origina en el tejido pulmonar. Es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. Su desarrollo está relacionado principalmente con el tabaquismo, pero también con otros factores de riesgo como la exposición al humo de leña, radón, asbestos, agentes químicos y predisposición genética (1).
- **Neoplasia maligna:** proliferación descontrolada de células anormales con capacidad para invadir tejidos circundantes y generar metástasis. En el pulmón, la mayoría de las neoplasias malignas corresponden a tumores epiteliales, clasificados histológicamente.
- **Carcinoma pulmonar:** tipo de tumor epitelial maligno originado en el epitelio respiratorio. Se clasifica principalmente en carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas. Este último incluye adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes.
- **Adenocarcinoma pulmonar:** forma más frecuente de carcinoma de pulmón en la actualidad. Se origina en células glandulares y se asocia comúnmente con mutaciones genéticas específicas. Su diagnóstico correcto resulta clave para la elección del tratamiento dirigido.
- **Carcinoma escamoso:** tipo de carcinoma que se origina en el epitelio escamoso bronquial. Histológicamente se caracteriza por la presencia de queratinización y puentes intercelulares.

- **Carcinoma de células pequeñas:** tumor neuroendocrino de alta agresividad y rápida progresión. Representa un reto clínico por su rápida diseminación y sensibilidad inicial a la quimioterapia, pero con alta tasa de recaída.
- **Carcinoma neuroendocrino de células grandes:** neoplasia maligna pulmonar de alto grado que presenta diferenciación neuroendocrina, con características morfológicas específicas como un patrón de crecimiento en órganos sólidos, presencia de necrosis, alta actividad mitótica y expresión de marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina, cromogranina y CD56 (20).
- **Carcinoma de células grandes de pulmón:** subtipo de carcinoma no escamoso y no glandular, clasificado dentro del grupo de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se caracteriza por estar compuesto por células grandes, de citoplasma amplio y núcleos prominentes, sin diferenciación clara hacia adenocarcinoma o carcinoma escamoso. Su diagnóstico suele realizarse por exclusión, al utilizar técnicas inmunohistoquímicas para descartar otros subtipos (20).
- **Biopsia:** procedimiento médico que consiste en la obtención de una muestra de tejido con fines diagnósticos. Tanto la calidad como el tamaño de dicha muestra son determinantes para realizar estudios histológicos, inmunohistoquímicos y moleculares.
- **Inmunohistoquímica (IHQ):** técnica diagnóstica que utiliza anticuerpos específicos para identificar proteínas en cortes de tejido. En oncología pulmonar, permite caracterizar el subtipo tumoral, especialmente en muestras pequeñas, y orientar pruebas moleculares adicionales.
- **Marcadores inmunohistoquímicos:** son proteínas utilizadas para identificar el tipo celular del tumor. En cáncer de pulmón, entre los más comunes se encuentran:
 - TTF-1** (factor de transcripción tiroideo-1): marcador positivo en la mayoría de los adenocarcinomas.
 - P40:** utilizado para identificar carcinomas escamosos.
 - CD56, cromogranina y sinaptofisina:** asociados a tumores neuroendocrinos, especialmente carcinoma de células pequeñas.
 - Napsina A:** útil para adenocarcinoma pulmonar.

- **Mutaciones moleculares:** alteraciones genéticas específicas que pueden encontrarse en ciertos subtipos de cáncer de pulmón, en especial en adenocarcinomas. Algunas de las más relevantes clínicamente son:
 - **EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).**
 - **ALK (cinasa del linfoma anaplásico).**
 - **ROS1, KRAS, BRAF, MET, entre otras.**

Estas mutaciones permiten seleccionar tratamientos dirigidos, conocidos como terapias blanco o “targeted therapies” (102).

- **Clasificación de la OMS (2021):** sistema internacional que agrupa los tumores torácicos según características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares. La versión más reciente enfatiza la importancia de una clasificación precisa, especialmente en biopsias pequeñas, y promueve el uso de marcadores inmunohistoquímicos y pruebas moleculares para el diagnóstico definitivo (20).

CAPÍTULO III

OBJETIVOS Y MARCO METODOLÓGICO

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Caracterizar la población con carcinoma primario de pulmón del área adscrita al Hospital San Juan de Dios en el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2023.

3.2 Objetivos específicos

- Detallar el número de procedimientos por año de patología pulmonar y los métodos diagnósticos utilizados para la toma de las muestras.
- Establecer los tipos histológicos más frecuentes de neoplasia maligna primaria de pulmón.- Conocer la prevalencia de expresión molecular de los pacientes analizados mediante la guía de métodos de inmunohistoquímica, ALK, ROS, PDL-1 así como estudio molecular EGFR.
- Determinar la sobrevida de los pacientes diagnosticados con neoplasia primaria de pulmón.

4. Marco metodológico

4.1. Diseño

El presente estudio posee un enfoque cuantitativo de alcance descriptivo-retrospectivo y con un diseño transversal, debido a que se parte de una base de datos ya existentes descargada en un momento determinado en el tiempo (2020-2023) en el Hospital San Juan de Dios. El estudio no realizará intervenciones clínicas o manipulación de variables de pacientes, no se trabajará con muestras o láminas histológicas y se centrará en describir el perfil epidemiológico, clínico y los métodos diagnósticos utilizados en pacientes a los cuales se les detectó carcinoma primario de pulmón por parte del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

El objeto de estudio se seleccionó según la documentación del diagnóstico, utilizando el sistema ARCA de la CCSS, para lo cual se aprovecharon las bases de datos y registros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios, durante el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2023, datos clínicos recolectados del Expediente Digital Único en Salud (EDUS), fechas de fallecimiento recuperadas de la página del Tribunal Supremo de Elecciones (TSE) y, para datos de pacientes en tratamiento con terapias especiales, se solicitó información al Servicio de Farmacoterapia del Hospital San Juan de Dios.

Los datos de los pacientes se recopilaron en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio (Anexo 1) y fueron trasladados a una tabla de datos de Excel, el análisis se basó en un enfoque sistemático con la utilización Python como herramienta principal. La primera etapa del proceso comprendió la recolección y limpieza de datos. Para ello, se emplearon bibliotecas como “Pandas”, que facilitaron la importación y manipulación de datos provenientes de diversas fuentes. Este enfoque garantizó que los datos estuvieran en un formato adecuado y listo para su posterior análisis.

Una vez preparados los datos, se llevó a cabo un análisis exploratorio de estos. Mediante el uso del programa Excel, se realizaron visualizaciones iniciales que permitieron identificar tendencias y patrones relevantes dentro del conjunto de datos. Esta fase se tornó crucial para

comprender de forma detallada de la información, lo que fundamentó las etapas siguientes del estudio.

Para esta investigación, se solicitó la exención del consentimiento informado, ya que el riesgo es menor, llega al mínimo, y en ningún momento se contactó a los pacientes participantes.

4.2. Población analizada

4.2.1 Participantes

Se efectuó una investigación observacional de análisis de registros médicos en 1216 pacientes con patología pulmonar DE los cuales se documentaron 308 con carcinoma primario de pulmón durante el periodo de enero de 2020 a diciembre 2023 en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios. Se revisaron sus expedientes digitales (EDUS), así como el sistema electrónico ARCA, se consultó la página del TSE y se solicitó información al Departamento de Farmacología; se recopilaron datos como sexo, edad, peso, talla, escolaridad, oficio, exposición a tabaco o algún otro tóxico, método de toma de muestra, diagnóstico, fecha de diagnóstico, fecha de fallecimiento, tratamientos y estado de mutaciones.

Los pacientes con diagnóstico de neoplasia primaria de pulmón fueron divididos según tipo histológico. Con respecto a esta subclasificación, en la categoría de adenocarcinoma se determinó el estado de mutaciones ALK, ROS, PDL-1 e EGFR, en el cual se indicó el exón de la mutación, además, se incluyó en el análisis el estado del marcador inmunohistoquímico TTF-1 dependiendo de su positividad y negatividad, para compararlo de acuerdo con datos descritos en la literatura.

Los pacientes que fueron agrupados en no neoplásicos se subdividieron en causas infecciosas e inflamatorias y de los que se clasificaron como enfermedad metastásica se analizó el órgano proveniente de las metástasis.

También, se estudió el tiempo medio en días transcurrido entre la fecha de diagnóstico y de fallecimiento, para determinar tiempo de sobrevida global.

4.2.2 Criterios de inclusión

- Pacientes con edad mínima de 18 años sin restricción máxima de edad.
- Pacientes de ambos géneros: femenino y masculino.
- Sin restricción de etnia.
- Se incluirán poblaciones vulnerables que cumplan con los criterios de inclusión (pacientes con carcinoma de pulmón confirmados por biopsia).

4.2.3 Criterios de exclusión

- Casos no diagnosticados por tumor maligno primario de pulmón.
- Biopsias de lesiones metastásicas de pulmón hacia otros órganos.
- Pacientes privados de libertad.
- Pacientes menores de edad.
- Pacientes embarazadas.

4.3 Tamaño de la muestra

Dado que, de los 308 pacientes con neoplasia primaria de pulmón, solo se consiguieron datos de comorbilidades para 227 y datos de tabaquismo para 229, se determinó si el tamaño de la muestra es representativo mediante el módulo *Math* de *Python* (103).

Para ello se fija el tamaño de la población en 308 pacientes diagnosticados con neoplasia primaria de pulmón entre los años 2020 y 2023 en el Hospital San Juan de Dios.

Se usa la fórmula para el tamaño de la muestra:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{E^2}$$

Donde cada variable significa:

n : tamaño de la muestra, en este caso 227 pacientes (la variable con menor cantidad de datos).

Z : puntuación Z correspondiente al nivel de confianza deseado de una distribución normal estándar. En este caso se usa el 95 %, que es lo común para análisis exploratorios de datos.

p : proporción estimada de la población (en este caso $227/308 = 0.74$).

E : margen de error (se utiliza en este caso 0.05, o sea 5 %).

Como se trabaja con una población finita, se ajusta el tamaño de la muestra usando la corrección de esta:

$$n_{aj} = \frac{n}{1 + \frac{n-1}{N}}$$

Donde:

n_{aj} : es el tamaño de la muestra ajustado para población finita.

N : es el tamaño total de la población.

En este caso, el resultado es que la muestra de 227 pacientes es significativa para el tamaño de la población de 308 pacientes, con un nivel de confianza del 95 % y un margen de error del 5 % (el tamaño mínimo de la muestra para estos parámetros sería de 152 pacientes).

4.4 Alcance

Con la información recabada, se buscó un mejor conocimiento de las características epidemiológicas del cáncer de pulmón de la población adscrita al Hospital San Juan de Dios con el fin de sentar un precedente para futuras investigaciones en el tema. El alcance de este proceso investigativo ha permitido establecer parámetros claros que guiaron el proceso de indagación y proporcionaron con ello un marco para la interpretación de los resultados. Se espera que los instrumentos, resultados y procesos desarrollados en el presente estudio sirvan de guía o puedan ser replicados con investigaciones similares en otros centros hospitalarios del país.

4.5 Variables del estudio

Para identificar los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en el periodo estipulado, se solicitó al Servicio de Bioestadística del Hospital San Juan de Dios el listado correspondiente.

Por tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, se pidió exención para el consentimiento informado, ya que la investigación no involucra más del riesgo mínimo, y los datos tomados de los expedientes se mantendrán bajo estricta confidencialidad y en un lugar seguro, con lo cual se evita el riesgo de su divulgación. La mencionada exención no tiene ningún efecto negativo para los derechos y bienestar de los miembros de la muestra, ya que la índole observacional retrospectiva del estudio implica únicamente el análisis de los datos sin repercutir en el manejo agudo de estos pacientes, sin exponer la información personal de estos.

También, existe un compromiso de que la recolección de los datos y su resguardo se realizará bajo estricta confidencialidad y seguridad, y no se utilizarán nombres o números de cédula o expediente de los participantes, sino que se asignarán números clave consecutivos, para evitar el riesgo de divulgación de su información personal.

Cuadro 1. Operacionalización de las variables

Objetivo	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental	Indicadores
Caracterizar a la población con cáncer de pulmón atendida y diagnosticada en el Hospital San Juan de Dios en el periodo comprendido desde enero de 2020 a diciembre de 2023.	Se describirán las características epidemiológicas de los pacientes con neoplasia primaria de pulmón	Se hará una revisión de expediente de cada paciente en el EDUS para buscar los indicadores propuestos.	Edad del paciente al diagnóstico (variable cuantitativa, edad cumplida en años) Sexo (variable cualitativa) Tabaquismo (cualitativa)	Edad en años Sexo: Masculino/femenino Tabaco: Sí ____ No ____

			Exposición a otras sustancias (cualitativa)	Humo cocina de leña: Sí___ No___
			Lugar de residencia (cualitativa)	Residencia___
			Escolaridad (cualitativa)	Escolaridad: Primaria___ Secundaria___ Técnico___ Universitaria___
			Oficio (cualitativa)	Profesión
			Otras enfermedades (comorbilidades)	EPOC___ EPID___ Asma___ Tuberculosis pulmonar___ Cardiopatía___

			<p>Síntomas iniciales (cualitativa nominal)</p> <p>Estadio tumoral al momento del diagnóstico según Sistema TNM (La estadificación de los tumores pulmonares se realiza según los criterios del sistema TNM de la AJCC 8.^a edición)</p>	<p>HTA ____</p> <p>VIH ____</p> <p>Tos</p> <p>Disnea</p> <p>Hemoptisis</p> <p>I__</p> <p>II__</p> <p>III__</p> <p>IV__</p> <p>y sus subclasificaciones</p>
<p>Detallar el número de procedimientos por año de patología pulmonar y los métodos diagnósticos utilizados para la toma de las muestras.</p>	<p>Se estudiará el número y método diagnóstico utilizado con base en el número absoluto de biopsias reportadas con diagnóstico de cáncer de pulmón.</p>	<p>Se hará la distribución según año y según método diagnóstico por el cual se haya obtenido la biopsia positiva por cáncer de pulmón.</p>	<p>Biopsias positivas por cáncer de pulmón (variable cualitativa nominal), se completará con la información de ARCA y la del método utilizado para la obtención de la biopsia (variable cualitativa nominal).</p>	<p>Número de biopsia:</p> <hr/> <p>Procedimiento endoscópico:</p> <p>Sí__</p> <p>No__</p> <p>1-Biopsia endobronquial</p> <p>2-Biopsia transbronquial</p> <p>4-Biopsia percutánea</p>

				5-Toracotomía 6-Citología de líquido pleural y lavados (BAL) / (TBNA) 7-Criobiopsia 8-Guiada por TAC
Establecer los tipos histológicos más frecuentes de neoplasia maligna primaria de pulmón.	El tipo histológico de cáncer de pulmón se establecerá según parámetros indicados por las nuevas normas propuestas por la OMS.	Se hará una evaluación del diagnóstico establecido para cada paciente al ser incorporados los datos al sistema ARCA.	-Carcinoma de células no pequeñas. -Carcinoma de células pequeñas. -Otros (variables cualitativas).	Número de biopsia: <hr/> Adenocarcinoma Carcinoma epidermoide Carcinoma de células pequeñas Otros
Conocer la prevalencia de mutaciones en los pacientes con carcinoma primario de pulmón.	Se analizarán los adenocarcinomas a los cuales se les realizó el estudio molecular en búsqueda de mutación como lo es la presencia del factor de crecimiento endotelial (EGFR) y alteraciones genómicas (ALK) dada la posibilidad de tratamiento con inhibidores de tirosin Kinasa en caso de estar presentes dichas	Se buscará en el expediente clínico, EDUS, ARCA, departamento de Farmacoterapia y en el reporte de estudio molecular para EGFR, ALK, ROS, PDL1.	Se anotará como positivo la presencia en el estudio molecular para EGFR y cuál es el exón mutado (variable cualitativa). Se anotará como positivo la presencia de las variantes o alteraciones genómicas ALK, ROS (variable cualitativa) y se anotará como negativo su ausencia. Se valorará el	Número de biopsia: <hr/> Expresión de marcadores moleculares: EGFR NGS mutado Sí__ No__ Exón__ ALK IHQ (D5F3 ventana) positivo con tinción citoplasmática difusa/fuerte Sí__ No__

	mutaciones y otras como ROS o PDL1.		porcentaje de expresión de PDL1 en células tumorales con expresión alta o sin esta con punto de corte en 50%.	ROS IHQ (SP384) tinción citoplasmática Sí__ No__ PDL1(SP263) >50% Sí__ No__ No mutación__
Determinar la sobrevida de los pacientes diagnosticados con neoplasia primaria de pulmón.	Se determinará mediante curvas de Kaplan-Meier la sobrevida en meses y la mediana.	Se recuperan datos de fechas de fallecimiento de la página del Tribunal Supremo de Elecciones. Se determina para los pacientes fallecidos la duración de su vida a partir de la fecha de recibo de la biopsia.	Fecha de recibo de biopsia y fecha de fallecimiento (variable cuantitativa).	Número de biopsia Fecha de recibo de biopsia Fecha de fallecimiento del paciente

Nota: elaboración propia, 2025.

4.6 Instrumento y técnica de recolección de datos

Para la recopilación de los datos necesarios en este estudio, se diseñó un instrumento estructurado en forma de hoja de recolección de información (ver Anexo 1), la cual permitió organizar de manera sistemática las variables relevantes de la población en estudio. Este instrumento se basó en la revisión de expedientes clínicos (EDUS) y registros del sistema ARCA del Hospital San Juan de Dios, así como en las listas del departamento de Farmacología del mismo centro médico. De igual forma, se hizo consulta en el Registro Civil/Tribunal Supremo de Elecciones, con el objetivo de obtener datos estandarizados sobre los pacientes diagnosticados con neoplasia maligna primaria de pulmón en el período comprendido entre enero de 2020 y diciembre de 2023. La hoja de recolección de

información se estructuró en diferentes secciones para abarcar las variables necesarias en el análisis. Las secciones incluidas fueron:

Datos generales del paciente: información básica como nombre, cédula, número de biopsia, fecha de diagnóstico y lugar de residencia.

Factores de riesgo: presencia o ausencia de tabaquismo, cantidad de cigarrillos por día y tiempo de fumado.

Estado vital: determinación de si el paciente se encontraba fallecido al momento de la recolección de datos.

Historial médico: registro de comorbilidades como enfermedades pulmonares crónicas (EPOC, EPID, asma, tuberculosis pulmonar), enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía), VIH y otras condiciones relevantes.

Datos de la biopsia: tipo de biopsia realizada (pleura, citología, percutánea, TBNA), confirmación de neoplasia y presencia de metástasis, en caso de existir.

Estadificación y diagnóstico: registro del estadio clínico de la neoplasia y si se identificó alguna infección asociada.

Estudios moleculares: identificación de pacientes a quienes se les realizaron pruebas moleculares y si presentaban mutaciones específicas como EGFR o ALK.

No se hizo uso de láminas histológicas de los reportes de biopsias valorados, únicamente se trabajó con datos estadísticos de bases de datos para realimentar la información requerida en el presente estudio.

Así mismo, se efectuó un “Power Analysis” (Análisis de poder) con el módulo *Statsmodels* de Python, y se determinó que el tamaño de muestra mínimo debería ser 149 pacientes para una potencia de 0.95 y un nivel de significancia del 5 %, parámetros promedio para análisis exploratorio de datos, se utilizó un coeficiente de Cohen de 0.30 (que mide el efecto del tamaño de la muestra con respecto a la población, en este caso 0.30 es un valor conservador). Con esto se verifica que el tamaño de muestra obtenido de 227 pacientes es significativo para la población de estudio (103).

Se realizó un análisis de sobrevida de los pacientes diagnosticados con neoplasias primarias de pulmón, se dividieron en diferentes categorías según la información obtenida.

Para esto, se utilizó el módulo *Lifelines* de *Python*, aplicando la metodología de Kaplan-Meier (104,105).

Se excluyeron 15 pacientes extranjeros del total de 308 pacientes, pues se desconoce si viven o en su defecto la fecha de su fallecimiento. Esta exclusión evita crear un sesgo de suposición de uno de sus dos estados.

La fecha censada de corte para el estudio (último día en que se verificó si los pacientes están vivos o no) es el 19 de marzo de 2025. Los pacientes que siguen vivos a esa fecha se consideran como no censados en la derecha, es decir, se desconoce el tiempo total de sobrevivida, y se les coloca un cero en la clasificación del evento.

Los pacientes fallecidos se identifican con un 1, con lo cual se forma una clasificación binaria. Se determina, para los pacientes fallecidos, la duración de su vida luego de la fecha del diagnóstico de la biopsia o procedimiento (en este caso se consideró la fecha de recibo de la biopsia al departamento de Patología del HSJD). La duración de los pacientes vivos se calcula a la fecha censada de corte con la salvedad de la identificación del 0 en el evento para identificar que siguen vivos o no censados a la derecha (104,105).

Se garantizó la confidencialidad de los datos recopilados durante todo el proceso investigativo. Para proteger la identidad de los participantes, no se utilizaron nombres, números de cédula ni números de expediente clínico. En su lugar, a cada paciente se le asignó un código numérico consecutivo, para asegurar el anonimato en el análisis y presentación de los resultados.

Toda la información fue almacenada de forma segura, respetando los principios éticos de privacidad y protección de datos personales, y se utilizó exclusivamente con fines académicos dentro del marco del presente estudio.

4.7 Criterios regulatorios de la investigación

4.7.1 Veracidad (validez interna)

Para asegurarse de que los hallazgos del estudio fueran precisos y confiables, se tomaron en cuenta métodos de recolección de datos objetivos y estandarizados. De igual forma, la información de los pacientes fue recabada mediante el sistema ARCA, EDUS de la CCSS y el departamento de Farmacología, además se aprovecharon las bases de datos y registros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios, durante el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2023. Lo anterior permitió que la información suministrada fuera verídica, más precisa y confiable.

4.7.2 Aplicabilidad (validez externa)

Para el caso concreto de la presente investigación, los resultados están circunscritos exclusivamente a la población y a los objetivos que se deseaban abarcar en el proceso investigativo. Dado lo anterior, serían necesarios nuevos estudios que permitan valorar si los procesos pueden ser extrapolados o aplicados más allá de las condiciones específicas en las que se escogieron los datos.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Resultados

Durante el periodo del estudio (enero de 2020-diciembre de 2023), se analizaron los registros médicos de 1 216 pacientes con patología pulmonar en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

En la Tabla 5, se puede observar la distribución según año de los pacientes valorados durante el periodo en mención. El año en el que se estudiaron más pacientes fue 2023 con 347 y el año en que menos se documentaron estudios en personas con patología pulmonar fue 2021.

Tabla 5. Pacientes con procedimientos de patología pulmonar por año

Año	Total de pacientes analizados
2020	316
2021	270
2022	283
2023	347
Total	1 216

Nota: elaboración propia, 2025.

A los pacientes en estudio se les realizaron 1 798 procedimientos como citologías, biopsias y rebiopsias; etc.

Según la Tabla 6, se puede observar el análisis del número de procedimientos efectuados en el Hospital San Juan de Dios entre 2020 (316 procedimientos) y 2023. Se muestra una reducción en el año 2021 (270 procedimientos), seguida de una recuperación en 2022 y un aumento significativo en 2023 (347 procedimientos).

Tabla 6. Procedimientos de patología pulmonar desglosados por año

Procedimientos de patología pulmonar desglosados por año	
Año	Total de procedimientos analizados
2020	480
2021	392
2022	418
2023	508
Total	1 798

Nota: elaboración propia, 2025.

En la misma línea de análisis, la Tabla 7 muestra la subclasificación de estos 1 798 procedimientos ejecutados en la población en estudio, donde se indica la cantidad de procedimientos según patología de origen pulmonar/pleural. Se documentó que la mayoría (1 719) fueron asociados a patología de origen pulmonar y únicamente 79 vinculados a patología pleural.

Tabla 7. Total de procedimientos según patología de origen pulmonar y pleural

Órgano	Procedimientos
Pulmón	1719
Pleura	79
Total	1798

Nota: elaboración propia, 2025

Además, en la Tabla 8 se presenta el desglose detallado de los tipos de procedimientos hechos. Se documenta que un 58,4 % (1 068 procedimientos) correspondieron a biopsias. Los estudios citológicos fueron 651 (37,87 %): aspirados bronquiales (38,25 %), lavado pleural (28,57 %), BAL (21,81 %) y la TBNA fue menos frecuente (11,36 %).

Tabla 8. Tipos de citologías de patología pulmonar

Clasificación	Procedimientos
Aspirado bronquial	249
Líquido pleural	186
BAL	142
TBNA	74
Total	651

Nota: elaboración propia, 2025.

En cuanto al análisis del resultado de las biopsias diagnosticadas, se logra evidenciar en la Tabla 9 y la Figura 8 que la mayoría se ubican en la categoría de neoplásicas 509 (52,6 %), en un porcentaje significativo de pacientes (35,9 %), no se identificó malignidad en la muestra obtenida. El resto, en orden de importancia, muestran que un 20,4 % de las biopsias fueron clasificadas como no neoplásicas y solo el 1,6 % de las muestras resultaron insuficientes.

Tabla 9. Clasificación de biopsias de patología pulmonar según diagnóstico

Clasificación	Procedimientos
Neoplásica	509
Negativa	347
No neoplásica	197
Insuficiente	15
Total	1 068

Nota: elaboración propia, 2025.

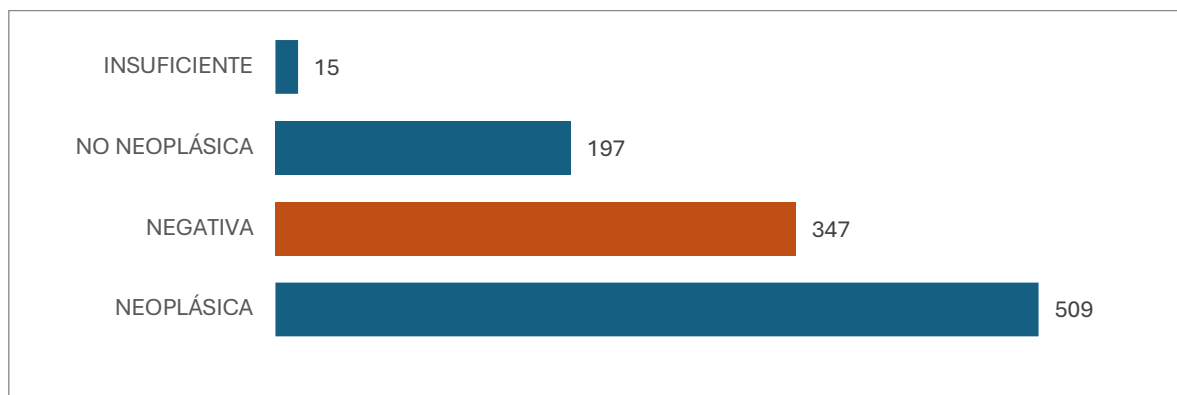


Figura 8. Clasificación de biopsias de patología pulmonar según diagnóstico

Nota: elaboración propia, 2025.

En cuanto a las biopsias diagnosticadas como no neoplásicas, en la Tabla 10 y la Figura 9 se analizaron las condiciones patológicas causantes de estos procesos. Se documentó que 149 (75,6 %) de los casos no neoplásicos corresponden a procesos infecciosos, el 14,2 % de las biopsias se clasificaron como inflamatorias, un 9,1 % de los casos mostraron cambios de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) sin evidencia de malignidad y solo el 1 % de las muestras fueron catalogadas como herida por arma de fuego (HAF), indicando que la mayoría de las biopsias evaluadas presentaban alteraciones patológicas.

Tabla 10. Clasificación de biopsias de patología pulmonar no neoplásicas

Clasificación	Procedimientos
Infecioso	149
Inflamatorio	28
EPID	18
HAF	2
Total	197

Nota: elaboración propia, 2025.

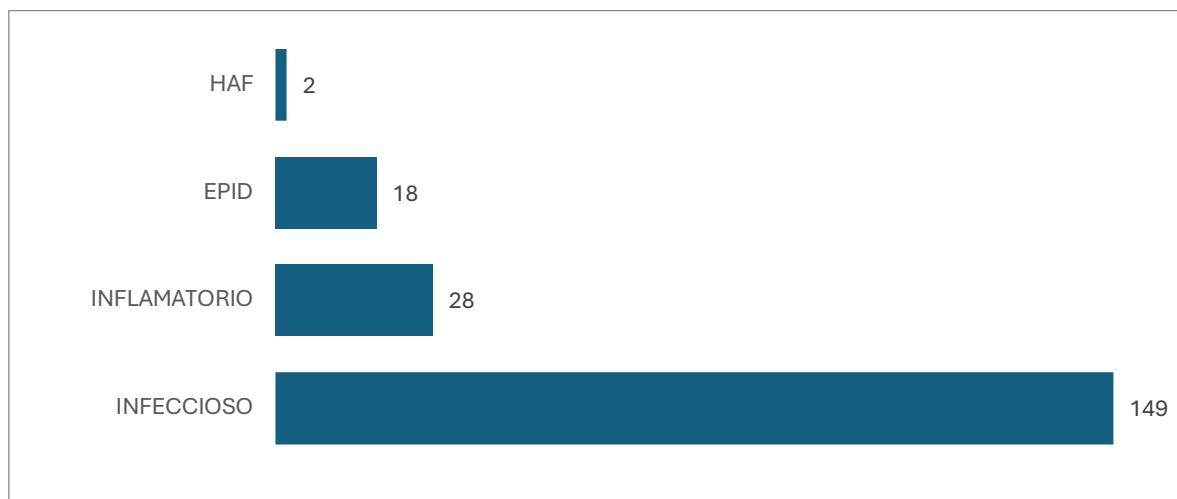


Figura 9. Clasificación de biopsias de patología pulmonar no neoplásicas

Nota: elaboración propia, 2025.

Ahora bien, los casos que se clasificaron como infecciosos se incluyeron en subcategorías según el agente etiológico identificado.

En la Tabla 11, se aprecia que 123 casos (82,6 %) fueron infecciones bacterianas. El 6,7 % de los casos correspondieron a un relevante diagnóstico diferencial con carcinoma de pulmón como lo es la tuberculosis. La histoplasmosis representó el 4 % de los casos, mientras que otras infecciones fúngicas fueron menos frecuentes (hongos inespecíficos 2,7% y criptococo 1,3%). Solo un 2,7% de los casos fueron atribuidos a CMV.

Tabla 11. Clasificación de biopsias de patología pulmonar de tipo infecciosas

Clasificación	Procedimientos
Infeccioso bacteriano	123
Tuberculosis	10
Histoplasma	6
Citomegalovirus	4
Hongos sin especificar	4
Criptococos	2
Total	149

Nota: elaboración propia, 2025.

Neoplásicas

Métodos de diagnóstico de neoplasias primarias de pulmón

El análisis de los métodos diagnósticos utilizados para la toma de muestras en pacientes con neoplasias pulmonares permitió identificar los procedimientos efectivos para obtener un diagnóstico preciso de carcinoma primario de pulmón.

Estos datos se presentan en la Tabla 12. El método transbronquial/endobronquial sobresale como certero, pues representa 235 casos (64,3 %) del total de muestras analizadas.

La punción percutánea se posicionó como el segundo método más frecuente para lograr diagnósticos positivos, con 65 procedimientos (17,8 %), resultó útil especialmente en lesiones ubicadas en la periferia del pulmón. Otros métodos empleados incluyeron la aspiración transbronquial con aguja (TBNA), usada principalmente para estadiaje con 23 casos (6,3 %), la toracotomía en 19 pacientes (5,2 %) y otras citologías, como las mencionadas (aspirado bronquial, líquido pleural, etc.), resultaron positivas en 12 casos (3,3 %). Como procedimientos menos comunes figuraron la toracoscopia (6 casos, 1,6 %), la criocirugía (3 casos, 0,8 %) y el uso de guiado por TAC (2 casos, 0,5 %).

Tabla 12. Métodos de diagnóstico de lesiones neoplásicas de pulmón

Método de diagnóstico	Procedimientos
Trans/endobronquial	235
Percutánea	65
TBNA (Citología)	23
Toracotomía	19
Otras citologías	12
Toracoscopia	6
Criobiopsia	3
Guiadas por TAC	2
Total	365

Nota: elaboración propia, 2025.

Clasificación de neoplasias pulmonares

En la Figura 10, puede constatarse cómo en la categoría de neoplasias de pulmón se logró determinar que 365 (70,4 %) procedimientos fueron positivos para identificar neoplasia

primaria de pulmón, de los cuales 152 (29,3 %) incidencias se consideraron producto de metástasis proveniente de otro órgano hacia pulmón. Las neoplasias benignas resultaron poco frecuentes (0,9 %), lo cual indica que la mayoría de los casos analizados tenían una alta sospecha de malignidad desde el inicio.

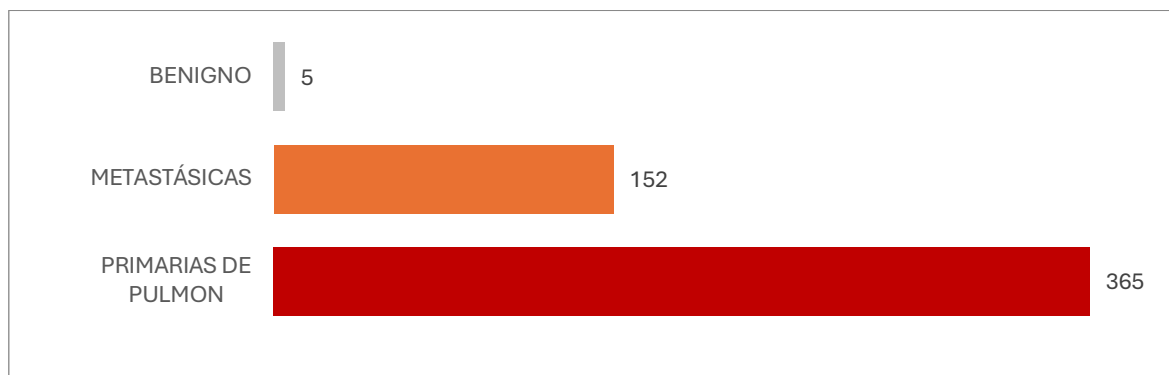


Figura 10. Clasificación de neoplasias pulmonares

Nota: elaboración propia, 2025.

Tipos de metástasis

De las lesiones metastásicas a pulmón documentadas en la población analizada, el órgano que más se vio involucrado en ese proceso fue la mama con 37 casos (20,9 %) y en segundo lugar hubo tumores gastrointestinales en 35 incidencias (19,8 %). De igual forma, se documentaron 24 casos de metástasis de sarcomas y 20 de metástasis de linfoma, por lo que representaron una alta frecuencia. No se reportaron incidencias de carcinoma de pulmón diagnosticados en metástasis.

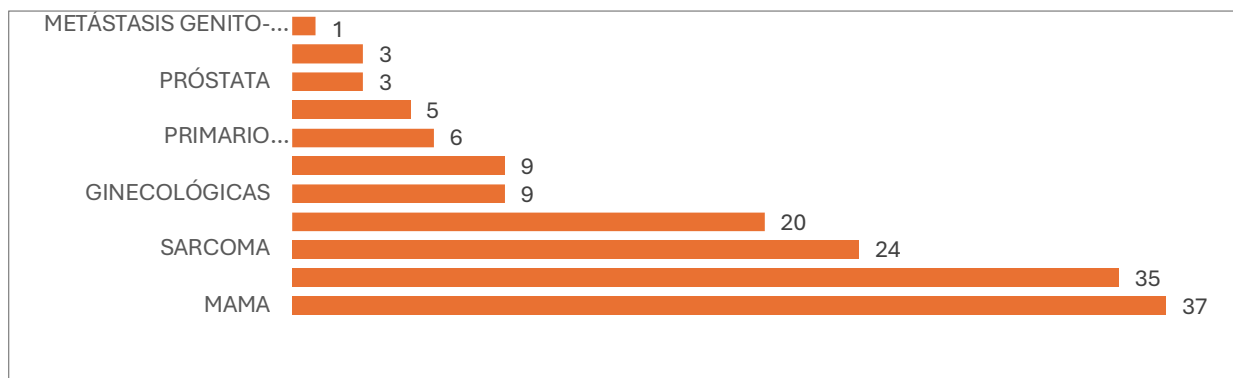


Figura 11. Origen de primarios metastásicos a pulmón

Nota: elaboración propia, 2025.

Características del paciente con neoplasias primarias de pulmón diagnosticadas en el periodo comprendido entre enero de 2020 a diciembre de 2023

Distribución de los pacientes con neoplasia primaria de pulmón según el nivel educativo

La mayoría de los pacientes contaba con un nivel de escolaridad primaria/completa e incompleta, pues representaron 125 casos (40,6 %) del total. Les siguieron los que tenían escolaridad secundaria/completa e incompleta, con 42 personas (13,6%) y aquellos con formación universitaria con 30 (9,7 %).

Un total de 15 pacientes (4,9 %) no reportaba ningún nivel de escolaridad, lo que también representa un grupo importante dentro de la población estudiada. Por otro lado, en 96 incidencias (31,2 %) no se documentó información sobre la escolaridad, lo cual limita el análisis completo de esta variable.

Tabla 13. Pacientes con neoplasia primaria de pulmón según escolaridad

Escolaridad	Pacientes
Sin escolaridad	15
Primaria	125
Secundaria	42
Universitaria	30
No informado	96
Total	308

Nota: elaboración propia, 2025.

Comorbilidades presentes en los pacientes con neoplasias primarias de pulmón

En este estudio, se observó que una proporción considerable de los pacientes con cáncer de pulmón primario presentaba enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neumológicas y otras afecciones sistémicas, hallazgos mostrados en la Figura 12.

- Enfermedades metabólicas y su impacto en cáncer de pulmón.

Hipertensión arterial (31,9 %) y diabetes mellitus (18,5 %) fueron las comorbilidades más frecuentes.

- Enfermedades neumológicas y su asociación directa con el cáncer de pulmón.

El 16,1% de los pacientes presentaba enfermedades respiratorias crónicas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar.

- Enfermedades cardiovasculares

La cardiopatía (8,2 %) y la dislipidemia (8,8 %) fueron comorbilidades frecuentes.

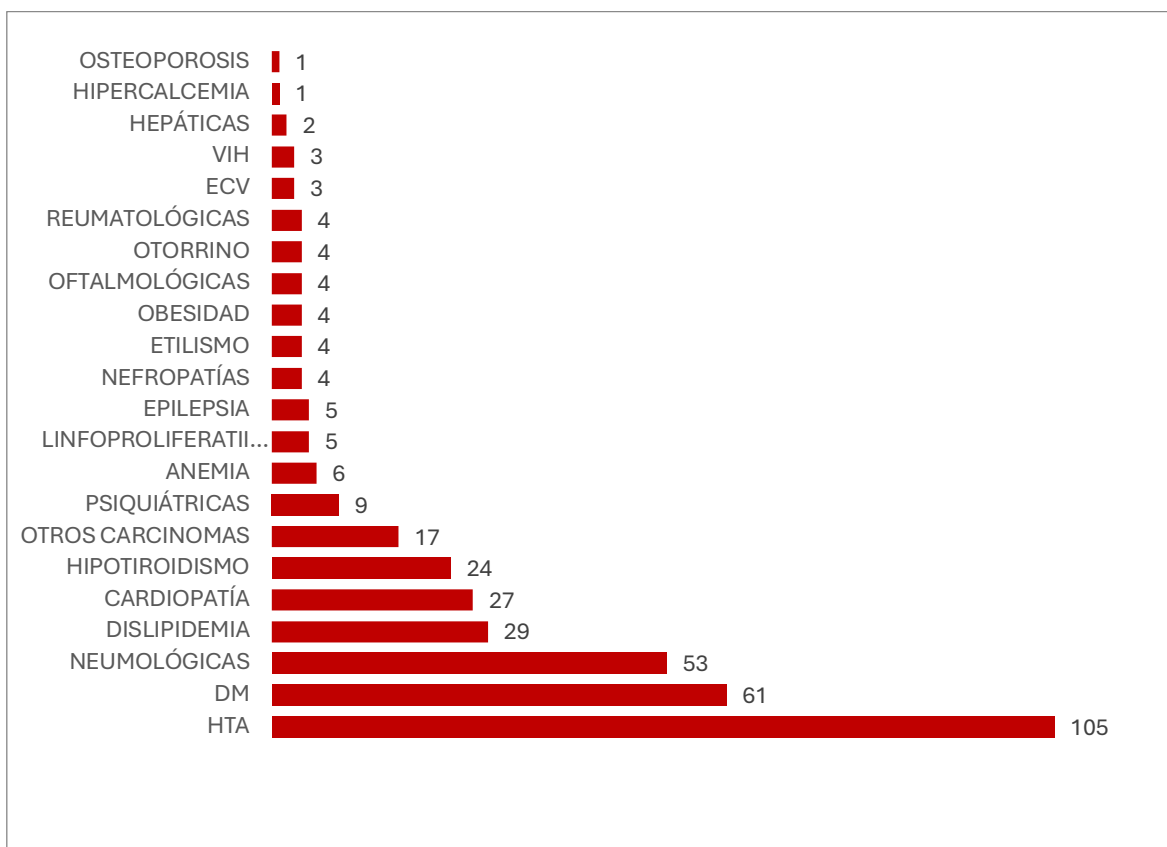


Figura 12. Comorbilidades presentes en los pacientes con neoplasias primarias de pulmón.

Nota: elaboración propia, 2025.

Profesión u oficio

En la Tabla 15, se presenta la distribución de los integrantes de la muestra según su actividad laboral al momento del diagnóstico. La mayoría de los casos, 182 pacientes (59,1%), no tenían información documentada sobre su ocupación, lo cual representa una limitación en cuanto a evaluar posibles exposiciones laborales como factor de riesgo.

Entre los casos con información registrada, la actividad más frecuente fue la de “Administradora del hogar”, con 46 (14,9 %). Le siguieron ocupaciones como agricultura y construcción, cada una con 11 (3,6 %), y comercio, con 10 pacientes (3,2 %).

Tabla 14. Pacientes con neoplasia primaria de pulmón según actividad laboral

Actividad laboral	Pacientes
Abogado	1
Administración	1
Artista	1
Lavandería	1
Chofer	1
Cocinera	1
Indigente	1
Economista	1
Oficinista	2
Mecánica automotriz	2
Jardinero	2
Ebanista	2
Vigilancia	2
Técnico	2
Costurera	3
Electricista	3
Contaduría	4
Misceláneo	4
Operario fábrica	4
Chofer	5
Docencia	5
Comercio	10
Construcción	11
Agricultura	11
Administradora del hogar	46
No informado	182
Total	308

Nota: elaboración propia, 2025

Provincia de residencia de los pacientes con neoplasia primaria de pulmón

Los datos mostrados en la Figura 13 dan a conocer que la mayoría de los pacientes (69,3%) residían en San José, lo cual es esperable debido a que el Hospital San Juan de Dios es un centro médico de referencia nacional ubicado en la capital.

La alta densidad poblacional y el acceso a los servicios de salud especializada pueden explicar esta concentración de casos.

Puntarenas mostró una proporción alta de incidencias en su población, esto sugiere la necesidad de evaluar factores de riesgo específicos en esta zona, como exposición ambiental y acceso a servicios médicos. La menor cantidad de casos en otras provincias podría estar influenciada por la derivación de pacientes a otros hospitales regionales, como el Hospital México (Alajuela) y el Hospital Calderón Guardia (Cartago, Heredia, Limón).

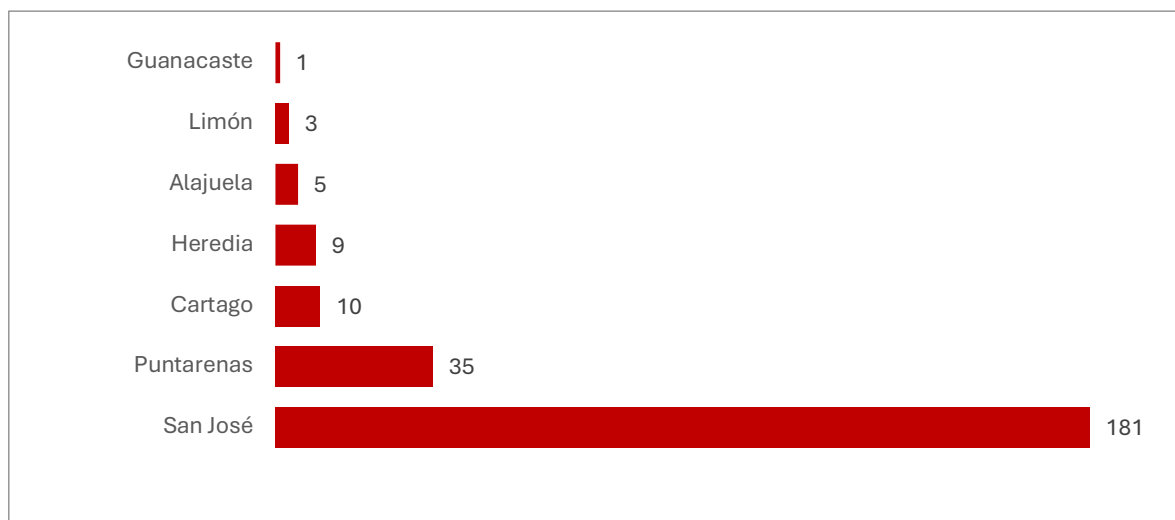


Figura 13. Provincia de residencia de los pacientes con neoplasia primaria de pulmón

Nota: elaboración propia, 2025.

Síntomas iniciales

En la Tabla 15 se presenta la distribución de los pacientes según el síntoma inicial con el que consultaron, en algunos casos se reportó más de uno a la vez por lo que el total es de 312. El más frecuente fue la disnea, registrada en 103 pacientes (33 %), seguida por NI (no informado o no identificado) en 92 casos (29,5 %) y tos en 78 incidencias (25 %). Estos tres síntomas representan más del 85 % de las presentaciones clínicas iniciales.

Tabla 15. Pacientes con Neoplasia primaria de pulmón según síntoma inicial

Síntoma inicial	Pacientes
Asma	1
Trombosis venosa profunda	1
Dolor costal (mets)	1
Dolor lumbar (mets)	2
Derrame pleural	5
Dolor abdominal (mets)	2
Síntomas neurológicos	3
Disfonía	3
Hemoptisis	5
Pérdida de peso	16
Tos	78
NI	92
Disnea	103
Total	312

Nota: elaboración propia, 2025.

Tabaquismo en neoplasias primarias de pulmón

El tabaquismo (Figura 14), reconocido como el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón, estuvo presente en 127 pacientes (55,5 %), mientras que 102 (44,5 %) no tenían antecedentes de consumo de tabaco. Aunque dicho hábito continúa como el factor predominante, la presencia de un porcentaje considerable de pacientes no fumadores indica que otros factores, como la exposición a contaminantes ambientales, predisposición genética y enfermedades pulmonares previas, también juegan un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad.

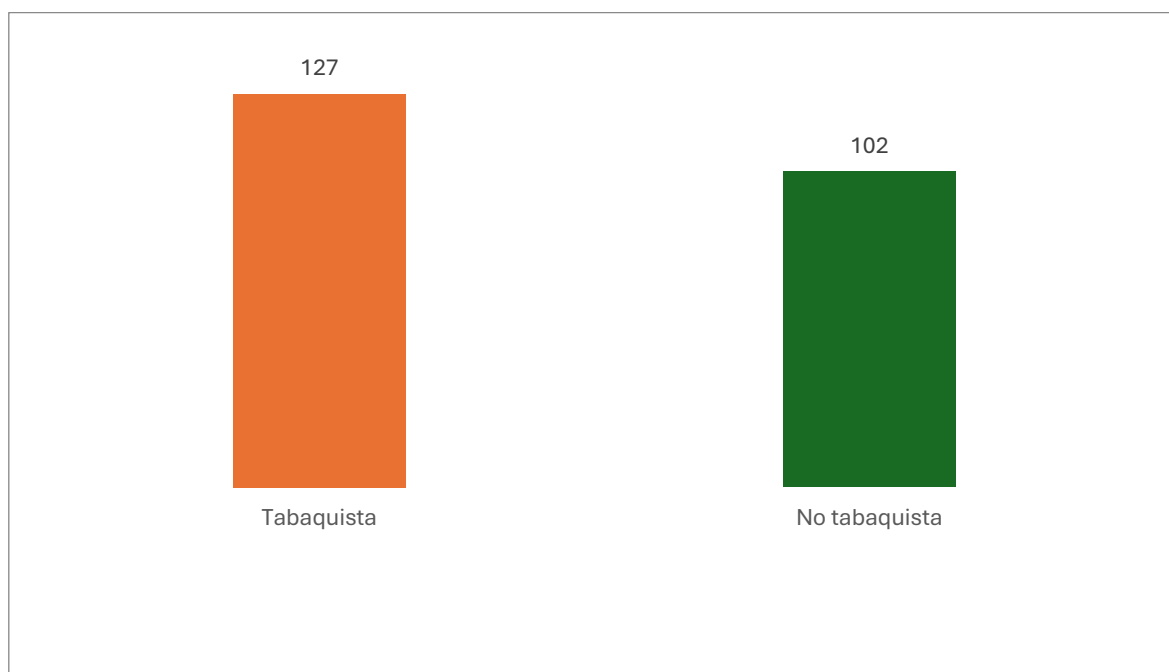


Figura 14. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón con antecedente de tabaquismo

Nota: elaboración propia, 2025.

Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según edad

Respecto a la edad detallada en la Tabla 16, el grupo etario más afectado fue el de 65 a 79 años, con 153 pacientes (49,7 %), seguido del grupo de 40 a 64 años, con 101 casos (32,8 %). En contraste, los más jóvenes, entre 17 y 39 años, representaron solo 8 incidencias (2,6 %). Lo anterior refuerza que el cáncer de pulmón es una enfermedad predominantemente de adultos mayores.

Tabla 16. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según edad

Edad	Pacientes
80-91	46
65-79	153
40-64	101
17-39	8
Total	308

Nota: elaboración propia, 2025.

Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según género

El cáncer de pulmón históricamente ha sido más frecuente en hombres, debido a su mayor exposición al tabaquismo en décadas pasadas. Sin embargo, en los últimos años, la incidencia en mujeres ha aumentado, especialmente en no fumadoras, lo que ha generado interés en factores de riesgo adicionales, como predisposición genética, exposición ambiental y alteraciones moleculares.

En cuanto a la distribución por género (Figura 15), se observó que la mayoría de los pacientes diagnosticados fueron hombres (177 casos, 57,5 %), mientras que las mujeres representaron 131 incidencias (42,5 %). Esta diferencia concuerda con estudios previos donde se ha documentado una mayor prevalencia de cáncer de pulmón en varones, atribuida en gran parte a una mayor exposición histórica al tabaquismo y factores ocupacionales, sin embargo, la proporción de féminas afectadas (42,6 %) es significativa, lo que podría reflejar un posible cambio a futuro en la epidemiología del padecimiento.

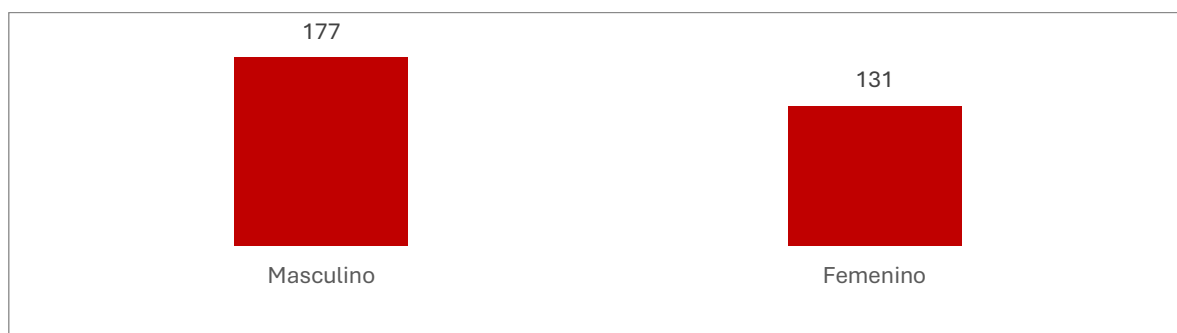


Figura 15. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según género.

Nota: elaboración propia, 2025.

Estadio patológico al momento del diagnóstico

En la Tabla 17, se presenta la distribución de los pacientes según el estadio clínico de la neoplasia maligna primaria de pulmón al momento del diagnóstico. Del total de 304 pacientes, la mayoría fue diagnosticada en estadios avanzados. El estadio IV fue el más frecuente, con 126 (41,4 %), seguido por los estadios IIIA y IIIC, con 12 pacientes cada uno (3,9 %) y IIIB con 6 casos (2,0 %).

En contraste, los estadios tempranos como IA (1,3 %), IB (0,3 %), IIA (1,6 %) y IIB (0,7 %) representaron una proporción considerablemente menor de los casos, lo que sugiere un

diagnóstico predominantemente tardío en esta población. Además, en 140 pacientes (45,45 %) no se documentó el estadio clínico.

Tabla 17. Pacientes neoplasia primaria de pulmón según estadio

Tabaquismo	Pacientes
IB	1
IIB	2
IA	4
IIA	5
IIIB	6
IIIA	12
IIIC	12
IV	126
NI	140
Total	308

Nota: elaboración propia, 2025, con base en el sistema TNM (AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017)

Neoplasias primarias de pulmón según tipos histológicos

Este estudio descriptivo tiene como objetivo establecer el tipo histológico más frecuente de neoplasia primaria de pulmón de los pacientes adscritos al área de atracción del Hospital San Juan de Dios entre 2020 y 2023, con base en los procedimientos realizados.

La Figura 16 muestra que en la población adscrita al Hospital San Juan de Dios estudiada durante estos cuatro años el adenocarcinoma es el cáncer de pulmón primario más frecuente con 232 casos (67,5 %), el carcinoma epidermoide representa el 20,1 % de los casos y el carcinoma de células pequeñas (15,7 %) mantiene una presencia significativa. Un pequeño porcentaje de casos no pudo subclasificarse y se indicó como categoría de células no pequeñas (1,7 %). Subtipos menos comunes representan una minoría en el presente estudio, pues resultan en una baja proporción de “otros tipos de cáncer pulmonar” (1,2 %), como son adenoide quístico o *gland like*.

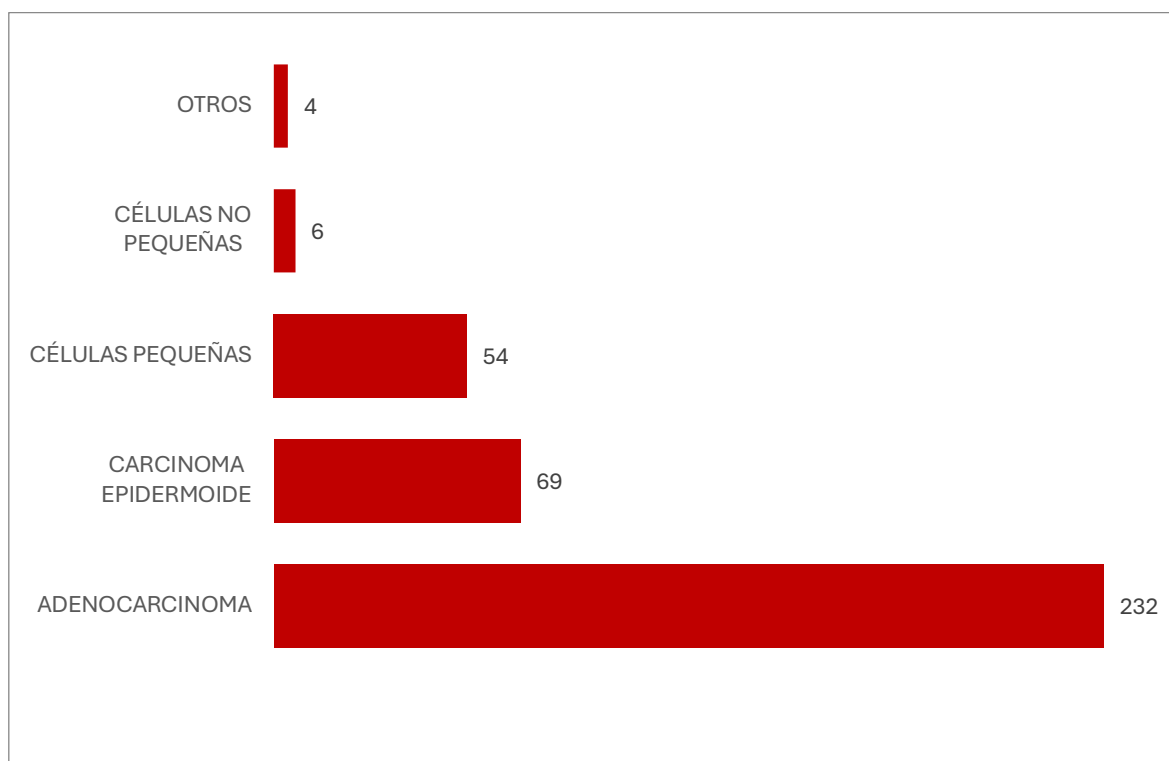


Figura 16. Neoplasias primarias de pulmón según tipos histológicos

Nota:: elaboración propia, 2025.

Neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y género

Para determinar la distribución de neoplasia primaria de pulmón según tipo histológico y el género, en la Figura 17 se muestra la proporción de los pacientes estudiados.

El tipo más frecuente en ambos sexos fue el adenocarcinoma, con un total de 191 casos, de los cuales 105 (55 %) correspondieron a pacientes masculinos y 86 (45 %) a femeninos.

El carcinoma epidermoide se presentó en 62 incidencias, con una mayor frecuencia en hombres (41 casos; 66 %) en comparación con mujeres (21 casos; 34 %). De forma similar, el carcinoma de células pequeñas mostró una distribución con predominio masculino, representó 29 reportes en varones (60,4 %) y 19 en mujeres (39,6 %).

Por otro lado, los subtipos menos frecuentes, agrupados como células no pequeñas (CNP) y otros, presentaron una menor cantidad de casos. En el grupo de CNP se identificaron tres pacientes, distribuidos en dos mujeres y un hombre, mientras que en el grupo “otros”, como los tipo glándula salival, se registraron cuatro pacientes, con tres mujeres y un hombre.

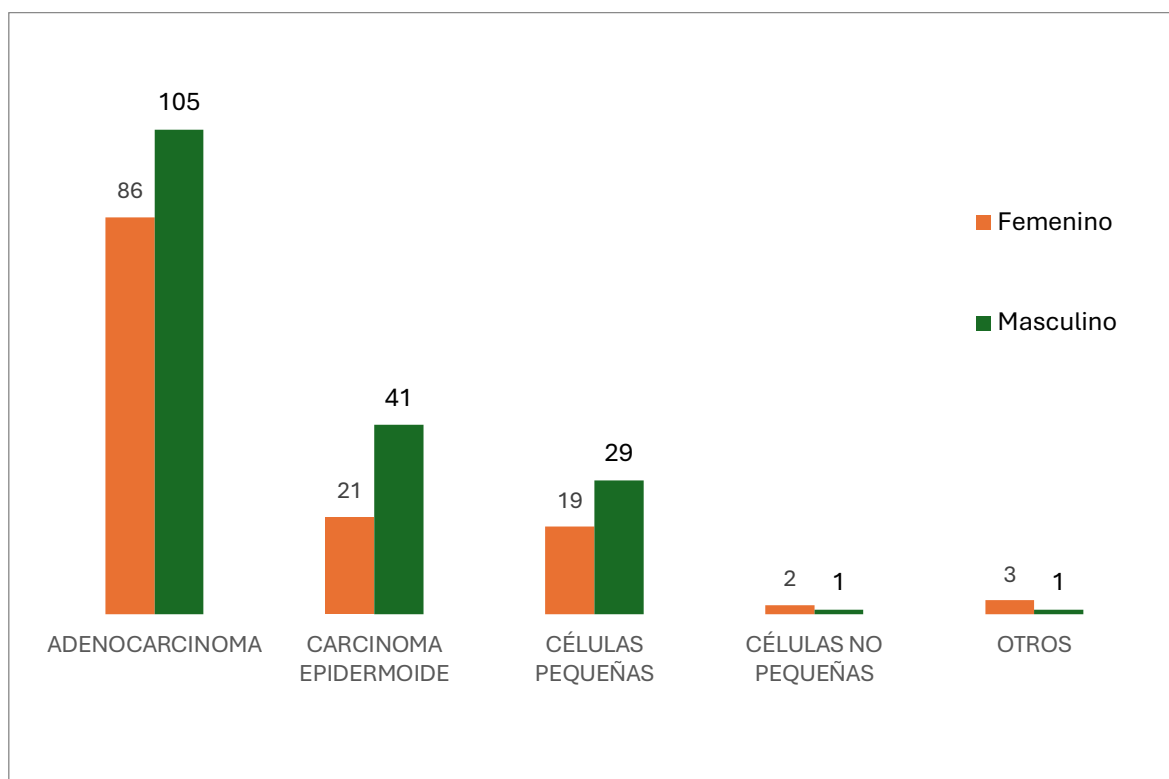


Figura 17. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y género

Nota: elaboración propia, 2025.

Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y año

La evaluación de los tipos histológicos de neoplasias primarias de pulmón según año de procedimiento se logra apreciar en la Figura 18.

La información suministrada hace un recuento de estos cuatro años de análisis donde el mayor el adenocarcinoma fue el subtipo más prevalente durante el cuatrienio, con una tendencia ascendente entre 2020 y 2022. Se registraron 39 incidencias en el año 2020, 49 en 2021 y 65 en 2022, seguido por una leve disminución en 2023, con 38 casos.

El carcinoma epidermoide mostró un comportamiento más variable, con 15 casos en 2020, 10 en 2021, un aumento a 19 casos en 2022 y una pequeña baja en 2023 (18 casos), sin evidenciar una tendencia clara. Por su parte, el carcinoma de células pequeñas presentó un comportamiento oscilante: 13 reportes en 2020, nueve en 2021, 16 en 2022 y 10 en 2023.

Los subtipos agrupados como células no pequeñas (CNP) se documentaron en dos casos en 2020 y un caso en 2023, sin reportes en 2021 ni 2022. En la categoría de otros subtipos

histológicos, se identificaron cuatro incidencias en total: una en 2021, tres en 2022 y ninguna en los años restantes.

En conjunto, los datos reflejan la predominancia sostenida del adenocarcinoma como la forma más común de cáncer de pulmón en la población estudiada.

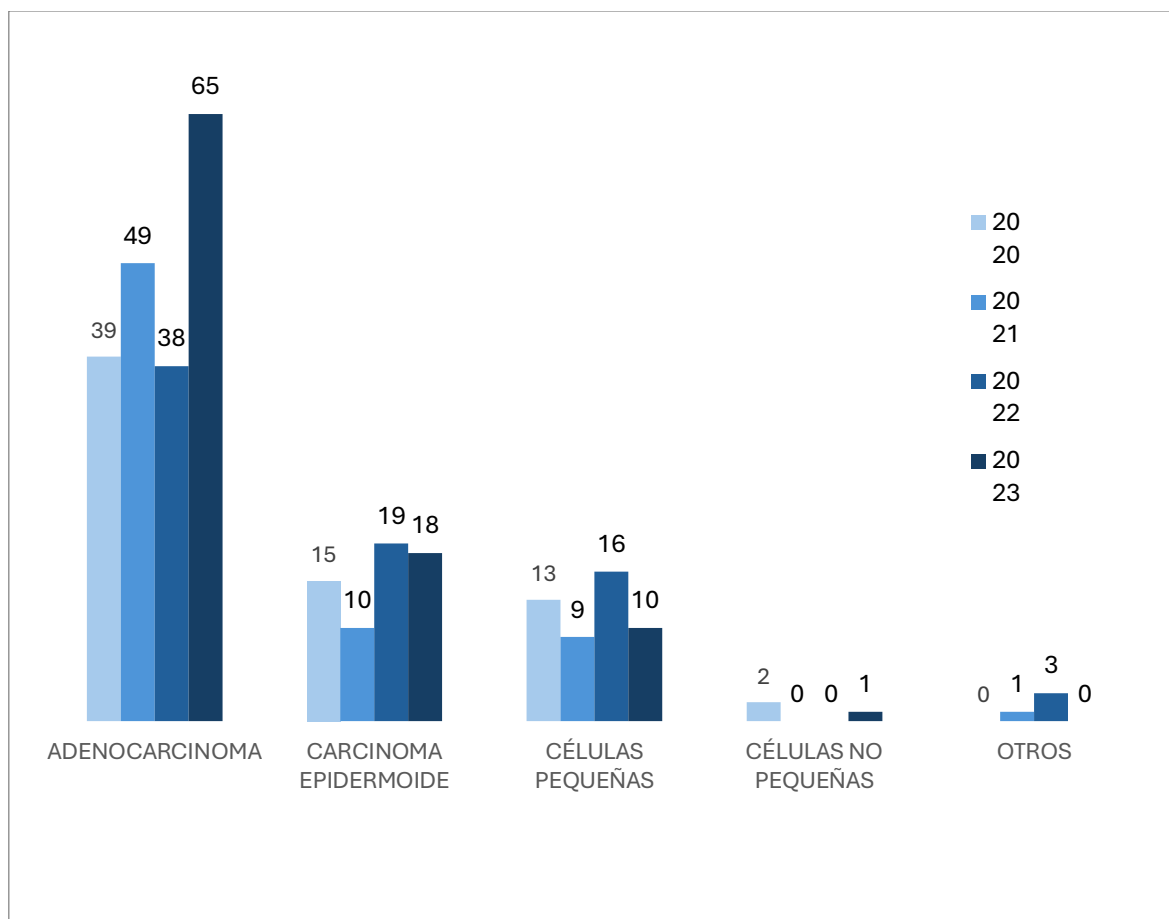


Figura 18. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y año

Nota: elaboración propia, 2025.

Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y edad

Determinar la distribución de los tipos histológicos de carcinoma primario de pulmón es una característica importante que se tomó en cuenta para el análisis de la población, dada la clara asociación entre la edad avanzada y una mayor frecuencia de neoplasias pulmonares primarias.

La Figura 19 muestra la distribución de los tipos histológicos de cáncer primario de pulmón en relación con los grupos etarios de los pacientes. Se identificaron cuatro categorías de edad: 17-39, 40-64, 65-79 y ≥ 80 años.

El adenocarcinoma fue el subtipo más frecuente en todos los grupos de edad, con una clara predominancia en los pacientes entre 65 y 79 años (89 casos), y en aquellos entre 40 y 64 años (67 casos). En el grupo más joven (17-39 años), se reportaron seis casos, lo cual confirma la mayor prevalencia de este subtipo en adultos mayores.

El carcinoma epidermoide se presentó exclusivamente en adultos mayores, con 34 casos en el grupo de 65-79 años y 15 casos en el grupo de 40-64 años. No se registraron casos en pacientes menores de 40 años.

El carcinoma de células pequeñas mostró un comportamiento similar, con 28 casos en el grupo de 65-79 años, 15 en el grupo de 40-64 años, y solo un caso en el grupo de 17-39 años.

Los subtipos células no pequeñas (CNP) y otros reportaron frecuencias bajas. El CNP se identificó en tres pacientes (dos en el grupo de 65-79 años y uno en el de 40-64), mientras que los subtipos agrupados como “otros” fueron detectados en cuatro pacientes, de los cuales tres pertenecían al grupo de 40—64 años y uno al grupo de 17-39 años.

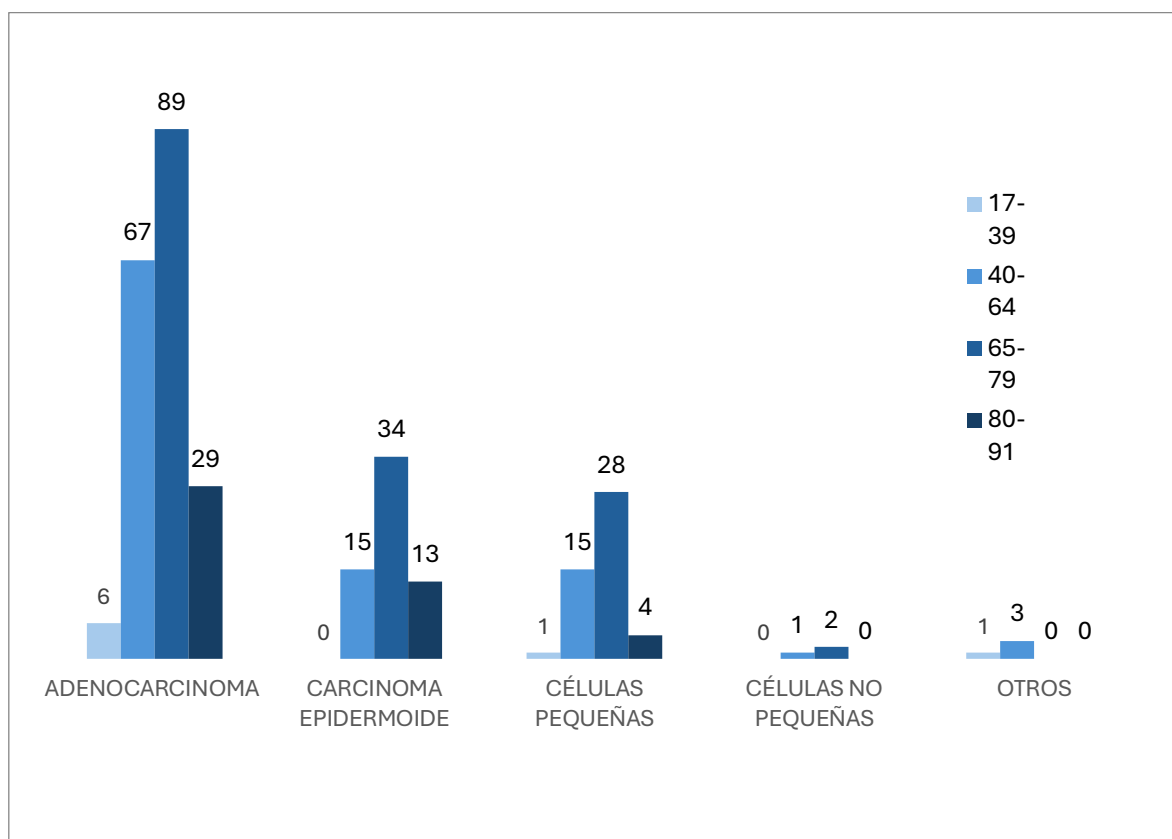


Figura 19. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y edad

Nota: elaboración propia, 2025

Por otro lado, un dato importante con respecto a la población estudiada consiste en la relación entre el tabaquismo y ciertos subtipos histológicos.

La Figura 20 muestra la distribución de los pacientes con diagnóstico de neoplasia primaria pulmonar según la presencia o ausencia de antecedente de tabaquismo, estratificada por tipo histológico. El adenocarcinoma fue el subtipo más frecuente tanto en pacientes fumadores como en aquellos que no lo son. Se identificaron 81 casos en no fumadores y 72 en fumadores, lo cual representa una distribución relativamente equilibrada, con una ligera predominancia de los primeros. Estos hallazgos concuerdan con la literatura, que describe al adenocarcinoma como el subtipo más frecuente en personas sin exposición directa al tabaco.

En contraste, el carcinoma epidermoide mostró una fuerte asociación con el tabaquismo, con 39 pacientes fumadores frente a 10 que no lo son. Esto indica que cerca del 80 % de los casos ocurrieron en individuos con antecedente tabáquico.

El carcinoma de células pequeñas también se relacionó con el tabaquismo, pues se contabilizaron 16 incidencias en fumadores y nueve en no fumadores, con una proporción más cercana que en el epidermoide, pero todavía con predominancia de pacientes fumadores.

Los subtipos menos frecuentes, células no pequeñas y otros, se identificaron exclusivamente en los no fumadores (un caso en cada categoría), sin reportes en pacientes con historial de tabaquismo.

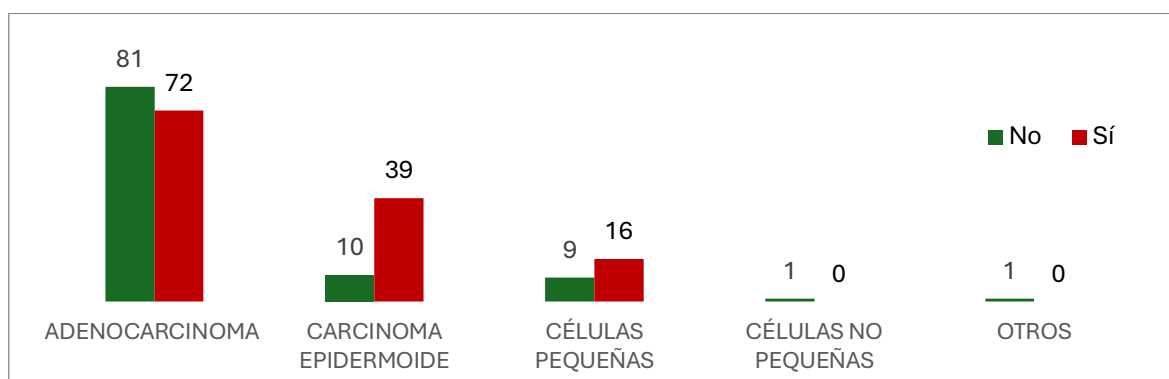


Figura 20. Pacientes con neoplasias primarias de pulmón según tipo histológico y tabaquismo

Nota: elaboración propia, 2025

Expresión de PD-L1 en carcinoma epidermoide de pulmón

La evaluación de PD-L1 en pacientes con carcinoma epidermoide de pulmón (Figura 21) tuvo una prevalencia predominante de resultados negativos. De los 62 pacientes evaluados, 45 (72,6 %) no presentaron expresión detectable de PD-L1. En contraste, ocho pacientes (12,9 %) mostraron una baja expresión de PD-L1 (<25 %), mientras que un paciente (1,6 %), niveles intermedios (25 %-50 %).

Por otro lado, cuatro pacientes (6,5 %) tuvieron una expresión moderada (50 %-75 %), y otros cuatro pacientes (6,5 %) mostraron una alta expresión (>75 %), lo que sugiere que estos últimos podrían beneficiarse del uso de inmunoterapia.

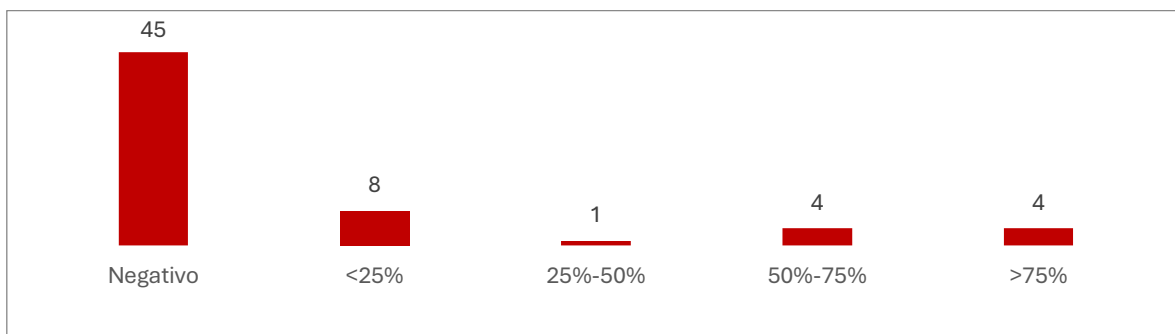


Figura 21. Expresión de PD-L1 en carcinoma epidermoide de pulmón

Nota: elaboración propia, 2025.

Expresión de TTF1 en adenocarcinoma de pulmón

Dado que diversos estudios han demostrado que la expresión positiva de TTF-1 se asocia con una mayor supervivencia global y una mejor respuesta al tratamiento, en comparación con los pacientes con adenocarcinomas TTF-1 negativos, para el presente estudio fue de suma importancia recabar los datos del estado del marcador inmunohistoquímico en la población adscrita al HSJD.

En la Figura 22, se documenta la expresión del marcador TTF-1 en los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma pulmonar. Del total de 191 casos analizados, 172 (90,05 %) presentaron expresión positiva para TTF-1, mientras que 19 (9,95 %) fueron negativos.

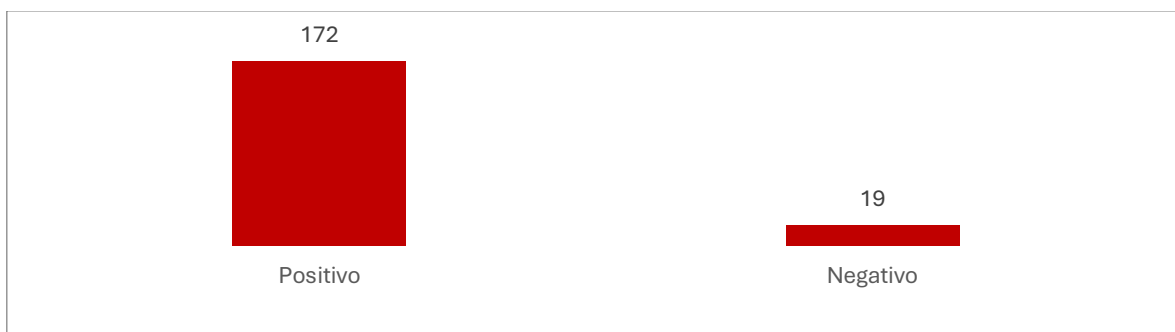


Figura 22. Expresión de TTF1 en adenocarcinoma de pulmón

Nota: elaboración propia, 2025.

Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma de pulmón

En la Figura 23, se resumen los hallazgos de biología molecular en los 191 pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de pulmón. La mayoría de estos (148 casos; 77,5 %) no presentaron mutaciones detectables en los genes comúnmente analizados.

Entre las incidencias con las mutaciones que se tomaron en cuenta para el presente estudio la más frecuente fue la mutación en EGFR, observada en 33 pacientes (17,3 %). En menor proporción se detectaron reordenamientos en ALK en seis casos (3,1 %) y en ROS1 en cuatro casos (2,1 %); cerca de una cuarta parte de los pacientes presentaron alteraciones moleculares potencialmente tratables con terapias dirigidas, el EGFR fue el blanco terapéutico más prevalente en esta cohorte.

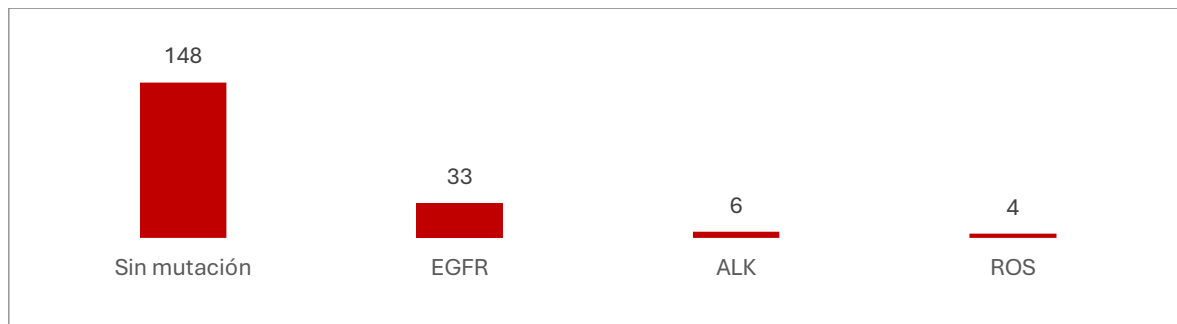


Figura 23. Mutaciones encontradas en pacientes con adenocarcinoma de pulmón

Nota: elaboración propia, 2025.

Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma según grupo etario

La Figura 24 muestra la distribución de los hallazgos de biología molecular en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, estratificados por grupo etario.

En todos los grupos de edad predominó la ausencia de mutaciones, fue más frecuente en el de 65 a 79 años (69 casos), seguido por los de 40 a 64 años (52 casos), 80 a 91 años (23 casos) y 17 a 39 años (cuatro casos).

Respecto a las mutaciones en EGFR, se presentaron principalmente en el grupo de 65 a 79 años (16 casos), seguido por el de 40 a 64 años (11 casos) y el grupo de 80 a 91 años (seis casos). No se identificaron casos con EGFR mutado en menores de 40 años.

Las alteraciones en ALK se distribuyeron equitativamente en los grupos de 17 a 39, 40 a 64 y 65 a 79 años, con dos casos en cada uno. No se identificaron mutaciones en ALK en mayores de 80 años.

En cuanto a ROS1, se encontraron dos incidencias en el grupo de 40 a 64 años y dos más en el de 65 a 79 años. No se registraron alteraciones de ROS1 en los extremos etarios.

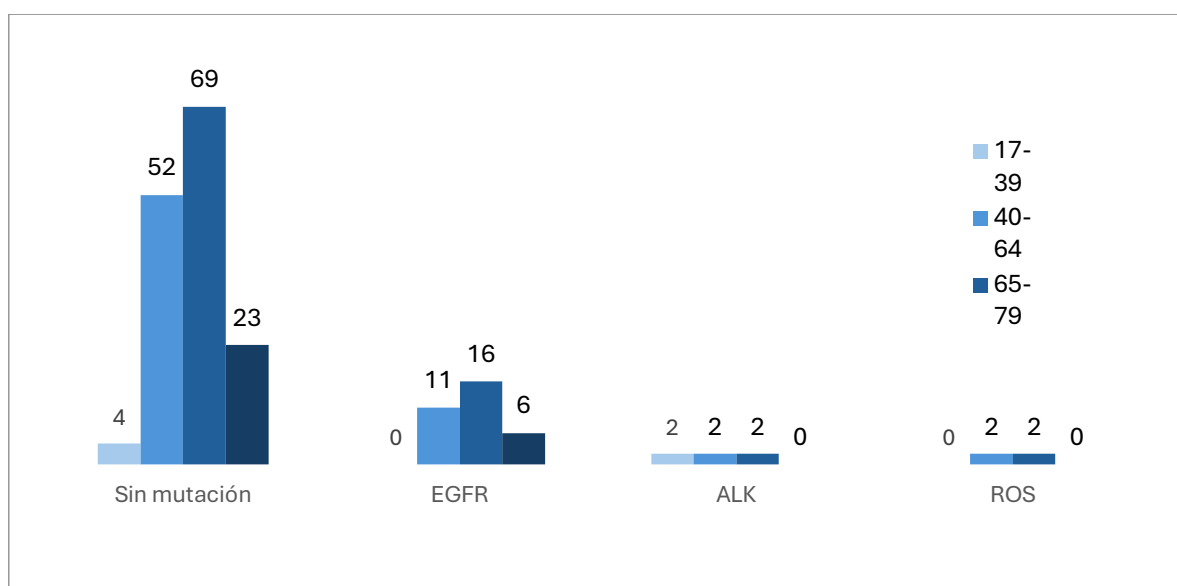


Figura 24. Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma según grupo etario

Nota: elaboración propia, 2025.

Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma según su género

La Figura 25 presenta la distribución de las alteraciones moleculares observadas en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según el género.

La mayoría de los pacientes, tanto féminas como varones, no presentaron mutaciones en los genes analizados. Esta ausencia de alteraciones moleculares fue más frecuente en el grupo masculino (87 casos) en comparación con el femenino (61 casos).

En cuanto a las mutaciones en EGFR, fueron más prevalentes en mujeres, con 22 casos, frente a 11 casos en hombres. Esta diferencia refleja una tendencia ya descrita en la literatura internacional que asocia las mutaciones en EGFR con el sexo femenino. La reordenación en

ALK fue menos frecuente, detectada en una mujer y cinco hombres. La mutación en ROS1 se identificó de manera equitativa en ambos géneros, con dos casos en cada uno.

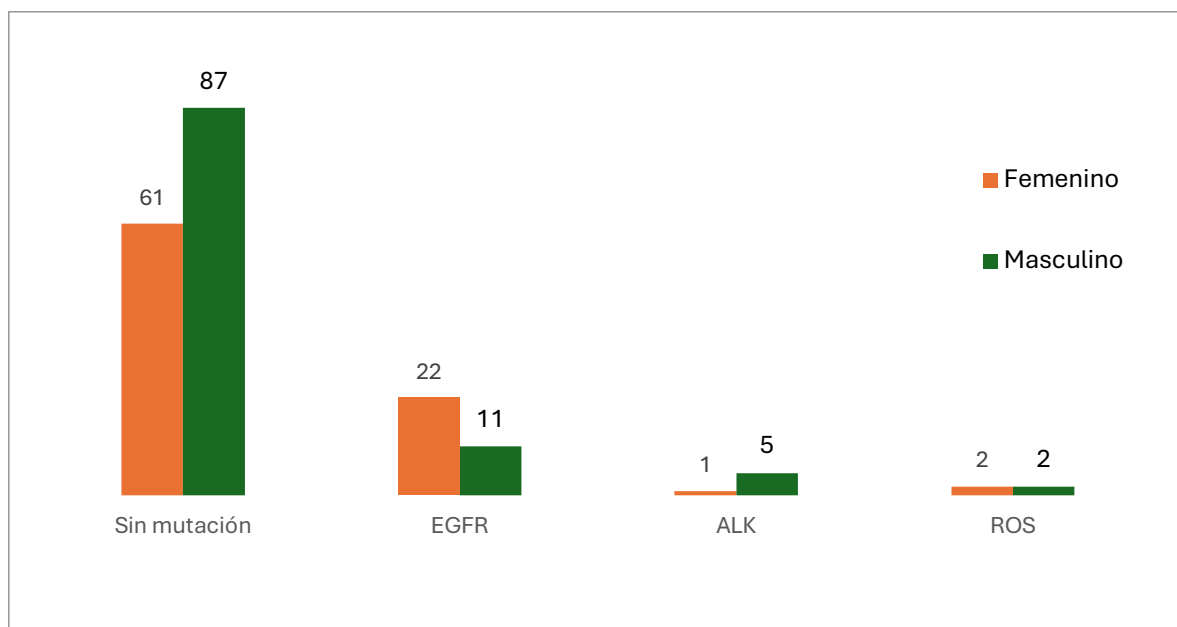


Figura 25. Mutaciones en pacientes con adenocarcinoma según su género

Nota: elaboración propia, 2025.

Expresión de PDL1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón

A fin de evaluar el potencial beneficio del uso de inmunoterapia en la población estudiada, se analizó la expresión del biomarcador PD-L1(SP263) en los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de pulmón. La expresión de este marcador se clasificó en categorías según el porcentaje de positividad en las células tumorales. A continuación, se describe cómo se describieron los casos según el nivel de expresión de PD-L1.

De los resultados obtenidos en esta cohorte que se muestran en la Figura-26, el 63,9 % (122/191) de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón fueron negativos para PD-L1, mientras que el 36,1 % presentó algún grado de expresión positiva. El 9,9 % tuvo una expresión superior al 75 %.

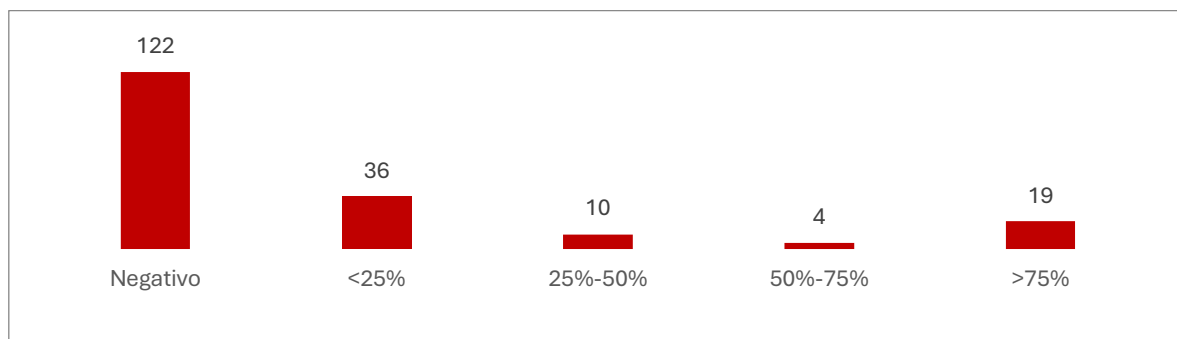


Figura 26. Expresión de PDL1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón

Nota: elaboración propia, 2025

Mutaciones de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según exón afectado

El tipo de mutación más frecuente fue el exón 19, presente en 18 pacientes, lo que representa la alteración predominante dentro de esta cohorte. Le siguió la mutación en el exón 21, detectada en nueve casos, y la del exón 20, presente en dos pacientes.

En cuatro incidencias se documentó la presencia de mutaciones en EGFR no identificadas con precisión (NI).

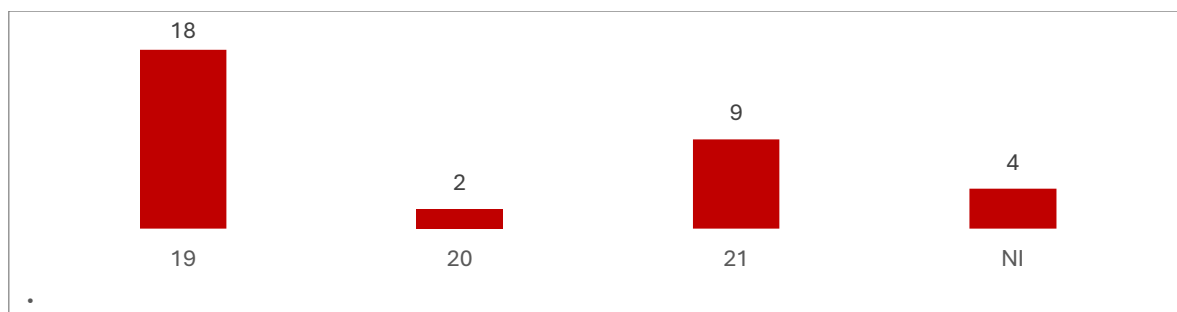


Figura 27. Mutaciones de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según exón afectado.

Nota: elaboración propia, 2025

Mutación de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según género y edad

En la Figura 28, se muestra la distribución del grupo etario de 40 a 64 años, se identificaron seis mujeres y cinco hombres con mutaciones en EGFR, que significa una distribución relativamente equilibrada. Sin embargo, en el grupo de 65 a 79 años, la diferencia por género fue más marcada, con 10 casos en mujeres frente a seis en hombres,

que refuerza la tendencia observada en otros estudios que señalan una mayor frecuencia de mutaciones en EGFR en mujeres.

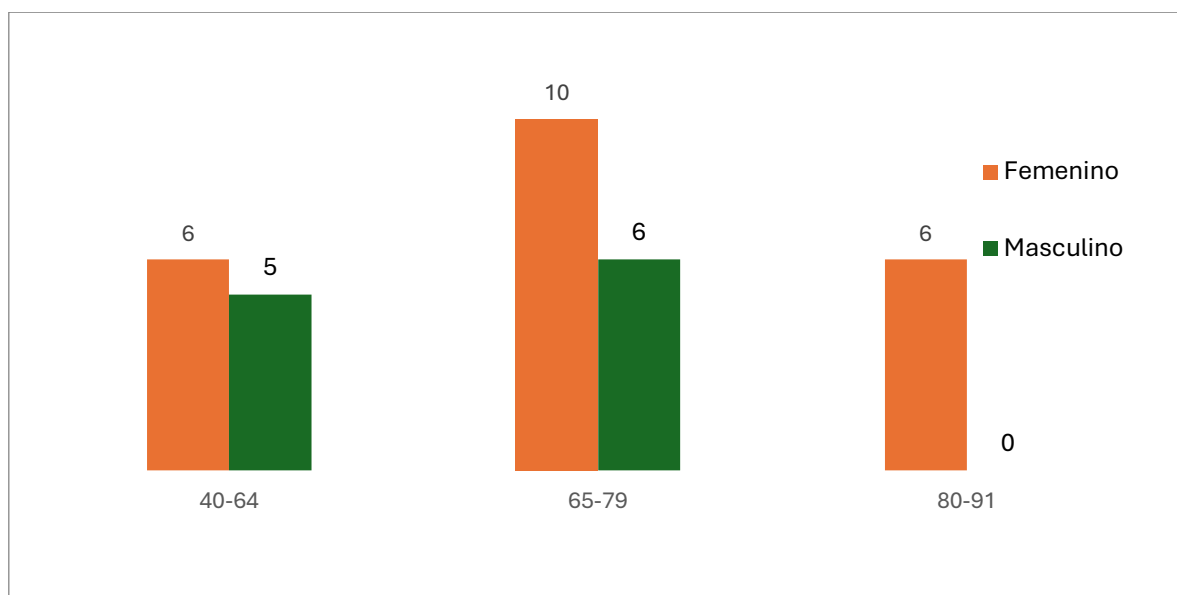


Figura 28. Mutación de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según género y edad

Nota: elaboración propia, 2025.

Mutación de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según tabaquismo

Dado que múltiples estudios han demostrado una asociación inversa entre el tabaquismo y la presencia de mutaciones en el gen EGFR, se analizó esta variable en los pacientes con adenocarcinoma valorados durante los cuatro años del estudio que presentaron dicha alteración molecular.

La Figura 29 muestra que de los pacientes con mutaciones en EGFR, 29 (72,72 %) no tenían antecedente de tabaquismo, mientras que solo nueve (27,3 %) eran fumadores activos o exfumadores.

Estos resultados refuerzan la tendencia descrita en la literatura, pues se indica que las mutaciones en EGFR se observan con mayor frecuencia en pacientes no fumadores.

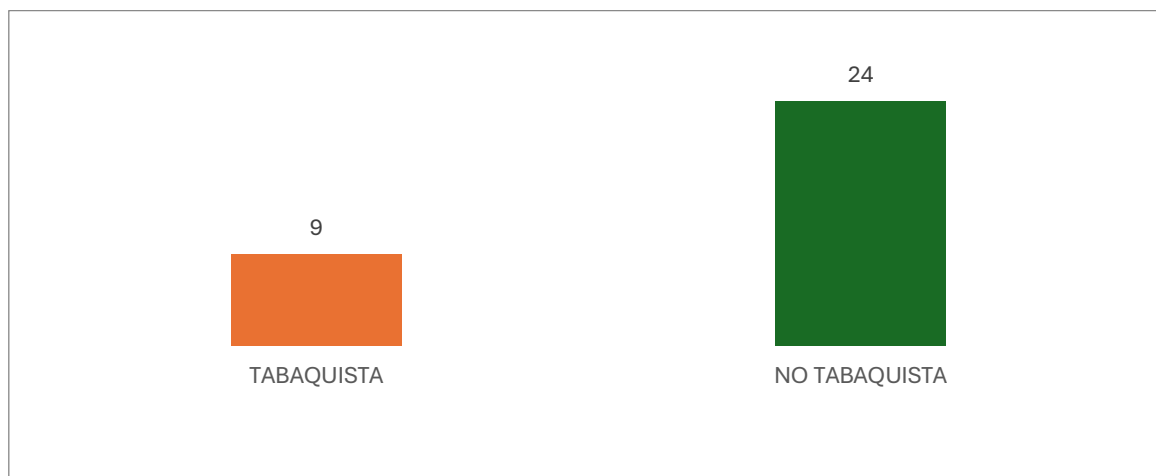


Figura 29. Mutación de EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según tabaquismo

Nota: elaboración propia, 2025.

Sobrevida de los pacientes con carcinomas primarios de pulmón

-Sobrevida global

En la población global de pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón, la mediana de sobrevida global fue de 5.00 meses, según el análisis de Kaplan-Meier. La curva de sobrevida mostró una disminución progresiva en la probabilidad de vida a lo largo del seguimiento, con una caída más acentuada en los primeros meses.

El intervalo de confianza al 95 %, representado por el área sombreada, se ensanchó hacia los extremos del gráfico, indica mayor variabilidad en la estimación de la sobrevida a medida que se incrementa el tiempo.

Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón

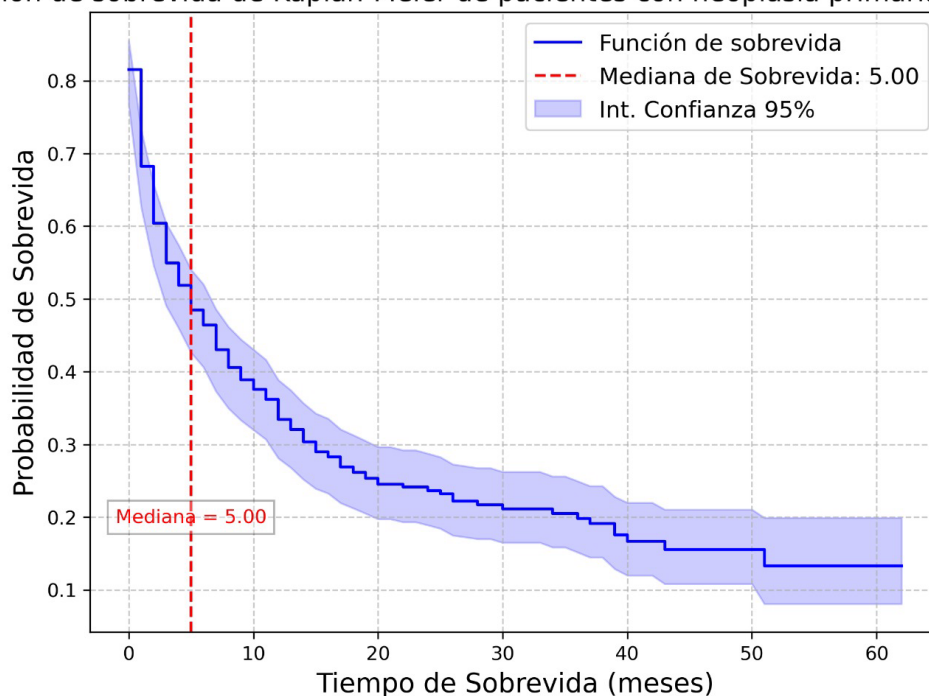


Figura 30. Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón

Nota: elaboración propia, 2025.

- Sobrevivencia según tipo histológico en pacientes con carcinoma de pulmón

Mediante el análisis comparativo de supervivencia entre los pacientes con carcinoma de células pequeñas y aquellos con carcinoma de células no pequeñas, se observó que la mediana de supervivencia fue ligeramente menor en el grupo de células pequeñas (tres meses) frente a cinco meses en el grupo de células no pequeñas (ver Figura 31).

A pesar de la diferencia observada en las medianas, en esta cohorte no hubo un impacto concluyente del tipo histológico con respecto a la supervivencia global.

Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con Neoplasia primaria de pulmón según tipo histológico

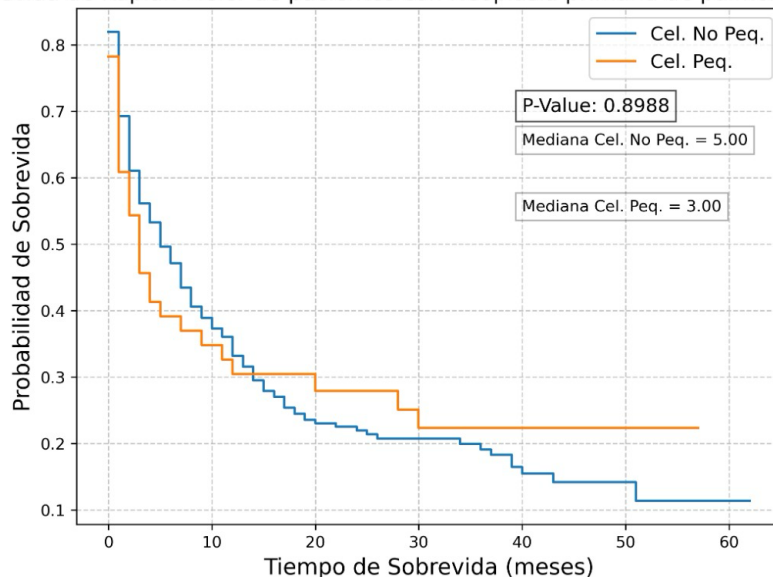


Figura 31. Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón según tipo histológico

Nota: elaboración propia, 2025.

-Sobrevivencia en carcinoma de células no pequeñas de pulmón

La Figura 32 muestra la función de Kaplan-Meier para los pacientes con neoplasia primaria de pulmón de células no pequeñas, discriminados por tipo histológico: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de célula no pequeñas de pulmón.

La mediana de supervivencia fue de seis meses para el adenocarcinoma, cuatro meses para el carcinoma epidermoide, mientras que no fue posible estimar la mediana para el grupo células no pequeñas debido a un número limitado de eventos (no informado o no estimable).

Aunque visualmente el adenocarcinoma mostró una tendencia a mayor supervivencia comparado con el epidermoide, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.1331$), lo que indica que no se encontraron diferencias concluyentes entre los tipos histológicos en cuanto a la supervivencia global en esta cohorte.

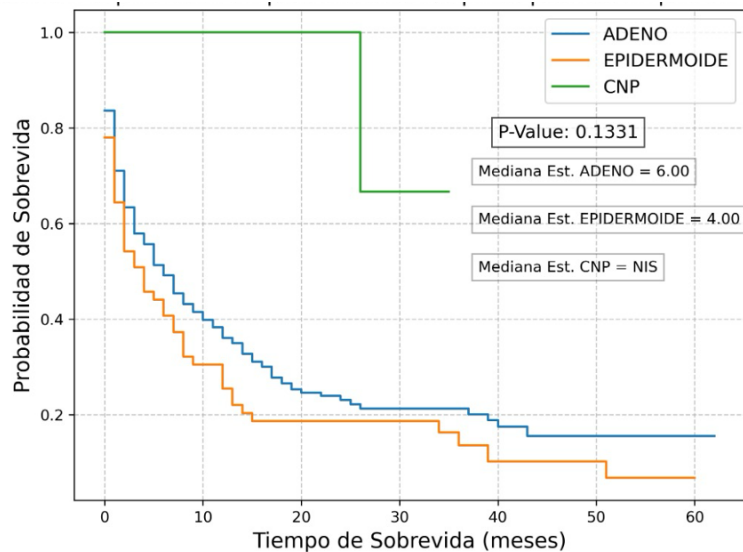


Figura 32. Función de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia de pulmón de células no pequeñas.

Nota: elaboración propia, 2025.

- Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según expresión de TTF-1

En la Figura 33, se muestra la función de Kaplan-Meier que evalúa la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar, al comparar aquellos con expresiones positiva y negativa de TTF-1. La mediana de supervivencia fue de tres meses en el grupo TTF-1 positivo y de siete meses en el grupo TTF-1 negativo.

Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con Adenocarcinoma según TTF1

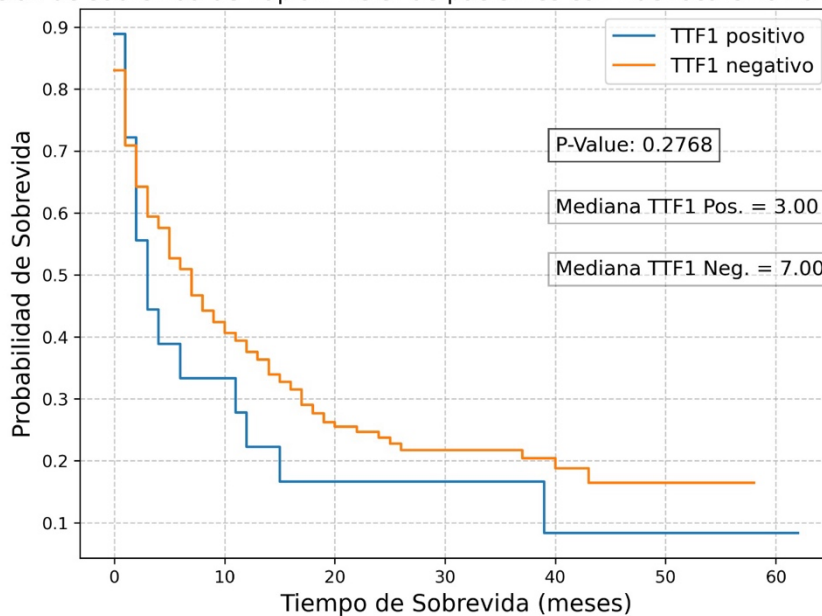


Figura 33. Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con adenocarcinoma según TTF1

Nota: elaboración propia, 2025.

-Sobrevivencia según antecedente de tabaquismo en pacientes con neoplasia primaria de pulmón

La Figura 34 muestra la función de Kaplan-Meier para los pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón, comparando la supervivencia según el antecedente de tabaquismo. Se observa que los pacientes no fumadores presentaron una mediana mayor de supervivencia de nueve meses, mientras que los fumadores tuvieron una considerablemente menor, de tres meses.

Visualmente, la curva de los pacientes no fumadores se mantuvo por encima de la de los fumadores a lo largo del tiempo, con un descenso más lento en la probabilidad de supervivencia. Además, el intervalo de confianza muestra mayor estabilidad y amplitud en el grupo no fumador, lo cual refuerza la consistencia del resultado.

Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con Neoplasia primaria de pulmón según tabaquismo

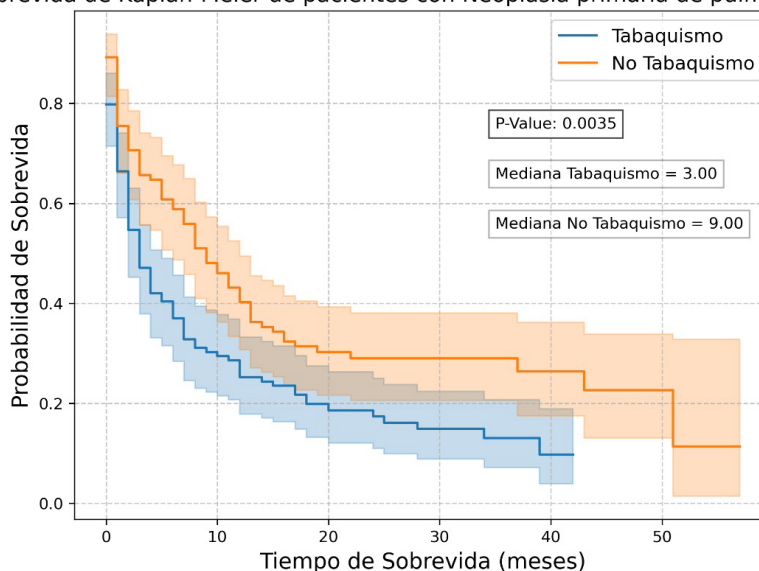


Figura 34. Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con neoplasia primaria de pulmón según tabaquismo.

Nota: elaboración propia, 2025.

-Sobrevivencia de adenocarcinoma de pulmón según mutación EGFR en tratamiento vs. no mutados

Al analizar la supervivencia global según el estatus mutacional para EGFR en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, se observó una diferencia significativa entre los grupos. La mediana de supervivencia en el grupo con mutación positiva para EGFR, cuyos pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI), fue de 11 meses. En contraste, la mediana de supervivencia en los pacientes sin mutación EGFR correspondió a cinco meses, lo que representa una diferencia absoluta de seis meses entre ambos grupos.

La comparación de las curvas de Kaplan-Meier mostró una separación clara a lo largo del tiempo, con una mayor probabilidad de supervivencia en el grupo EGFR positivo (ver Figura 35).

Función de sobrevivida de Kaplan-Meier de pacientes con Adenocarcinoma de pulmón según mutación para EGFR

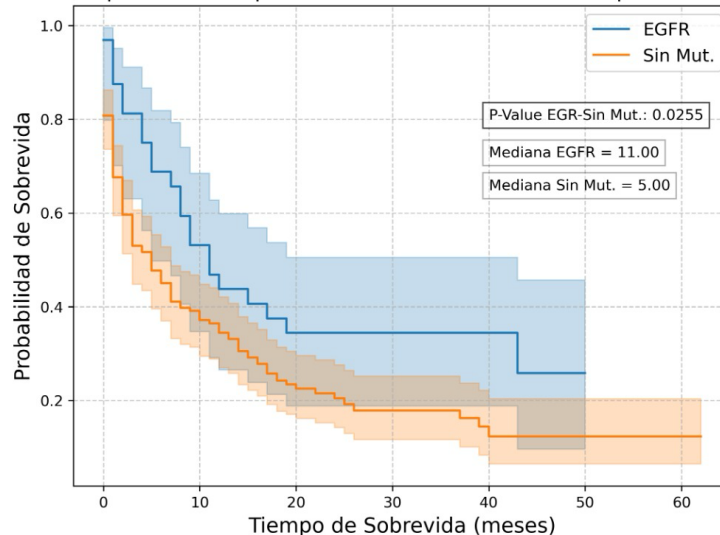


Figura 35. Función de sobrevivida de Kaplan-Meier de pacientes con adenocarcinoma de pulmón según mutación para EGFR

Nota: elaboración propia, 2025.

-Sobrevivida de carcinoma de pulmón según estadio al momento del diagnóstico

Al estratificar la sobrevivida global por estadio clínico, se evidenció una diferencia marcada en la probabilidad de sobrevivida a lo largo del tiempo. Como se muestra en la Figura 36, los pacientes en estadios I y II no alcanzaron la mediana de sobrevivida durante el periodo de seguimiento, lo que indica una mayor proporción de sobrevivientes en estos grupos. En contraste, los pacientes en Estadio III presentaron una mediana de sobrevivida de 17 meses, mientras que en Estadio IV se redujo a tres meses, esto evidencia el impacto negativo del avance tumoral sobre el pronóstico.

La función de sobrevivida mostró una tendencia descendente progresiva conforme aumenta el estadio clínico, lo cual indica la gravedad de la enfermedad en estadios avanzados.

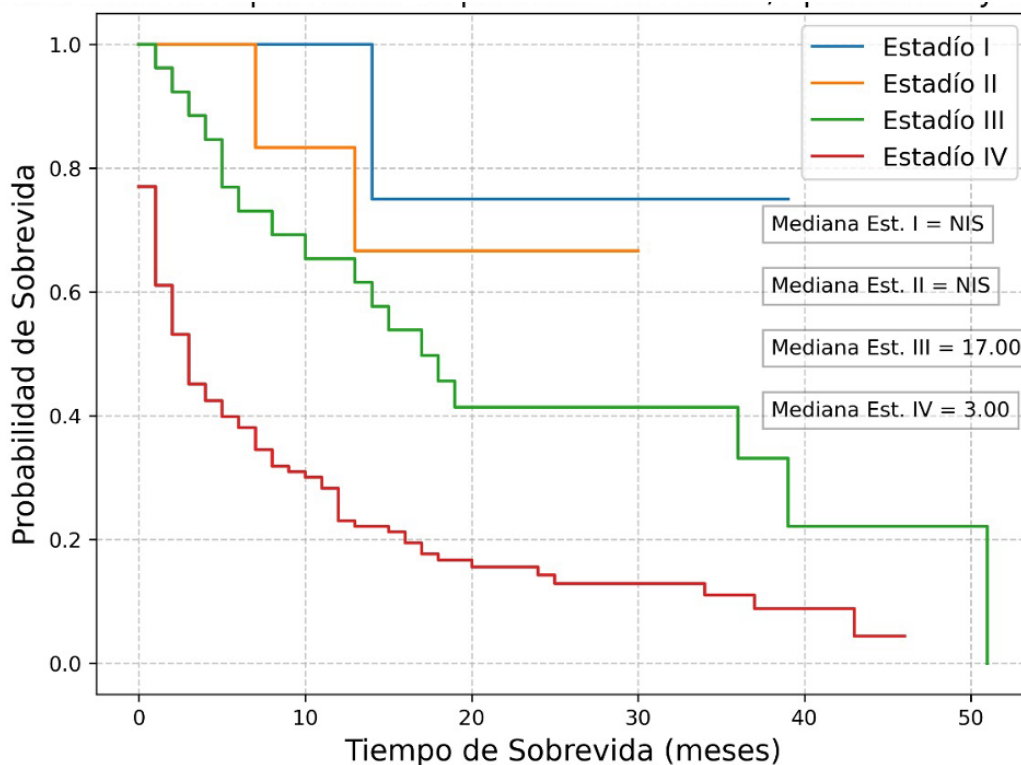


Figura 36. Función de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con adenocarcinoma epidermoide y célula pequeña según estadios

Nota: elaboración propia, 2025.

-Supervivencia de carcinoma de pulmón según estadio al momento del diagnóstico, con énfasis en estadios III y IV

Al existir una influencia crítica del estadio clínico en la evolución de la enfermedad se decide comparar la supervivencia global entre pacientes en estadio III y estadio IV, y se observó una diferencia significativa en el pronóstico. La mediana de supervivencia en estadio III fue de 17 meses, en contraste con tres meses en los pacientes en estadio IV.

La curva de Kaplan-Meier mostró una separación constante entre ambos grupos, con una mayor probabilidad de supervivencia en el estadio III a lo largo del seguimiento.

Estos resultados reflejan y confirman que el diagnóstico en etapas más avanzadas se asocia a una supervivencia marcadamente inferior (ver Figura 37).

Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier de pacientes con Adeno, Epidermoide y CNP según Estadío III y IV

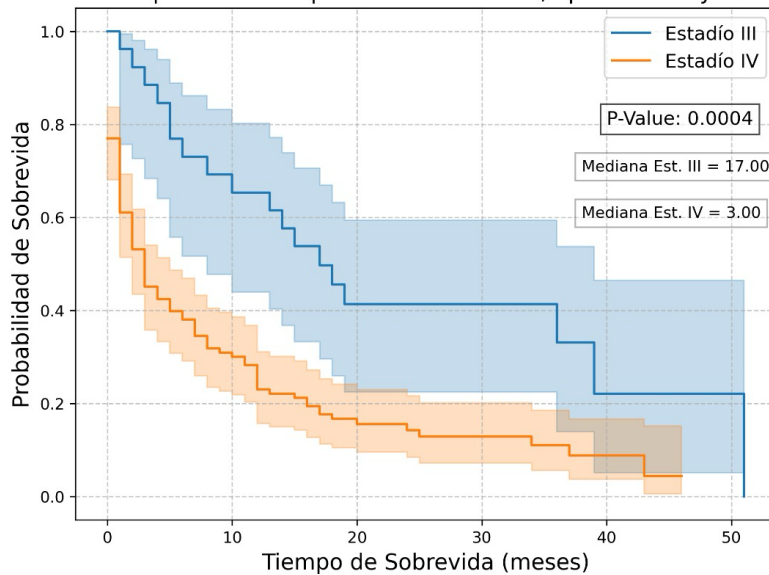


Figura 37. Función de sobrevivencia de Kaplan-Meier con adenocarcinoma, epidermoide y células no pequeñas, según estadíos III y IV

Nota: elaboración propia, 2025.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5. Discusión

En el contexto del Hospital San Juan de Dios, el análisis del número de procedimientos realizados anualmente permite evaluar la evolución del abordaje diagnóstico en la población adscrita a dicho centro médico, identificar patrones en la atención médica, posibles variaciones en la disponibilidad de recursos y el impacto de factores externos en la detección del cáncer de pulmón.

Según los datos que arroja el presente estudio, en 2021 se documentó un descenso de casos que puede estar relacionado con la pandemia de COVID-19, pues impactó en la disponibilidad de servicios de salud y en la priorización de recursos para enfermedades infecciosas, lo cual afectó la cantidad de estudios diagnósticos ejecutados en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. La recuperación progresiva de los casos en el año 2022 y 2023 sugiere que se reactivaron los servicios diagnósticos, lo que puede estar relacionado con una mayor accesibilidad a estudios de imagenología y procedimientos invasivos como biopsias y citologías después de la emergencia sanitaria, según lo reportado internacionalmente (106).

Se logra analizar el número total de procedimientos entre el año 2020 y 2023, para evaluar posibles variaciones interanuales:

Variación interanual

- Entre 2020 y 2021: se observa una disminución del 18,3 % en el número de procedimientos.
- Entre 2021 y 2022: se evidencia una recuperación del 6,6 %, con un aumento en los procedimientos realizados.
- Entre 2022 y 2023: se registra un incremento del 21,5 %, hasta alcanzar la cifra más alta del período.

El diagnóstico del cáncer de pulmón requiere la obtención de muestras de diferentes estructuras torácicas, principalmente el parénquima pulmonar y pleura, mediante diversos procedimientos citológicos y biopsias. El análisis de datos durante los años valorados en el

estudio revela que la mayoría de los procedimientos se dirigieron hacia parénquima pulmonar (directamente a la lesión) 1 719 casos (95,6 %). Por lo tanto, se ve que el enfoque diagnóstico priorizó la identificación de neoplasia pulmonar y la comprobación diagnóstica del cáncer de pulmón al centrarse en el parénquima pulmonar.

El análisis del tipo de citología empleada permite comprender no solo las estrategias diagnósticas predominantes, sino también las limitaciones o fortalezas del acceso a técnicas invasivas en el centro de estudio. Por ello, se evaluó la distribución de las distintas muestras citológicas utilizadas durante el periodo analizado y fue posible documentar que el aspirado bronquial destacó como el tipo de muestra citológica más frecuente con 249 casos, seguido del líquido pleural (186 casos), el lavado broncoalveolar (BAL, 142 casos) y el TBNA (74 casos).

No todas las muestras citológicas obtenidas estuvieron dirigidas específicamente al estudio de neoplasias. Algunas, como el BAL, se emplean con mayor frecuencia en la evaluación de enfermedades inflamatorias o difusas del parénquima pulmonar, y no en la caracterización de masas o lesiones tumorales. Por tanto, si bien estas cifras muestran el uso general de la citología en la práctica clínica, no deben interpretarse como exclusivas en el abordaje diagnóstico de neoplasias pulmonares. En consonancia con estos hallazgos, Frankel et al. (107) subrayan la relevancia de las muestras citológicas como herramientas útiles en el diagnóstico del cáncer de pulmón, en especial cuando las técnicas invasivas no son factibles. Su estudio evidenció que dichos procedimientos permitieron un diagnóstico definitivo en una proporción considerable de casos, con lo cual demostró su valor tanto en contextos diagnósticos como en el manejo terapéutico de pacientes oncológicos (107).

Un 52,6 % de las biopsias resultó neoplásicas, lo que indica una alta tasa de detección en la muestra analizada. El 20,4 % fue no neoplásica, lo cual señala la presencia de patologías benignas o lesiones inflamatorias y un 1,6 % de las muestras se tornó insuficiente, esto sugiere que la calidad de los tejidos obtenidos en la mayoría de los casos fue adecuada para el análisis.

Con estos datos se puede subrayar la importancia de contar con métodos adecuados para la obtención de biopsias, con el fin de asegurar la precisión diagnóstica y reducir la tasa de muestras insuficientes.

El análisis resultante de las lesiones no neoplásicas en un 75,6 % correspondió a procesos infecciosos, esto resalta la importancia de considerar infecciones pulmonares en pacientes con sospecha de neoplasia. El 14,2 % de las biopsias fue clasificado como inflamatorias, lo que sugiere la presencia de enfermedades pulmonares crónicas o lesiones reactivas en pacientes estudiados por posible neoplasia de pulmón. El 9,1 % de los casos mostró cambios de enfermedad pulmonar intersticial difusa sin evidencia de malignidad.

Estos hallazgos refuerzan la importancia del análisis histopatológico para distinguir entre lesiones neoplásicas y no neoplásicas, con el fin de efectuar un diagnóstico preciso y evitar intervenciones innecesarias en pacientes con alteraciones benignas. Además, la baja frecuencia de muestras sin alteraciones patológicas revela que la mayoría de los casos presentaban cambios histológicos relevantes.

El diagnóstico diferencial entre enfermedades infecciosas y neoplásicas en el pulmón es fundamental, ya que algunas infecciones pueden simular procesos malignos en estudios de imagen. Las biopsias y citologías permiten identificar la presencia de microorganismos patógenos, con lo cual ayudan a establecer un diagnóstico preciso, tal como lo describen Patel y Bhalla (2022) (108).

Un 82,6 % de los casos valorados en el presente estudio fueron infecciones inespecíficas, esto señala que la mayoría de los pacientes presentaron neumonías o infecciones sin un agente identificado en la biopsia. El 6,7 % de los casos correspondió a tuberculosis, de ahí la relevancia de considerar esta enfermedad en el diagnóstico diferencial del carcinoma de pulmón. La histoplasmosis representó el 4 % de los casos, mientras que otras infecciones fúngicas se tornaron menos frecuentes (hongos inespecíficos 2,7 % y criptococo 1,3 %).

El estudio de las lesiones neoplásicas en el pulmón permite diferenciar entre tumores primarios y secundarios (metástasis), lo que resulta crucial para el manejo clínico del paciente. En este estudio, las neoplasias pulmonares fueron clasificadas en tres grupos principales: para la población evaluada durante los cuatro años en que realizó el estudio, el 70,4 % de los casos correspondió a neoplasias primarias de pulmón, lo que refleja la alta prevalencia de este tipo de cáncer en la población estudiada; un 29,3 % de las biopsias diagnosticaron metástasis pulmonares, esto subraya la importancia del pulmón como un sitio

común de diseminación tumoral de otras neoplasias; y únicamente 0,9 % correspondió a neoplasias benignas.

El análisis de los métodos diagnósticos utilizados para la toma de muestras en pacientes con neoplasias pulmonares permitió identificar los procedimientos más efectivos para obtener un dictamen preciso de carcinoma primario de pulmón. El método transbronquial/endobronquial contribuyó más al diagnóstico, pues representó 235 casos (64,3 %) del total de muestras analizadas. La punción percutánea destacó como el segundo método más empleado, con 65 procedimientos (17,8%), especialmente útil en lesiones periféricas del pulmón. Esto concuerda con el estudio realizado por la Dra. Ciany Hernández en el 2015, cuando la biopsia endobronquial fue la técnica más utilizada con más frecuencia (4).

Otros métodos incluyeron la aspiración transbronquial con aguja (TBNA), utilizada principalmente para el estadiaje (23 casos; 6,3 %), la toracotomía (19 casos; 5,2%) y otras citologías que fueron positivas en 12 casos (3,3 %). Procedimientos menos frecuentes fueron la toracoscopia (seis casos; 1,6 %), la criocirugía (tres casos; 0,8 %) y la biopsia guiada por tomografía (dos casos; 0,5 %).

No se contó con la información necesaria para determinar si alguna de las biopsias transbronquiales fue realizada mediante criosonda. Sin embargo, la biopsia transbronquial convencional continúa destacándose como una herramienta certera para el diagnóstico, en comparación con otros métodos. En consonancia, Zhao et al. demostraron que la técnica transbronquial con criosonda (TBCB) alcanza un rendimiento diagnóstico significativamente superior (79,1 %) frente a la biopsia convencional con pinza (60,9 %), además de proporcionar muestras más amplias y útiles para estudios moleculares (72).

La distribución de los casos neoplásicos evidenció un claro predominio de las neoplasias malignas primarias de pulmón, que representaron el 69,9 % (365/522) del total evaluado. En comparación, las metástasis pulmonares correspondieron al 29,1 % (152/522), mientras que solo el 1,0% (5/522) fueron clasificadas como lesiones benignas.

El hallazgo de metástasis en casi un tercio de los casos refuerza la importancia de realizar estudios inmunohistoquímicos y moleculares para determinar el origen del tumor. En la presente investigación descriptiva se analiza la distribución de los tipos de metástasis en

pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) entre 2020 y 2023, para identificar las localizaciones más frecuentes de origen tumoral metastásico y su relación con el cáncer de pulmón. Se consignó que la mayor proporción de metástasis pulmonares provienen de cáncer de mama (20,9 %) y tumores gastrointestinales (19,8 %), lo cual concuerda con estudios previos (109–111) que indican que el pulmón es un sitio frecuente de diseminación hematológica en estos tipos de cáncer.

Caracterización del paciente con neoplasia primaria de pulmón

En este estudio, los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna primaria de pulmón mostraron una tendencia clara hacia niveles de escolaridad bajos. La categoría predominante fue escolaridad primaria, con 125 pacientes (40,6 %), seguida por secundaria (13,6 %) y sin escolaridad (4,9 %). Solo 30 pacientes (9,7 %) reportaron haber alcanzado estudios universitarios. En 96 casos (31,2 %) no se contó con información registrada sobre la escolaridad, lo que podría limitar una interpretación más profunda. Estos datos reflejan una predominancia de niveles educativos bajos entre los pacientes diagnosticados con neoplasia pulmonar, lo cual puede estar asociado a factores sociales, económicos y culturales que influyen en el acceso al sistema de salud, la exposición a factores de riesgo, y el conocimiento sobre síntomas o signos de alarma.

El cáncer de pulmón es una enfermedad compleja que frecuentemente se presenta en pacientes con múltiples comorbilidades. Dentro de las principales correspondieron a hipertensión arterial (31,9 %) y diabetes mellitus (18,5 %), estas pueden influir en la progresión del cáncer, ya que la inflamación crónica, la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina favorecerían un microambiente tumoral más agresivo, tal como lo indica el estudio nacional realizado por la Dra. Ciany Hernández (4). El 16,1 % de los pacientes presentaban enfermedades respiratorias crónicas, como EPOC y fibrosis pulmonar.

Los hallazgos concuerdan con estudios internacionales y nacionales, los cuales refuerzan que existe fuerte relación entre la EPOC y el cáncer de pulmón, ya que comparten factores de riesgo como el tabaquismo y la inflamación crónica del tejido pulmonar (112) (4). Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón,

independientemente de su exposición al tabaco, debido a la alteración en la reparación del epitelio pulmonar. Las enfermedades cardiovasculares son un reto en el manejo oncológico, la cardiopatía (8,2 %) y la dislipidemia (8,8 %) fueron comorbilidades frecuentes. La identificación y manejo adecuado de estas condiciones es fundamental para mejorar la calidad de vida y los resultados terapéuticos en pacientes con cáncer de pulmón.

El análisis de la actividad laboral en los pacientes incluidos en este estudio reveló una alta proporción de casos sin información registrada (59,1 %), lo cual representa una limitación importante al evaluar el impacto de factores ocupacionales en el desarrollo de neoplasias pulmonares. Esta ausencia de datos podría deberse a múltiples factores, como la omisión en el interrogatorio clínico o la percepción de que este antecedente no es significativo durante el abordaje diagnóstico inicial. Sin embargo, el entorno laboral puede tener un rol relevante en la exposición a agentes carcinógenos, en especial en ocupaciones manuales o industriales.

Entre los pacientes con información disponible, las actividades más frecuentes fueron “administradora del hogar” (14,9 %) por el aumento de casos documentados en mujeres, agricultura y construcción (ambas con 3,6 %). Estas dos últimas profesiones han sido ampliamente asociadas en la literatura nacional (3,4) con exposición a carcinógenos, pues incluyen agentes de riesgo para enfermedades respiratorias o cáncer pulmonar. Sin embargo, la alta proporción de datos faltantes limita un análisis más profundo de estas asociaciones.

En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de mejorar el registro sistemático del antecedente laboral, así como de considerar la interacción entre exposición ambiental, ocupacional y tabaquismo, especialmente en regiones donde las condiciones laborales informales y la exposición no regulada a carcinógenos son frecuentes.

La distribución geográfica de los pacientes puede reflejar patrones de riesgo asociados a la exposición a contaminantes ambientales, la presencia de industrias, el acceso a servicios médicos y la densidad poblacional.

El análisis de la procedencia geográfica de los pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón adscritos al Hospital San Juan de Dios (HSJD) revela una marcada concentración en la provincia de San José con 181 casos y Puntarenas, que ocupa el segundo lugar en cantidad de casos. En estudios previos realizados en Costa Rica, se ha identificado que el

cáncer de pulmón es más prevalente en zonas urbanas debido a factores como la contaminación y el tabaquismo. Según datos nacionales del Registro Nacional de Tumores, San José y Puntarenas han mostrado históricamente altas tasas de cáncer de pulmón y otros estudios nacionales coinciden con los hallazgos del presente estudio (113) (3,4).

Se determinó el síntoma inicial causante de consulta de los pacientes con neoplasia de pulmón, quedaron en los dos primeros lugares disnea y tos. Tal como se manifiesta en estudios nacionales (4), este patrón sugiere que los síntomas respiratorios inespecíficos como los mencionados constituyen las principales manifestaciones clínicas iniciales, lo que puede contribuir a un diagnóstico tardío al confundirse con patologías respiratorias benignas. Asimismo, la proporción significativa de casos sin síntoma inicial documentado evidencia una posible limitación en el registro clínico, lo cual podría influir en el tiempo de diagnóstico y el abordaje terapéutico.

En cuanto a la relación del cáncer de pulmón con la exposición a agentes cancerígenos, el tabaquismo es el principal factor de riesgo para su desarrollo: se relaciona con aproximadamente el 85-90 % de los casos a nivel mundial y nacional (3,4,113). Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes diagnosticados con esta neoplasia nunca ha fumado, lo que sugiere la presencia de otros factores etiológicos, como predisposición genética, exposición a carcinógenos ambientales y contaminación del aire (4). El análisis de la población del presente estudio muestra que 127 pacientes (55,5%) tenían historia de consumo de tabaco, esto respalda que el tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo, pero también que un porcentaje significativo de casos se presentan en no fumadores, lo cual enfatiza la importancia de continuar investigando otras causas y mejorar las estrategias tanto de prevención como de detección temprana.

El grupo de 65-79 años representó el 46,7 % de los casos, de manera que es el segmento más afectado. La mayor incidencia de cáncer de pulmón en personas mayores de 65 años (60,8 %) es consistente con la literatura global (2) y nacional (3,4) que señala la edad avanzada como un factor de riesgo importante debido a la acumulación de mutaciones genéticas y la exposición prolongada a carcinógenos. El 30,8 % de los casos ocurrieron en pacientes de 40 a 64 años y en menores de 40 años fue poco frecuente (2,4 %).

Los datos obtenidos en este estudio indican una mayor proporción de hombres con cáncer de pulmón (57,4 %) en comparación con mujeres, lo que se alinea con tendencias epidemiológicas globales (1) (3,4). No obstante, la diferencia no es tan marcada como en décadas anteriores, esto sugiere un posible cambio en los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Tales hallazgos resaltan la importancia de continuar con estrategias de prevención y detección temprana en ambos sexos para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes con cáncer de pulmón.

Estadio clínico al momento del diagnóstico

Los resultados obtenidos muestran que la mayoría de los pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón fueron diagnosticados en estadios avanzados, el más frecuente fue el estadio IV, con un 41,4 % del total de la muestra. Esta tendencia al diagnóstico tardío ha sido descrita en múltiples estudios previos y representa una de las principales barreras para mejorar el pronóstico en este tipo de cáncer (77).

El bajo porcentaje de pacientes diagnosticados en estadios tempranos (IA, IB, IIA, IIB), en conjunto menos del 5 % de los casos, sugiere una baja tasa de detección precoz, posiblemente relacionada con la naturaleza inespecífica de los síntomas iniciales, como disnea y tos, que en este estudio también fueron los más reportados. Esto puede llevar a una demora en la consulta médica, por ende, en el diagnóstico.

Además, se identificó que el 44,7 % de los pacientes no contaba con estadio clínico documentado, lo cual limita el análisis más detallado de la progresión de la enfermedad. Esta falta de información podría reflejar deficiencias en el abordaje diagnóstico inicial, especialmente en contextos con recursos limitados o en pacientes que no completan el proceso de estadificación debido a comorbilidades, condición clínica o acceso limitado a estudios de imagen avanzados.

La alta frecuencia de estadios avanzados al diagnóstico también podría estar relacionada con determinantes sociales descritos en esta misma población, como bajo nivel educativo, actividades laborales con exposición a factores de riesgo y alta proporción de tabaquismo.

Estos factores, en conjunto, podrían contribuir a un mayor riesgo de enfermedad y a un diagnóstico tardío.

En este contexto, se hace evidente la necesidad de implementar estrategias de detección precoz, educación comunitaria sobre síntomas de alarma, así como mejoras en el acceso a servicios diagnósticos especializados, con el fin de lograr diagnósticos en etapas más tempranas que permitan tratamientos con intención curativa y que mejoren la supervivencia global.

Tipos histológicos más frecuentes

En cuanto a los tipos histológicos, los resultados del presente estudio demuestran que el adenocarcinoma es el subtipo más frecuente de cáncer de pulmón en la población estudiada para un 62,01 %, seguido por el carcinoma epidermoide (20,12 %) y el cáncer de células pequeñas (15,58 %), esto concuerda con estudios nacionales (3) (4).

Se realiza la comparación según tipo histológico de carcinoma de pulmón en relación con género y se logra ratificar que el adenocarcinoma afecta en mayor proporción a hombres con 105 casos, sin embargo, no es despreciable la cantidad de pacientes femeninas que también sobrellevan este tipo de carcinoma con 86 incidencias. Aunque tradicionalmente el cáncer de pulmón se ha asociado al consumo de tabaco, especialmente en varones, el adenocarcinoma presenta un comportamiento distinto, ya que puede desarrollarse en pacientes no fumadores. En el caso de las féminas, este incremento podría atribuirse a factores genéticos y hormonales, así como a la mayor frecuencia de mutaciones oncogénicas específicas, como EGFR, que se han documentado con mayor prevalencia en mujeres no fumadoras con adenocarcinoma pulmonar, tal como se muestra internacionalmente y a nivel nacional (1) (3,4).

Estos hallazgos resaltan la importancia de fortalecer la prevención del cáncer de pulmón mediante estrategias diferenciadas según género, al considerar factores de riesgo específicos y promover el diagnóstico temprano. Se recomienda continuar con estudios que incluyan análisis moleculares y factores ambientales para comprender mejor la etiología de la enfermedad en la población costarricense.

Este estudio descriptivo además analiza la tendencia anual de los subtipos histológicos de cáncer de pulmón diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) entre 2020 y 2023, con el objetivo de evaluar posibles cambios en la frecuencia de los diferentes tipos de tumores pulmonares.

En el año 2023 se diagnosticó el mayor número de casos de adenocarcinoma (65 pacientes), representando un aumento significativo en comparación con años previos. En el año 2020 se detectaron únicamente 39 incidencias. Esto podría estar relacionado con una mejora en las técnicas de detección temprana, un aumento en la incidencia de este subtipo en la población atendida o, como se mencionó previamente, al efecto de la pandemia por COVID-19 (114).

Se logró además hacer un análisis según el tipo histológico de carcinoma primario de pulmón según el consumo de tabaco y el adenocarcinoma fue el único subtipo con una mayor proporción de no fumadores (52,1 %), resultado consistente con su asociación con mutaciones genéticas o bien a exposición a carcinógenos distintos al tabaco, lo que concuerda con la literatura internacional y nacional (1,3,4).

El carcinoma epidermoide y el carcinoma de células pequeñas mostraron una fuerte relación con el tabaquismo, con más del 64 % de los casos en fumadores. Esto avala el impacto del cigarrillo como principal factor de riesgo en estos subtipos (2).

El 47,9 % de los pacientes con adenocarcinoma eran fumadores, lo que indica que el tabaquismo también puede desempeñar un papel en su desarrollo, aunque con menor impacto que en otros subtipos.

Carcinoma epidermoide

Una de las características que se buscaba analizar en el presente estudio es la relación de la expresión de PDL1 en carcinoma epidermoide, y se logra evidenciar que la mayoría de los pacientes diagnosticados en esta categoría no tuvieron expresión de PDL1 <1% (72,58 %) y únicamente ocho casos (12,90 %) tuvieron alta expresión (>50%). Esta proteína presenta relevancia dado el papel que juega en la evasión del sistema inmune y el uso como biomarcador para terapias inmunológicas. Su valor pronóstico es aún debatido, aunque hay estudios que sugieren que una alta expresión puede asociarse a comportamiento agresivo.

Adenocarcinoma

Para el análisis de la expresión de TTF-1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en el HSJD (2020-2023), se muestra que el 90,1 % de los casos fueron positivos, determinando la alta utilidad diagnóstica de este marcador en la identificación de tumores primarios pulmonares. La negatividad se obtuvo en el 9,9 % de los casos y eso se acerca a lo que indica la literatura con respecto a un resultado negativo de TTF1 en 20 % de los casos ¹¹⁵ indicando concordancia con estos datos y además el análisis de la relación del TTF-1 según género en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en el HSJD (2020-2023) muestra que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en la positividad de dicho biomarcador (34,35)

Para determinar la distribución de alteraciones moleculares en pacientes con adenocarcinoma de pulmón basándose en estudios de biología molecular, se muestran diferentes mutaciones y cantidad de pacientes con cada una. Hay una alta proporción de pacientes sin mutaciones detectadas (148 casos, mayoría absoluta) que podría estar en relación con muestras pequeñas o con insuficiente cantidad de células tumorales para la realización adecuada de los estudios. Esto sugiere que, en la población estudiada durante los cuatro años de la presente investigación, un gran porcentaje de adenocarcinomas no presentan alteraciones moleculares conocidas o estudiadas en este análisis. De igual forma, EGFR es la mutación más frecuente entre las detectadas (31 casos, 14,5 % de la muestra). Esto es consistente con lo que se observa en poblaciones latinoamericanas, donde las mutaciones en EGFR son relativamente comunes (115,116). Las fusiones en ALK y ROS1 son menos frecuentes (seis y cuatro casos respectivamente). Esto es acorde con la literatura, ya que estas alteraciones suelen ser menos comunes que EGFR (117).

Los resultados del análisis molecular en pacientes con adenocarcinoma estratificados por grupo etario muestran diferencias significativas en la frecuencia de alteraciones genéticas según la edad del paciente. Se identificó un total de 148 pacientes sin mutaciones, que representan la mayoría de los casos analizados. La mayor proporción de estos pacientes se encontró en el grupo con más cantidad de casos positivos, de 65-79 años (69 casos, 46,6 %), seguido del grupo de 40-64 años (52 casos, 35,1 %). En los extremos de edad, los pacientes

menores de 40 años fueron escasos (cuatro casos, 2,7 %), mientras que en el grupo de 80-91 años se detectaron 23 casos (15,5 %).

En consecuencia, puede observarse que la alta prevalencia de casos sin mutación en los pacientes de mayor edad bien podría estar asociada con una mayor frecuencia de alteraciones moleculares no evaluadas en este estudio o con diferencias biológicas en el desarrollo tumoral en estos grupos etarios.

Los hallazgos de este estudio muestran diferencias relevantes en la distribución de alteraciones moleculares en adenocarcinoma pulmonar según el género. En primer lugar, la mutación en el gen EGFR fue la alteración molecular más frecuente entre los pacientes analizados, con una clara predominancia en el sexo femenino (22 mujeres vs. 11 hombres). Esta observación coincide con múltiples estudios previos que han identificado una mayor frecuencia de EGFR en mujeres, especialmente en no fumadoras y en poblaciones latinoamericanas. En contraste, la reordenación ALK fue más común en hombres (cinco casos) que en mujeres (un caso), mientras que la mutación ROS1 se distribuyó de forma equitativa (dos casos por género). Los resultados obtenidos refuerzan la importancia de considerar el género como un factor asociado a perfiles moleculares específicos, especialmente en el caso de EGFR (118).

El análisis de mutaciones en EGFR en esta población de pacientes con adenocarcinoma de pulmón mostró que las mutaciones más comunes fueron las deleciones en el exón 19 (54,8 %) y la sustitución L858R en el exón 21 (29 %), lo que coincide con estudios previos que reportan que esta mutación es una de las más comunes en pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Las mutaciones en el exón 20 fueron menos frecuentes (6,5 %), mientras que un pequeño porcentaje de pacientes presentó alteraciones no identificadas (118).

Distribución por género y edad de pacientes con mutación EGFR en adenocarcinoma pulmonar

Los resultados muestran que la mutación EGFR en pacientes con adenocarcinoma pulmonar presentó una mayor prevalencia en mujeres en todos los grupos etarios analizados, lo cual coincide con múltiples estudios que han señalado que es más frecuente en pacientes de sexo femenino. En cuanto a la edad, el grupo más representado fue el de 65 a 79 años,

con un total de 16 pacientes (10 mujeres y seis hombres), seguido por el grupo de 40 a 64 años (seis mujeres y cinco hombres). Aunque en menor proporción, también se identificaron casos en mujeres mayores de 80 años, esto sugiere que la edad avanzada no excluye la posibilidad de mutaciones accionables como EGFR.

Llama la atención que no se registraron casos masculinos con mutación EGFR en el grupo de 80 a 91 años, aunque este dato debe interpretarse con cautela debido al tamaño muestral limitado.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de realizar estudios moleculares en todos los pacientes con adenocarcinoma pulmonar, independientemente de la edad, y no limitar su aplicación a pacientes jóvenes o no fumadores (118).

Relación entre tabaquismo y mutación EGFR en adenocarcinoma pulmonar

Los datos arrojados en la presente investigación indican que la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar y mutación en EGFR no tenían antecedente de tabaquismo, con 24 casos de no fumadores (72,7 %) frente a nueve fumadores (27,3 %). Las mutaciones en EGFR, particularmente las del exón 19 y exón 21, se han relacionado con un perfil clínico específico caracterizado por menor exposición al tabaco, lo que podría estar vinculado a un mecanismo molecular de carcinogénesis distinto al inducido por el humo del cigarrillo. Mientras el cáncer pulmonar en fumadores suele tener una carga mutacional más alta y se asocia a mutaciones en genes como KRAS o TP53, los pacientes no fumadores con mutación EGFR tienden a desarrollar tumores con menor inestabilidad genómica y mayor sensibilidad a inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) (118).

La distribución de la expresión de PD-L1 observada en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar valorados en este estudio evidencia una importante heterogeneidad biológica tumoral. La mayoría de los casos fueron PD-L1 negativos (122 pacientes), mientras que una minoría mostró alta expresión de PD-L1 (19 casos), este grupo representa una cohorte clave, ya que puede beneficiarse significativamente de la inmunoterapia dirigida contra el eje PD-1/PD-L1 (119).

Este espectro de expresión refleja la complejidad del microambiente tumoral y la necesidad de interpretar PD-L1 como parte de un conjunto más amplio de biomarcadores,

más que como una única variable decisiva. Factores como la heterogeneidad intratumoral, la variabilidad entre plataformas de medición y las condiciones inflamatorias del huésped pueden influir en su expresión.

Sobrevida

- Sobrevida según tipo histológico en pacientes con neoplasia primaria de pulmón

La curva de Kaplan-Meier para los pacientes con neoplasia primaria de pulmón compara la sobrevida entre aquellos con carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas. La mediana de sobrevida fue de tres meses para el grupo de células pequeñas y de cinco meses para el grupo de células no pequeñas.

A pesar de la diferencia observada en las medianas, el valor de $p = 0.8988$ indica que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida entre ambos grupos histológicos. La probabilidad de sobrevida disminuyó de forma progresiva en ambos grupos con el tiempo, con curvas de comportamiento similar durante los primeros meses.

Estos resultados sugieren que, en esta cohorte, el tipo histológico no tuvo un impacto significativo en la sobrevida global, aunque el grupo con carcinoma de células pequeñas presentó una tendencia a menor sobrevida. No obstante, este hallazgo debe interpretarse con cautela, ya que pueden intervenir otros factores pronósticos como el estadio clínico, comorbilidades, acceso a tratamiento o estado funcional al diagnóstico.

-Sobrevida en neoplasias de células no pequeñas

El análisis de sobrevida según tipo histológico en pacientes con neoplasia pulmonar de células no pequeñas mostró que los pacientes con adenocarcinoma presentaron una mediana de sobrevida de seis meses, en comparación con cuatro meses en los pacientes con carcinoma epidermoide. Si bien esta diferencia sugiere una tendencia hacia mejor pronóstico en el grupo con adenocarcinoma, no alcanzó significancia estadística ($p = 0.1331$), lo que limita la posibilidad de establecer una conclusión definitiva.

Estos resultados concuerdan parcialmente con la literatura donde se ha descrito cómo el adenocarcinoma, en especial cuando se asocia con mutaciones accionables como EGFR o ALK, puede mostrar una mejor evolución clínica. Por el contrario, el carcinoma epidermoide

suele relacionarse con pacientes fumadores, menor frecuencia de alteraciones moleculares tratables y peor respuesta a terapias dirigidas, lo que podría explicar su menor sobrevida.

En el caso del grupo carcinoma de células no pequeñas (CNP), no fue posible estimar una mediana de sobrevida debido al bajo número de casos y eventos. Este subgrupo refleja una limitación diagnóstica, pues la falta de clasificación histológica impide una adecuada estratificación pronóstica y dificulta la selección de tratamientos específicos. Su presencia refuerza la necesidad de mejorar la caracterización morfológica e inmunohistoquímica de las muestras.

En conjunto, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas, la tendencia observada entre los distintos tipos histológicos sugiere un posible valor pronóstico del subtipo que podría ser más evidente en estudios con mayor tamaño muestral o con un análisis multivariado que incluya variables clínicas, moleculares y terapéuticas.

- Según estado de TTF1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón

En esta cohorte, la expresión del marcador inmunohistoquímico TTF-1 no mostró una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar. Aunque el grupo con expresión negativa de TTF-1 presentó una mediana de sobrevida de siete meses, comparado con tres meses en el grupo con expresión positiva, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.2768$).

El hallazgo resulta llamativo, pues diversos estudios han reportado que la positividad para TTF-1 se asocia con un mejor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma pulmonar y que su ausencia suele estar relacionada con formas más agresivas, menor diferenciación tumoral y peor respuesta terapéutica. Sin embargo, la contradicción con lo observado en este estudio podría explicarse por factores como el tamaño limitado de la muestra, variabilidad en el estadio clínico al diagnóstico o diferencias en los tratamientos recibidos, que podrían influir en los resultados de sobrevida (35).

Por lo tanto, aunque en esta población no se observó un impacto significativo de TTF-1 con respecto a la sobrevida, no se puede descartar su potencial valor pronóstico, y se recomienda su evaluación en conjunto con otros biomarcadores y en estudios con mayor potencia estadística, según lo indicado por estudios internacionales (35).

-Sobrevida según antecedente de tabaquismo en pacientes con neoplasia primaria de pulmón

La sobrevida de los pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón mostró diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores ($p = 0.0035$), con una mediana de sobrevida de nueve meses en no fumadores, frente a solo tres meses en pacientes con antecedente de tabaquismo. Esto evidencia el impacto negativo del tabaquismo no solo como factor de riesgo para desarrollar cáncer pulmonar, sino también como un determinante pronóstico una vez establecida la enfermedad.

Estos hallazgos demuestran que el consumo de tabaco no solo se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer pulmonar, sino también con un pronóstico más desfavorable una vez diagnosticada la enfermedad, lo cual coinciden con los datos nacionales e internacionales (3,4,120).

En conjunto, estos resultados destacan la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención del tabaquismo, así como de garantizar un abordaje personalizado que considere este antecedente como parte integral de la evaluación clínica y pronóstica en pacientes con cáncer pulmonar.

-Sobrevida de adenocarcinomas de pulmón según mutación EGFR en tratamiento vs. no mutados

Los resultados de este estudio evidencian una diferencia significativa en la sobrevida global entre los pacientes con adenocarcinoma de pulmón según el estatus mutacional para EGFR. Aquellos con mutación positiva presentaron una mediana de sobrevida de 11 meses, mientras que los pacientes sin mutación EGFR de cinco meses, lo que significa una ganancia de seis meses adicionales de sobrevida. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0255$), esto reafirma el impacto clínico del perfil molecular en esta neoplasia.

Todos los pacientes con mutación en EGFR incluidos en este análisis fueron tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) como parte de su manejo oncológico. Esta variable terapéutica se torna fundamental para comprender la mayor sobrevida observada, ya que los TKIs han demostrado una eficacia superior en comparación con la quimioterapia convencional, al ofrecer mejor control de la enfermedad y calidad de vida.

Por tanto, los hallazgos de este estudio no solo confirman la relevancia pronóstica de la mutación EGFR, sino también su papel predictivo al identificar a los pacientes que se benefician de terapias dirigidas. La diferencia significativa en la supervivencia entre ambos grupos refuerza la importancia de realizar estudios moleculares al momento del diagnóstico, para permitir una estratificación terapéutica personalizada que optimice los resultados clínicos.

Estos datos se alinean con la evidencia previamente publicada, donde se ha documentado que el tratamiento con TKIs en pacientes EGFR mutados mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión y, en muchos casos, también la supervivencia global, respecto a aquellos sin mutación o tratados con esquemas convencionales (118).

-Supervivencia de carcinomas de pulmón según estadio al momento del diagnóstico

Los resultados del presente estudio muestran una clara relación entre el estadio clínico al momento del diagnóstico y la supervivencia global de los pacientes con neoplasias malignas primarias de pulmón, incluyendo adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células no pequeñas (CNP). Tal como se evidencia en el análisis de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia disminuye progresivamente conforme aumenta el estadio, con el IV como peor pronóstico.

En los estadios I y II, no se alcanzó la mediana de supervivencia durante el período de seguimiento, lo que sugiere una mayor proporción de pacientes vivos a lo largo del tiempo, lo cual revelaría un comportamiento clínico más indolente y una mejor respuesta a los tratamientos disponibles en etapas tempranas.

-Supervivencia de carcinomas de pulmón según estadio al momento del diagnóstico, con énfasis en estadio III y IV

El análisis comparativo de la supervivencia global entre pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón en estadio III y estadio IV mostró diferencias significativas tanto en el comportamiento clínico como en la expectativa de vida. Los pacientes en estadio III presentaron una mediana de supervivencia de 17 meses, mientras que en estadio IV esta se redujo a tan solo tres meses, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0004$).

La curva de Kaplan-Meier evidencia una clara separación entre ambos grupos, con una mayor probabilidad de sobrevida a lo largo del tiempo en pacientes en estadio III. Esto respalda el hecho de que, aun cuando ambos estadios se consideran avanzados, existen diferencias sustanciales en el pronóstico que deben ser tomadas en cuenta al momento de decidir las estrategias terapéuticas.

El valor de p (0.0004) indica que la diferencia observada no es azarosa y evidencia que el estadio clínico tiene un impacto significativo en la evolución de la enfermedad. Este hallazgo es coherente con la literatura internacional, en la que el estadio tumoral sigue siendo uno de los factores pronósticos más importantes en cáncer de pulmón.

Tales resultados refuerzan la importancia de una estadificación precisa al momento del diagnóstico y la necesidad de identificar de forma temprana a los pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadio III), quienes podrían beneficiarse de tratamientos con intención curativa o combinados. Esto concuerda con hallazgos nacionales (3,4).

-Sobrevida global

El análisis global de la cohorte mostró una mediana de sobrevida de cinco meses para los pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón. Este valor revela un pronóstico general desfavorable, lo cual es esperable si se considera que una proporción importante de los pacientes incluidos fueron diagnosticados en estadios clínicos avanzados y muchos de ellos sin acceso a terapias dirigidas, o con posibilidades limitadas de tratamiento quirúrgico o multimodal.

La curva de Kaplan-Meier evidencia una caída temprana en la probabilidad de sobrevida, lo que sugiere una elevada mortalidad en los primeros meses tras el diagnóstico. Este hallazgo podría estar relacionado con diversos factores, entre ellos una detección tardía, la agresividad biológica del tumor y las limitaciones en el acceso a tratamientos especializados, como terapias dirigidas o inmunoterapia.

Al comparar estos resultados con los subgrupos analizados (como los pacientes con mutación EGFR o aquellos en estadios tempranos), se observa que ciertos perfiles moleculares o clínicos presentan sobrevidas significativamente superiores; por lo tanto, concuerdan con estudios internacionales (118).

En conjunto, los resultados obtenidos refuerzan la necesidad de estrategias institucionales orientadas al diagnóstico precoz, el acceso oportuno a estudios moleculares, y la implementación de tratamientos personalizados, como fundamentos para mejorar los desenlaces clínicos en esta población.

Los resultados de este estudio evidencian que la sobrevida en pacientes con neoplasia maligna primaria de pulmón está fuertemente influenciada por factores clínicos y moleculares, el estadio al momento del diagnóstico y la presencia de mutaciones en EGFR, determinantes clave del pronóstico. Mientras que la mediana de sobrevida global fue de apenas cinco meses, los pacientes con estadios tempranos o con mutación EGFR tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) mostraron una mejor evolución clínica, pues alcanzaron medianas de sobrevida significativamente mayores. Estos hallazgos reiteran la importancia de promover el diagnóstico temprano, la estadificación adecuada y el acceso oportuno a estudios moleculares, como elementos fundamentales para mejorar la sobrevida y orientar el tratamiento personalizado en esta población (118).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. En la población con carcinoma primario de pulmón del HSJD, se observa una alta prevalencia en hombres entre los 65 y 79 años, con antecedente de tabaquismo, múltiples comorbilidades, bajo nivel educativo y estadios avanzados, lo que evidencia la carga clínica y social de esta patología en el país.
2. La concentración significativa de casos en provincias como San José y Puntarenas, sumada a la falta de información sobre actividad laboral y síntomas de presentación, corroboran deficiencias en los registros clínicos, lo cual subraya la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica y documentación institucional.
3. La mayoría de los casos se diagnosticaron en estadio IV, esto refuerza que muchos pacientes son detectados cuando ya presentan enfermedad metastásica, situación que limita las opciones terapéuticas y empeora el pronóstico.
4. La identificación de 1 216 usuarios con un total de 1 798 procedimientos diagnósticos realizados durante el periodo de estudio revela la carga significativa que representa el cáncer de pulmón para esta institución, con una tendencia creciente en los últimos años.
5. La biopsia por broncoscopia fue el método diagnóstico más utilizado y resultó adecuado para la obtención de muestras en la mayoría de los casos. Su bajo riesgo y accesibilidad la posicionan como técnica de primera línea en el abordaje de pacientes con sospecha de cáncer pulmonar.
6. El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente en ambos sexos, seguido por el carcinoma escamoso y el carcinoma de células pequeñas, en concordancia con tendencias globales. Este hallazgo reafirma el cambio en el patrón histológico del cáncer pulmonar observado en las últimas décadas.

7. La expresión del marcador TTF-1 fue útil para la clasificación de tumores, pero no mostró una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida, por lo tanto, no debe considerarse un marcador pronóstico independiente en esta población.

8. El análisis molecular permitió identificar mutaciones en EGFR en el 14,5 % de los pacientes con adenocarcinoma. Estas fueron más frecuentes en mujeres y se asocian a una mayor sobrevida tras tratamiento con TKIs.

9. Aunque el tabaquismo se mantiene como el principal factor de riesgo para cáncer de pulmón, los adenocarcinomas con mutaciones en EGFR suelen presentarse en pacientes con menor exposición tabáquica. Esto sugiere una etiopatogenia distinta y subraya la importancia de los estudios moleculares.

10. La mediana de sobrevida global fue de cinco meses. Esto demuestra el diagnóstico tardío y la presentación avanzada en la mayoría de los casos. Sin embargo, los pacientes con mutaciones tratables y detectados en estadios tempranos presentaron mejor pronóstico, lo que refuerza la importancia del tamizaje, el diagnóstico precoz y acceso oportuno a terapias específicas.

11. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) presentaron una mediana de sobrevida significativamente mayor (11 meses), lo cual respalda el impacto positivo de las terapias dirigidas en este subgrupo molecular.

12. El rol del patólogo es esencial en el diagnóstico y la clasificación del cáncer de pulmón, ya que mediante estudios de inmunohistoquímica contribuye a una tipificación precisa del tumor y orienta adecuadamente la necesidad de estudios moleculares para terapias dirigidas e inmunoterapia.

CAPÍTULO VII

RECOMENDACIONES

8. Recomendaciones

- Fortalecer la detección temprana: capacitar al personal de atención primaria en la identificación oportuna de cáncer de pulmón, especialmente ante síntomas como tos seca o disnea en pacientes con factores de riesgo.

- Mejorar los sistemas de registro y diagnóstico: implementar un sistema de codificación estandarizado para cáncer de pulmón y actualizar los algoritmos diagnósticos, adaptándolos a los recursos del sistema público de salud.

- Tamizaje en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas: incluir estrategias de detección temprana en pacientes con patologías respiratorias crónicas, por su asociación con cáncer de pulmón.

- Utilizar pruebas microbiológicas complementarias: ante sospecha de infección coexistente, realizar estudios microbiológicos para descartar etiologías infecciosas que puedan enmascarar la neoplasia.

- Reforzar estrategias de prevención del tabaquismo: fortalecer los programas de cesación tabáquica y campañas educativas sobre los riesgos del consumo de tabaco.

- Investigar otros factores de riesgo: profundizar en la evaluación de exposiciones ocupacionales y predisposición genética, especialmente en pacientes no fumadores.

- Aplicar una perspectiva de género en el tamizaje: desarrollar programas de detección dirigidos a mujeres no fumadoras, dada la creciente incidencia de adenocarcinoma en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 22 de enero de 2019;85(1):8.
2. Zhou J, Xu Y, Liu J, Feng L, Yu J, Chen D. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiol*. diciembre de 2024;93:102693.
3. Corrales Rodríguez, L. A. (2010). Análisis de sobrevida y pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas según correlación clínico-patológica en el Hospital San Juan de Dios: 2003-2008 [Tesis de especialidad, Universidad de Costa Rica]. Documento inédito.
4. Hernández Astorga C. Estudio retrospectivo descriptivo de la epidemiología, métodos diagnósticos y evolución médica de pacientes de la Clínica de Cáncer de Pulmón del Hospital México, de enero 2011 a enero 2015 [Internet] [Tesis]. [San José]: Universidad de Costa Rica; 2015 [citado 31 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10669/76955>
5. Kajatt EA. CÁNCER DE PULMÓN, UNA REVISIÓN SOBRE EL CONOCIMIENTO ACTUAL, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(1):85-92.
6. Solano SM, Chavarria JM, Sanchez JJM. Prevalencia de carcinoma epidermoide pulmonar y de adenocarcinoma pulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia 2001-2006. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 4 de febrero de 2025];2(11). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/7977>
7. Alvarado prado R. Comportamiento epidemiológico del cáncer de pulmón en Costa Rica: incidencia y mortalidad. *Horizonte sanitario*. 29 de enero de 2024;22(2):279-87.
8. Ministerio de Salud de Costa Rica. Sistema de Indicadores para el Control del Tabaco. San José: Ministerio de Salud; 2020 [citado 2025 abr 16]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/ministerio-de-salud/control-de-tabaco-e-informacion-relacionada/oveis/7084-6-sistema-de-indicadores-para-el-control-del-tabaco/file>.
9. Lung and Bronchus Cancer - Cancer Stat Facts. SEER Natl Cancer Inst [Internet]. 2022 [citado 5 de febrero de 2025];1. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

10. Alejandro C, Percy G, Jack M. Epidemiological Patterns of Common Cancers in Costa Rica: An Overview up to 2020. *Open J Soc Sci.* 2023;11(06):500-17.
11. CÁNCER DE PULMÓN EN LAS AMÉRICAS. Organ Panam Salud [Internet]. 2014; Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/OPS-Nota-Informativa-Epi-Cancer-Pulmon-2014.pdf>
12. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 10 de noviembre de 2018;392(10159):1923-94.
13. Desai MA, Mehta S, Smith KR. Indoor smoke from solid fuels. World Health Organ [Internet]. 2004; Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42885/9241591358.pdf?sequence=1>
14. Delgado J, Martinez LM, Sánchez TT, Ramirez A, Iturria C, González-Avila G. Lung Cancer Pathogenesis Associated With Wood Smoke Exposure. *Chest.* julio de 2005;128(1):124-31.
15. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, Amos CI, Spitz MR. Aggregation of cancer among relatives of never-smoking lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2007;121(1):111-8.
16. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* septiembre de 2015;10(9):1243-60.
17. Lung and Bronchus Cancer - Cancer Stat Facts. SEER Natl Cancer Inst [Internet]. 2022 [citado 4 de febrero de 2025];1. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
18. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* septiembre de 2015;10(9):1243-60.
19. Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink K, Harris C. Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organ [Internet]. 2004;7. Disponible en: <https://patologi.com/who%20lunge.pdf>
20. World Health Organization. Thoracic Tumours [Internet]. 5th ed. Vol. 5. 2021 [citado 6 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021>

21. World Health Organization. (2021). Cancer. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
22. Stella GM, Kolling S, Benvenuti S, Bortolotto C. Lung-Seeking Metastases. *Cancers*. 19 de julio de 2019;11(7):1010.
23. World Health Organization. Thoracic Tumours [Internet]. 5th ed. Vol. 5. 2021 [citado 6 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021>
24. Suster S, Suster D. Biopsy Interpretation of the Lung [Internet]. 2nd ed. Wolters Kluwer; 2020 [citado 6 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://shop.lww.com/Biopsy-Interpretation-of-the-Lung/p/9781975136581>
25. Austin JHM, Garg K, Aberle D, Yankelevitz D, Kuriyama K, Lee HJ, et al. Radiologic Implications of the 2011 Classification of Adenocarcinoma of the Lung. *Radiology*. enero de 2013;266(1):62-71.
26. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*. 1 de mayo de 2011;24(5):653-64.
27. Kadara H, Scheet P, Wistuba II, Spira AE. Early Events in the Molecular Pathogenesis of Lung Cancer. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1 de julio de 2016;9(7):518-27.
28. Forbes SA, Beare D, Gunasekaran P, Leung K, Bindal N, Boutselakis H, et al. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res*. 28 de enero de 2015;43(Database issue):D805-11.
29. O'Brien TD, Jia P, Aldrich MC, Zhao Z. Lung cancer: One disease or many? *Hum Hered*. 2018;83(2):65-70.
30. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Vol. 7. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2015.
31. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med*. 12 de septiembre de 2012;137(5):685-705.

32. Warth A, Muley T, Harms A, Hoffmann H, Dienemann H, Schirmacher P, et al. Clinical Relevance of Different Papillary Growth Patterns of Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. junio de 2016;40(6):818.
33. Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth FJF, Schirmacher P, et al. Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology*. 2012;61(6):1017-25.
34. Schilsky JB, Ni A, Ahn L, Costa DB, Gainor JF, Hodi FS, et al. Prognostic impact of TTF-1 expression in patients with stage IV lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2017;108:205–211. doi:10.1016/j.lungcan.2017.03.011.
35. Kim JH, Yoo SB, Choi HJ, Jin Y, Kim HS, Park SY. Prognostic impact of TTF-1 expression in non-squamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *J Cancer*. 2018;9(23):4279–4286. doi:10.7150/jca.27111.
36. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. marzo de 2019;14(3):377-407.
37. Weissferdt A. Large cell carcinoma of lung: On the verge of extinction? *Semin Diagn Pathol*. 1 de julio de 2014;31(4):278-88.
38. Travis WD. Lung Cancer Pathology: Current Concepts. *Clin Chest Med*. 1 de marzo de 2020;41(1):67-85.
39. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings. *RadioGraphics*. marzo de 2001;21(2):403-17.
40. Casiraghi M, Pas TD, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-Year Single-Center Experience on 708 Lung Metastasectomies: The Evidence of the “International Registry of Lung Metastases”. *J Thorac Oncol*. 1 de agosto de 2011;6(8):1373-8.
41. Hansen H, editor. *Textbook of Lung Cancer* [Internet]. 2th ed. CRC Press; 2008. 364 p. Disponible en: https://books.google.co.cr/books?id=V_RCEQAAQBAJ&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false
42. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*. 24 de junio de 2010;362(25):2380-8.
43. Lee SH, Kim WS, Choi YD, Seo JW, Han JH, Kim MJ, et al. Analysis of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Korean Patients with Non-small Cell Lung

- Cancer: Summary of a Nationwide Survey. *J Pathol Transl Med*. noviembre de 2015;49(6):481-8.
44. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de abril de 2013;19(8):2240-7.
 45. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med*. 23 de marzo de 2011;3(75):75ra26.
 46. Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 1 de junio de 2016;2(6):805-12.
 47. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Sciarrotta MG. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [citado 6 de febrero de 2025];29(26). Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.35.9638>
 48. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET* -Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 3 de septiembre de 2020;383(10):944-57.
 49. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open*. 2021;6(5):100260. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100260.
 50. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat Rev Cancer*. agosto de 2020;20(8):471-80.
 51. Shim HS, Choi YL, Kim L, Chang S, Kim WS, Roh MS, et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med*. mayo de 2017;51(3):242-54.
 52. Lee HJ, Xu X, Kim H, Jin Y, Sun P, Kim JE, et al. Comparison of Direct Sequencing, PNA Clamping-Real Time Polymerase Chain Reaction, and Pyrosequencing Methods for the Detection of EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Carcinoma and the Correlation with Clinical Responses to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. *Korean J Pathol*. febrero de 2013;47(1):52-60.
 53. Pao W, Ladanyi M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Testing in Lung Cancer: Searching for the Ideal Method. *Clin Cancer Res*. 1 de septiembre de 2007;13(17):4954-5.

54. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* noviembre de 2020;31(11):1491-505.
55. Kim HJ, Lee KY, Kim YC, Kim KS, Lee SY, Jang TW, et al. Detection and comparison of peptide nucleic acid-mediated real-time polymerase chain reaction clamping and direct gene sequencing for epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1 de marzo de 2012;75(3):321-5.
56. Sun PL, Jin Y, Kim H, Lee CT, Jheon S, Chung JH. High concordance of EGFR mutation status between histologic and corresponding cytologic specimens of lung adenocarcinomas. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(6):311-9.
57. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 4 de diciembre de 2014;371(23):2167-77.
58. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 10 de septiembre de 2014;5(1):4846.
59. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* marzo de 2012;18(3):375-7.
60. Wang R, Wang L, Li Y, Hu H, Shen L, Shen X, et al. FGFR1/3 Tyrosine Kinase Fusions Define a Unique Molecular Subtype of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 de agosto de 2014;20(15):4107-14.
61. Weiss J, Sos ML, Seidel D, Peifer M, Zander T, Heuckmann JM, et al. Frequent and Focal FGFR1 Amplification Associates with Therapeutically Tractable FGFR1 Dependency in Squamous Cell Lung Cancer. *Sci Transl Med [Internet].* 15 de diciembre de 2010 [citado 6 de febrero de 2025];2(62). Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3001451>
62. Mar N, Vredenburgh JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1 de marzo de 2015;87(3):220-5.
63. de Hoop B, Schaefer-Prokop C, Gietema HA, de Jong PA, van Ginneken B, van Klaveren RJ, et al. Screening for Lung Cancer with Digital Chest Radiography: Sensitivity and Number of Secondary Work-up CT Examinations. *Radiology.* mayo de 2010;255(2):629-37.
64. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* julio de 2017;284(1):228-43.

65. Grewal RG, Austin JHM. CT Demonstration of Calcification in Carcinoma of the Lung. *J Comput Assist Tomogr*. noviembre de 1994;18(6):867-71.
66. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. diciembre de 2009;50(12):1927-32.
67. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. mayo de 2013;143(5):e211S-e250S.
68. Labarca G, Caviedes I, Folch E, Majid A, Fernández-Bussy S, Labarca G, et al. Utilidad del ultrasonido endobronquial para el diagnóstico y etapificación del cáncer pulmonar. *Rev Médica Chile*. septiembre de 2017;145(9):1165-71.
69. Vilmann P, Clementsen P, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 1 de junio de 2015;47(06):545-59.
70. Zaric B, Eberhardt R, Herth F, Stojisic V, Carapic V, Popovic ZP, et al. Linear and radial endobronchial ultrasound in diagnosis and staging of lung cancer. *Expert Rev Med Devices*. 1 de septiembre de 2013;10(5):685-95.
71. Gutiérrez Camacho E, Cancino Marentes ME, Rodríguez Cruz C, Aguilar Zaragoza C, Romero Casillas Y, Gutiérrez de la Cruz P. Utilidad de la biopsia pulmonar transtorácica con aguja de Tru-cut y de Chiba en el mismo paciente, guiadas por TC para el diagnóstico de tumoración pulmonar periférica. *NCT Neumol Cir Tórax*. 2019;78(2):116-21.
72. Zhao H, Yang Y, Chen J, Chen H, Zhang Y, Wang J, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy versus forceps biopsy for lung diseases: a prospective, randomized, controlled trial. *Respiration*. 2023;102(1):23–31. doi:10.1159/000527181.
73. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 1 de mayo de 2013;143(5):e278S-e313S.
74. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Jr JH, Schuchert M, Fernando H, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *CHEST*. 1 de diciembre de 2012;142(6):1620-35.

75. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 1 de mayo de 2013;143(5):e166S-e190S.
76. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 de febrero de 2008;135(2):247-54.
77. European Society for Medical Oncology. (2022). Guía ESMO para el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas en función del estado de mutación. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-cancer>.
78. Allen MS, Darling GE, Pechet TTV, Mitchell JD, Herndon JE, Landreneau RJ, et al. Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients With Early-Stage Lung Cancer: Initial Results of the Randomized, Prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Ann Thorac Surg.* marzo de 2006;81(3):1013-20.
79. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet Richard, et al. Randomized Trial of Mediastinal Lymph Node Sampling Versus Complete Lymphadenectomy During Pulmonary Resection in the Patient with N0 or N1 (Less Than Hilar) Non-Small Cell Carcinoma: Results of the ACOSOG Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* marzo de 2011;141(3):662-70.
80. Rosenzweig KE, Chang JY, Chetty IJ, Decker RH, Ginsburg ME, Kestin LL, et al. ACR Appropriateness Criteria Nonsurgical Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer: Poor Performance Status or Palliative Intent. *J Am Coll Radiol.* 1 de septiembre de 2013;10(9):654-64.
81. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *The Lancet.* 25 de julio de 1998;352(9124):257-63.
82. Douillard JY, Rosell R, Lena MD, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2008;72(3):695-701.
83. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 de enero de 2004;350(4):351-60.
84. Dunant A, Pignon JP, Thierry Le Chevalier on behalf of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Adjuvant Chemotherapy for Non-Small Cell Lung

- Cancer: Contribution of the International Adjuvant Lung Trial. *Clin Cancer Res.* 6 de julio de 2005;11(13):5017s-21s.
85. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 23 de junio de 2005;352(25):2589-97.
 86. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non–Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2010 [citado 7 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.0333>
 87. Douillard JY, Rosell R, Lena MD, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 1 de septiembre de 2006;7(9):719-27.
 88. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffle P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy Alone Versus Combined Chemotherapy and Radiotherapy in Nonresectable Non-Small-Cell Lung Cancer: First Analysis of a Randomized Trial in 353 Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 20 de marzo de 1991;83(6):417-23.
 89. Aupérin A, Péchoux CL, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2010 [citado 7 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.2543>
 90. Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de diciembre de 2009 [citado 7 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.23.5622>
 91. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 1 de febrero de 2007;18(2):317-23.
 92. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 de julio de 2008;26(21):3543-51.

93. Woodcock J. Assessing the Clinical Utility of Diagnostics Used in Drug Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* diciembre de 2010;88(6):765-73.
94. Felsher DW. Oncogene Addiction versus Oncogene Amnesia: Perhaps More than Just a Bad Habit? *Cancer Res.* 1 de mayo de 2008;68(9):3081-6.
95. Cáncer de pulmón. *Minist Salud.* 2022;1-15.
96. Ministerio de Salud de Costa Rica. Situación epidemiológica del cáncer en Costa Rica. San José: Ministerio de Salud; 2023 [citado 2025 abr 16]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadisticas-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/1727-situacion-epidemiologica-del-cancer-actualizado/file>.
97. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group [Internet]. 2020 [citado 7 de febrero de 2025]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862>
98. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *World Health Organ* [Internet]. 2020 [citado 7 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
99. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *World Health Organ* [Internet]. 2020; Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
100. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* julio de 2020;31(7):894-901.
101. Situación nacional del Covid 19. *Minist Salud* [Internet]. 2024; Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/vigilancia-epidemiologica>
102. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* mayo de 2022;33(5):466-87.
103. Davidson-Pilon, C. (2023). *lifelines: Survival analysis in Python*. Obtenido de <https://lifelines.readthedocs.io/>.

104. Kaplan, E. L., & Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481. doi:10.1080/01621459.1958.10501452.
105. Piragine, E., Trippoli, S., Veneziano, S., Messori, A., & Calderone, V. (2025). The reconstructed individual patient data from Kaplan–Meier (IPDfromKM) method for non-inferiority analyses: A new potential application. *Methods and Protocols*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.3390/mps8010013>.
106. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. julio de 2020;31(7):894-901.
107. Frankel D, Nanni I, Ouafik L, Greillier L, Dutau H, Astoul P, et al. Cytological Samples: An Asset for the Diagnosis and Therapeutic Management of Patients with Lung Cancer. *Cells*. 27 de febrero de 2023;12(5):754.
108. Yıldırım Karaca S, İleri A, Adıyeke M. Letter to “how useful are cervical pap smears in detecting endometrial carcinomas? A tertiary cancer center experience”. *Diagn Cytopathol*. septiembre de 2021;49(9):1076-7.
109. Chang CH, Chiang XH, Lin MW, Kuo SW, Huang PM, Hsu HH, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for primary sarcoma with pulmonary metastases. *Front Surg*. 30 de octubre de 2024;11:1470784.
110. Denz A, Hahn V, Weber K, Schmid S, Maurer CA. Survival outcome following surgical versus non-surgical treatment of colorectal lung metastasis—a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg*. 2024;409:121. doi:10.1007/s00423-024-03311.
111. Yang R, Jia L, Lv Z, Cui J. Case report: Hilar metastasis of breast cancer: A single-center retrospective case-control study. *Front Surg*. 21 de febrero de 2023;10:1025287.
112. Criner GJ, Agusti A, Borghaei H, Friedberg J, Martinez FJ, Miyamoto C, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Review for Clinicians. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 2022;454-76.
113. Cáncer de pulmón. *Minist Salud*. 2022;1-15.
114. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 1 de agosto de 2020;21(8):1023-34.
115. Kim HJ, Lee KY, Kim YC, Kim KS, Lee SY, Jang TW, et al. Detection and comparison of peptide nucleic acid-mediated real-time polymerase chain reaction

- clamping and direct gene sequencing for epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1 de marzo de 2012;75(3):321-5.
116. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de abril de 2013;19(8):2240-7.
117. Lee SH, Kim WS, Choi YD, Seo JW, Han JH, Kim MJ, et al. Analysis of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Korean Patients with Non-small Cell Lung Cancer: Summary of a Nationwide Survey. *J Pathol Transl Med*. noviembre de 2015;49(6):481-8.
118. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al. Osimertinib versus platinum–pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1536–44.
119. PD-L1 expression in lung adenocarcinoma and its association with clinical outcomes,"Smith J, et al.",2023, *Lung Cancer Journal*,10.1016/j.lungcan.2023.05.00412.125 Zhang Y, Wang Z, Hao X, et al.“Comprehensive genomic analysis of non-small cell lung cancer patients in China.”*Cancer Cell International*. 2018;18:128.*.
120. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 10 de noviembre de 2018;392(10159):1923-94.
116. Konopka KE. Diagnostic Pathology of Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. Octubre 2016;37(5):681-688. doi: 10.1055/s-0036- 1592172
117. Steuer CE, Behera M, Berry L, Kim S, Rossi M, Sica G, Owonikoko TK, Johnson BE, Kris MG, Bunn, PA, Khuri, FR, Garon EB, Ramalingam SS. Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: Results from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer*. 2016;122(5): 766-772.
118. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch, FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(7): 964–975.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de información

Nombre del paciente: _____

Cédula del paciente: _____

Número de biopsia: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Lugar de residencia: _____

Comorbilidades: _____

Peso: _____

Talla: _____

IMC: _____

Tabaco

-Si __

-No __

Cantidad de cigarros por día _____

Tiempo de fumado _____

Fallecido

-Si __

-No __

Tipo de biopsia

-Pleura __

-Citología __

-Percutánea __

-TBNA __

Neoplasia

-Si __

-No __

Primario de pulmón

-Si __

-No __

Metástasis

-Si __

Órgano de procedencia: _____

Estadaje de neoplasia: _____

Infecciosa

-Si __

-No __

Estudios moleculares

-Si __

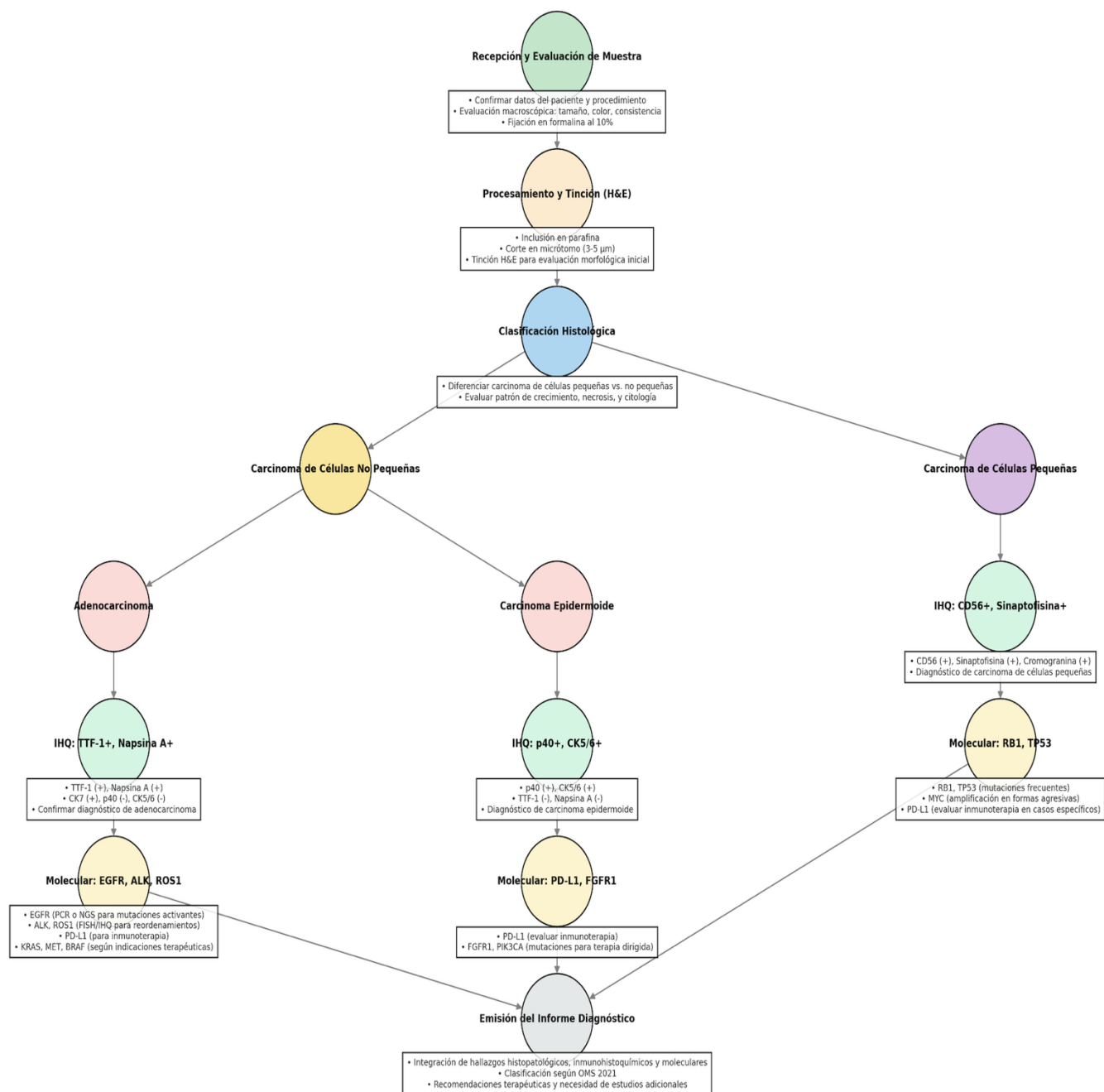
-No __

Tipo de mutación presente: _____

Tratamiento: _____

Anexo 2: Diagrama para análisis de biopsias de pulmón

Diagrama de Flujo - Abordaje de Biopsia de Pulmón (Clasificación y Colores Pastel)



Anexo 3: Carta de aprobación de investigación (COM-II)

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Hospital San Juan de Dios
Comité Ético Científico
Teléfono: 2547-8216 / 2547-8830

FORMULARIO COM-II
AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN

12 de noviembre de 2024
HSJD-DG-4732-2024

Doctora
Adriana Aguilar Céspedes
Investigadora Principal
Hospital San Juan de Dios

Asunto: Autorización de protocolo de investigación: CEC-HSJD-011-2024:
“Análisis descriptivo de la población con neoplasia maligna primaria de pulmón, del área adscrita al Hospital San Juan de Dios, en un periodo de tiempo de enero del 2020 a diciembre del 2023”.

Estimada investigadora:

Le saludo cordialmente. De conformidad con oficio **HSJD-201-CEC-2024** del 12 de noviembre de 2024 y según lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016, el Reglamento de Investigación Biomédica Caja Costarricense de Seguro Social de fecha 10 de marzo de 2021 y la “Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (en lo que se encuentra vigente)”, el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios, ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse.

Esta Dirección Médica procede a autorizar los procedimientos aprobados por el CEC-HSJD para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Hospital San Juan de Dios
Comité Ético Científico
Teléfono: 2547-8216 / 2547-8830

**FORMULARIO COM-II
AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

12 de noviembre de 2024
HSJD-DG-4732-2024

Doctora
Adriana Aguilar Céspedes
Investigadora Principal
Hospital San Juan de Dios

**Asunto: Autorización de protocolo de investigación: CEC-HSJD-011-2024:
"Análisis descriptivo de la población con neoplasia maligna
primaria de pulmón, del área adscrita al Hospital San Juan de Dios,
en un periodo de tiempo de enero del 2020 a diciembre del 2023".**

Estimada investigadora:

Le saludo cordialmente. De conformidad con oficio **HSJD-201-CEC-2024** del 12 de noviembre de 2024 y según lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016, el Reglamento de Investigación Biomédica Caja Costarricense de Seguro Social de fecha 10 de marzo de 2021 y la "Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (en lo que se encuentra vigente)", el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios, ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse.

Esta Dirección Médica procede a autorizar los procedimientos aprobados por el CEC-HSJD para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

Anexo 4: Carta de revisión por Filología

San José, Costa Rica, 14 de abril de 2025

Dr. Carlos Araya Fonseca
Director
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Dr. Maikel Vargas Sanabria
Coordinador nacional del Posgrado de Anatomía Patológica
Escuela de Medicina
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que he revisado el Trabajo Final de Graduación, titulado *Análisis descriptivo de la población con neoplasia maligna primaria de pulmón del área adscrita al Hospital San Juan de Dios en el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2023*, elaborado como requisito para obtener el grado de Médico Especialista en Anatomía Patológica, por la estudiante Adriana Aguilar Céspedes, cédula: 113190509 y carné C19712.

Al respecto, indico que he revisado y corregido errores gramaticales, de puntuación y ortografía, construcción de párrafos, vicios del lenguaje, aplicación del formato de citación Vancouver última edición, así como otros aspectos relacionados con el campo filológico, que se manifestaron en el documento escrito.

Desde ese punto de vista, considero que, con las correcciones realizadas en el documento, está listo para presentarse como Trabajo Final de Graduación.

Atentamente,



Licda. Marjorie Martínez Castro
Cédula 5-0339-0587
Carné de colegiatura (Colypro): 94974