

*VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA RADIOTERÁPICA
EN CÁNCER DE PULMÓN Y METÁSTASIS ÓSEAS
Y CEREBRALES EN ANDALUCÍA*

M^a ISABEL TOVAR MARTÍN

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



ugr

Universidad
de Granada

**VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA
RADIOTERÁPICA EN CÁNCER DE PULMÓN
Y METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES
EN ANDALUCÍA**

**Memoria que para optar al grado de Doctor por la Universidad de
Granada presenta la Licenciada M^a ISABEL TOVAR MARTÍN**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Isabel Tovar Martín
D.L.: GR 876-2013
ISBN: 978-84-9028-468-1

D. JOSÉ EXPÓSITO HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, profesor asociado del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada y Jefe de Servicio del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Certifica: Que Dña. M^a Isabel Tovar Martín, licenciada en Medicina por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA RADIOTERÁPICA EN CÁNCER DE PULMÓN Y METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES EN ANDALUCÍA bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a uno de octubre de dos mil doce.



Fdo.: José Expósito Hernández

Dña. ROSARIO DEL MORAL ÁVILA, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y Facultativa Especialista de Área del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

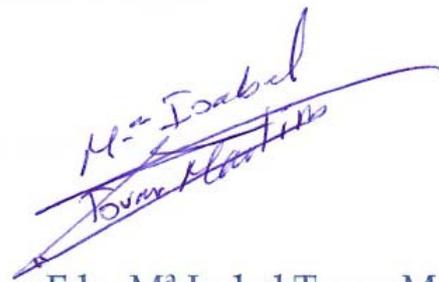
Certifica: Que Dña. M^a Isabel Tovar Martín, licenciada en Medicina por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de TESIS DOCTORAL con el título VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA RADIOTERÁPICA EN CÁNCER DE PULMÓN Y METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES EN ANDALUCÍA bajo mi tutela y dirección para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA por la Universidad de Granada, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Granada a uno de octubre de dos mil doce.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Rosario', is written over a horizontal line.

Fdo.: Rosario Del Moral Ávila

La memoria de tesis doctoral que lleva por título **VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA RADIOTERÁPICA EN CÁNCER DE PULMÓN Y METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES EN ANDALUCÍA**, ha sido presentada por la Licenciada M^a Isabel Tovar Martín para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, habiendo sido dirigida por la Dr. José Expósito Hernández, Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y la Dra. Rosario Del Moral Ávila, Facultativa Especialista Adjunta del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

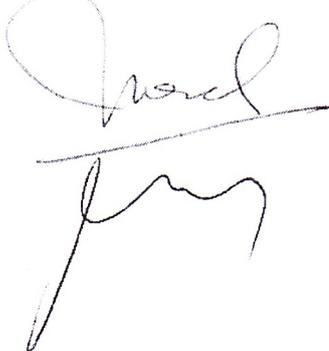
A handwritten signature in blue ink, reading "M.ª Isabel Tovar Martín". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

Fdo. M^a Isabel Tovar Martín

La doctoranda M^a Isabel Tovar Martín y los directores de la tesis Dra. Rosario Del Moral Ávila y Dr. José Expósito Hernández Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 9 de octubre del 2012

Director/es de la Tesis

Two handwritten signatures in black ink. The top signature is a cursive 'R' followed by 'osario', and the bottom signature is a cursive 'J' followed by 'osé'.

Fdo.: Dra. Del Moral Ávila
Dr. José Expósito Hernández

Doctorando

A handwritten signature in blue ink that reads 'M^a Isabel Tovar Martín'.

Fdo.: M^a Isabel Tovar Martín

A la Dra. Rosario Del Moral Ávila, tutora y amiga más allá de mi proceso de formación, por su apoyo incondicional.

Al Dr. José Expósito Hernández, promotor de este trabajo, por su gran ayuda, su ánimo y su confianza.

A todos los compañeros que integran el Servicio de Oncología Radioterápica y Radiofísica del Hospital Virgen de las Nieves, por compartir conmigo su amor por la Oncología y hacer del trabajo un quehacer más humano y llevadero.

A todos aquellos que han colaborado en la realización de este trabajo, por su inestimable ayuda.

A mi familia, porque sin ellos no sería nada.

A mis amigos y a mi pareja, por estar ahí.

A los pacientes que cada día nos transmiten su fuerza y depositan en nosotros su confianza, pues todo cuanto sabemos nos lo han ensañado ellos.

A mis padres

A mi hermano

A mi pareja

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Cáncer como problema de salud.....	3
1.1.1 Incidencia.....	3
1.1.2 Mortalidad.....	6
1.1.3 Supervivencia.....	8
1.2 Organización asistencial y tratamientos.....	10
1.2.1 Organización asistencial.....	10
1.2.2 Tratamientos.....	12
1.2.2.1 Cirugía.....	13
1.2.2.2 Quimioterapia.....	14
1.2.2.3 Radioterapia.....	16
1.2.2.4 Tratamiento combinado.....	19
1.3 Necesidad y papel de la radioterapia.....	21
1.3.1 Estimación de las necesidades en radioterapia.....	21
1.3.1.1 Cáncer de pulmón.....	23
1.3.1.2 Radioterapia paliativa. Metástasis óseas y cerebrales.....	25
1.3.2 Papel de la radioterapia en cáncer de pulmón.....	25
1.3.3 Papel de la radioterapia en metástasis.....	28
1.4 Variabilidad en la práctica médica.....	30
1.4.1 Costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio.....	34
1.5 Variabilidad en la práctica radioterápica en los centros hospitalarios de Andalucía. Estudio VARA-I.....	37
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	39
2.1 Hipótesis.....	41
2.2 Objetivos.....	41
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	43
3.1 Diseño del estudio.....	45
3.2 Ámbito de estudio.....	45
3.3 Período.....	45
3.4 Población de estudio.....	45
3.5 Variables de estudio.....	46

3.6 Recogida de datos y fuentes de información.....	47
3.7 Estimación de las tasas apropiadas de irradiación.....	48
3.7.1 Cáncer de pulmón.....	48
3.7.2 Metástasis óseas y cerebrales.....	49
3.8 Estimación del beneficio.....	49
3.8.1 Cáncer de pulmón.....	49
3.8.2 Metástasis óseas y cerebrales.....	50
3.9 Análisis de los datos.....	50
3.9.1 Aspectos metodológicos específicos.....	50
3.9.2 Análisis estadístico.....	51
4. RESULTADOS.....	53
4.1 Cáncer de pulmón.....	55
4.1.1 Estudio descriptivo.....	55
4.1.1.1 Datos clínicos.....	55
4.1.1.2 Datos referentes a las provincias.....	56
4.1.1.3 Datos referentes al tratamiento.....	57
4.1.1.4 Estudio comparativo entre variables y calidad de los datos.....	61
4.1.2 Estimación de la tasa óptima de irradiación.....	65
4.1.3 Comparación entre tasas esperadas y observadas.....	66
4.1.4 Estimación del beneficio de irradiación.....	69
4.1.5 Comparación con resultados estudio VARA-2004.....	71
4.2 Metástasis óseas y cerebrales.....	73
4.2.1 Estudio descriptivo.....	73
4.2.1.1 Datos clínicos.....	73
4.2.1.2 Datos referentes a los hospitales.....	74
4.2.1.3 Datos referentes al tratamiento.....	75
4.2.1.4 Estudio comparativo entre variables y calidad de los datos.....	77
4.2.2 Estimación de la tasa óptima de irradiación.....	83
4.2.3 Comparación entre tasas esperadas y observadas.....	84
4.2.4 Estimación del beneficio de irradiación.....	84

5. DISCUSIÓN.....	87
5.1 Calidad de los datos.....	89
5.2 Cáncer de pulmón.....	91
5.2.1 Estudio descriptivo.....	91
5.2.1.1 Pacientes diagnosticados de CPNCP.....	93
5.2.1.2 Pacientes diagnosticados de CPCP.....	96
5.2.1.3 RT con intención paliativa.....	98
5.2.1.4 Comparación con otras series.....	98
5.2.2 Estudio comparativo entre hospitales.....	99
5.2.3 Estimación de la tasa óptima de irradiación.....	105
5.2.4 Comparación entre las tasas esperadas y observadas.....	105
5.2.5 Beneficio de irradiación.....	111
5.2.6 Comparación con resultados del estudio VARA-2004.....	112
5.3 Metástasis óseas y cerebrales.....	114
5.3.1 Estudio descriptivo.....	114
5.3.1.1 Metástasis óseas.....	114
5.3.1.2 Metástasis cerebrales.....	119
5.3.2 Estimación de la tasa óptima de irradiación.....	122
5.3.3 Comparación entre las tasas esperadas y observadas.....	123
5.3.4 Estimación del beneficio de irradiación.....	123
5.4 Limitaciones y fortalezas del estudio.....	124
6. CONCLUSIONES.....	127
7. ANEXOS.....	133
7. BIBLIOGRAFÍA.....	139

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER COMO PROBLEMA DE SALUD

El cáncer es considerado una enfermedad de gran impacto socio-sanitario, constituyendo uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Ello es debido a su creciente incidencia, influencia en la Actividad de la Vida Diaria (AVD) de los pacientes y elevada tasa de mortalidad, lo que produce un gran impacto económico, tanto en términos de gasto sanitario, como en Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP). Para medir el impacto que esta enfermedad produce podemos utilizar una serie de parámetros como son: incidencia, mortalidad, supervivencia y APVP.

1.1.1 INCIDENCIA

El estudio de la incidencia se lleva a cabo mediante los Sistemas de Registros de Cáncer de Población (RCP) que no son más que sistemas de información epidemiológica, diseñados para conocer la incidencia y distribución de los cánceres en una población previa, definida geográficamente. Permiten la realización de investigación epidemiológica y son útiles en la planificación y seguimiento de la asistencia sanitaria.

En mayo de 1965, la Organización Mundial de la Salud (OMS) crea la Asociación Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y en 1966 se crea la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR). En base a estos RCP el número de nuevos casos estimado para el año 2008, a nivel mundial, europeo y español fue de 12.662.600, 3.208.900 y 196.900 respectivamente (tabla 1) (1), siendo el cáncer de mama el de mayor incidencia en las tres áreas geográficas.

Tabla 1. Estimación de la incidencia de cáncer según datos IARC

ÁREA GEOGRÁFICA	AMBOS SEXOS (TED)	HOMBRES (TED)	MUJERES (TED)	TUMOR DE MAYOR INCIDENCIA
MUNDIAL	12.662.600 (180.8)	6.617.800 (202.8)	6.044.700 (164.4)	Mama (1.384.155)
EUROPA	3.208.900 (246.9)	1.700.500 (292.9)	1.508.400 (217.2)	Mama (425.147)
ESPAÑA	196.900 (241.4)	119.600 (309.9)	77.300 (187.0)	Mama (22.027)

TED: Tasa estandarizada por edad

Los RCP homologados por la IARC en nuestro país son:

- Albacete (1990-2001)
- Principado de Asturias (1978-2000)
- Islas Canarias (1993-2001)
- Cuenca (1993-2002)
- Girona (1994-2002)
- Granada (1985-2002)
- Murcia (1981-2001)
- Navarra (1970-2002)
- Tarragona 1979-2001)
- País Vasco (1986-2001)
- Zaragoza (1960-2001)

El instituto de Carlos III (ISCIII) ha publicado un trabajo sobre la situación del cáncer en España, 1975-2006 (2). Según este documento hay 17 RCP: Albacete, Andalucía, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-León, Cuenca, Galicia, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, La Rioja, Tarragona, País Vasco y Zaragoza. Existen también el RCP de Mallorca, Guipúzcoa, Cantabria, Castilla y León, Andalucía y el Registro Gallego de Tumores. Asimismo, se cuenta también con un registro poblacional reconocido por la IARC en Valencia que recoge exclusivamente tumores infantiles. Según los datos obtenidos, el cáncer, en términos globales, fue más frecuente en varones (incidencia entre 324 y 511 casos/100.000 hombres en el período 1998-2002, mientras que para el mismo período la incidencia en mujeres osciló entre 204 y 386 casos/100.000 mujeres). En varones el tumor más frecuente fue el de próstata, salvo en Asturias, Granada, Murcia, Cuenca, Tarragona y Zaragoza, donde el cáncer de pulmón alcanzó el mayor índice de incidencia. Siendo el cáncer de mama, el

más incidente en mujeres, seguido del colon y cuerpo uterino. Respecto a la incidencia de cáncer en los países de nuestro entorno, en hombres, España presenta unas tasas ajustadas inferiores a las del promedio de la unión europea, ocupando el veintavo lugar. Sin embargo, en mujeres España presenta la tasa de incidencia más baja, junto con Grecia.

Según un estudio publicado en 2004 ⁽³⁾, la incidencia en España fue de 162.000 casos de cáncer al año (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) de los que 25.6000 correspondieron al cáncer colorrectal, siendo el tumor más frecuente de todos en términos absolutos.

La incidencia estimada en España para el año 2012 según Sánchez et al ⁽⁴⁾ es de 104.851 nuevos casos de cáncer en varones y 103.417 nuevos casos en mujeres. Se estima que el cáncer colorrectal continuará siendo el de mayor incidencia con 33.801 casos nuevos.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) realizó una estimación, para el año 2015 en España (excluyendo los casos de cáncer de piel no melanoma), ⁽⁵⁾ de 222.069 casos (136.961 varones y 85.108 mujeres), siendo el tipo más frecuente el cáncer colorrectal, en términos globales. Mientras, según los datos de Globocan 2008 ⁽¹⁾, para el mismo período de tiempo, se estiman 221.820 nuevos casos (136.002 en varones y 85.818 en mujeres), siendo más frecuente el colorrectal con 32.197 casos en ambos sexos (en la mujer el más incidente será el cáncer de mama con 24.593 casos y en varones el de próstata con 28.585 casos).

Si nos centramos en la región autónoma de Andalucía, las tasas brutas de incidencia estimadas de cáncer (salvo tumor de piel no melanoma) para el año 2002 fueron de 396 por 100.000 varones y de 291 por 100.000 mujeres. Para el año 2007, las tasas brutas de incidencia se estimaron en 426 por 100.000 varones y 333 por 100.000 mujeres. Objetivando un aumento de las tasas brutas de

incidencia en un período de 5 años, que se traduce en un aumento del 11,6% en el número de casos (6).

Todo esto certifica la elevada y creciente incidencia de cáncer en nuestro país, lo que hace de esta enfermedad un problema de salud de primer orden.

1.1.2 MORTALIDAD

Es el indicador más consistente, el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal en nuestro país y constituye un buen indicador de incidencia en los tumores de elevada letalidad. Además, se ha comprobado que los certificados de defunción son una fuente fiable de información, tanto a nivel europeo como español. En España, se ha estimado que los certificados de defunción subestimarían la mortalidad real por cáncer en sólo un 5% (2).

Las neoplasias malignas han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, únicamente superados por las enfermedades cardiovasculares.

Según la base de datos de IARC, para el año 2008, se calcularon un total de 7.564.800 muertes por cáncer a nivel mundial (4.219.600 en hombres y 3.345.200 en mujeres). A nivel de Europa y España, el número estimado de muertes por cáncer fue: 1.715.200 (956.300 en varones y 75.900 en mujeres) y 104.200 (65.700 en hombres y 38.500 en mujeres) respectivamente, para el mismo año (1). Si analizamos la evolución temporal de este parámetro observamos un descenso, de tal manera, que la tasa total de muertes estandarizada en Europa, descendería de 153.5/100000 hombres y 90.6/100000 mujeres en el año 2007 a 138.7/100000 hombres y 84.7/100000 mujeres en el año 2012 (los datos para el año 2012 son estimados), lo que supondría un descenso de la mortalidad del 10% en varones y 7% en mujeres (7).

La neoplasia de pulmón constituye la causa más frecuente de muerte por cáncer en términos globales y para ambos sexos. Tanto a nivel mundial, como a nivel europeo y español (1).

Centrándonos en datos de nuestro país, en el año 2006 el cáncer produjo más de 98.000 defunciones, 61.000 en varones y 37.000 en mujeres. En términos de mortalidad absoluta los tumores de mayor impacto fueron el cáncer de pulmón (16.859), colorrectal (7.703) y el cáncer de próstata (5.409) en el hombre y el cáncer de mama (5.939), colorrectal (5.631) y pulmón (2.624) en las mujeres (2,8). Para el año 2012, el número total estimado de muertes por cáncer fue de 102.639, con mayor proporción en los varones (60%) (4).

En cuanto a la evolución temporal de la mortalidad por cáncer en España, en general, se ha observado un incremento del 1.2% anual hasta 1996 con un descenso constante del 1.5% por año desde entonces. Por tanto, en las últimas décadas se ha observado un descenso global de la mortalidad, aunque con variaciones en cuanto al tipo de cáncer y sexo. Así pues, en los tumores relacionados con el hábito tabáquico se ha observado un descenso en hombres desde 1990, sin embargo, en las mujeres se ha descrito un incremento de este tipo de tumores (como el cáncer de laringe y el de pulmón), aunque las tasas de mortalidad son bajas comparadas con las de los varones (2,8). Este favorable descenso de la mortalidad podría atribuirse a mejoras en el tratamiento y avances en los programas de cribaje y diagnóstico.

En relación con Europa, España ocupó una situación intermedia entre los países europeos en el año 2006. Sin embargo, en las mujeres la tasa de mortalidad global por cáncer en el mismo período fue la más baja de Europa (2,8).

En Andalucía, de forma global, el cáncer es la causa más frecuente de muerte en hombres y la segunda en mujeres. Si analizamos por subgrupos de

edad, entre los 34 y los 75 años, resultó la primera causa de muerte en ambos sexos, en el año 2003 (6).

Si estudiamos la tendencia temporal en el período comprendido entre 1975 y 2003, observamos una tendencia descendente entre las mujeres en las tasas ajustadas por edad (126,3 a 109,9 defunciones por 100.000). Aunque en términos absolutos, la mortalidad aumentó de 3.560 muertes en 1975 a 5.479 en 2003. Sin embargo, en los varones se observó una tendencia ascendente, tanto en las tasas ajustadas por edad (229,5 a 253,1 defunciones por 100.000 personas-año), como en términos absolutos (4.764 a 9.513 muertes) para el mismo periodo de tiempo (9).

La previsión para el período de tiempo comprendido entre 2010 y 2014 es de 18.000 muertes al año por cáncer, lo que supone un incremento del 24.5% en relación a la década anterior (6).

1.1.3 SUPERVIVENCIA

La supervivencia se define como la proporción de casos que logran sobrevivir en un tiempo determinado desde el momento del diagnóstico de la enfermedad (5,6):

- *Supervivencia observada*: incluye todas las defunciones independientemente de su causa.
- *Supervivencia relativa*: tiene en cuenta el riesgo de la población en estudio de morir por otras causas distintas al cáncer.

Es el indicador más importante de la eficacia de los sistemas de salud, ya que refleja en qué medida, los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos (5,10).

Estos datos pueden obtenerse de varias fuentes: registros hospitalarios, ensayos clínicos y estudios de población, siendo éstos últimos los más apropiados, ya que las fuentes hospitalarias y ensayos clínicos pueden dar información sesgada que sobreestimaría la supervivencia al incluir pacientes más seleccionados (2).

A comienzos de los años 90 la comunidad europea financió el estudio EUROCORE (estudio de asistencia y supervivencia de pacientes con cáncer basado en el registro europeo, siglas en inglés). Dicho estudio compara los datos de supervivencia de los registros europeos de cáncer basados en la población. El primer estudio realizado reveló grandes diferencias entre los diferentes países, con una menor supervivencia en la zona del este de Europa. No obstante, el último estudio (EUROCORE-4), indicó una menor diferencia, con una mejoría de la supervivencia en dicha zona (10).

La supervivencia relativa en los pacientes españoles es similar a las de los países de nuestro entorno. Según el estudio EUROCORE-4, la supervivencia a los 5 años para todos los tipos de cáncer (ajustado por edad y casos combinados) fue de 49.6% en ambos sexos (44.8% en hombres y 54.6% en mujeres). En España fue del 49.3% global (44.9% en hombres y 55.3% en mujeres). España ocupa una posición intermedia para los cánceres estudiados, salvo el cáncer de testículo, con una mejor supervivencia que la media europea (5,10).

En definitiva, la incidencia de cáncer está aumentando, acompañada de un incremento en la supervivencia para la mayoría de los cánceres. Lo cual se traduce en un incremento de la prevalencia (número de pacientes con cáncer en una población, independientemente del momento en que fueron diagnosticados). Todo ello implica la necesidad de dedicar más recursos a los pacientes con cáncer.

1.2 ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL Y TRATAMIENTOS

1.2.1 ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL

El artículo 43, de la constitución española de 1978, establece el derecho a la protección de la salud y a la atención sanitaria de todos los ciudadanos ⁽¹¹⁾. Esto, unido al carácter crónico, implicación psicológica y social e influencia en la calidad de vida de esta patología, hace necesario la implantación de estrategias que aseguren una asistencia sanitaria de calidad a nuestros pacientes ⁽¹²⁾.

Andalucía dispone de un sistema de salud público, que proporciona una cobertura universal. La proporción de sistemas de salud privados supone alrededor de un 10% del total, que puede dar lugar a un doble aseguramiento (público y privado). La figura 1 muestra la distribución de los hospitales públicos por provincias.

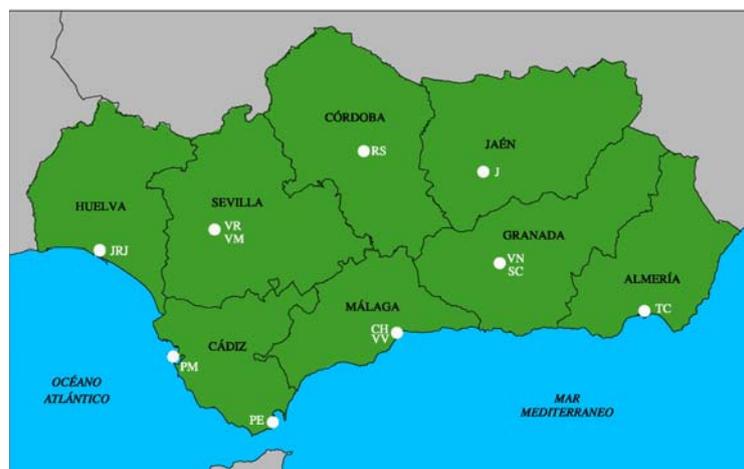


Figura 1. Distribución de hospitales públicos por provincias.

TC - Complejo Hospitalario Torrecárdenas. **VN** - Hospital Universitario Virgen de las Nieves. **SC** - Hospital Universitario San Cecilio. **J** - Complejo Hospitalario de Jaén. **RS** - Hospital Universitario Reina Sofía. **CH** - Hospital Regional Universitario Carlos Haya. **VV** - Hospital Universitario Virgen de la Victoria. **E** - Hospital Punta de Europa. **PM** - Hospital Universitario Puerta del Mar. **VM** - Hospital Universitario Virgen del Rocío. **VR** - Hospital Universitario Virgen de la Macarena. **JRJ** - Hospital Juan Ramón Jiménez.

En un intento por mejorar la calidad asistencial, se ha observado la importancia de incluir la perspectiva del paciente, dando lugar a la “*organización asistencial centrada en el paciente y sus expectativas*” (6,12,13). En un estudio llevado a cabo por Ponte et al (13), la fase de diagnóstico y prevención se identificó como el punto de mayor dificultad del proceso asistencial. Una vez obtenido el diagnóstico se observó una mejora de la calidad asistencial, los puntos más criticados fueron la fase de intervención y seguimiento. La prevención se identificó como otro pilar importante.

La asistencia al paciente oncológico es, por tanto, una necesidad de primer orden y para ello, se han creado una serie de **instrumentos clínicos**:

➤ *Procesos asistenciales integrados (PAI)*: conjunto de actividades de los proveedores de la atención sanitaria (estrategias preventivas, pruebas diagnósticas y actividades terapéuticas), que tienen como finalidad incrementar el nivel de salud y el grado de satisfacción de la población que recibe los servicios, entendidos éstos en un amplio sentido (aspectos organizativos, asistenciales, etc) (14).

➤ *Unidad funcional de oncología (UFO)*: equipo multidisciplinar que garantiza la atención del paciente según tipo de tumor. Para el funcionamiento de cada una de ellas hay un equipo bien definido y se han establecido vías clínicas y/o guías de actuación (15).

➤ *Comité de tumores*: reunión multidisciplinar donde se presentan los nuevos casos oncológicos, se realiza la revisión de pruebas diagnósticas, y se establece de forma consensuada la estrategia terapéutica a seguir.

➤ *Guías de práctica clínica (GPC)*: conjunto de recomendaciones para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica (16).

Existen una serie de **instrumentos de gestión** (unidades de gestión clínica) que interrelacionados con los anteriores mejoran la comunicación e integración de cada paciente en la toma de decisiones, la continuidad asistencial, la investigación, la docencia y la formación (6) (figura 2).



Todos estos instrumentos resaltan el carácter multidisciplinar del abordaje del cáncer, con la implicación de diferentes especialidades médicas (cirugía, oncología, radiodiagnóstico, anatomía patológica, nutrición, rehabilitación...) y diferentes procedimientos (prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento...).

1.2.2 TRATAMIENTOS

Cada vez son más las neoplasias donde se ha demostrado que el uso de un tratamiento combinado mejora la supervivencia de los pacientes oncológicos (cáncer de mama, pulmón, recto...). Además, en determinados tumores el tratamiento multidisciplinar ha llevado a procedimientos menos agresivos (cirugía conservadora seguida de radioterapia en lugar de mastectomía en el cáncer de mama, tratamiento órgano-conservador en el cáncer del área de cabeza y cuello...), con la consiguiente menor morbilidad para el paciente.

Los tres grandes pilares sobre los que se sustenta el tratamiento oncológico son:

- Cirugía
- Radioterapia (RT)
- Quimioterapia (QT)

Existen otras modalidades de tratamiento como la hormonoterapia de las que no entraremos en detalle.

Se estima que del total de pacientes con cáncer que logran la curación , el 49% lo hacen gracias a la cirugía , el 40% por la RT, sola o combinada y el 11% por la quimioterapia, sola o combinada ^(17,18,19,20).

1.2.2.1 Cirugía

Es el tratamiento más antiguo y el único con capacidad curativa, hasta hace unos años. Actualmente, existen alternativas no quirúrgicas con resultados equivalentes o que, gracias a su uso combinado, permiten una cirugía menos agresiva. Esto es fruto de un mejor conocimiento de la biología e historia natural del cáncer, así como, de avances tecnológicos tanto diagnósticos como terapéuticos ⁽²¹⁾.

La cirugía posee un papel preventivo (al extirpar un órgano no vital en situaciones de alto riesgo de desarrollo de cáncer), diagnóstico (mediante toma de biopsia, punción o escisión) y terapéutico (resección de la totalidad o parte del tumor). Así mismo, ha surgido el concepto de cirugía de rescate (en enfermedad metastásica dentro del concepto de la intención radical) ⁽²²⁾.

Los avances tecnológicos han permitido:

- Abordaje de zonas y tumores de difícil acceso o considerados irresecables en el pasado (como tumores de localización espinal o cerebrales).
- Cirugías más conservadoras, logrando vías de acceso menos invasivas (laparoscopias, cirugía robótica...) o mayor conservación de estructuras sanas (como la cirugía electiva del cuello en cáncer de cabeza y cuello).
- Reconstrucción estructural y funcional.
- Trasplante de órganos y tejidos.

Todo esto ha dado lugar a la llamada “**cirugía oncológica**”, subespecialización que centra la formación y actividad en el paciente oncológico.

1.2.2.2 Quimioterapia

Agentes antitumorales, clásicamente dirigidos a la eliminación de células de alta tasa proliferativa, mediante la interferencia con procesos metabólicos, relacionados con la división o supervivencia celular (ADN, ARN, proteínas...) ⁽²³⁾.

La QT puede administrarse en estadios iniciales y en enfermedad metastásica. Según el momento de administración, distinguimos (figura 3) ⁽²³⁾:

- *QT neoadyuvante*: como tratamiento inicial. El objetivo es la reducción del volumen tumoral para favorecer la eficacia del tratamiento posterior.
- *QT concomitante*: se administra junto con otra modalidad de tratamiento (RT). El objetivo es potenciar el efecto del tratamiento con el que se administra de forma conjunta, para una mayor eficacia del mismo (radioquimioterapia) o la erradicación de posibles metástasis a distancia (quimiorradioterapia).

- *QT intraoperatoria*: el tratamiento se realiza en el acto quirúrgico.
- *QT adyuvante*: como tratamiento posterior a la cirugía y/o radioterapia. Para consolidación de la respuesta y prevención de recaídas.

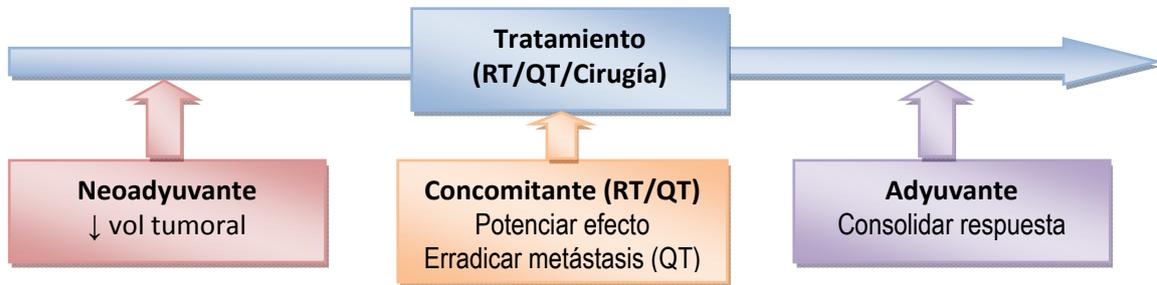


Figura 3. Modalidad de tratamiento según el momento de su administración

Según la intencionalidad del tratamiento podemos diferenciar entre:

- *QT paliativa*: en estadios avanzados de la enfermedad. El objetivo es aliviar los síntomas derivados del tumor y prolongar la supervivencia, retrasando o disminuyendo la progresión del tumor.
- *QT radical*: el tratamiento se aplica con la intención de lograr la curación del paciente.

También hablamos de:

- *QT exclusiva*: cuando el tratamiento del tumor se realiza únicamente con QT.
- *QT combinada*: el tratamiento se lleva a cabo mediante QT y cirugía y/o radioterapia.

Estos fármacos han contribuido a una mayor respuesta al tratamiento y un aumento de la supervivencia.

Conforme se avanza en el conocimiento de la biología molecular, se desarrollan nuevos fármacos, llamados “**tratamiento dirigidos**”. Dichas

sustancias interfieren con una molécula diana, concreta de un tipo de célula tumoral, minimizando la toxicidad al proteger a las células sanas ⁽²³⁾.

En el futuro de la quimioterapia, está el desarrollo de los tratamientos dirigidos y su combinación con los agentes quimioterápicos clásicos u otras técnicas de tratamiento como la radioterapia ⁽²³⁾.

1.2.2.3 Radioterapia

El tratamiento con radiaciones ionizantes se inició en 1896 por Emil Grubbe, en un caso de cáncer de mama. Su fundamento radica en provocar lesiones sobre las moléculas celulares implicadas en la muerte o división celular, bien sea por acción directa sobre material genético o por acción indirecta a través de la formación de radicales libres ⁽²⁴⁾.

El objetivo es administrar una dosis de radiación sobre un determinado volumen tumoral o zonas con riesgo de enfermedad subclínica, intentando proteger el tejido sano de alrededor. Con ello buscamos la destrucción de las células tumorales, provocando el menor número de efectos secundarios.

De forma similar a la QT, podemos distinguir entre:

- *RT exclusiva o combinada.*
- *RT neoadyuvante, concomitante, intraoperatoria o adyuvante.*
- *RT radical o paliativa.*

Según la forma de administración, hablamos de ⁽²⁴⁾:

➤ *RT externa (RTE):* las radiaciones son emitidas desde una fuente externa a una determinada distancia del paciente. La denominada por algunos autores como “RT convencional”, no es más que una RTE realizada de forma

tridimensional (RTE en 3-D). Dicha técnica de RT utiliza una tomografía computarizada (TC) para la obtención de imágenes del paciente, donde delimitaremos el volumen a tratar, los órganos de riesgo a evitar y calcularemos la dosis que debemos administrar al paciente. Recientemente, se ha desarrollado la RT 4D, una RT que tiene en cuenta los movimientos fisiológicos de los órganos como los pulmones durante la respiración.

➤ *RT de intensidad modulada (IMRT)*: forma avanzada de RTE en 3-D, donde se modula el haz de radiación con una intensidad de radiación no uniforme. Con ello se consigue conformar la distribución de la dosis, disminuyendo la toxicidad del tejido sano.

➤ *RT guiada por imagen (IGRT)*: consiste en obtener imágenes periódicas del paciente en la posición del tratamiento para identificar errores en el posicionamiento del paciente y movimiento interno de los órganos de riesgo. Con ello nos aseguramos de administrar la dosis dónde queremos, minimizando los efectos secundarios.

➤ *RT estereotáctica*: es un tipo de RTE de alta precisión, con un sistema de localización estereotáctica que permite identificar y controlar el volumen a radiar, permitiendo administrar altas dosis de radiación de forma muy conformada, excluyendo el tejido sano. Puede ser craneal (también llamado *tratamiento radioquirúrgico*) o extracraneal, de sesión única o fraccionada.

➤ *Braquiterapia (BT)*: colocación de una o varias fuentes radioactivas en el seno o en contacto con el tumor o área de alto riesgo de recaída. Logrando administrar una alta dosis de radiación en un período de tiempo sobre un volumen determinado, reduciendo considerablemente la radiación al tejido sano. Existen muchas formas de administración de braquiterapia (de contacto, intersticial, intracavitaria, alta o baja tasa, implantes permanentes o temporales, carga manual o diferida...).

Esta diversidad de tratamientos ha sido posible gracias al desarrollo tecnológico en los equipos de aceleradores lineales (aumentando la precisión a

un costo de tiempo razonable), en la delimitación de volúmenes tumorales y tejidos sanos (fusión de imágenes e integración de estudios funcionales), etc...

Además, según la fuente de radiación que utilicemos, podemos hablar de irradiación con *cobalto, fotones, electrones, iones...* Cada una con unas propiedades características.

Gracias al desarrollo del conocimiento radiobiológico (comportamiento de los diferentes tipos tumorales a la radiación) se han desarrollado distintos esquemas de fraccionamiento:

➤ *Fraccionamiento estándar*: la dosis de radiación se administra en pequeñas dosis que se distribuyen en cada sesión de tratamiento, habitualmente diarias, con el objetivo de permitir la recuperación del tejido sano irradiado. Cuando la dosis se fracciona en unidades de 2 a 1.8 Gy por sesión, hablamos de fraccionamiento estándar.

➤ *Hiperfraccionamiento*: la dosis por fracción es menor al fraccionamiento estándar, habitualmente se administran 2 sesiones al día con una separación mínima de 6 horas (que permite la regeneración del tejido sano). Estos esquemas administran dosis totales más elevadas que con los esquemas de fraccionamiento estándar, en el mismo intervalo de tiempo. Se asocia a una mayor respuesta de determinados tumores, pero también a un mayor índice de toxicidad. Útil en tumores con alta tasa de crecimiento, como los tumores de cabeza y cuello.

➤ *Hipofraccionamiento*: la dosis administrada en cada sesión es mayor que la del fraccionamiento estándar, las sesiones no tienen por qué ser diarias. Son esquemas habitualmente empleados para tratamientos paliativos, aunque están ganando terreno en el tratamiento de tumores de lento crecimiento.

➤ *Fraccionamiento acelerado*: permite la administración de una dosis equivalente a la del tratamiento estándar, pero disminuyendo el tiempo total del tratamiento. Tiene algunas ventajas sobre el control en determinados

tumores, pero también se asocia a una mayor toxicidad. También aplicable a tumores de rápido crecimiento.

Todos estos tipos de RT y formas de administración persiguen el mismo objetivo: conformar la dosis y controlar la posición del volumen blanco en el momento de la irradiación, ya que la mayoría de los tumores son dosis-dependientes (responden mejor a mayor dosis de irradiación administrada), siendo el tejido sano u órgano de riesgo el principal limitante de dosis.

La radioterapia ha conseguido mejorar parámetros de respuesta de gran valor para los pacientes oncológicos, como la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Incluso, en algunos casos, constituye una alternativa al tratamiento quirúrgico. En el caso de la RT con intención paliativa, ha conseguido mejorar el control de síntomas derivados de la diseminación del tumor como el dolor en metástasis óseas y síntomas neurológicos en las metástasis cerebrales, mejorando así la calidad de vida de los pacientes que disminuyen el consumo de fármacos como los analgésicos (20). Todo ello con la administración de esquemas de irradiación cada vez más eficaces y/o con mayor comodidad para el paciente.

1.2.2.4 Tratamiento combinado

Cirugía y radioterapia

La combinación de estas dos modalidades de tratamiento tiene escasamente 30 años. Esto ha permitido aumentar la supervivencia en tumores localmente avanzados con alto riesgo de recidiva locorregional. Así pues, en el cáncer de pulmón no células pequeñas, se ha demostrado un aumento de la supervivencia con el uso de RT posoperatoria en estadios ganglionares pN2 (47 meses con RT frente a 24 meses sin RT) y/o márgenes quirúrgicos afectados o próximos (< 1mm) (22,25).

Radioquimioterapia

Los mayores avances en el control local, supervivencia y tratamiento conservador, se han conseguido gracias a la capacidad radiosensibilizante de determinados fármacos citotóxicos (26).

El término radioquimioterapia posee unas características biológicas propias que suponen una ventaja sobre el uso individual de cada modalidad por separado. De tal modo, que no debe confundirse con el concepto de quimiorradioterapia. El primero busca el efecto radiosensibilizante del agente quimioterápico (figura 4) y el segundo, la erradicación de potenciales metástasis a distancia, dejando a la radioterapia el control local (26).

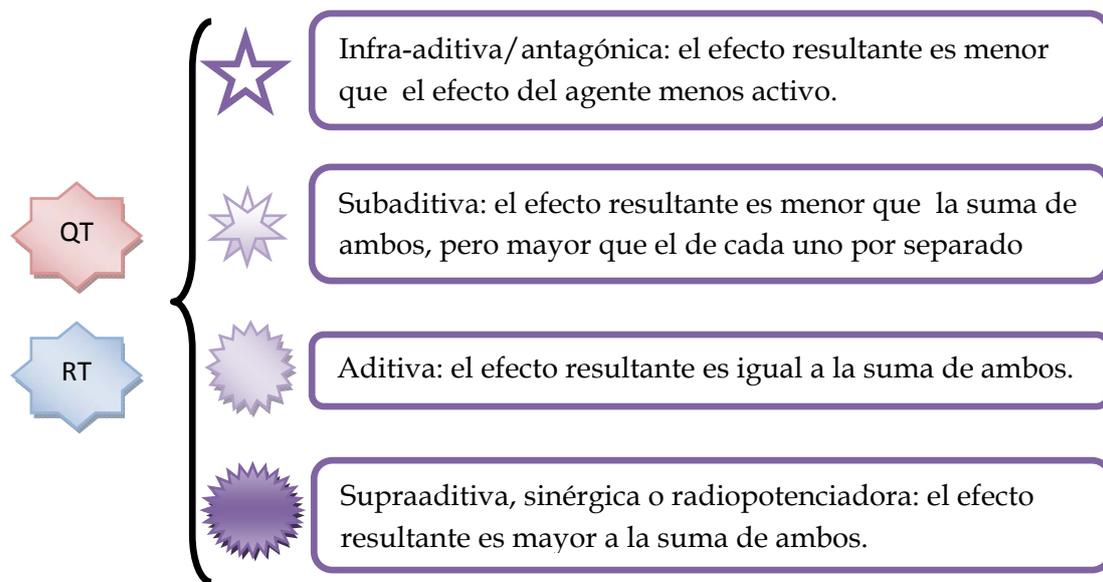


Figura 4. Efectos del tratamiento combinado de radioquimioterapia

De esta forma se ha conseguido mejorar la accesibilidad quirúrgica, la respuesta del tumor o la conservación del órgano y de su función (26). Un ejemplo de agentes quimioterápicos radiosensibilizantes son: cisplatino, carboplatino, etopósido e irinotecán, empleados en el tratamiento del cáncer de pulmón, gracias a su efecto sinérgico han logrado el aumento de la supervivencia de estos pacientes (26,27).

El aumento de la incidencia del cáncer, los avances en RT y el uso del tratamiento combinado han llevado al incremento de las indicaciones de la RT, así como de la complejidad.

1.3 NECESIDAD Y PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

En este apartado analizaremos con más detalle la necesidad de la RT de forma global y más concretamente para los cánceres de pulmón y en enfermedad metastásica.

1.3.1 ESTIMACIÓN DE LAS NECESIDADES EN RADIOTERAPIA

Tradicionalmente, la estimación de la necesidad de la RT se ha obtenido en base a la proporción total de pacientes diagnosticados de cáncer, que requerirían de RT en algún momento de su enfermedad. Clásicamente, se ha calculado dicho porcentaje en torno al mítico 50-60% (28). Se dice que el 50% de los pacientes recién diagnosticados y un 10% de pacientes en situación de recaída, serían susceptibles de tratamiento radioterápico (29,30), con una tasa de retratamiento del 23% (20-25%) (31). Algunos autores han aumentado el porcentaje de pacientes susceptibles al 76% (32,33,34), consecuencia del aumento del papel de la RT. Actualmente, se emplea un sistema de estimación más consistente y próximo a la realidad, empleando datos epidemiológicos e indicaciones de RT basadas en la evidencia, lo que nos lleva a la obtención de las *tasas apropiadas de irradiación según la medicina basada en la evidencia* (19), entendiendo por *tasa de uso de la RT* como la proporción de una población definida de pacientes con cáncer, que recibirán, al menos, un tratamiento de RT en su vida (35).

Para ello se necesitan 4 estimaciones básicas ⁽¹⁹⁾:

1. Proporción de pacientes con un tipo concreto de cáncer que requerirán o desarrollarán una indicación de RT en el curso de su enfermedad. Para ello se hace una revisión de la literatura, construyendo un árbol de toma de decisiones donde se identifican las indicaciones de la RT. Posteriormente, en base a datos epidemiológicos, se estima la incidencia de cada indicación.

2. Incidencia de ese tipo de cáncer en la zona geográfica estudiada.

3. Tasa de re-tratamiento.

4. Rendimiento de la máquina de tratamiento, en función del número de tratamientos por año para un acelerador lineal.

Este último parámetro se emplea cuando queremos estimar el número de unidades de tratamiento que se necesitarán.

Las limitaciones de esta forma de estimación son ⁽¹⁹⁾:

➤ La medicina basada en la evidencia no abarca todas las neoplasias, de tal manera, que las recomendaciones de RT para algunos tumores son controvertidas (principalmente para tumores infrecuentes).

➤ Predecir cambios en las indicaciones o esquemas de RT es difícil.

➤ Cambios epidemiológicos y en las características de la población que modifiquen la proporción de pacientes con indicación de RT.

Las grandes ventajas son ⁽¹⁹⁾:

➤ Establecer las necesidades de RT en base a la mejor evidencia clínica y datos epidemiológicos, de forma individualizada para cada neoplasia.

➤ Los futuros cambios en las indicaciones, mejoras técnicas de cribaje y diagnóstico, pueden ser fácilmente incorporados, recalculando las tasas en función de la evidencia más reciente.

Delaney et al ⁽³⁵⁾ estimaron el papel de la RTE en el tratamiento del cáncer, la tasa óptima de utilización fue obtenida a partir de revisiones de guías clínicas basadas en la evidencia. Se calculó una tasa global óptima de utilización de la RTE del 52,3% (51,7-53,1%, intervalo de confianza del 95%), según el análisis de Monte Carlo. Al comparar la tasa óptima global con la tasa real de utilización de la RTE en Estados Unidos, Reino Unido, Suiza y Australia, notaron un déficit en el uso de la RTE ⁽³⁵⁾. Algunos sostienen que la necesidad de la RT irá en aumento, consecuencia de un incremento en las indicaciones de esta modalidad terapéutica e incidencia del cáncer ⁽³⁶⁾.

1.3.1.1 Cáncer de pulmón

Delaney et al ⁽³⁷⁾ estimaron una tasa óptima de utilización del 76%. En el caso del cáncer de pulmón células pequeñas (CPCP) se recomendó una tasa de irradiación del 79% y un 75% para el cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP). Los grupos que debían recibir RT en mayor proporción, fueron el estadio III y IV del CPNCP. La mitad de los pacientes recibirían RT con intención radical, el 49% con intención paliativa y el 1% tratamiento adyuvante.

Tyldesley et al ⁽³⁸⁾ estimaron la tasa de RT para esta entidad en $61\% \pm 3,9\%$ a lo largo de la enfermedad, el $44,6\% \pm 3,6\%$ como tratamiento de inicio y el $16,5\% \pm 1,5\%$ a la recaída o progresión. Por subtipos, en el caso del CPCP el $53,6\% \pm 3,3\%$ requerirán de RT durante el curso de su enfermedad, el $45,4\% \pm 4,3\%$ como tratamiento de inicio y el $8,2\% \pm 1,5\%$ consecuencia de recaída o progresión. Los datos analizados para el CPNCP indicaron que el $64,3\% \pm 4,7\%$ de los pacientes recibirían RT, inicialmente en el $45,9\% \pm 4,3\%$ y por recaída o progresión en el $18,3\% \pm 1,8\%$. Estos porcentajes varían en relación al estadio de la enfermedad. Estos autores destacaron que, en el caso de CPNCP, la indicación de RT varía en función del estadio: $41 \pm 5,5\%$ en estadio I, $54,5\% \pm 6,5\%$ en el II, $83,5\% \pm 10,6\%$ en el III y el $65,7\% \pm 7,6\%$ para el estadio IV.

Un estudio Sueco (39), calculó una tasa empírica de utilización de la RT en el cáncer de pulmón del 71%. Este estudio incluyó los casos de re-tratamiento que se calcularon en un 25%.

Stevens et al (40), estimó la tasa óptima de irradiación en cáncer de pulmón, teniendo en cuenta la decisión del paciente y la posibilidad de no recibir tratamiento con RT a consecuencia de una rápida progresión de la enfermedad. La tasa apropiada de RT en este estudio fue del 51%. Algunos de los pacientes con criterio de RT no fueron referidos al oncólogo radioterápico, sin saber el motivo.

En contraste con todo lo descrito anteriormente. Barbera et al (41) estimaron las tasas apropiadas de RT en Ontario, a partir del denominado "*Benchmarking*", que no es más que tomar un centro de referencia de un área geográfica, donde el uso de la RT se basa en indicaciones según la evidencia, equipos multidisciplinares, personal especializado en la neoplasia estudiada y donde la población no tenga limitaciones de acceso al tratamiento. Se parte del hecho de que la tasa de irradiación de dicho centro, coincidirá con la tasa de irradiación recomendada. Compararon las tasas obtenidas de este modo con las previamente calculadas en base a datos epidemiológicos y de medicina basada en la evidencia (38). El resultado fue la obtención de tasas similares por el método basado en la evidencia y por el método del *Benchmarking*, 41,6% y 41,3% para todos los casos; 45,9% y 49,3% para CPNCP y 45,4% y 47% en el CPCP, respectivamente. No obstante, el uso del *Benchmarking*, debería ser testado en más áreas.

Las diferencias entre las distintas estimaciones, puede estar en relación con el tipo de modelo seleccionado (unos incluyeron RT paliativa, otros re-tratamiento...), el tipo de pacientes (algunos estudios tuvieron una mayor proporción de pacientes con buen estado general que otros...), el estadio de la enfermedad en el diagnóstico (mayor proporción de estadio III...), etc.

1.3.1.2 Radioterapia paliativa. Metástasis óseas y cerebrales

Diferentes autores han sugerido que el 46-53% de los tratamientos de radioterapia son administrados con intención paliativa (28). Se estima que un oncólogo radioterápico emplea el 50% de su tiempo real de trabajo en la paliación. Se calcula que el paciente paliativo constituye el 30-40% del total de pacientes que trata un oncólogo radioterápico (42). Aproximadamente el 3% de todos los tratamientos de RT son por patologías urgentes (compresión medular, síndrome de vena cava,...) (28).

La estimación del porcentaje de pacientes que requerirán de una RT paliativa como consecuencia de metástasis óseas y cerebrales, está débilmente documentada. Así pues, Lawton et al (43) estimó un 20% de todos los tratamientos paliativos en la población europea, Nieder et al (28) casi el 75% en Noruega y Maher et al (44) un 64% para metástasis óseas, en Estados Unidos.

1.3.2 PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más prevalentes, con cerca de 20.000 nuevos casos por año en nuestro país, siendo la principal causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres (tras el cáncer de mama y colorrectal), con 20.327 muertes en 2008 (2.722 en mujeres y 17.605 en hombres) (1). En Andalucía, en 2004, hubo un total de 2.922 muertes en varones y 310 en mujeres, lo que representó en 28,7% y 5,3% de muertes por cáncer, respectivamente. Durante el período de 1975 a 2004 la mortalidad se ha visto modificada. Así pues, la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 48,6/100.000 hombres en 1975 y 78/100.000 hombres en 2004 (incremento medio anual del 1,3% $p < 0,05$), no obstante, los datos apuntan a un descenso en la mortalidad (0,8% al año) desde 1994 en varones. En mujeres la tendencia es distinta, la tasa ajustada por edad fue de 6,4/100.000 mujeres en 1975 y 6,6/100.000 mujeres en 2004, en contraposición a los hombres, la tendencia se

mantiene ascendente con un incremento anual de 1,9% ($p < 0,05$)⁽⁴⁵⁾. Estos datos sustentan la relevancia que esta entidad tiene para la salud y, por tanto, la importancia de las diferentes opciones de tratamiento.

El CPNCP representa el 80% de los casos de cáncer de pulmón. Su manejo clínico depende de la carga tumoral presente al diagnóstico y medida según el sistema de clasificación TNM⁽⁴⁶⁾ (anexo I). De esta forma el tratamiento recomendado por estadios y según el grado de recomendación y niveles de evidencia^(47,48,49,50) (anexo II) sería:

➤ **Cirugía** en pacientes operables con estadios iniciales (I y II), (grado de recomendación 1A) (en ocasiones seguido de **quimioterapia adyuvante** en el estadio II, grado de recomendación 1A), también se recomienda la opción quirúrgica en algunos estadios IIIA (acompañado habitualmente de **quimioterapia neoadyuvante o de inducción**) (grado de recomendación 2C). En casos muy seleccionados puede tener indicación al **RT adyuvante**, principalmente cuando hay afectación mediastínica o la resección no ha sido oncológica (grado de recomendación 2C).

➤ Cuando la cirugía no es posible, la **RT** constituye una alternativa en estadios iniciales (grado de recomendación 1B).

➤ En estadios avanzados se recomienda la combinación de **RT y QT** (grado de recomendación 1A).

➤ En la mayoría de los pacientes con estadio IV, el tratamiento recomendado es la **QT y/o RT paliativa**, dependiendo de los síntomas que presente y estado general del paciente (grado de recomendación 1A). Son susceptibles de ser tratados con RT paliativa síntomas derivados del síndrome de vena cava, dolor, clínica neurológica por metástasis cerebrales, hemoptisis,...).

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 30-50% de los pacientes CPNCP se presentarán con un estadio III y el 20-30% con un estadio

IV ^(49,50). Esto significa que sólo el 15-25% serán candidatos a tratamiento quirúrgico ^(47,48).

El CPCP se estadía en: enfermedad limitada (EL), cuando afecta sólo a un hemitórax y a ganglios regionales, pudiendo ser incluido en un campo de RT y enfermedad extendida (EE), cuando no cumple con los criterios anteriores. El tratamiento de elección para el CPCP EL es la combinación de RT y QT (grado de recomendación 1A), generalmente seguido de RT holocraneal profiláctica, dada la alta incidencia de metástasis cerebrales (50-80% en 2-3 años ⁽⁵¹⁾) que presenta este subtipo histológico (grado de recomendación 1B). En el caso de EE lo recomendado es la QT y/o RT paliativa de forma similar a las recomendaciones para el estadio IV del CPNCP (grado de recomendación 1A) ^(49,50).

Por tanto, la RT es una opción de tratamiento de suma importancia en el cáncer de pulmón, con unas indicaciones claramente establecidas.

Barbera et al ⁽⁵²⁾ estimaron el beneficio derivado del uso de la RT en cáncer de pulmón, para lo que se basaron en ensayos clínicos y meta-análisis. Calcularon un beneficio global de 7 meses por paciente tratado: 4,1 para el CPCP y 7,6 para CPNCP, en el caso de RT con intención radical.

Así mismo, la RT también está indicada en el cáncer de pulmón como tratamiento paliativo. El 50% de los pacientes notan mejoría de los síntomas de hemoptisis, dolor torácico y anorexia y el 60-80% mejoran del síndrome de vena cava superior, con la administración de RTE. La RT endobronquial mejora los síntomas de disnea, hemoptisis y neumonía obstructiva en el 82, 89 y 92% respectivamente ^(53,54). Barbera et al ⁽⁵²⁾ mostró una duración media del control de los síntomas de 3.9 meses por caso tratado para CPCP y 2.9 meses por caso tratado en CPNCP.

1.3.3 PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN METÁSTASIS

Se calcula que cerca del 20% de los pacientes con tumores sólidos son diagnosticados con enfermedad diseminada y más del 30% desarrollarán metástasis en algún momento de su enfermedad tras el diagnóstico (55,56). Casi el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer recibirán RT paliativa en el transcurso de su enfermedad (57).

La RT es un tratamiento eficaz en la paliación de síntomas derivados de la diseminación de la enfermedad neoplásica (nivel de evidencia 1A). No sólo reduce el tamaño tumoral o alivia los síntomas, también, la RT a baja dosis, tiene efecto anti-inflamatorio, anti-secretor, anti-edema y analgésico (53).

Los síntomas susceptibles de tratamiento con RT paliativa son: dolor, disnea (obstrucción de la vía aérea, compresión de la vena cava), neurológicos (lesión cerebral, medular), disfagia (obstrucción vía digestiva). También son una indicación de la RT paliativa los episodios de hemorragia (hemoptisis, hematuria, rectorragia). Todos estos síntomas y signos pueden ser consecuencia de la progresión tumoral, tanto local como metastásica. Las metástasis se localizan con mayor frecuencia en hueso, cerebro e hígado, siendo los tumores primarios más frecuentes la mama, próstata, colon y recto y pulmón (48).

Existen diferentes formas (RTE, radiocirugía,...) y diferentes esquemas de tratamiento (sesión única, sesiones múltiples,...). Todas ellas han demostrado ser eficaces en la paliación. La decisión de administrar un esquema u otro dependerá del pronóstico del paciente y del estado general que presente.

Las metástasis óseas y cerebrales constituyen los dos grandes grupos de la patología metastásica.

Del total de pacientes con cáncer que desarrollan metástasis, se estima que alrededor del 50% tendrán afectación ósea ⁽⁵⁶⁾. La RT es eficaz en la prevención de las fracturas, incremento de la movilidad del paciente y alivio del dolor que es el síntoma más frecuente e invalidante de esta diseminación. Se han descrito esquemas de irradiación con dosis única y con dosis múltiples, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al control analgésico, aunque sí una tasa mayor de re-irradiación en aquellos pacientes que reciben dosis única de tratamiento, así como un menor control del riesgo de fractura y síndrome de compresión medular ⁽⁵⁸⁾. Hemos de señalar que la RT paliativa antiálgica no está desprovista de efectos adversos, el llamado efecto "*pain flare*" (aumento transitorio del dolor, durante o inmediatamente después de la RT [~10 días]) ocurre en el 40% de los pacientes ^(59,60), a pesar de lo cual, los pacientes experimentan un aumento de su calidad de vida ⁽⁶⁰⁾.

En cuanto a las metástasis cerebrales, su incidencia se estima en ~ 30% (20-50%) de los pacientes ^(61,62,63). En general, la supervivencia sin tratamiento es de ~1 mes, con tratamiento corticoideo de ~2-3 meses, con irradiación holocraneal (IH) de 3-6 meses y con cirugía o radiocirugía de ~8-16 meses, se estima que el 10% de los pacientes sobreviven más de un año ⁽⁶⁴⁾. La RT es el tratamiento de elección en caso de metástasis en áreas elocuentes, metástasis múltiples o co-morbilidades que contraindiquen la cirugía. Se estima que sólo el 30% de los pacientes con esta entidad son candidatos a cirugía ⁽⁶⁵⁾. Se trata de un grupo heterogéneo donde hay una clara distinción entre pacientes con metástasis única cerebral frente a metástasis múltiples, enfermedad extracerebral estable o con respuesta parcial/completa frente a progresión y buen estado general frente a mala situación clínica del paciente. Esto ha llevado a la clasificación pronóstica de la RPA ⁽⁶⁶⁾ (anexo III). Se plantea si pacientes con malestar general, metástasis múltiples, progresión de la enfermedad extracerebral y corta esperanza de vida, se benefician realmente del tratamiento con IH frente al mejor tratamiento de soporte ⁽⁶¹⁾. Actualmente hay en marcha un ensayo (QUATRZ trial) que intenta aclarar esta cuestión. Posibles efectos

secundarios del uso de la RT cerebral son: alopecia, radiodermatitis, náuseas, vómitos, astenia, hipoacusia, edema cerebral, leucoencefalopatía, radionecrosis, déficit neurológico y demencia (63).

Sin embargo, el beneficio es superior a los efectos secundarios, por lo tanto, la RT en las metástasis cerebrales es útil para el control de síntomas (42,53,54,61,62).

1.4 VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El concepto de variabilidad en la práctica médica (VPM) se utiliza para definir las variaciones sistemáticas en las tasas estandarizadas de incidencia acumulada de procedimientos clínicos en un servicio sanitario o población específica (67,68). Se observa en cualquier modelo del sistema sanitario.

Este parámetro **consta** de (67):

- *Numerador*: lo que se desea medir (número de personas que han recibido un determinado servicio sanitario)
- *Denominador*: población susceptible de sufrir el proceso que se desea medir, en una área geográfica definida.
- *Dimensión temporal*: período de tiempo estudiado.

De esta forma, se calcula la incidencia acumulada (normalmente denominado *tasa*) del proceso objeto de estudio. Como fuentes de información podemos emplear:

- Sistemas de registro (conocido como Conjunto Mínimo Básico de Datos o CMBD), encuestas a profesionales... Para obtener los datos de utilización de las actividades sanitarias (numerador).

➤ La epidemiología nos proporciona datos de incidencia, prevalencia..., (denominador).

➤ *Benchmarking* (actividad de centros de referencia, como patrón de buena práctica médica), evidencia científica... A partir de la cual podemos estimar la necesidad teórica del proceso (tasa de uso de una actividad basada en pruebas científicas, dando lugar a tasa de uso teórica u óptima).

A partir de este cálculo podemos realizar 3 vías de **análisis** ⁽⁶⁷⁾:

➤ *Describir y comparar*: valorar si la incidencia acumulada de un determinado servicio es mayor en unas áreas geográficas que en otras, empleando tasas estandarizadas. También podemos hacer comparaciones entre una tasa de uso calculada o real y la estimada, teórica u óptima.

➤ *Analizar la propia variabilidad*: para el análisis de pequeñas áreas o comparando las variaciones con un proceso conocido como de baja variabilidad y no relacionado con la oferta de servicios.

➤ *Análisis secundarios*: valorar si existe algún tipo de asociación entre las tasas y algunas variables como posibles causas de VPM.

Posibles **causas** de la VPM son ^(11,68,69,70):

➤ *Demanda*: dependiente del paciente por factores como: prevalencia del proceso en un área determinada, edad de la población, co-morbilidades, nivel socio-económico, la accesibilidad al profesional, nivel cultural, religión, grupo étnico, sexo. En oncología hablamos de la incidencia y accesibilidad al proceso diagnóstico, como los factores más influyentes de este parámetro ⁽⁷¹⁾.

➤ *Oferta*: dependiente de la dedicación de los profesionales con elementos influyentes como: la preferencia de los profesionales, las instalaciones (introducción de nuevas tecnologías o carencias), la organización del sistema (número de camas o especialistas), volumen de pacientes, ubicación del hospital (rural, urbana), la financiación del sistema. Dentro de los diferentes

factores que influyen en la práctica médica distinguimos: cursos de formación, asociaciones de profesionales, incentivos económicos, visitantes médicos... (68).

➤ *Evidencia científica*: sobre cada tratamiento o procedimiento. El grado de consenso sobre la estrategia terapéutica con mejor evidencia científica está claramente asociado con la variabilidad. Aunque la medicina basada en la evidencia y las guías de práctica médica tienen el valor de reducir la VPM, el triángulo experiencia-características del paciente-evidencia, puede fallar en el último punto, ya que para muchas decisiones no existe suficiente evidencia (71).

Teorías que explican la VPM son:

➤ *Hipótesis del estilo de práctica del paciente* (72): otorga mayor peso a las variables de la demanda. La decisión del paciente de solicitar tratamiento está influenciada por sus condiciones de morbilidad, socio-demográficas y culturales

➤ *Hipótesis de la incertidumbre* (73,74,75,76): considera que la variabilidad de la demanda no justifica la VPM. Incide en variables de la oferta, principalmente en los estilos de práctica médica.

➤ *Hipótesis de los médicos entusiastas* (77): las áreas de alta utilización del proceso estarían influenciadas por médicos entusiastas de dicho proceso, mientras, las áreas de baja utilización, indicarían pacientes no intervenidos.

Consecuencias de esta VPM son (11,68,70):

➤ *Infrauso*: el paciente no recibe el tratamiento o procedimientos recomendados por las guías de práctica médica.

➤ *Sobreuso*: el paciente recibe tratamientos innecesarios.

➤ El sistema sanitario ofrece *alternativas* muy diferentes para pacientes y poblaciones aparentemente similares.

- Los estudios de VPM pueden sugerir *estrategias* de mejora de calidad, influyendo en la asignación de recursos, entre otros factores ⁽¹⁹⁾.
- Produce un impacto tanto en la *calidad* como en los *costes* de la atención.

En el ámbito de la oncología, son pocos los estudios publicados sobre este parámetro. Podemos encontrar **dos tipos** de estudios:

1. Comparación grosera de una determinada opción de tratamiento entre diferentes áreas geográficas y en el caso particular de la RT una comparación entre distintas formas de delimitación de una misma patología, incluso para un mismo paciente. Basados en la *revisión de historias clínicas o registro de pacientes*. Son estudios con carácter descriptivo ⁽⁷⁸⁾.

2. Similar a los primeros, pero la obtención de los datos se realiza a partir de *encuestas* de intención de tratar por diferentes profesionales, basadas en escenarios clínicos hipotéticos, tiene el inconveniente del sesgo de la subjetividad del encuestado ⁽⁷⁹⁾.

Dichos estudios son especialmente escasos en relación al tratamiento con RT. Si ponemos las palabras clave "*variations in medical practice and radiation therapy*" en la base de datos de *Pubmed*, obtenemos un total de 73 artículos. Podemos encontrar publicaciones a **dos niveles**:

1. Diferencias en la *indicación* entre áreas geográficas, para un mismo tipo de paciente, comparando una tasa teórica/óptima del uso de la RT frente a la tasa real de uso ^(41,80).

2. Diferencias entre centros en relación a las *características* del tratamiento (diferentes esquemas de irradiación, delimitación de volúmenes...), a la secuencia de administración (concomitante, secuencial...)... ^(79,81).

1.4.1 COSTO-EFECTIVIDAD, COSTO-UTILIDAD, COSTO-BENEFICIO

Existen diferentes **tipos de estudios económicos**:

➤ *Costo-efectividad*: evalúan los costos y las consecuencias de los procedimientos (tratamiento, diagnóstico...), por ejemplo, la comparación de dos terapias alternativas en términos de sus costos por año de vida ganado por paciente.

➤ *Costo-utilidad*: similar al anterior, pero presta especial atención a la calidad del estado de salud causado por los tratamientos o procesos diagnósticos, medida en términos de calidad ajustada por los años de vida ganados.

➤ *Costo-beneficio*: evalúa las consecuencias o resultados de las intervenciones en términos monetarios.

Este enfoque económico forma parte de la VPM. Tanto el infrauso como el sobreuso pueden conllevar una pérdida económica. El primero porque disminuiría el número de pacientes que se benefician del proceso, en cuanto a calidad de vida, APVP... El segundo implicaría un gasto innecesario al administrar un tratamiento o realizar procesos diagnósticos no indicados.

No son muy numerosos los estudios económicos realizados en torno al tratamiento con RT. Sin embargo, prácticamente todos coinciden en que se trata de un tratamiento costo-efectivo, ya sea administrado con intención radical o con intención paliativa (^{19,52, 82,83,84,85,86}).

El proceso de RT implica diferentes procesos (preparación del tratamiento, simulación, planificación, procesos de calidad, administración del tratamiento, cuidados de soporte...) y gastos (costo por personal, equipos, material, infraestructuras,...). Lievens et al (⁸⁷), calcularon el coste de la RT basado en la actividad, el resultado fue que el 52,06% del coste fue para

personal, el 28,48% para equipamiento, 12,51% para gastos hospitalarios indirectos, 4,71% para espacios y 2,24% para material. Por tanto, el coste total está determinado principalmente por la duración total del tratamiento y por el tiempo de cada sesión de tratamiento (19).

El Consejo Sueco para la Evaluación de Tecnologías en Salud (SBU en inglés) estimó que la RT supone sólo el 5,6% del coste total estimado que supone la enfermedad oncológica en Suiza (88). El cálculo realizado en los años 90 sobre los costes derivados del cáncer en la Unión Europea mostró una media de 3.000€ por tratamiento de RT, mientras que el coste por cirugía y quimioterapia fue de 7.000€ y 17.000€ respectivamente (38). Si tenemos en cuenta que la RT contribuye a la curación en un 40%, la RT no sólo es un tratamiento relativamente barato en oncología, sino que también es costo-efectivo (19).

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los grandes avances en RT ha sido el gran desarrollo tecnológico que se ha producido en las últimas décadas. Parte de los artículos recientemente publicados sobre los costes de la RT, analizan los gastos que suponen dichos avances tecnológicos (IMRT, IGRT, RT estereotáctica...), comparándolos con los de la llamada "RT convencional". En este contexto, Van de Werf et al (89) calcularon el coste derivado del tratamiento con RT en el año 2009 (con la incorporación de nuevas tecnologías como IMRT, IGRT, y lo compararon con los datos previamente publicados por Lievens et al (87), utilizando el mismo método de cálculo. El resultado fue un incremento del coste entre el 38-88%, acompañado de un incremento del número de pacientes (33%). La contribución de cada elemento (gasto de personal, equipo, material...) fue similar con respecto al estudio previo. El incremento global del coste fue consecuencia de un aumento del gasto en el control de calidad y fase de preparación del tratamiento. Así pues, el incremento del coste parece evidente. Queda por establecer si dicho incremento se correlaciona con un aumento de la efectividad. En teoría, el desarrollo

tecnológico presenta ventajas clínicas derivadas de un escalonamiento de dosis (poder administrar dosis de radiación más elevadas sobre el tumor) y mejor protección del tejido sano, lo que podría traducirse en un mejor control tumoral, nuevas indicaciones de RT (en zonas de difícil acceso con RT convencional), y/o menor toxicidad del tratamiento. De esta forma, podemos encontrar en la literatura artículos que comparan el parámetro de costo-efectividad, de una determinada técnica nueva de RT con la convencional u otras técnicas alternativas (como la ablación por radiofrecuencia, la cirugía...), casi todos ellos muestran datos a favor del desarrollo tecnológico en RT ^(83,84,85,90,91).

Si nos centramos en las patologías objeto de este estudio (cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales), los estudios publicados al respecto muestran que el tratamiento radioterápico, en general, es costo-efectivo.

En relación al cáncer de pulmón, Barbera et al ⁽⁵²⁾ estimaron el parámetro de costo-efectividad de la RT con intención radical o paliativa, tanto para el CPCP como para el CPNCP. Calculó 19.826\$ por año de vida ganado y 9.506\$ por año con control de síntomas ganado, para el CPCP tratado con intención radical y paliativa, respectivamente. Mientras para el CPNCP el resultado fue de 9.881\$ por año de vida ganado y 13.938\$ por año con control de síntomas ganado para RT radical y paliativa, respectivamente. De forma global, fueron 9.881\$ por año de vida ganado (intención radical) y 13.938\$ por año con control de síntomas ganado (intención paliativa) para el cáncer de pulmón tratado con RT. Si tomamos como umbral 50.000\$ para definir tratamientos caros (por encima de 100.000\$) o baratos (por debajo de 20.000\$), podemos concluir que la RT es una terapia costo-efectiva en el tratamiento del cáncer de pulmón. Kang et al ⁽⁹²⁾ realizaron un análisis de los costes ocasionados por el cáncer de pulmón. Analizando la contribución de cada proceso (diagnóstico, tratamiento, hospitalización y seguimiento) observaron que el tratamiento fue responsable del 41,2% del gasto (2,8% cirugía, 15,8% RT, 22,6% QT), siendo la hospitalización el que más gasto ocasionó (43,7%), lo cual es consistente con lo

publicado por otros autores (^{93,94}). Coy et al investigaron los parámetros de costo-efectividad y costo-utilidad de la RT paliativa con alta dosis de tratamiento, frente a los mejores cuidados de soporte, en el CPNCP localmente avanzado. Obtuvieron una cifra de costo-efectividad de 9.245\$ por año de vida y 12.836\$ por calidad ajustada por año de vida ganado como costo-utilidad. Así mismo, hicieron una revisión de diferentes estudios, concluyendo que la RT paliativa en CPNCP localmente avanzado era tan costo-efectiva como la cirugía para el CPNCP en estadios iniciales con mejor relación costo-efectividad que algunos esquemas de QT.

En lo relativo a las metástasis, diferentes estudios han demostrado que la RT es extremadamente costo-efectiva en el tratamiento de la metástasis óseas (⁹⁵), demostrando mejor relación costo-efectividad que otros tratamientos como la QT e incluso el tratamiento analgésico con opioides (^{95,96,97}). Se estima que el coste del tratamiento analgésico es de 1.000\$ por paciente y por mes, administrado vía oral y de 4.000\$ por paciente y por mes cuando se administra vía parenteral, mientras que el coste aproximado de la RT es de 1.800\$ por paciente. Si tenemos en cuenta que la RT puede reducir el consumo de opioides en un 25-50% durante ~ 9 meses, el ahorro durante dicho período de tiempo es de unos 750\$ a 7.500\$ por paciente (⁹⁶). Distintos autores han comparado el tratamiento quirúrgico con el tratamiento radioquirúrgico para pacientes con 1-3 metástasis cerebrales, mostrando que la radiocirugía posee una mejor relación costo-efectividad (^{98,99}).

1.5 VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA RADIOTERÁPICA EN LOS CENTROS HOSPITALARIOS DE ANDALUCÍA. ESTUDIO VARA-I

En el año 2004 se llevó a cabo un estudio, subvencionado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, sobre la variabilidad en el uso de la RTE en los hospitales de Andalucía con dotación para dicho tratamiento (10 centros públicos y 1 concertado). El trabajo se llevó a cabo a nivel poblacional y

de forma explícita en las localizaciones primarias de mama, pulmón, cabeza y cuello, cérvix y endometrio, tratados en el primer semestre de 2004.

La proporción global de casos irradiados fue del 28% (casos irradiados del total de casos diagnosticados de cáncer), con una tasa de irradiación de 53,4 por 100.000 habitantes (rango 36-86). En el análisis de las 5 patologías estudiadas se encontró que sólo el 26,6% de los casos esperados recibieron RT, encontrando las cifras más altas en el cáncer de mama (37,8%) y las más bajas en el cáncer de pulmón (14,8%). Así mismo, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los centros ($p = 0.00001$). La variabilidad entre centros fue explicada en parte por la diferencia entre unidades de tratamiento y de profesionales, siendo la tasa de máquinas la única variable que mostró un efecto independiente y que llegó a explicar el 80% de la varianza (78,100).

Fueron los hallazgos de este estudio los que motivaron la puesta en marcha de este trabajo. Se ha producido un incremento en el número de tratamientos aplicados en los últimos tres años, de forma paralela al aumento en los recursos disponibles, consecuencia del impulso del primer Plan Integral de Oncología en Andalucía 2002-2006. Como ejemplo, referido a las cinco localizaciones antes mencionadas, en el año 2006 se trató el 85% de los casos óptimos estimados, frente al 61% registrado en 2004. Sin embargo, aparte del incremento global en las tasas de irradiación, aún se hace patente una grave infrautilización en algunos tipos de cáncer, especialmente el de pulmón, con tasas que no alcanzan la mitad (48%) de lo estimado teóricamente según criterios basados en pruebas científicas. Además, siguen apreciándose importantes diferencias en el uso de la RT entre los Centros.

El presente estudio se propone como una continuación del estudio VARA-2004.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO
ΟΒΙΕΤΙΒΟΙ Ε ΗΠΟΤΕΣΙΣ ΔΕ ΤΡΑΒΑΙΟ

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 HIPÓTESIS

Tras un plan de equipamiento de la RT llevado a cabo en el período 2004 a 2006, alcanzando un coeficiente de 4,2 unidades de tratamiento por millón de habitantes (3 unidades por millón de habitantes en 2004), el uso de la RT en cáncer de pulmón ha aumentado con una mayor adecuación a buenas prácticas.

No hay diferencias entre Centros Públicos de Andalucía respecto a la RT paliativa en metástasis óseas y cerebrales y RT en cáncer de pulmón.

2.2 OBJETIVOS

1. Analizar las características de los pacientes mediante la realización de un estudio descriptivo en cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales
2. Calcular las tasas de RTE en cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales.
3. Analizar la variabilidad del uso de la RTE en cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales.
4. Estimar la magnitud e importancia de la variabilidad encontrada, mediante el análisis de puntos críticos de buenas prácticas, en el uso de la RT en cáncer de pulmón (como tratamiento inicial) y metástasis óseas y cerebrales.
5. Estimar la tasa óptima de irradiación. Tanto en cáncer de pulmón, como en metástasis óseas y cerebrales.
6. Comparar las tasas reales de irradiación obtenidas con las tasas óptimas estimadas para cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales.
7. Referido a la RT en cáncer de pulmón, comparar las características de los pacientes y tasas de irradiación con las obtenidas en el estudio VARA 2004.
8. Estimar el beneficio derivado del uso de la RTE en cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales.

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal retrospectivo de base hospitalaria con aspectos descriptivos y analíticos.

3.2 ÁMBITO DE ESTUDIO

El trabajo abarca los 12 hospitales de la Red Sanitaria Pública de Andalucía con infraestructura para tratamientos de RT.

3.3 PERÍODO

Tratamientos realizados durante el año 2007.

3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

1. Total de casos diagnosticados de cáncer de pulmón que recibieron RTE como tratamiento inicial, en el ámbito y período de tiempo previamente establecidos. Se incluyeron:

- Tratamientos administrados con intención radical.
- Tratamientos administrados con intención paliativa.
- Tratamientos de RTE exclusiva, concomitante y adyuvante.

2. Todos los casos tratados con RTE por metástasis óseas o cerebrales, en el período de estudio y ámbito definidos.

3.5 VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables que se consideraron para el estudio están recogidas en las tablas 2a, 2b y 2c.

Tabla 2a Variables de estudio comunes

HOSPITAL	CLÍNICA	TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> ○ Provincia ○ Centro ○ Unidad de megavoltaje ○ Oncólogos radioterápicos 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Edad (años) ○ Género (varón/mujer) ○ ECOG/Karnofsky (anexo IV) ○ Pérdida de peso 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis total (Gy) ○ Fraccionamiento ○ Demora (expresada en días) ○ Planificación (2D/3D) ○ Energía (Co60, ALE) ○ Toxicidad aguda, grado 2-3 (Sí/No)

Tabla 2b Variables de estudio en metástasis

CLÍNICA	TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo (ósea o cerebral) ○ Tumor primario (mama, pulmón, próstata ...) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Radiocirugía en metástasis cerebrales (Sí/No) ○ Cirugía en metástasis cerebrales (Sí/No)

Tabla 2c Variables de estudio en cáncer de pulmón

CLÍNICA	TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo histológico (epidermoide, adenocarcinoma, células pequeñas ...) ○ Estadio (IA, IB, IIA, IIB ...) ○ Pérdida ponderal (No/5-10%/>10%) ○ Co-morbilidad 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Intención del tratamiento (radical/paliativo) ○ Irradiación ganglionar electiva (Sí/No) ○ QT asociada (No/Secuencial/Concomitante) ○ Tipo de QT asociada

De estas variables, se consideraron como puntos críticos para la realización de la estimación de la magnitud e importancia de la variabilidad, los siguientes:

- Metástasis óseas y cerebrales:
 - Demora de inicio de tratamiento < 7 días.
 - Esquema de irradiación de 8 Gy en sesión única en metástasis óseas.

- Cáncer de pulmón:
 - Demora de inicio de tratamiento < 30 días.
 - Dosis \geq 60 Gy en la RTE con intención radical para CPNCP.
 - Dosis \geq 45 Gy en la RTE con intención radical para CPCP.
 - QT asociada a la RTE con intención radical en estadios III del CPNCP.

3.6 RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Investigadores capacitados, bajo la supervisión del personal de cada centro, fueron los encargados de recoger los datos.

Los **datos referentes a los pacientes** se obtuvieron a partir de las historias clínicas y fichas de tratamiento de los servicios de RT. Los listados de pacientes se adquirieron a partir de los Registro de Cáncer Hospitalarios, sistemas de información de altas hospitalarias (CMBD) y sistemas informáticos de gestión clínica asociados al equipamiento de RT (redes Varis[®], Lantis[®], Impac[®], ...). Dicha información fue completada por las bases de datos propias de cada Servicio.

La **información relativa al centro** se recogió de los Servicios Centrales (cartera de servicios) y responsables de las Unidades Clínicas implicadas.

Los **datos demográficos** se tomaron del Instituto Nacional de Estadística (101).

Del Registro de Cáncer de Granada (102) y del Instituto Carlos III de Madrid (103) se obtuvieron los **datos poblacionales sobre incidencia de cáncer**. La distribución por tipos histológicos y estadios, en el caso del cáncer de pulmón, fue extrapolada del Registro del Cáncer de Granada (102).

A partir de estos datos se obtuvieron las **tasas de irradiación** para el cáncer de pulmón y para las metástasis óseas y cerebrales por centro y estadio (ver apartado 1.4).

Para la estimación de las **tasas apropiadas de irradiación** nos basamos en los datos previos y estudios publicados al respecto (ver apartado 1.3.1).

3.7 ESTIMACIÓN DE LAS TASAS APROPIADAS DE IRRADIACIÓN

En base a los datos epidemiológicos y revisión de la literatura, se estimaron las tasas de irradiación teóricas/óptimas en cada subgrupo (cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales).

A continuación se describe el procedimiento y fuentes de información utilizadas para cada patología.

3.7.1 CÁNCER DE PULMÓN

Estimamos la tasa de irradiación teórica para los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón que deberían recibir RT de inicio (excluimos los casos de re-tratamiento).

En base los estudios publicados en la literatura, se obtendrá la **proporción de pacientes** con cáncer de pulmón que requerirán o desarrollarán una indicación de RT como tratamiento inicial.

Para los datos de **incidencia** se tomará como referencia el Registro de Cáncer de Granada ⁽¹⁰²⁾ y el INE ⁽¹⁰¹⁾.

En relación a la información obtenida, se estimará la distribución por histologías y estadios, así como el número esperado de pacientes que deberían recibir RT como tratamiento inicial.

3.7.2 METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES

Se realizará una búsqueda bibliográfica, a fin de obtener la **proporción de casos** que recibirán RT por metástasis óseas y cerebrales, en base a la literatura.

En este caso, para obtener la **incidencia** se tomaron como referencia los datos del Instituto Carlos III de Madrid ⁽¹⁰³⁾ y del estudio VARA-2004 ^(78,100).

3.8 ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO

Se realizó una revisión actualizada de la literatura para evaluar el beneficio del uso de la RT para cada entidad y en cada situación clínica.

3.8.1 CÁNCER DE PULMÓN

Basado en los estudios de Tyldesley et al ⁽³⁸⁾, Barbera and Mckillop et al ⁽⁵²⁾ y Delaney et al ⁽³⁵⁾, completamos la información con las guías de práctica clínica más recientes en cáncer de pulmón y una revisión de la literatura de los últimos 10 años. Utilizamos el siguiente algoritmo de búsqueda en la base de

MATERIAL Y MÉTODO

datos de MEDLINE: (“Health Planning”[MeSH]) AND (“radiotherapy”[subheading] OR radiotherapy”[All Fields] OR “radiotherapy”[MeSH Terms]) AND (“lung”[MeSH terms] OR “lung”[All Fields]). Centramos la búsqueda en la influencia de la RT como tratamiento inicial (tras el diagnóstico) en la supervivencia.

3.8.2 METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES

De forma similar al cáncer de pulmón, se realizó una búsqueda en la base de datos de MEDLINE: ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastases"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]) AND effects [All Fields]. En esta ocasión la búsqueda se centró en el beneficio, traducido como porcentaje de pacientes que logran alivio de los síntomas derivados de las metástasis óseas y cerebrales, gracias al uso de la RT.

3.9 ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.9.1 ASPECTOS METODOLÓGICOS ESPECÍFICOS

1. Estudio descriptivo de las variables analizadas, tanto las relativas a los pacientes (demográficas, clínicas, indicación y calidad del tratamiento, resultados adversos), como a los centros (demográficas, recursos, organización funcional). El estudio se realizará de forma separada para los dos grupos: RT en cáncer de pulmón y RT en metástasis óseas y cerebrales. Se completará con un estudio comparativo entre centros (estudio de variabilidad). De nuevo, el análisis se realizará de cada subgrupo por separado.

2. Además, en el grupo de RT de cáncer de pulmón se realizará:
 - Análisis comparativo entre las tasas “apropiadas” (teóricas/estimadas) y las reales.
 - Estudio de evolución temporal de las tasas de irradiación entre los años 2004 (VARA-I) y 2007.
 - Estimación del beneficio no aportado por el infrauso de RT, en caso de constatar dicho infrauso.
3. Análisis de la importancia de la VPM encontrada mediante la comparación de las prácticas en los puntos críticos definidos.

3.9.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados descriptivos se expresarán con estadísticos de tendencia central y dispersión (media, mediana, intervalo de confianza del 95%)

La prueba de Chi-cuadrado (χ^2) se usará en el contraste de independencia de variables aleatorias cualitativas, si bien, en el caso de que sean binarias se usará el test exacto de Fisher. Las variables continuas se compararán mediante la prueba de la T de student o el método ANOVA y, como alternativas no paramétricas, se utilizará el test de la U de Mann_Whitney y la prueba de contraste de Kruskal-Wallis.

Para la comparación de valores de la misma variable, tomados en diferentes periodos de tiempo, se empleará el test de la t de student para muestras apareadas. Para el estudio de las relaciones entre variables cuantitativas se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson (o sus alternativas no paramétricas: Tau-b de Kendall y Spearman) y el análisis de regresión lineal. Se considerará el nivel de significación estadística, con p-valores inferiores al 5%, calculado a dos lados.

Los estadísticos de cada análisis se basan en los casos sin datos perdidos para cualquier variable en el análisis.

Se utilizará el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, Chicago IL), versión 12.0, para el análisis estadístico.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 CÁNCER DE PULMÓN

4.1.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se calculará la tasa de RTE, analizando la variabilidad de su uso y principalmente las variables consideradas puntos críticos de buenas prácticas.

4.1.1.1 Datos clínicos

Durante el período de estudio en la población andaluza, se recogieron datos de los 610 pacientes que recibieron RT como tratamiento inicial.

La mayoría de los pacientes fueron varones (91%) con una mediana de edad de 65 años (66 ± 10 años). Los valores sobre el estado general (ECOG) y pérdida de peso, presentaron un porcentaje importante de falta de información, no recogida o no referida en las historias clínicas consultadas (del 47 y del 45%, respectivamente). No obstante, la mayoría de los casos presentaron un estado general conservado (ECOG 0-1 en el 85% de los pacientes) y la pérdida de peso inferior o igual al 10% (60% de los casos) (tabla 3).

Tabla 3 Características clínicas. Pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón

CÁNCER DE PULMÓN (CPNCP & CPCP)			
Edad	66 años (rango: 32-88)	ECOG	
Género		0	23,2%
Varón	91,3%	1	21,5%
Mujer	7,9%	2	6,6%
Perdidos	0,8%	3	1,1%
Pérdida peso ≤ 10%		4	0,4%
No	33%	Perdidos	47,2%
Sí	22,5%	Co-morbilidad	
Perdidos	44,5%	Sí	46,8%
		No	27,9%
		Perdidos	25,3%

En relación a la histología (tabla 4):

- 494 pacientes (81%) fueron diagnosticados de CPNCP:
 - Carcinoma de células escamosas 37%.
 - Adenocarcinoma 17%.
 - Carcinoma indiferenciado de células grandes 15%.
 - Otras histologías y 12%.
- 116 pacientes (19%) fueron CPCP:
 - EL 71%.
 - EE 29%.

Entre los varones el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas (40%), seguido del CPCP (19%). Mientras, en las mujeres fue más frecuente el CPCP (29%), seguido del adenocarcinoma y del indiferenciado de células grandes (27% en ambos).

Tabla 4 Distribución por histología y estadio

Estadio CPNCP	Total (%)	Estadio CPCP	Total (%)
I	21 (4,2)		
II	41 (8,3)	EL	82 (71)
III	304 (61,5)		
IV	128 (26)	EE	34 (29)
T= 610	494 (100)		116 (100)

4.1.1.2 Datos referentes a las provincias

La proporción de pacientes tratados por provincia no fue homogénea, de tal forma que, en la provincia 1 la tasa de irradiación fue del 9%, mientras que en las provincias 4 y 5 fue del 26%. Así mismo la distribución de los recursos (número de máquinas y facultativos) fue también diferente entre las provincias (tabla 5).

Tabla 5 Distribución por provincias.

Provincias	Pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón (102 o 101)	Pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tratados con RT (%)	Nº de máquinas por millón habitantes	Nº de ORT por millón de habitantes
1	244	21 (9)	3	5
2	458	54 (12)	3	7
3	305	70 (23)	4	10
4	336	87 (26)	5	11
5	183	48 (26)	4	10
6	244	48 (20)	3	6
7	580	132 (23)	3	8
8	701	150 (21)	3	9
Total	3051	610 (20%)	28	66

4.1.1.3 Datos referentes al tratamiento

De los 610 pacientes analizados, el 58% se trató con intención radical (8% con RT adyuvante poscirugía), mientras que el 42% fue tratado con intención paliativa (tabla 6).

Tabla 6 Distribución por estadio e intencionalidad del tratamiento

CPNCP N= 494 (81%)			CPCP N= 116 (19%)		
Estadio	N (%) radical	N (%) paliativa	Estadio	N (%) Radical	N (%) paliativa
I	17 (6,2)	4 (2)			
II	33 (12,1)	8 (3,7)	EL	82 (71)	-
III	179(65,3)	125 (57)			
IV	45 (16,4)	83 (37,3)	EE	-	34 (29)
T= 610	274 (55,4)	220 (44,6)		82 (71)	34 (29)

La mediana de la distancia al centro fue de 12,5 km (rango 0-219) y la mediana del tiempo transcurrido entre la indicación de la RT y su administración fue de 41 días.

La mayoría de los tratamientos se planificaron basados en imágenes de TC (95.1%) y se aplicaron mediante un acelerador linear de electrones (ALE) en el 70,7% (47,7% de alta energía y el 23% de baja energía).

Más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con QT: secuencial (adyuvante o neoadyuvante) 30,3%, concomitante 34,3%, ambas 4,4%. Como se muestra en la tabla 7, el agente quimioterápico más utilizado fue el platino (cisplatino o carboplatino), combinado con taxol (24,5%), vinorelbina (13,2%) o etopósido (28,3%). El etopósido fue administrado en los pacientes diagnosticados de CPCP.

Tabla 7 QT asociada y esquema de tratamiento

QT asociada		Esquema	
	Pacientes (%)		Pacientes (%)
No	189 (31)	CDDP+Taxol	17 (2,8)
Secuencial	185 (30,3)	Carbo+Taxol	132 (21,7)
Concomitante	209 (34,3)	CDDP+GMZ	87 (14,2)
Ambos	27 (4,4)	CDDP+VNB	81 (13,2)
Total	610 (100)	CDDP+VP-16	89 (14,6)
		Carbo+VP-16	83 (13,7)
		Otro	121 (19,8)
		Total	610 (100)

CDDP = cisplatino; Carbo = carboplatino; VNB = vinorelbina; GMZ = gemcitabina; VP-16 = etopósido

RT aplicada con intención radical en CPNCP

La RT radical fue administrada en 274 pacientes con CPNCP, cuyas características (género y edad) se mantienen similares a las de la serie completa.

La mayoría de los pacientes se diagnosticaron de carcinoma de células escamosas en estadios avanzados de la enfermedad. El 58% presentaron un ECOG de 0-1, y el 42% no experimentó pérdida de peso > 10%.

Una dosis total ≥ 60 Gy a fraccionamiento estándar (1.8-2Gy por fracción) fue administrada al 74% (72,5% en el artículo) de los pacientes. El campo de irradiación incluyó el mediastino en el 81% de los casos. El intervalo de tiempo transcurrido entre la indicación del tratamiento y su inicio fue < 30 días en el 49,7% de los pacientes, a destacar que esta variable presentó un porcentaje importante de falta de información (85%).

El tratamiento combinado de QT y RT fue el más utilizado (secuencial en 32,6%, concomitante en el 41,7%, ambos en el 5,1% de los casos). El quimioterápico más empleado fue el platino (cisplatino o carboplatino) con taxol, vinorelbina o gemcitabina.

RT aplicada con intención radical en CPCP

82 pacientes con CPCP recibieron RT con intención radical, de nuevo la proporción de sexos y edad permanece estable.

La mayoría presentaron una EL al diagnósticos, con estado general conservado (ECOG 0-1) en el 87% y pérdida de peso $> 10\%$ del 57%.

El 97% de los pacientes recibieron dosis ≥ 45 Gy a fraccionamiento estándar (1,8 a 2 Gy por fracción). La administración de RTE se retrasó en más de 30 días en el 67% de los pacientes. Al igual que en el CPNCP, hubo una importante pérdida de información de la variable "demora de RT" (92%).

En relación al tratamiento quimioterápico, todos los pacientes recibieron QT (secuencial en el 26% y concomitante en el 63%). Salvo en 4 pacientes, el esquema de tratamiento administrado fue platino (cisplatino o carboplatino) más etopósido.

La tabla 8 resume las características de la serie tratada con RT radical, tanto por CPNCP como por CPCP.

Tabla 8 Características de los pacientes tratados con RT radical por CPNCP o CPCP

RT radical en CPNCP									
Histología		Estadio		Dosis de RT		Retraso (días)		QT asociada	
CCE	48,1%	IA	3,4%	<60Gy	26%	<30	49,7%	No	20,6%
ADC	21,7%	IB	5,1%	≥60Gy	74%	≥30	50,3%	Sec	32,6%
CICG	17,5%	IIA	1,7%					Conc	41,7%
Otros	12,7%	IIB	7,4%					Ambos	5,1%
		IIIA	27,8%						
		IIIB	52,9%						
		IV	1,7%						
RT radical en CPCP									
Dosis de RT			Retraso (días)			QT asociada			
<45Gy		3%	<30		33%	No		0%	
≥45Gy		97%	≥30		67%	Secuencial		26%	
						Concomitante		63%	
						Ambas		11%	

CCE: carcinoma de células escamosas, ADC: adenocarcinoma, CICG: carcinoma indiferenciado de células grandes. Sec: secuencial, Conc: concomitante

RT paliativa (CPNCP & CPCP)

El uso de la RT con intención paliativa resulta diferente por hospitales respecto al número de casos de tratamiento radical (tabla 9).

Tabla 9 Distribución por provincias según intencionalidad del tratamiento

Provincias	Pacientes con cáncer de pulmón tratados con RT	Intención radical (%)	Intención paliativa (%)
1	21	7 (33)	14 (67)
2	54	40 (74)	14 (26)
3	70	32 (46)	38 (54)
4	87	77 (89)	10 (11)
5	48	28 (58)	20 (42)
6	48	39 (81)	9 (19)
7	132	76 (58)	56 (42)
8	150	57 (38)	93 (62)
Total	610	356 (58)	254 (42)

La mayoría de los pacientes tratados con RT paliativa fueron CPNCP (86,6%), en su mayoría carcinoma de células escamosas (39%); 44,8% presentaron estadios avanzados, con una puntuación en la escala ECOG de 2-4 en el 30%, una pérdida de peso importante (44%), junto con co-morbilidad asociada en el 65% de los pacientes.

El esquema de irradiación más frecuente (44,6% de los pacientes) correspondió a una dosis total de 30 Gy, administrados en 10 fracciones diarias de 3 Gy cada una de ellas (tabla 10). El intervalo entre la indicación de RT paliativa y la administración de la primera dosis < 15 días en el 40% de los pacientes, de tal forma que el tratamiento se aplica antes de los 15 días tras la consulta en 4 de cada 10 pacientes.

Casi el 40% de los pacientes no recibieron QT. Los esquemas empleados no difirieron de los utilizados en el tratamiento radical.

Tabla 10 Esquemas de irradiación en cáncer de pulmón tratado con intención paliativa

Esquema	Total (%)
Fraccionamiento convencional (1.8-2 Gy)	16,5%
3 fracciones x 400 cGy	0,4%
15 fracciones x 300 cGy	10,3%
10 fracciones x 300 cGy	44,6%
5 fracciones x 400 cGy	12,9%
2 fracciones x 850 cGy	9,9%
1 fracción x 800 cGy	1,8%
Hiperfraccionamiento	0,4%
Otros	3,2%

4.1.1.4 Estudio comparativo entre variables y calidad de los datos

Como cualquier estudio retrospectivo, hubo datos faltantes de algunas de las variables consideradas en el estudio, debido a la ausencia de información en la historia clínica y/o ficha de tratamiento (tabla 11).

Tabla 11 Procesamiento de los datos. Cáncer de pulmón

	Casos. Cáncer de pulmón					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Género	605	99,20%	5	0,80%	610	100%
ECOG	322	52,80%	288	47,20%	610	100%
Histología	534	87,5%	76	12,5%	610	100%
Estadio	462	75,7%	148	24,3%	610	100%
Pérdida de peso	339	55,50%	271	44,50%	610	100%
Co-morbilidad	456	74,70%	154	25,30%	610	100%
Irradiación Ganglionar	401	65,80%	209	34,20%	610	100%
Consentimiento RT	586	96,00%	24	4,00%	610	100%
Planificación TC	592	97,00%	18	3,00%	610	100%
Energía	540	88,50%	70	11,50%	610	100%
Conformación	490	80,40%	120	19,60%	610	100%
Consentimiento QT	45	7,40%	565	92,60%	610	100%
QT asociada	525	86%	85	14%	610	100%
Tipo de QT	244	40%	366	60%	610	100%
Número Ciclos QT	142	23,20%	468	76,80%	610	100%
Registro Toxicidad	480	78,70%	130	21,30%	610	100%
Toxicidad Cutánea	54	8,90%	556	91,10%	610	100%
Toxicidad Esofágica	145	23,80%	465	76,20%	610	100%
Toxicidad Hematológica	16	2,60%	594	97,40%	610	100%
Toxicidad Pulmonar	35	5,80%	575	94,20%	610	100%
Demora de RT	71	11,7%	539	88,3%	610	100%

La distribución entre las diferentes provincias muestra diferencias significativas estadísticamente en las siguientes variables:

- Histología ($p < 0,001$) (tabla 12).
- Estadio, inicial frente a avanzado ($p = 0,036$) (tabla 12).
- Tasas de irradiación ($P < 0,0001$) (tabla 5).
- Intención de la RT, radical frente a paliativa ($p < 0,001$) (tabla 9).
- Fraccionamiento, convencional frente a otros ($p < 0,001$) (tabla 12).
- QT, asociada frente a no asociada ($p < 0,001$) (tabla 12).

No existen diferencias en las variables ECOG ni pérdida de peso.

Tabla 12 Comparativa de la histología, estadio clínico, fraccionamiento y QT asociada por provincias

Provincia	Histología (%)						Estadio (%)	
	Epider	ADC	Indiferenciado de células grandes	Otros no células pequeñas	Células pequeñas	Inicial (I-II)	Avanzado (III-IV)	
1	33,3	11,1	0	33,3	22,2	24,9	75,1	
2	28,3	28,3	19,6	13	10,9	25	75	
3	38,3	18,3	20	3,3	20	2	97,9	
4	31,1	13,5	29,7	2,7	23	13	87	
5	29,3	4,9	22	31,7	12,2	12,9	87,1	
6	57,1	21,4	2,4	2,4	16,7	11,2	88,9	
7	33,3	19,8	4,2	25	17,7	8,5	91,4	
8	46,6	13,6	10,2	2,3	27,3	10,7	89,4	

Provincia	Fraccionamiento (%)		QT asociada (%)	
	Convencional	No convencional	No	Sí
1	50	50,1	47,1	52,9
2	63,9	36,2	30,4	69,6
3	45,9	54	15,5	84,4
4	90,7	9,4	13,9	86,1
5	54,8	45,3	56,1	43,9
6	92,9	7,2	10,8	89,2
7	46,9	52,9	47,9	52,2
8	53,8	46,2	31,9	68,2

Epider = Epidermoide/carcinoma de células escamosas. ADC = Adenocarcinoma.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las siguientes variables:

- Demora de tratamiento y fraccionamiento de la RT ($p < 0.001$). El tratamiento convencional se asoció a una mayor demora (figura 5).
- Intencionalidad de la RT y fraccionamiento ($p < 0.001$). El 96,2% de los pacientes sometidos a tratamiento con intención radical recibieron un esquema de irradiación con fraccionamiento convencional, frente al 9,6% de los pacientes con intención paliativa.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre:

- La distancia y la intencionalidad del tratamiento ($p = 0,463$).
- La distancia y el fraccionamiento utilizado ($p = 0,937$).
- La demora de la RT y la QT asociada ($P = 0,467$).
- Tasa de RT y distancia al centro ($p = 0,966$).
- Tasa de RT e incidencia de cáncer de pulmón ($p = 0,971$).
- Tasa de RT y estadio clínico avanzado ($p = 0,346$).

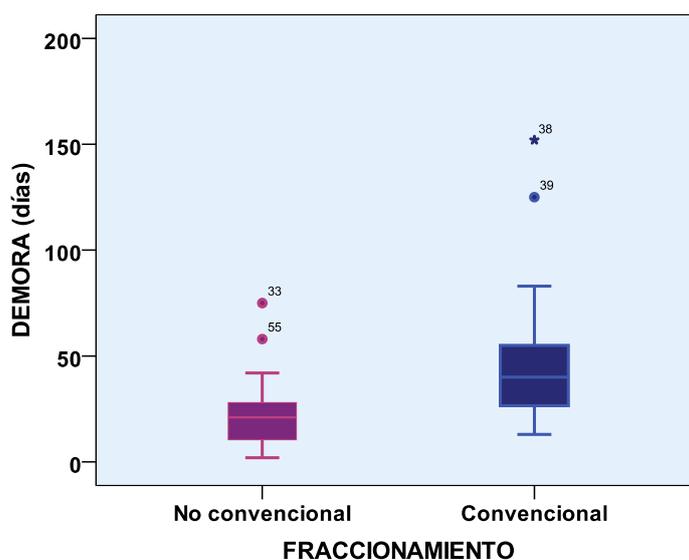


Figura 5. Asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre la demora y el fraccionamiento.

Las diferencias observadas en las tasa de irradiación entre las provincias, se correlacionó de forma significativa con la distribución de oncólogos radioterápicos ($R^2=0,66$; $p=0,004$). No así con el número de unidades de tratamiento ($p>0,05$) (figura 6).

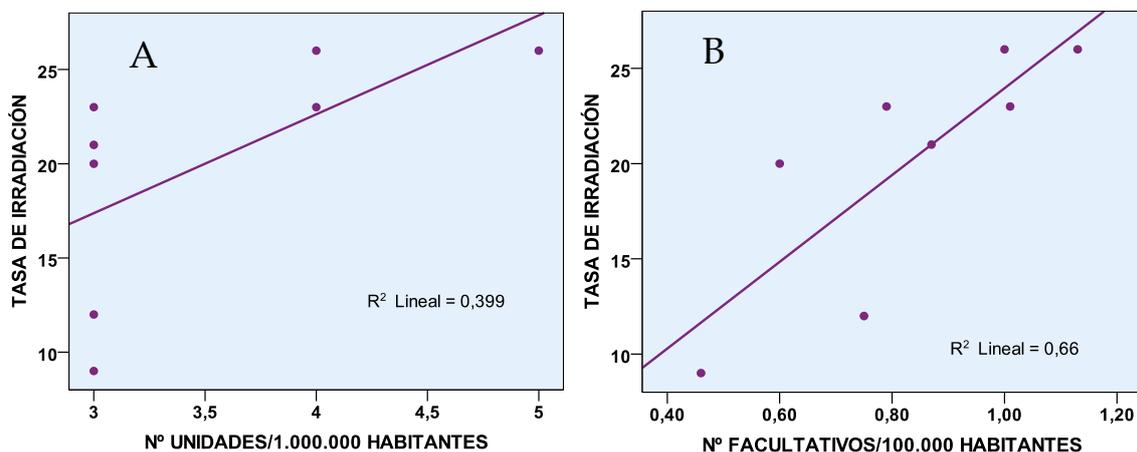


Figura 6. Correlación entre la tasa de irradiación y (A) el número de unidades de tratamiento y (B) el número de oncólogos radioterápicos.

4.1.2 ESTIMACIÓN DE LA TASA ÓPTIMA DE IRRADIACIÓN

Tras una revisión de la literatura, tomamos como referencia los estudios de Tyldesley et al (38) y el de Barbera et al (41), para obtener la proporción de pacientes con indicación de RTE como tratamiento inicial (tabla 13).

Tabla 13 Proporción de pacientes con indicación de RT por tipo histológico y estadio

Tipo histológico y estadio	Proporción de pacientes con indicación de RT inicial.
CPNCP	~45.9%
- Estadio I	27% (de los pacientes con estadio I)
- Estadio II	37% (de los pacientes con estadio II)
- Estadio III	77% (de los pacientes con estadio III)
- Estadio IV	35% (de los pacientes con estadio IV)
CPCP	~41% (excluimos la IH en EE con metástasis cerebrales)
- EL	34% (de los pacientes con CPCP)
- EE	7% irradiación del tórax (de los pacientes con CPCP)

Según el Registro de Cáncer de Granada (102) hubo un total de 3051 casos en el 2007. El 20% fueron CPCP (60% EE y 40% EL). Del 80% de los pacientes con CPNCP, el 19% fueron estadio I, el 9% estadio II, el 30% estadio III y el 42% estadio IV.

La distribución por histologías y estadios y el número esperado de pacientes que recibirían RT como tratamiento inicial se muestra en la tabla 14.

Tabla 14 Pacientes estimados que deberían recibir RT como tratamiento inicial

Histología y estadio	Pacientes estimados con indicación de RT inicial.
CPNCP	2440 Casos Según el Registro de Cáncer de Granada (CSRCG)
- Estadio I	27% de 456 CSRCG = 123 casos esperados
- Estadio II	37% de 219 CSRCG = 81 casos esperados
- Estadio III	77% de 741 CSRCG = 570 casos esperados
- Estadio IV	35% de 1024 CSRCG = 358 casos esperados
- Total	1132 casos esperados del total de casos de CPNCP
CPCP	611 CSRCG (244 con EL y 367 EE)
- EL	34% de 611 CSRCG = 208 casos esperados
- EE	7% de 611 CSRCG = 43 casos esperados
- Total	251 casos esperados del total de casos de CPCP

4.1.3 COMPARACIÓN ENTRE TASAS ESPERADAS Y OBSERVADAS

Del total de 3051 casos incidentes de cáncer de pulmón en el año 2007, obtuvimos los datos de 610 pacientes tratados con RTE de forma inicial, la tasa de irradiación fue del 20% (tabla 15, figura 7).

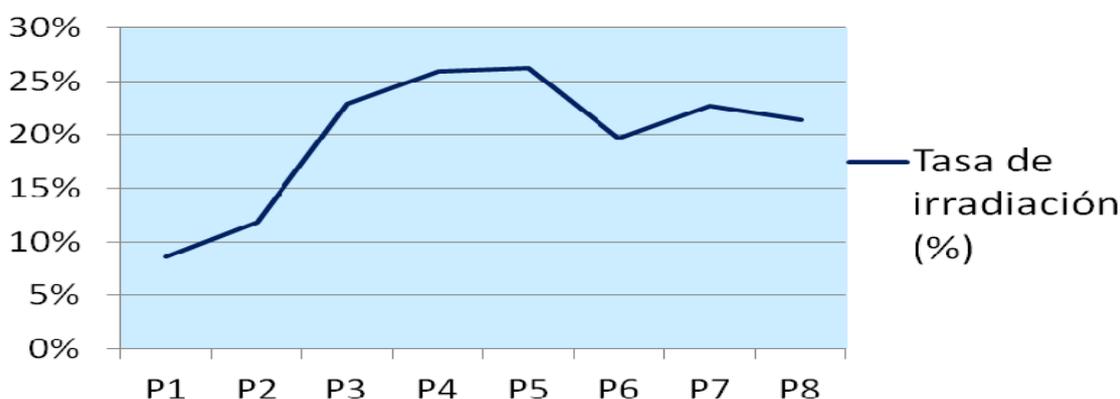


Fig. 7. Tasas de irradiación en cáncer de pulmón. Comparativa entre provincias

Tabla 15 Tasa de irradiación global y de cáncer de pulmón por provincias

Provincias	Ptes con cáncer	Ptes irradiados	Tasa irradiación (%)*	Ptes con CP		
				Diagnosticados (102 o 101)	Irradiados	Tasa irradiación (%)*
1	1908	458	24	244	21	9
2	4096	1234	30,1	458	54	12
3	2749	1111	40,4	305	70	23
4	2947	1257	42,6	336	87	26
5	1820	634	34,8	183	48	26
6	2481	541	22	244	48	20
7	4913	1770	36	580	132	23
8	6651	1412	21,2	701	150	21
Total	27565	8417	30	3051	610	20

* Diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,001$) Ptes = Pacientes. CP = Cáncer de Pulmón

Conforme a las tasas de irradiación recomendadas en la literatura, se deberían haber tratado con RTE de inicio 1383 pacientes (1132 CPNCP y 251 CPCP) (tabla 14), lo que implica una diferencia de 773 pacientes que no recibieron tratamiento radioterápico. En la tabla 16 se expone la comparativa de los pacientes esperados o teóricos frente a los radiados u observados, según tipo histológico y estadio clínico.

Lo expuesto evidencia un infrauso de la RTE como tratamiento inicial en el cáncer de pulmón, de forma que se deberían haber tratado un 25% más del total de pacientes diagnosticados. Los 610 pacientes tratados tan sólo constituyeron el 44% de los pacientes esperados.

Tabla 16 Distribución de casos esperados y observados (por histología o estadio) de pacientes con cáncer de pulmón y comparación

Estadio	CPNCP						CPCP										
	Casos esperados (n = 2440; 80%)		Casos observados (n = 494; 81%)				Comparación entre observado y esperado		Estadio		Casos esperados (n = 611; 20%)		Casos observados (n = 116; 19%)			Comparación entre observado y esperado	
	Cases * N (%)	RT** N (%)	N (%) radical	N (%) paliativo	Total (%)	Diferencia	Cases * N (%)	RT** N (%)	N (%) radical	N (%) Paliativo	Total (%)	Diferencia	N (%) radical	N (%) Paliativo	Total (%)	Diferencia	
I	456 (19)	123 (27)	17 (6,2)	4 (2)	21 (4,2)	-102											
II	219 (9)	81 (37)	33 (12)	8 (3,7)	41 (8,3)	-40	244 (40)	208 (34)	82 (71)	-	82 (71)	-126					
III	741 (30)	570 (77)	179 (66)	125 (57,6)	304 (61,5)	-266											
IV	1024 (42)	358 (35)	45 (16)	83 (37,3)	128 (26)	-230	367 (60)	43 (7)	-	34 (29)	34 (29)	-9					
	2440	1132 (46,4)	274 (55,4)	220 (44,6)	494 (100)	-638	611	251 (41)	82 (71)	34 (29)	116 (100)	-135					

4.1.4 ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO DE IRRADIACIÓN

Del total de 33 guías de práctica clínica consultadas, 7 fueron inicialmente seleccionadas como los más exhaustivos. Finalmente se utilizó la información de 3 de ellas (^{49,50,104}), dado su alto grado de conformidad (¹⁰⁵).

La búsqueda bibliográfica obtuvo 46 estudios, de los cuales 18 fueron seleccionados para su lectura completa, principalmente relacionados con las diferentes tasas de irradiación y patrón de uso de la RT en el cáncer de pulmón.

La tabla 17 muestra el resultado de la búsqueda. El beneficio se expresa en “meses de supervivencia”. La ganancia en supervivencia atribuida exclusivamente a la RT oscila entre 1,8 meses en pacientes con enfermedad avanzada y malestar general y 14-18 meses en CPNCP inoperables por problemas médicos (co-morbilidad).

Tabla 17. Beneficio derivado del uso de la RT en el cáncer de pulmón

CPNCP	Beneficio (meses)
I/II inoperable (^{106,107,108})	14/18
I/II/IIIa poscirugía (^{109,110})	4,8
IIIa potencialmente resecable (^{111,112,113})	5-8
IIIb buen estado general (^{113,114,115})	5-8
IIIb mal estado general, pérdida de peso (^{116,117,118})	1,8
IV (¹⁰⁴)	1,8
CPCP	2,4
EL (¹¹⁹)	2,4

Dado el infrauso detectado en el estudio (tabla 16), nos planteamos estimar la consecuencia que se deriva de este hecho para los pacientes. Para ello utilizamos la diferencia de casos entre lo esperado y lo observado y la información previamente obtenida (tabla 18). Conforme a estos datos, el infrauso de la RT detectada en cáncer de pulmón durante el año 2007, supone una pérdida de 3.038 a 3.553 meses de supervivencia.

Tabla 18 Indicación de RT de inicio en cáncer de pulmón. Número de casos, beneficio potencial de supervivencia, y beneficio no recibido

CPNCP/estadio	Tipo de RT	Indicación (*)	% casos por estadio	Beneficio (meses)	Fuente	Diferencia esperado/observado	Meses de beneficio no recibido
I/II inoperable	RTr	1b	20±1.8	14/18	106,107,108	-80	1120/1440
I/II/IIIa post-cirugía	RTr	2c	8	4,8	109,110	-41	196.8
IIIa potencialmente reseccable	RTr+CT	1b	75±10	5-8	111,112,113	-66.5	332/532
IIIb ECOG 0-1	RTr+CT	1a		5-8	112,114,115	-98.25	491/786
IIIb ECOG > 2, Pérdida de peso	RTp	1a		1,8	116,117,118	-98.25	176.8
IV	RTp	1a	35±7	1,8	104	-230	419.4
CPCPEL	RTc	1a	34±3	2,4	119	-126	302.4
RTp: RT radical; RTp: RT paliativa; RTc: RT de consolidación.							
(*) Escala de (50)							
						Total	Total
						-740	3038.4/3553.4

4.1.5 COMPARACIÓN CON RESULTADOS ESTUDIO VARA-2004

De la comparación de datos se constata (tabla 19 y 20, Figura 8):

- Una mayor incidencia del cáncer de pulmón en Andalucía.
- Una aparente estabilidad en las variables: edad, sexo, intención del tratamiento y puntuación en la escala ECOG.
- Que el porcentaje de pacientes diagnosticados en estadios avanzados parece ligeramente superior en el último estudio realizado.
- La existencia de un mayor porcentaje de pacientes que reciben dosis de irradiación más elevadas, en relación al estudio previo del 2004.
- Un leve aumento de tratamientos con intención paliativa, en detrimento de los tratamientos con intención radical.
- Un incremento de la tasa de irradiación global de un 4%.

Tabla 19 Comparación entre las tasas de irradiación

Provincia	VARA-2004 (120)			VARA- 2007		
	Casos irradiados	Casos incidentes	Tasa de RT (%) *	Casos irradiados	Casos incidentes	Tasa de RT (%) **
1	17	172	10%	21	244	9%
2	45	381	12%	54	458	12%
3	70	277	25%	70	305	23%
4	54	316	17%	87	336	26%
5	10	149	7%	48	183	26%
6	19	201	9%	48	244	20%
7	108	474	23%	132	580	23%
8	93	637	15%	150	701	21%
Total	416	2607	16%	610	3051	20%

Diferencias estadísticamente significativas * (p<0,00001) ** (p<0,001)

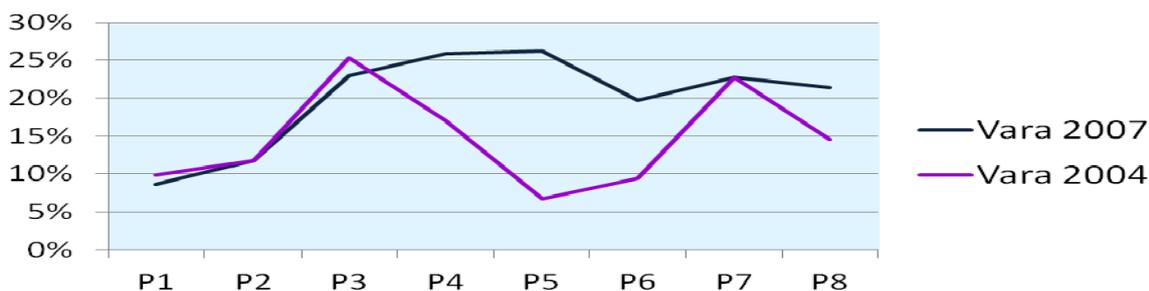


Fig. 8. Tasas de irradiación. Comparativa entre VARA-2004 y VARA-2007

Tabla 20 Características de los pacientes y del tratamiento VARA2004 frente VARA2007

	Dosis (%)			QT asociada (%)		Estadio (%)				Intención (%)		
	VARA '04	VARA '07		VARA '04	VARA '07		VARA '04	VARA '07		VARA '04	VARA '07	
CPNCP R	<60 Gy	77,4	27,5	No	25,9	31	I	20,1	8,5	R	63,1	55,4
	≥60Gy	22,6	72,5	Sí	74,1	69	II	7	9,1	P	36,9	44,6
							III	63,7	80,7			
							IV	9,2	1,7			
CPCP R	<45Gy	54,1	1,2				EL	79,1	71	R	79,1	71
	≥45Gy	45,9	98,8				EE	20,9	29	P	20,9	29
Edad (años)				Sexo (%)		ECOG (%)						
VARA '04	VARA '07	VARA '04	VARA '07	VARA '04	VARA '07	VARA '04	VARA '07	VARA '04	VARA '07	VARA '04	VARA '07	
64,6±10,7	66±10	♀	♂	8	92	8	92	0	39,8	43,9	43,9	
				92		1	36	1	36	40,7	40,7	
						2	15,3	2	15,3	12,5	12,5	
						3	7,6	3	7,6	2,2	2,2	
						4	1,3	4	1,3	0,7	0,7	

R = Radical P = Paliativo

4.2 METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES

4.2.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se calculará la tasa de RTE, analizando la variabilidad de su uso, con especial atención a las variables consideradas como puntos críticos de buenas prácticas

4.2.1.1 Datos clínicos

De los 9319 casos tratados con RT, en los hospitales incluidos en el estudio, 1242 (13,3%) recibieron dicho tratamiento por metástasis óseas (744 pacientes) y cerebrales (498 pacientes). La edad media fue de 62 y 59 años respectivamente, con una distribución por sexos bastante similar (64% hombres y 36% mujeres, de media entre metástasis cerebrales y óseas).

Metástasis óseas

La localización más frecuente del tumor primario fue el pulmón, seguido de la mama y la próstata (30,8%, 26% y 14,3% respectivamente). La puntuación ECOG reveló un estado general conservado en la mayoría de los pacientes, al inicio del tratamiento (ECOG 0-1 en el 70%). Las metástasis se localizaron principalmente en la pelvis y columna dorsal (tabla 21).

Metástasis cerebrales

De forma similar a los casos anterior, la localización del primario fue el pulmón en la mayoría de los casos, seguido de la mama y “otros tumores” (56%, 20% y 13% respectivamente). En relación al estado general, el 71% de los pacientes presentó un ECOG 0-1, al comienzo de la RT (tabla 21).

Tabla 21 Características de la serie de metástasis óseas y cerebrales

	Metástasis óseas N= 744	Metástasis cerebrales N= 498
Edad (años)	62 (95%CI: 60-64) Rango: 20-92	59 (95%CI: 56-61) Rango: 20-79
Género:		
Masculino	63 %	65 %
Femenino	37 %	35 %
Localización del tumor primario:		
Pulmón	31 %	56 %
Mama	26 %	20 %
Próstata	14 %	
Digestivo	9 %	8 %
Otros Urológicos	6 %	3 %
Ginecológicos	2 %	
Área de cabeza y cuello	1 %	
Otros	11 %	13 %
Localización de la metástasis:		
Médula torácica	34 %	
Pelvis	23 %	
Médula lumbar	22 %	
Fémur	9 %	
Húmero	3 %	
Otros	9 %	
Radiocirugía:		3.2 %
Cirugía:		2.4 %
Síndrome de compresión medular	10 %	
ECOG		
0	24 %	31 %
1	46 %	40 %
2	18 %	21 %
3	9 %	5 %
4	3 %	3 %

4.2.1.2 Datos referentes a los hospitales

La proporción de pacientes tratados con RT paliativa, en metástasis óseas y cerebrales, difiere entre hospitales (tabla 22).

Tabla 22 Distribución por hospitales de los pacientes tratados con RT en metástasis óseas y cerebrales

Códigos hospital	Tratamiento con RT	RT en MO (%)	RT en MC (%)	RT MO y MC (%)
1	458	13 (2,8)	12 (2,6)	25 (5,4)
2	128	17 (13,2)	14 (10,9)	31 (24,2)
3	1081	74 (6,8)	68 (6,3)	142 (13,1)
4	1111	94 (8,5)	42 (3,8)	136 (12,3)
5	827	52 (6,2)	35 (4,2)	87 (10,5)
6	430	36 (8,4)	34 (7,9)	70 (16,2)
7	634	90 (14,2)	30 (4,8)	120 (18,9)
8	541	27 (4,9)	33 (6,1)	60 (11,1)
9	698	114 (16,3)	69 (9,9)	183 (26,2)
10	999	64 (6,4)	42 (4,2)	106 (10,6)
11	1647	126 (7,6)	87 (5,2)	213 (12,9)
12	765	37 (4,8)	32 (4,2)	69 (9)
T	9319	744 (8)	498 (5,3)	1242 (13,3) Mean 14.6%

MO = Metástasis óseas, MC = Metástasis cerebrales

4.2.1.3 Datos referentes al tratamiento

Metástasis óseas

El promedio de la distancia al hospital de referencia fue de 36 km (IC 95%, 27-44). La demora media en el inicio de la RT desde la indicación fue de 13 días (IC 95%, 10-15); el 65% de los pacientes comenzaron el tratamiento antes de 7 días, con un retraso máximo de 3 días en caso de daño medular. La mayoría no precisó hospitalización. Los tratamientos se distribuyeron a lo largo de la semana, siendo más frecuentes en lunes y viernes (53%) (tabla 23).

Tabla 23 Características relacionadas con el tratamiento en metástasis óseas

Metastasis óseas			
Distancia (Km)		Retraso (%)	
Rango	0-365	< 7días	65 %
Media (IC 95%)	36 (27-44)	>7días	35 %
Mediana	21		
Retraso (días)		Hospitalización (%)	
Rango	0- 50	No	73 %
Media (IC 95%)	13 (10-15)	Sí	27 %
Mediana	8		

La dosis media administrada fue de 22,3 Gy (rango 5-44) y la mediana de 30 Gy. Los esquemas más empleados con el de 10 x 300 cGy, 5 x 400 cGy y 1 x 800 cGy (32%, 27% y 25%). En el 88% se diseñaron campos mediante imágenes TC y conformación en 3D (RTE 3D), empleando tanto energía de Co60 (42,9%) como de ALE (47%). En el 13% de los casos se recoge toxicidad 2-3 (tabla 24).

Tabla 24 Características de la RT en metástasis óseas

Metástasis óseas			
Dosis (Gy)		Planificación con TC:	
Rango	(5-44)	Sí	88 %
Media (IC 95%)	22 (21-24)	No	12 %
Mediana	30		
Dosis fracción:		Energía:	
10x300 cGy	32 %	Co60	43 %
5x400 cGy	27 %	ALE 6 Mv	13 %
1x800 cGy	25 %	ALE ≥ 15 Mv	44 %
15x200 cGy	2 %		
3x600 cGy	1 %	Toxicidad grado 2-3	13 %
Otros	13 %		

Metástasis cerebrales

Los pacientes residen en promedio a 28,5 km (22-34, IC95%). El 45% de los pacientes iniciaron la RT en menos de 7 días, desde la primera consulta, con una demora media de 14 días (95% 11-17). La mayoría de los pacientes se trataron de forma ambulatoria (56%) (tabla 25).

Tabla 25 Características relacionadas con el tratamiento en metástasis cerebrales

Metastasis Cerebrales			
Distancia (Km)		Retraso (%)	
Rango	0- 46	< 7días	45 %
Media (IC 95%)	28 (22-35)	>7días	55 %
Mediana	22		
Retraso (días)		Hospitalización (%)	
Rango	0-67	No	56 %
Media (IC 95%)	14 (12-17)	Sí	44 %
Mediana	10		

La dosis media administrada fue de 23 Gy (rango 21-24). El esquema más utilizado fue el de 10 x 300 cGy, en casi en el 50% de los casos, seguido de 5 x 400 cGy (28%) y 3 x 600 cGy (19%). El 79% de los tratamientos se planificaron con imágenes TC y conformación 3D, con energías de Co60 (48%) y ALE (52%). El 15% de los pacientes presentó alguna toxicidad grado 2-3 (tabla 26).

Tabla 26 Características de la RT en metástasis cerebrales

Metástasis Cerebrales			
Dosis (Gy)		Planificación con TC:	
Rango	(18-32)	Sí	79 %
Media (IC 95%)	23 (21-24)	No	21 %
Mediana	20		
Dosis fracción:		Energía:	
10x300 cGy	49 %	Co60	48 %
5x400 cGy	28 %	ALE 6 Mv	1 %
1x800 cGy		ALE ≥ 15 Mv	51 %
15x200 cGy	4 %		
3x600 cGy	19 %	Toxicidad grado 2-3	15 %
Otros			

4.2.1.4 Estudio comparativo entre variables y calidad de los datos

Debido al carácter retrospectivo del estudio, hubo datos faltantes de algunas de las variables consideradas en el trabajo, debido a la ausencia de información en la historia clínica y/o ficha de tratamiento (tabla 27 y 28).

Tabla 27 Procesamiento de los datos. Metástasis óseas

	Casos. Metástasis óseas					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Centro	741	99,7%	2	0,3%	744	100%
Sexo	736	98,9%	8	1,1%	744	100%
Primario	691	92,9%	53	7,1%	744	100%
ECOG	205	27,5%	539	72,5%	744	100%
Hospitalización	478	64,2%	266	35,8%	744	100%
Compresión medular	84	11,3%	660	88,7%	744	100%
Día semana	68	9,1%	676	90,9%	744	100%
Fraccionamiento	736	98,9%	8	1,1%	744	100%
Consentimiento RT	539	72,5%	205	27,5%	744	100%
Planificación TC	528	71,0%	216	29,0%	744	100%
Energía	723	97,2%	21	2,8%	744	100%
Conformación	609	81,9%	135	18,1%	744	100%
Registro Toxicidad	468	63,0%	276	37,0%	744	100%
Demora petición/inicio	278	37,3%	466	62,7%	744	100%
Demora consulta/inicio	501	67,3%	243	32,7%	744	100%

Tabla 28 Procesamiento de los datos. Metástasis cerebrales

	Casos. Metástasis cerebrales					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Centro	497	99,8%	1	0,2%	498	100%
Sexo	497	99,8%	1	0,2%	498	100%
Primario	483	97,0%	15	3,0%	498	100%
ECOG	112	22,4%	386	77,6%	498	100%
Hospitalización	282	56,7%	216	43,3%	498	100%
Radiocirugía	22	4,4%	476	95,6%	498	100%
Neurocirugía	19	3,8%	479	96,2%	498	100%
Fraccionamiento	497	99,8%	1	0,2%	498	100%
Consentimiento RT	357	71,7%	141	28,3%	498	100%
Planificación TC	335	67,3%	163	32,7%	498	100%
Energía	459	92,2%	9	1,8%	498	100%
Conformación	414	83,2%	84	16,8%	498	100%
Registro Toxicidad	315	63,3%	183	36,7%	498	100%
Demora petición/inicio	188	37,7%	310	62,3%	498	100%
Demora consulta/inicio	330	66,3%	168	33,7%	498	100%

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en:

➤ Metástasis óseas:

- Porcentaje de RT paliativa, con un valor medio del 8% y diferencias significativas ($p < 0,005$) entre los diferentes hospitales, con un rango que oscila entre el 2,8% en el hospital 1 y el 16,3% en el hospital 9 (tabla 22).

- En la demora desde la primera consulta al inicio del tratamiento ($p < 0,001$) (tabla 29).

- Media de la distancia entre el lugar de residencia y el hospital ($p < 0,0001$) (tabla 30).

➤ Metástasis cerebrales:

- En la proporción de irradiación ($p < 0,005$), con una tasa media del 5,34% y rango entre el 2,6% en el hospital 1 y el 10,9% del hospital 2 (tabla 22).

- Retraso del inicio del tratamiento desde la primera consulta ($p < 0,0001$) (tabla 29).

- Distancia al centro ($p < 0,0001$) (tabla 30).

Tabla 29 Comparación entre hospitales. Retraso en el inicio de la RT desde la primera consulta

Hospital	MO Media (DT)	MC Media (DT)
1	8.63 (6,12)	7 (11,68)
2	11.45 (6,92)	7.45 (5,47)
3	9.15 (13,35)	9.90 (13,12)
4	9.16 (11,73)	13 (7,41)
5	13,10 (16,81)	20.36 (10,99)
6	-	-
7	10.21 (11,48)	4.81 (4,19)
8	8.23 (18,10)	4.44 (6,45)
9	6.02 (6,41)	4.93 (4,49)
10	13.15 (20,87)	6.85 (16,58)
11	3.70 (8,83)	5.88 (11,60)
12	2.55 (9,89)	6.60 (20,97)
Total	8.27 (12,55)	7.93 (11,91)

MO = Metástasis óseas. MC = Metástasis cerebrales. DT = Desviación típica

Tabla 30 Comparación entre hospitales. Distancia al centro

Hospital	MO Media (DT)	MC Media (DT)
1	14,5 (38,46)	12,83 (31,50)
2	13,24 (12,80)	8,71 (13,28)
3	29,85 (30,46)	26,51 (22,96)
4	39,16 (57,34)	37,64 (34,09)
5	26,94 (42,17)	38,11 (51,23)
6	-	-
7	36,47 (58,80)	23,70 (29,53)
8	38,05 (36,03)	41,50 (39,07)
9	-	-
10	0	0
11	0	0
12	0	0
Total	25,15 (44,44)	21,86 (32,42)

MO = Metástasis óseas. MC = Metástasis cerebrales. DT = Desviación típica

También se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el esquema de irradiación empleado entre los diferentes hospitales, tanto en metástasis óseas ($p < 0,0005$) (tabla 31), como en metástasis cerebrales ($p < 0,001$) (tabla 32).

Tabla 31 Comparación entre hospitales. Esquema de tratamiento con RT en metástasis óseas

Hospital	1x800cGy	5x400 cGy	10x300cGy	Others	Total
1	-	8 (61,5%)	5 (38,5%)	-	13
2	-	2 (11,8%)	14 (82,3%)	1 (5,9%)	17
3	12 (16,2%)	8 (10,8%)	45 (60,8%)	9 (12,2%)	74
4	3 (3,2%)	12 (12,8%)	63 (67%)	16 (17%)	94
5	36 (69,3%)	14 (26,9%)	2 (3,8%)	-	52
6	2 (5,6%)	6 (16,7%)	24 (66,7%)	4 (11%)	36
7	57 (63,3%)	20 (22,2%)	7 (7,8%)	6 (6,7%)	90
8	1 (3,7%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	20 (74,1%)	27
9	16 (14%)	36 (31,6%)	8 (7%)	54 (47,4%)	114
10	9 (14,1%)	31 (48,4%)	20 (31,3%)	4 (6,3%)	64
11	44 (34,9%)	46 (36,5%)	26 (20,6%)	10 (7,9%)	126
12	4 (10,8%)	8 (21,6%)	25 (67,6%)	-	37
Total	184 (24,7%)	196 (26,3%)	240 (32,3%)	124 (16,7%)	744

Tabla 32 Comparación entre hospitales. Esquema de tratamiento con RT en metástasis cerebrales

Hospital	3x600cGy	5x400 cGy	10x300cGy	Others	Total
1	-	3 (25%)	8 (66,7%)	1 (8,3%)	12
2	-	-	13 (92,9%)	1 (7,1%)	14
3	58 (85,3%)	-	9 (13,2%)	1 (1,5%)	68
4	1 (2,4%)	2 (4,7%)	38 (90,5%)	1 (2,4%)	42
5	-	-	35 (100%)	-	35
6	-	-	28 (82%)	6 (18%)	34
7	24 (80%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)	-	30
8	-	22 (66,7%)	10 (30,3%)	1 (3%)	33
9	10 (14,5%)	53 (76,8%)	5 (7,3%)	1 (1,4%)	69
10	-	41 (97,6%)	-	1 (2,4%)	42
11	-	16 (18,4%)	63 (72,4%)	8 (9,2%)	87
12	-	-	32 (100%)	-	32
Total	93 (18,7%)	138 (27,7%)	246 (49,4%)	21 (4,2%)	498

No hubo diferencias significativas en la edad entre los diferentes hospitales ni en las metástasis óseas ($p=0,90$) ni cerebrales ($p=0,941$).

Hubo asociaciones estadísticamente significativas entre las variables:

➤ Metástasis óseas:

- A mayor distancia menor número de fracciones ($p=0,022$).
- A mayor edad menor fraccionamiento ($p=0,002$, figura 9).
- Las metástasis óseas de cáncer de próstata y cabeza y cuello recibieron RT en sesión única en mayor proporción ($p=0,019$).

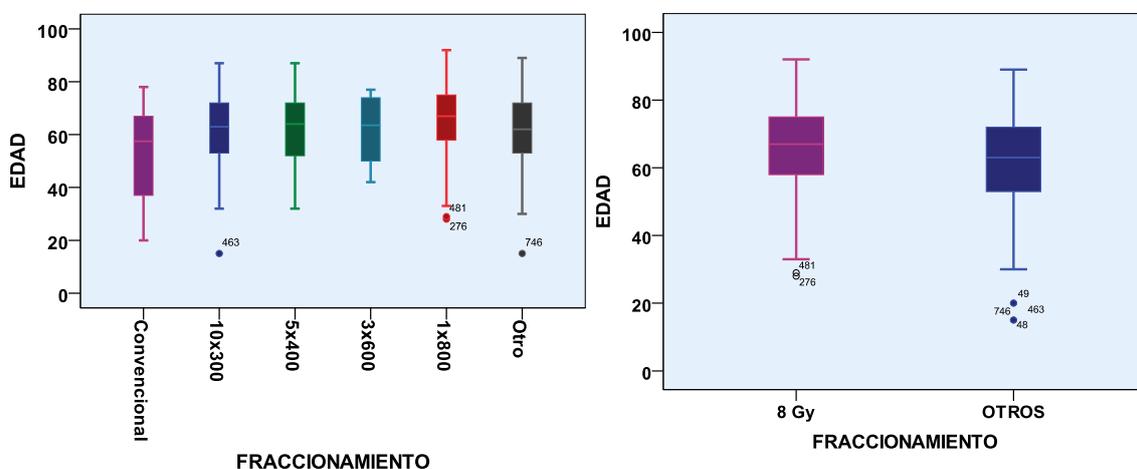


Fig. 9. Relación entre el fraccionamiento y la edad.

➤ Metástasis cerebrales:

- Distancia al centro y número de fracciones ($p < 0,001$), a mayor distancia menor número de fracciones.
- Demora de tratamiento y distancia al centro ($p = 0,02$), a mayor distancia mayor demora.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las siguientes variables:

➤ Metástasis óseas:

- Demora de tratamiento y distancia al centro ($p = 0,701$).
- Escala ECOG y fraccionamiento ($p = 0,637$).
- Tasa de irradiación y: distancia al centro, demora de tratamiento, pacientes irradiados, unidades de tratamiento, facultativos (para los dos últimos se agruparon los datos por provincias. Fig. 10) ($p > 0,05$).
- Fraccionamiento (8Gy frente a otros) y: localización de la metástasis (columna frente a otras) ($p = 0,614$), escala ECOG ($p = 0,616$).

➤ Metástasis cerebrales:

- Escala ECOG y fraccionamiento ($p = 0,668$).
- Tasa de irradiación y: distancia al centro, demora, pacientes tratados con radioterapia, unidades de tratamiento y facultativos (para los dos últimos se agruparon los datos por provincias. Fig. 10) ($p > 0,05$).

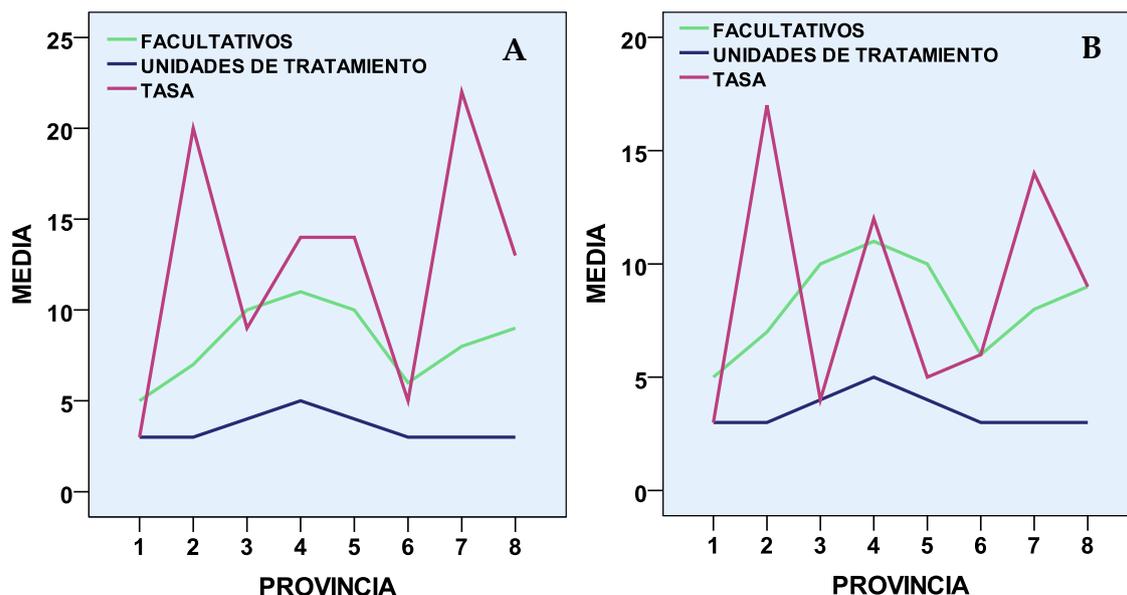


Fig. 10. Tasas de irradiación en: **A.** Metástasis óseas y **B.** Metástasis cerebrales en relación con el número de facultativos y de unidades de tratamiento por provincias

4.2.2 ESTIMACIÓN DE LA TASA ÓPTIMA DE IRRADIACIÓN

La proporción de pacientes con indicación de RTE fue obtenida del artículo de Lawton et al (43). La razón de considerar este artículo como referente fue principalmente su ámbito de estudio: la población europea. De esta forma se consideró un 20% de tasa de irradiación para metástasis óseas y cerebrales.

De esta forma, la incidencia global del cáncer (excepto piel no melanoma) estimada para el 2007 fue de 28.144 casos/año (103). Si consideramos una tasa de irradiación global (casos irradiados entre el total de casos diagnosticados de cáncer) del 28% (78,100) y que del total de pacientes irradiados un 20% lo serán por metástasis óseas y cerebrales (28), obtenemos una *cifra estimada de 1576 pacientes, que deberían ser irradiados con intención paliativa por metástasis óseas y cerebrales.*

4.2.3 COMPARACIÓN ENTRE TASAS ESPERADAS Y OBSERVADAS

Los casos esperados de metástasis óseas y pulmonares que deberían haber recibido RTE son 1576. El total de pacientes observados fue de 1242, lo que constituye el 79% de los casos esperados. Dicho porcentaje puede ser considerado como aceptable.

4.2.4 ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO DE IRRADIACIÓN

La tabla 33 muestra el beneficio en la mejora de los síntomas, el cual oscila entre el 70-90% en las metástasis óseas y el 54-80% en las cerebrales.

En el caso de las metástasis cerebrales, el beneficio, no sólo implica una mejoría sintomática, sino que a su vez, puede ir ligada a un discreto aumento de la supervivencia, principalmente cuando se trata de metástasis cerebrales únicas en pacientes con clase RPA I (anexo III).

Tabla 33 Influencia de la RT paliativa en el alivio sintomático de pacientes con metástasis

Patología/Síntoma	Pacientes que experimentan mejoría (%)
M. Óseas (42, 53,54,56,58,95,121, ✓ Dolor	Global: 80% (70-90%). Respuesta completa: 25% (20-30%). Respuesta ≥ 50%: 40% (30-50%). Re-irradiación en el 15% (7-22%), mejoría en ~ 62%. Duración del efecto en ~ 50% de los pacientes ≥ 6 meses.
M. Cerebrales (42,53,54,61,62,82,122) ✓ Síntomas global ✓ HTI ✓ Convulsiones ✓ Cefalea ✓ Astenia ✓ FN ✓ AVD ✓ Otros ✓ Respuesta rx ✓ Única ✓ Múltiples	54-80% 83% 90% 41-82% 26% 26% 29% 69-70% 44% RT poscgía frente cgía: 4-10 meses más de Sv. ~ 60% más de CL. RC+IH frente IH: 1.6 meses más de Sv. IH frente sólo tratamiento de soporte, no está claro el beneficio Sv.
M. Hepáticas (42,53,54) ✓ Dolor ✓ Hepatomegalia	71-80% 59-89%
M. Espinal (42,53,54) ✓ Dolor ➤ Caminar (compresión medular)	80% 80% si el paciente caminaba al comenzar tratamiento. 40% si el paciente presentaba paraparesias. 7% si el paciente presentaba parapleja.
M. Adrenales (42) ➤ Dolor	38%
M. Ocular (54) ➤ Respuesta	83-100%

M = Metástasis. HTI = Hipertensión intracraneal. FN = Función neurológica. AVD = Actividad de la vida diaria. Rx = Radiológica. Cgía = Cirugía. Otros = Paresia, dificultad intelectual, alteraciones cerebelosas y de los pares craneales, disartria, letargia.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

No hay duda que la VPM tiene un impacto en la asistencia sanitaria, pues puede ser el reflejo de un sobreuso, infrauso o un uso inadecuado de los recursos. Así pues, los estudios sobre VPM son de creciente interés en la literatura, ya que no sólo describen las variaciones en la práctica médica, sino que también pueden sugerir estrategias para la mejora de la calidad asistencial, al analizar sus posibles causas. Además, puede poner de manifiesto el grado de evidencia científica de algunas prácticas.

Este estudio compara el uso de la RT entre los diferentes centros y provincias de Andalucía, en base a la revisión de historias clínicas o registro de pacientes, lo cual elimina el sesgo de subjetividad de aquellos estudios de VPM con datos obtenidos a través de encuestas a profesionales. Así mismo, comparamos la tasa de irradiación observada con la tasa teórica, estimada a partir de las guías de práctica médica y revisión de la literatura, a fin de obtener el grado de adecuación a indicadores de buenas prácticas basadas en la evidencia.

La muestra estuvo constituida por un total de 1852 pacientes, 610 con cáncer de pulmón, 744 con metástasis óseas y 498 con metástasis cerebrales. Se trató de un estudio retrospectivo transversal con aspectos descriptivos y componentes analíticos. Aunque se basa en datos individuales, la principal unidad de análisis para el estudio fue el centro hospitalario o provincia (estudio ecológico).

5.1 CALIDAD DE LOS DATOS

En el campo de la RT, se ha producido un gran desarrollo de los sistemas integrados de información de pacientes que combinan información clínica, administrativa, dosimétrica y de gestión de los tratamientos (123,124,125). De ahí

que los sistemas informáticos de gestión clínica asociados al equipamiento de RT formaran parte de las fuentes de información. Sin embargo, muchas de las variables de estudio (estado general, estadio clínico, toxicidad, co-morbilidad, QT asociada, demora, escala ECOG, compresión medular, neurocirugía...) no están recogidas en dichos sistemas, por lo que la principal fuente de información fue la historia clínica y la ficha de tratamiento.

En cualquier estudio de investigación, es inevitable la pérdida o no disponibilidad de una proporción variable de los datos y en el caso de los estudios retrospectivos, basados en registros preexistentes, es común que en varios registros no conste alguno de los datos requeridos. Así pues, este trabajo tiene una falta de información importante en algunas de las variables consideradas, las más afectadas, con un porcentaje de pérdida próximo al 50% o mayor, han sido:

➤ Cáncer de pulmón: registro de toxicidad cutánea, esofágica, hematológica, pulmonar, consentimiento QT, número y tipo de QT, ECOG, pérdida de peso y demora de RT.

➤ Metástasis óseas: ECOG, compresión medula, día de la semana de inicio de tratamiento con RT, demora entre la petición y el inicio de la RT.

➤ Metástasis cerebrales: ECOG, hospitalización, radiocirugía, neurocirugía, demora entre la petición y el inicio de la RT.

Así pues y como en cualquier estudio poblacional, no disponemos de información clínica detallada para cada uno de los pacientes. Esto implica cierta cautela a la hora de establecer conclusiones y estimar las posibles causas de la variabilidad entre hospitales e infrauso de la RT, en lo relativo a estos factores.

5.2 CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es un problema de salud de primer orden en los países desarrollados pues, como ya se ha mencionado, supone la causa más frecuente de muerte por cáncer (1). Su tratamiento, por tanto, es mandatorio.

La RT es una modalidad terapéutica cuyo beneficio ha sido probado y su papel en el tratamiento del cáncer de pulmón está claramente establecido en las guías de práctica clínica (49,50,104).

5.2.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

La mayoría de los pacientes fueron varones, con una edad comprendida entre los 56 y 76 años (tabla 3). Esta característica epidemiológica es concordante con otras áreas geográficas, donde se constata una mayor incidencia entre los varones y una mayor edad al diagnóstico.

Entre los pacientes diagnosticados en el período comprendido entre 1990-1999 y el año 2003, se ha descrito un aumento de la edad ≥ 70 años, pasando de un 44% a un 52,2% (126). Actualmente, la edad media al diagnóstico está próxima a los 60-70 años (otros estudios publicados en España describen un rango de edad comprendido entre 63 y 67 años), siendo infrecuente entre la población menor de 40 años (127,128,129,130).

En España, se ha descrito un aumento de la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón entre las mujeres, al contrario que en los varones, cuya tendencia es descendente. Sin embargo, la mortalidad en mujeres continúa siendo muy inferior al de los hombres (figura 11) (8). La explicación a este

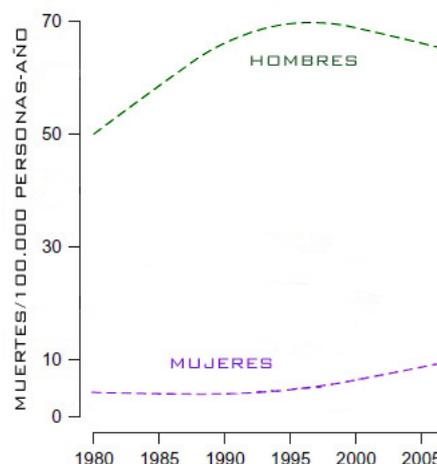


Fig. 11. Tendencias de mortalidad. (Basada en 8)

hecho reside en el hábito tabáquico, ya que la población femenina comenzó a fumar unas dos décadas más tarde que la masculina. Se estima que la diferencia en mortalidad, entre sexos, será cada vez menor ⁽¹²⁷⁾.

De forma similar, también se ha descrito un aumento de la incidencia entre las mujeres, aunque en España, continúe siendo considerablemente menor que la de otros países ^(126,128,130). A nivel mundial, la incidencia por sexos tiende a la convergencia. De hecho, en la actualidad, la razón hombre/mujer en Estados Unidos está próxima a 1 ⁽¹³⁰⁾.

El tipo histológico más frecuente, de forma global, fue el CPNCP (81%) y dentro de éste el carcinoma de células escamosas (37%). Sin embargo, el predominio del tipo histológico difiere entre sexos, de tal modo que en las mujeres el tipo histológico más frecuente fue el CPCP (29%) y dentro del CPNCP el subtipo adenocarcinoma y el indiferenciado de células grandes (27% en ambos). Por el contrario, en hombres fue más frecuente el carcinoma de células escamosas (40%), seguido del CPCP (19%). Esta distribución según subtipos histológicos es concordante con lo descrito por otras series en España.

En general, el CPNCP es el tipo histológico más frecuente en nuestro país y dentro de éste, el carcinoma de células escamosas que constituye el subtipo histológico más común. Salmerón et al ⁽¹³¹⁾ describió una serie de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón durante el período 1995 a 1999 en varias regiones de España, el 36,8% fueron carcinomas de células escamosas. Escuín et al ⁽¹³⁰⁾ hizo una revisión sobre la epidemiología del cáncer de pulmón en España, en la mayoría de las áreas geográficas el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células escamosas. Lo mismo se ha descrito para países europeos como Francia, Polonia u Holanda ⁽¹²⁹⁾. Sin embargo, a nivel mundial, se ha descrito un incremento del adenocarcinoma en detrimento del carcinoma de células escamosas, de hecho, en países como los Estados Unidos, el adenocarcinoma es actualmente el subtipo histológico más frecuente ⁽¹³⁰⁾. Este cambio epidemiológico se ha atribuido al incremento de la incidencia del cáncer

de pulmón en la mujer, pero sobre todo al hábito tabáquico, ya que el uso de cigarrillos con filtro, con una menor cantidad de nicotina, parece influir en el tipo histológico ⁽¹²⁹⁾.

Si analizamos la distribución histológica por sexos, existe una clara diferencia entre hombre y mujeres, lo cual podría explicar, en parte, el mejor pronóstico de esta patología entre la población femenina. En la serie de Salmerón et al ⁽¹³¹⁾, el adenocarcinoma fue el subtipo histológico más frecuente en la mujer a diferencia de los varones, donde el carcinoma de células escamosas fue más común. Este hecho fue concordante con lo descrito por Janssen-Heijnen et al ⁽¹²⁹⁾ a nivel europeo y otros autores en diferentes zonas geográficas de España ^(132,133,134).

5.2.1.1 Pacientes diagnosticados de CPNCP

Entre los pacientes diagnosticados de CPNCP, la mayoría presentaron un estadio localmente avanzado (61,5% estadio III) y el 26% un estadio IV, mientras que entre los pacientes con carcinoma de células pequeñas el 71% fueron diagnosticados con EL (tabla 4). A pesar de los avances diagnósticos, la mayoría de los pacientes continúan siendo diagnosticados en estadios avanzados, lo que contribuye al mal pronóstico de la neoplasia. Como ya se ha mencionado anteriormente, se estima que del 30-50% de los pacientes con CPNCP sean diagnosticados en estadio III y el 30-40% en estadio IV ^(49,50). Así mismo, en otras series de nuestro país la mayoría de los pacientes son diagnosticados en un estadio III-IV de la enfermedad ^(126,128,134,135). En relación al CPCP, nuestra serie presenta un alto porcentaje de pacientes con EL en contraposición a otras series, donde la proporción de casos con enfermedad localizada oscila en torno al 30-50% ^(49,128,133,134). Pocas series han mostrado porcentajes tan elevados de EL en CPCP ⁽¹³⁶⁾. Esto podría ser atribuible, en parte, a que nuestra serie sólo analizó los pacientes que recibieron RT como tratamiento inicial.

De los 610 pacientes analizados el 42% fue tratado con intención paliativa (44.6% de aquellos diagnosticados de CPNCP y 29% de los diagnosticados de CPCP). Por lo general, no todas las series describen la intencionalidad del tratamiento en pacientes que reciben RT dentro de la primera opción terapéutica. Delaney et al (37) estimó que aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben RT serían tratados con intención radical, mientras que el 49% lo harían con intención paliativa, pero dicha estimación fue global, para todos los pacientes que reciben RT. En la serie publicada por Stevens et al (40) el 30% de los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento antineoplásico inicial, fue con intención paliativa, pero no hizo mención al tratamiento radioterápico en este aspecto. Vinod et al (80), describieron en su serie 708 pacientes de Australia que recibieron RT, el 72% fue con intención paliativa y el 21% con intención curativa, pero de nuevo se hace mención a todos los pacientes que recibieron RT y no sólo a aquellos que la recibieron como tratamiento inicial. Los principales parámetros que pueden influir en la intencionalidad del tratamiento son el estado general del paciente, la edad, distancia al centro y el estadio de la enfermedad (40,80,137):

➤ La mayoría de nuestros pacientes tenían un estado general conservado (85% obtuvieron una puntuación ECOG 0-1), no obstante, debemos recordar que la pérdida de información en esta variable fue considerable (47% de los casos), por lo que podríamos considerarla como no valorable.

➤ En cuanto a la edad, el 41% de los pacientes tienen una edad ≥ 70 años, lo cual es concordante con lo descrito en la mayoría de los estudios epidemiológicos de nuestro país, que describen un porcentaje de pacientes con una edad ≥ 70 años en torno al 40% (128,134), o incluso ligeramente inferior en relación a otras series, con un 50% de pacientes mayores de 70 años (126,130,132,40).

➤ En relación a la distancia al centro, no existen largas distancias entre la unidad de tratamiento y la población como para constituir un motivo que justifique este dato (la mediana de la distancia al centro fue de 12,5 Km).

➤ Por último, la mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (61,5% estadio III y 26% estadio IV), mientras, en la serie de Stevens et al (40), el 25% de los casos tuvieron enfermedad localizada, frente a un 26% de estadios localmente avanzados (estadio III) y un 41% de metastásicos. Por tanto, el porcentaje de pacientes tratados con intención paliativa inicial, en nuestra serie, puede ser atribuido a la proporción de pacientes diagnosticados en estadios avanzados, sin poder valorar adecuadamente la influencia del estado general.

Más de la mitad de los pacientes recibieron QT (69%). Varias publicaciones han analizado la tendencia del tratamiento del cáncer de pulmón y prácticamente la totalidad coinciden al afirmar que existe un crecimiento en la frecuencia de administración del tratamiento QT, en detrimento del uso de la RT, principalmente de la RT exclusiva, u otra modalidad de tratamiento no combinado. Los autores atribuyen esta tendencia a la mejora de los resultados en el tratamiento del cáncer de pulmón con el uso de los tratamientos combinados, principalmente de la aplicación de la radioquimioterapia cuya eficacia ha quedado establecida tanto en CPNCP (estadios localmente avanzados) como en CPCP (EL) (128,129,132), aunque también se ha descrito un incremento del uso de la QT exclusiva, principalmente en CPCP EE (129). El agente quimioterápico más utilizado fue el platino (cisplatino o carboplatino) (80%), tal y como se recomienda en la mayoría de las guías de práctica clínica (49,50,104).

En relación a la RT en el CPNCP (tabla 8) tratado con intención radical, el esquema de irradiación más utilizado fue el de una fracción diaria de 1.8-2 Gy por sesión, 5 sesiones por semana. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis igual (37%) o superior (37%) a 60 Gy. La dosis mínima estándar recomendada es de 60 Gy (49,50,104). No obstante, esta dosis parece insuficiente para alcanzar un buen control local, lo que nos lleva al escalonamiento de dosis. Dicha escalada tiene un precio, la toxicidad en órganos de riesgo, para lo cual es

importante determinar de forma muy concreta el volumen de tratamiento. Algunos (^{138,139}) han establecido una dosis máxima tolerada (para tratamientos combinados) de 70 a 74 Gy.

El tratamiento combinado fue el más empleado, principalmente el concomitante (42%), seguido de cerca por el secuencial (33%), y ambos en el 5% de los pacientes. La radioquimioterapia es la estrategia terapéutica más recomendada en los estadios localmente avanzados del CPNCP (^{49,50,104}), por lo que dicho 42% podría considerarse un bajo porcentaje. Dentro de las posibles causas que conducen a la administración de un tratamiento secuencial podemos encontrar:

➤ Demora de la RT que lleven a la administración de la QT para evitar que el paciente permanezca sin tratamiento. Dicha demora puede estar en relación al número de unidades de tratamiento, número de oncólogos radioterápicos... Kepka et al (¹⁴⁰), analizaron el uso de la RT en el cáncer de pulmón en los países de Europa Central y del Este. Encontraron que el esquema combinado más utilizado fue el secuencial, con una correlación positiva entre la administración de QT de inducción y el número de unidades de tratamiento y aceleradores lineales.

➤ Malestar general del paciente que haga pensar en una mala tolerancia al tratamiento concomitante.

Es difícil dilucidar cuál de estas razones son la causa del 33% del tratamiento secuencial o si las hubo, debido a la falta de información en dichas variables en nuestro estudio.

5.2.1.2 Pacientes diagnosticados de CPCP

En el CPCP EL, tratado con intención radical (tabla 8), el 97% de los pacientes recibieron una dosis de 45 Gy (18%) o superior (79%) a fraccionamiento estándar. No existen muchos ensayos sobre la dosis y

fraccionamiento óptimos de irradiación para este tumor, la dosis habitualmente administrada oscila entre 45-50 Gy a fraccionamiento estándar, dada la sensibilidad conocida de este tipo de tumores. Como ocurre en el CPNCP a mayor dosis total, mayor control local, pero nuevamente la toxicidad a órganos de riesgo nos limita la dosis a administrar. Dentro de las estrategias para mejorar la eficacia del esquema de irradiación se encuentran:

- Intensificación de dosis por alteración del fraccionamiento ⁽¹⁴¹⁾.
- Aumento de la dosis total de irradiación ⁽¹⁴²⁾.
- La administración de una dosis de sobreimpresión simultánea a la dosis de base ⁽¹⁴³⁾.

Las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes con CPNCP EL, con buen estado general y sin co-morbilidad asociada, sean tratados con RT hiperfraccionada concomitante (45 Gy: 1,5 Gy por fracción, 2 fracciones al día) con QT (grado de recomendación IB). Sin embargo, en muchos centros de Europa, la RT torácica hiperfraccionada no es el tratamiento estándar ya que su administración es compleja, desde el punto de vista organizativo asistencial y por la mayor toxicidad asociada. Por el momento, la dosis recomendada es de 50-60 Gy a fraccionamiento estándar y dosis superiores a 60 Gy en ensayos clínicos ⁽¹⁴⁴⁾, el 73,1% de los pacientes de nuestra serie recibió una dosis \geq 50 Gy.

Todos los pacientes recibieron QT, principalmente concomitante a la RT (74%). El papel de la radioquimioterapia está claramente establecido, siendo el tratamiento de elección en el CPCP con EL ^(49,50,104). Varios meta-análisis ^(145,146,147,148) han demostrado que existe un discreto beneficio en la supervivencia cuando la RT se administra de forma precoz frente a tardía (entendiendo por RT precoz aquella que se da con el 1º, 2º o 3º ciclo de QT).

5.2.1.3 RT con intención paliativa

En el uso de la RT paliativa en cáncer de pulmón destaca la variabilidad de esquemas de irradiación empleados, al menos 9 fraccionamientos distintos, lo cual podría atribuirse a diferentes localizaciones de los volúmenes blanco (hueso, mediastino...). El esquema más frecuente fue el de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy cada una (44,6%). Van den Hout et al (¹⁴⁹), analizaron el parámetro de coste-utilidad de dos esquemas de tratamiento con RT paliativa, 10 sesiones a 3 Gy por sesión frente a 2 sesiones de 8 Gy cada una. El primer esquema tuvo un mayor coste (5236\$) que el segundo (2512\$), sin embargo, la supervivencia fue mayor con el esquema más largo (incremento del 39%) que con el corto (30%). El esquema de 10 x 3 Gy obtuvo mayor coste-utilidad que el esquema de 2 x 8 Gy, siendo aceptable según el umbral de 50.000\$ por años ganados ajustados por calidad de vida.

Al igual que la RT, la QT ha demostrado un importante papel en el control sintomático del paciente con cáncer de pulmón (⁴⁹), sin embargo, el 39% de los pacientes no recibieron QT. El motivo podría venir del hecho de que la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento paliativo presentaron malestar general (ECOG 2-4 en el 30%), con una importante pérdida de peso (44%) y co-morbilidad asociada (65%), lo que podría haber condicionado la no administración del tratamiento citotóxico.

5.2.1.4 Comparación con otras series

En la tabla 34 se muestra una comparativa de nuestros datos en relación a los datos publicados por otros autores en distintas áreas de nuestro país. Como se puede observar nuestra serie no dista demasiado de lo publicado por otros investigadores. Hay que tener en cuenta que nuestra serie recogió sólo los pacientes tratados con RT como estrategia inicial de tratamiento.

Tabla 34. Comparación epidemiológica de nuestros resultados con otros artículos publicados en nuestro país.

Estudio	Edad	Género (%)		Histología (%)				Estadio (%)					
		♂	♀	CCE	ADN	CCG	CCP	I	II	III	IV	EL	EE
Salmerón 2012 (131)	67	90	10	37	20	8	16	-	-	-	-	-	-
Escuín 2009 (130)	70	-	-	38	-	-	20	-	-	-	-	-	-
García 2009 (128)	67	93	7	39	19	10	20	10	9	34	47	31	69
Escuín 2006 (126)	68	89	11	79 CPNCP			21	20	4	37	35	37	61
Hernández 2004 (132)	68	85	15	38	17	12	30	-	-	-	-	-	-
Santos-M 2005 (133)	67	89	11	33	30	4	13	21		35	42	44	55
Estrada 2007 (135)	67	90	10	24	17	29	19	24	4	27	41	-	-
Alonso-F 2005 (134)	67	92	8	58	29	5	19	27	7	35	31	47	53
VARA-II	66	91	8	37	17	15	19	4	8	61	26	71	29

CCE = Carcinoma de células escamosas o epidermoide. ADN = Adenocarcinoma. CCG = Carcinoma de células grandes. CCP = Carcinoma de células pequeñas

5.2.2 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE HOSPITALES

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre las distintas provincias en relación a las siguientes variables estudiadas:

➤ **Histología** ($p < 0,05$) (tabla 12): en todas las provincias la histología más frecuente fue el CPNCP. Dentro de los casos de cáncer de pulmón no microcítico, la histología más frecuente, salvo en la provincia 5, fue el carcinoma epidermoide, cuya incidencia osciló entre el 28,3% de los tumores en la provincia 2 y el 57,1% en la provincia 6. El adenocarcinoma, segunda histología más frecuente, también varió entre el 4,9% de la provincia 5 y el 24,1% de la provincia 6. El subconjunto histológico “otros no células frecuentes”, fue el más común en la provincia 5 (32%), igualando el porcentaje de carcinoma epidermoide en la provincia 1. El por qué de esta variabilidad podría partir de diferencias ambientales y hábito tabáquico.

➤ **Estadio** ($p=0,036$) (tabla 12): los estadios avanzados fueron más frecuentes en todas las provincias (rango del 75% al 97,9%), sin embargo, mientras que en algunas provincias porcentaje de estadios avanzados fue muy elevada (ej. Provincia 3 con un 97,7% de estadios III-IV), otras tuvieron una mayor proporción de estadios iniciales (ej. Provincia 2 con un 25% de estadios I-II). La posible razón de esta diferencia no es fácil de dilucidar, para ello se tendría que estudiar, entre otros factores, la accesibilidad a los servicios de diagnóstico.

➤ **Fraccionamiento** ($p<0,001$) (tabla 12): el fraccionamiento convencional (2-1,8 Gy por sesión) fue el más utilizado en todas las provincias (desde el 92,9% de la provincia 6 al 46,9% de la provincia 7), salvo en la 3 (50,8% fraccionamiento de 10x300cGy), donde el porcentaje de tratamientos con intención paliativa (54%) fue superior al tratamiento con intención radical (46%). Aquellas provincias con mayor proporción de tratamiento con intención radical (2, 4, 6), son también las que mayor porcentaje de fraccionamiento estándar. La influencia de la intención del tratamiento en el fraccionamiento ha sido probada en este estudio, donde se encontró una asociación estadísticamente significativa entre intencionalidad de la RT y esquema de irradiación ($p<0,001$). La variabilidad entre los fraccionamiento no convencionales podría estar justificada por diferentes localizaciones de los volúmenes blanco, tal y como se apuntó anteriormente.

➤ **QT asociada** ($p<0,001$) (tabla 12): hubo una mayor proporción de pacientes tratados con quimioterapia (ya sea secuencial, concomitante o ambas), frente a la no administración de la misma, en todas las provincias salvo en la 5 (QT asociada en el 43,9%, frente a no asociada en el 56,1%). El uso de una mayor tasa de QT en algunas provincias podría estar influenciado por una mayor demora de los servicios de RT, sin embargo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre estas dos variables ($p=0,467$), no obstante, no debemos olvidar que la demora tuvo un elevado porcentaje de casos perdidos. El estado general del paciente constituiría otro factor determinante, pero en nuestra serie no se detectaron diferencias en la escala ECOG de los

pacientes. Otra posible razón radicaría en diferentes estilos de práctica médica. Dentro del CPNCP, en las provincias con mayor proporción de casos tratados con QT (provincias 4 y 6), el esquema empleado con mayor frecuencia fue el concomitante (59,3% y 74,2% respectivamente); en contraposición a las provincias 2 y 3 con elevado porcentaje de QT asociada, donde la QT secuencial fue la más administrada con un 42,5% y 54,3% respectivamente (datos no mostrados). Dado que la administración de radioquimioterapia concomitante es el tratamiento estándar en el CPNCP localmente avanzado y que la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en estadio III, los datos parecen mostrar un infrauso del tratamiento estándar para esta entidad en algunas provincias. Todos los paciente diagnosticados de CPCP EL recibieron QT.

➤ **Intencionalidad de la RT** ($p < 0,001$) (tabla 9): algo más de la mitad de los pacientes se trataron con intención radical (58%), oscilando entre el 33% de la provincia 1 y el 89% de la provincia 4. Parámetros que pueden influir en esta variable, como edad, co-morbilidad, estado general, no parecen justificar la variabilidad encontrada, pues no existen grandes diferencias entre las provincias o los datos son insuficientes como para encontrar una asociación. El estadio clínico, otro parámetro influyente, no parece ser el causante, ya que la provincia 1 presentó un porcentaje de pacientes en estadio IV en CPNCP del 16,7% y EE en CPCP del 50% frente a la provincia 5 con un 25,6% de estadio IV en CPNCP y un 60% de EE en CPCP, siendo la proporción de pacientes tratados con intención radical del 33% en la primera y del 58% en la segunda.

➤ **Tasa de irradiación** ($p < 0,0001$) (tabla 5): la provincia 1 fue la de menor tasa de irradiación (9%), frente a las provincias 4 y 5 que obtuvieron la mayor tasa de irradiación (26%). A continuación analizaremos diferentes factores que podrían haber influido en la tasa de irradiación:

- *Incidencia*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,971$). La provincia 1 con 244 pacientes diagnosticados, tuvo una tasa de irradiación del 9%, frente al 26% de la provincia 5 con 183 casos incidentes (tabla 5).

DISCUSIÓN

- *Edad, estado general y/o co-morbilidad*, la edad fue similar entre las provincias, en relación a los otros 2 factores, aunque el porcentaje de datos perdidos no fue desdeñable, no parece existir diferencias entre las provincias que justifiquen por sí solas la variabilidad.

- *Estadio clínico*, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.346$). La provincia 1, con la menor tasa de irradiación, presentó la mayor proporción de estadios iniciales (I, II) 24,9% (susceptibles de tratamiento quirúrgico), con un 75,1% de estadios avanzados/metastásicos (III, IV) en CPNCP y una alta proporción de EE en CPCP (50%) en relación al resto; sin embargo, la provincia 5, con una mayor tasa de irradiación, presentó un 60% de EE en CPCP, lo que podría compensar la menor proporción de estadios iniciales (12,9%) en relación a la provincia 1 (tabla 12), por lo que el estadio clínico no parece justificar la gran variabilidad encontrada.

- *Uso de QT*, los pacientes tratados en la provincia 1 no recibieron QT en un porcentaje alto (47,1%), frente a otras provincias con un mayor uso de la quimioterapia y mayor tasa de irradiación.

- *Demora*, los datos disponibles son insuficientes para poder extraer conclusiones.

- *Distancia al centro*, no hubo relación estadísticamente significativa.

- Número de *unidades de tratamiento* por millón de habitantes, no hubo correlación estadísticamente significativa (figura 6A).

- Número de *oncólogos radioterápicos* por millón de habitantes, en este caso hubo una relación estadísticamente significativa ($r=0,78$; $p=0,02$) (figura 6B). Así pues, la variabilidad en la tasa de irradiación, estaría mayormente justificada por este último factor.

- Los estilos de práctica médica, lo que llevaría a la necesidad de consensos.

Las asociaciones estadísticamente significativas entre la demora, el fraccionamiento y la intención del tratamiento fueron razonables. El fraccionamiento convencional se asoció a un mayor retraso de la RT, lo cual se relaciona con una menor demora de la irradiación con intención paliativa, ya que este esquema de administración es más utilizado entre aquellos pacientes con intención radical. Si tenemos en cuenta que los pacientes tratados de forma paliativa/sintomática tienen prioridad, ya que algunos de los cuadros clínicos constituyen emergencias médicas (síndrome de vena cava, compresión medular...), no es de extrañar que la demora sea menor.

Las posibles causas de la variabilidad en la práctica médica ya fueron analizadas por Wennberg ^(150,151):

1. **Oferta de servicios:** si excluimos las causas epidemiológicas, la falta de recursos o limitaciones pueden, en parte, explicar la menor tasa de irradiación. En el presente estudio, la menor tasa de irradiación se correlacionó con un menor número de oncólogos radioterápicos.

2. **Estilo de prácticas:** los modelos de práctica médica pueden justificar bajas tasas de irradiación ^(79,71). La mayoría de los ensayos clínicos tienen como brazo control un tratamiento estándar sin RT ^(105,152). En muchos casos, la variabilidad detectada en la intención y modalidad del tratamiento, fraccionamiento y QT asociada puede ser atribuible a diferentes estilos de práctica profesional. Hay cada vez más evidencia de que variaciones inexplicables en la práctica están aumentando en la oncología. El fenómeno de la variabilidad no está confinado sólo a la oncología, sin embargo, los buenos sistemas de registro de los programas de RT hacen que sean más patentes en esta modalidad ⁽¹⁵³⁾.

En relación a variables de la **demanda:** incidencia, edad, co-morbilidad, distancia al centro, nivel socio-económico, etc..., salvo las diferencias

socioeconómicas que no fueron analizadas en este estudio ⁽¹⁵⁴⁾, no parece que el resto de factores sean determinantes de la variabilidad encontrada.

Varios autores han descrito VPM en el uso de la RT para el cáncer de pulmón:

➤ Mackillop et al ⁽¹⁵³⁾ mostró diferencias estadísticamente significativas entre 7 centros regionales en Ontario, en relación a la tasa de irradiación, dosis total recibida y administración de QT. La evolución temporal (de 1982 a 1991) mostró un descenso en el uso de la RT torácica, administración de altas dosis, número de fracciones y proporción de pacientes con QT. Curiosamente esta variabilidad y descenso en el uso del RT y QT no tuvieron repercusión en la supervivencia entre los diferentes centros y año de tratamiento.

➤ Vinod et al ⁽¹³⁶⁾ encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes sin diagnóstico histológico, casos no tratados y casos que recibieron RT o QT, ratio hombre/mujer y edad de los pacientes. De nuevo esta variabilidad no se tradujo en diferencias en la supervivencia, sin embargo al analizar todos los casos de cáncer de pulmón entre 1994 y 2000, sí que hubo una menor supervivencia, estadísticamente significativa, en el área de menor tasa de tratamiento. Los autores apuntaron a la disponibilidad de servicios médicos, distancia del paciente al centro y estilos de práctica como posibles causas de la variabilidad.

➤ Mahmud et al ⁽¹⁵⁵⁾, detectaron una amplia variabilidad entre diferentes distritos sanitarios, tanto en las tasas de tratamiento como en las diferentes modalidades de tratamiento administrado, diferencias que se mantuvieron tras ajustar en función de la edad y aspectos socio-económicos. Como posibles causas consideraron la co-morbilidad y estadio. Sin embargo, dado que la edad y los factores socio-económicos pueden influir en ambas variables y tras no encontrar diferencias en las tasas ajustadas, no parece que la co-morbilidad y el estadio pudieran explicar por sí solas la variabilidad

detectada. Otros factores estudiados como justificantes de las diferencias encontradas fue la accesibilidad (las áreas sanitarias con mayor unidades de RT tuvieron mayor proporción de pacientes sometidos a RT) y los estilos de prácticas.

➤ Kepka et al ⁽¹⁴⁰⁾, analizaron las características del tratamiento radioterápico en el cáncer de pulmón en los países de Europa del Este y Central. El porcentaje de pacientes que recibieron RT como parte de su tratamiento osciló entre el 4% y el 100%, sin correlación con el número de unidades de tratamiento en cada centro.

➤ Stevens et al ⁽⁴⁰⁾, también detectó una variabilidad en el uso de la RT entre los diferentes distritos sanitarios, que se mantuvo tras ajustar en función de la edad, género, raza, tipo de tumor, estadio, índice de comorbilidad, y factores socioeconómicos.

5.2.3 ESTIMACIÓN DE LA TASA ÓPTIMA DE IRRADIACIÓN

Diferentes autores han calculado la tasa óptima de irradiación, la cual puede variar en función de los parámetros considerados (como la inclusión o no de re-tratamiento, RT paliativa...). La estimación en cáncer de pulmón oscilan entre el 76% del estudio de Delaney et al ⁽³⁷⁾ y el 41,3% de Barbera et al ⁽⁴¹⁾.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura y los datos proporcionados por el Registro del Cáncer de Granada, la tasa óptima de irradiación en nuestra serie, para el manejo inicial del cáncer de pulmón es del 45%, de la cual el 81% sería por CPNCP y el 18% por CPCP (tabla 14).

5.2.4 COMPARACIÓN ENTRE LAS TASAS ESPERADAS Y OBSERVADAS

La tasa de irradiación observada fue del 20% que frente a la tasa óptima de irradiación estimada del 45%, refleja un infrauso en la utilización de la RT en un 25% de los pacientes, lo que constituye una diferencia de 773 pacientes más

que deberían haber recibido tratamiento radioterápico. Los 610 pacientes tratados son sólo el 44% de los pacientes esperados.

La preocupación por la diferencia entre la tasa óptima y real de irradiación no es exclusiva de nuestro estudio, varios autores han publicado al respecto. Lindholm et al ⁽¹⁵⁶⁾ compararon la utilización de la RT en relación a la evidencia científica en Suecia, encontrando un infrauso de la RT paliativa en el cáncer de pulmón. Vinod et al ⁽⁸⁰⁾ encontraron un infrauso de la RT principalmente en el CPCP.

En nuestro estudio el infrauso afectó principalmente a los estadios III y IV del CPNCP y EL del CPCP. Este hecho es concordante con el estudio de Vinod et al ⁽⁸⁰⁾, donde el uso de la RT también fue menor en los estadios descritos. En el caso del CPNP los datos sugieren que la RT paliativa podría ser la más afectada, tal y como ocurrió en la serie de Lindholm et al ⁽¹⁵⁶⁾. Todo ello pone de manifiesto importantes diferencias entre las guías de práctica clínica y la práctica médica de nuestra área.

Posibles causas de este infrauso pueden ser:

- Elevada tasa de uso de la QT neoadyuvante seguida de cirugía.
- Alta tasa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad cardíaca que dificulte o contraindique el tratamiento con RT.
- Elevada proporción de estadios IIIB dentro del estadio III.
- Rápida progresión de la enfermedad, con el consecuente deterioro del estado general del paciente o fallecimiento del mismo al poco tiempo del diagnóstico.
- Que el paciente rehúse el tratamiento de RT.
- Déficit de recursos (unidades de tratamiento, número de oncólogos radioterápicos, distancia al centro) que dificulte la accesibilidad del paciente.

- Aspectos socioeconómicos.
- Práctica médica escéptica con el papel de la RT.
- Disminución de la derivación del paciente a los servicios de oncología radioterápica.

Como suele ocurrir en las bases de datos poblacionales, la información clínica individual de los pacientes no es muy detallada, por lo que hemos de analizar las posibles causas del infrauso en nuestro estudio con cautela.

La mayoría presentaron un estado general conservado (ECOG 0-1 del 85%) con una pérdida de peso $\leq 10\%$ en el 60%. Estos datos deben ser interpretados con precaución pues hubo un porcentaje elevado de pérdida de información. Además, dentro de las co-morbilidades destacan la existencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o patología cardíaca que contraindique la administración de RT; esta información no está detallada en la recogida de datos. Sin embargo, gracias a los sistemas de conformación de la RT que permiten salvaguardar el tejido sano, esta circunstancia constituye una minoría de los casos.

Algunos casos seleccionados de cáncer de pulmón estadio III (principalmente estadios IIIA con afectación N2 no extensa y considerados como enfermedad potencialmente resecable) podrían beneficiarse de la administración de quimioterapia de inducción seguida de cirugía, con una elevada tasa de respuestas, aproximadamente el 50-70% según los estudios ^(157,158,159). No obstante sólo el 15% de los pacientes son diagnosticados en estadio IIIA-N2 ⁽¹⁶⁰⁾ y aunque no son la mayoría, algunos casos progresan o requieren de neumonectomía posterior (en el estudio de Stefani et al ⁽¹⁵⁸⁾ hubo 79 neumonectomías, un 45% de los pacientes estudiados), lo que podría contraindicar la cirugía. Amini et al ⁽¹⁶¹⁾, mostraron un 34% de pacientes con persistencia ganglionar mediastínica tras este esquema de tratamiento, que

podrían ser susceptibles de RT de consolidación. Algunos autores están ensayando el posible beneficio de añadir RT a este esquema terapéutico (160,162).

Dada la elevada diferencia entre la tasa real y óptima no parece que la comorbilidad o el uso de QT neoadyuvante seguido de cirugía puedan influir de forma predominante en la tasa de irradiación.

Dentro del estadio III, casi el doble de los pacientes presentó un estadio IIIB. Aunque se trate de un estadio más avanzado, el tratamiento considerado como estándar en pacientes con buen estado general, es la radioquimioterapia concomitante (49,50,104), así pues, el papel de la RT en estos casos está más que consolidado. Por tanto, no parece que este factor contribuya de forma predominante en la tasa de irradiación.

Stevens et al (40) detectaron que el 11% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón fallecieron a la semana del diagnóstico, durante la derivación al Servicio de RT o en el transcurso de su estudio. En el estudio de Vinod et al (80) el porcentaje de casos vistos por el oncólogo radioterápico y que no recibieron RT por fallecimiento del paciente fue del 3%. Este estudio no ha registrado el número de "fallecimientos precoces", sin embargo, resulta poco convincente que la tasa de mortalidad previa al tratamiento pueda ser lo suficientemente elevada como para justificar un infrauso del 25%.

Stevens et al (40) detectaron un 7% de pacientes que rehusaron el tratamiento radioterápico del total de pacientes que recibieron RT y que se podrían haber beneficiado del tratamiento. En el estudio de Vinod et al (80) el 4% de los pacientes vistos por el oncólogo radioterápico rechazó el tratamiento. En general, la mayoría de los pacientes suelen aceptar el tratamiento ofertado, por lo que este factor sería más bien desdeñable.

No consideramos que la distancia al centro pudiera haber influido de forma importante en el infrauso de la RT en el cáncer de pulmón, pues las

distancias al centro son, en general, aceptables con una mediana de 12,5 Km (rango 0-219). Además, la mediana del tiempo transcurrido entre la indicación del tratamiento radioterápico y su administración fue de 41 días, lo cual parece razonable, aunque fue significativamente diferente entre las provincias.

Si analizamos el número de unidades de tratamiento, según un estudio realizado por la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) ⁽¹⁶³⁾ llevado a cabo en el año 2009, para llegar a un número óptimo de 6 unidades por millón de habitantes, haría falta la instalación de 41 unidades más en España, siendo Andalucía una de las comunidades autónomas más afectadas debido a su gran densidad de población y a pesar del gran esfuerzo inversor realizado en los últimos años, que condujo a un aumento de 3 unidades por millón de habitantes en el año 2004 a 4,2 unidades por millón de habitantes en 2007 (período de estudio). Además, la media de 4,2 unidades por millón de habitantes es baja en comparación a la media de la Unión Europea de 5,9 unidades por millón de habitantes ⁽¹⁹⁾. Este déficit podría justificar, en parte, el infrauso de la RT.

En relación al número de oncólogos radioterápicos, la SEOR ⁽¹⁶⁴⁾ mostró como la situación más frecuente la existencia de 6 facultativos especialistas por centro. Un estudio llevado a cabo por la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica ⁽¹⁶⁵⁾ (ESTRO, "European Society for Therapeutic Radiology and Oncology"), recomendó 1 oncólogo radioterápico por cada 200 pacientes al año. En Andalucía, en el año 2007, se registraron 0,7 especialistas por 100.000 habitantes, coincidente con lo obtenido en nuestro país ⁽¹⁶⁴⁾. El número de oncólogos radioterápicos ha sido correlacionado con la variabilidad en la tasa de irradiación en este estudio, por lo que es posible que haya influido en el infrauso detectado.

La influencia de los factores socio-económicos ⁽¹⁵⁴⁾ no ha sido investigada en este estudio. Sin embargo y como ya se ha mencionado, el sistema de salud

andaluz, es un sistema de salud público que proporciona una cobertura universal gratuita, por lo que no parece que este factor pueda afectar de forma predominante en el uso de la RT, al menos no en lo referente a la accesibilidad a los servicios sanitarios.

La práctica médica puede influir en el manejo del paciente con cáncer, con el consecuente infrauso de esta modalidad de tratamiento ^(105,152). Nuestra revisión de ensayos clínicos detectó que la mayoría de ellos no consideró la RT dentro del brazo control como tratamiento estándar. Un estudio paralelo, llevado a cabo por la Agencia Tecnológica de la Salud alrededor del 2007, llegó a la conclusión de que la mayoría de los pacientes recibían QT debido a una mejor accesibilidad a los tratamientos citostáticos y mayor preferencia del médico consultor ⁽¹⁶⁶⁾. Este hecho apoya la hipótesis de que el modelo de práctica clínica contribuye al infrauso de la RT. Además, varios estudios han descrito una tendencia hacia un mayor uso de la QT en el tratamiento del cáncer de pulmón ^(128,129).

Stevens et al ⁽⁴⁰⁾ notó que algunos pacientes de su estudio no fueron derivados al Servicio de Oncología Radioterápica, aunque el motivo no fue esclarecido. Este hecho podría estar condicionado por una menor accesibilidad a la RT (déficit de recursos) o modelos de práctica médica que infravaloren el papel de esta modalidad terapéutica. La ausencia de un comité multidisciplinar sobre el manejo del cáncer de pulmón, donde la figura del oncólogo radioterápico esté presente, podría ser otro detonante.

Por tanto, los principales factores que consideramos como potenciales causas de este infrauso de la RT en el cáncer de pulmón son:

➤ Déficit de recursos: unidades de tratamiento y facultativos especialistas.

➤ Práctica médica: predominio en el uso de la QT en detrimento de la RT.

5.2.5 BENEFICIO DE IRRADIACIÓN

Como ya se ha mencionado, algunos estudios de VPM, encontraron diferencias en el manejo del cáncer de pulmón entre diferentes áreas, sin embargo, cuando estos estudios analizaron la supervivencia no encontraron diferencias entre dichas áreas ^(136,153). Este hecho conduciría al argumento de que el tratamiento del cáncer de pulmón tiene poco impacto en la supervivencia (lo que podría no resultar excesivamente extraño dado el sombrío pronóstico de esta entidad). Sin embargo, también puede ser debido a que los estudios no tuvieron suficiente potencia estadística como para detectar una diferencia estadísticamente significativa. De esta forma, Vinod et al ⁽¹³⁶⁾ ampliaron el período de estudio, analizando todos los casos de cáncer de pulmón entre 1994 y 2000. La supervivencia fue significativamente inferior en el área con menor tasa de tratamiento. Así pues, la ausencia de diagnóstico y tratamiento tiene repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.

Además del hecho anterior, la revisión de la literatura realizada en este estudio muestra el beneficio derivado del uso de la RT, según el estadio y estado general del paciente, oscilando entre 18 y 1,8 meses (tabla 18).

Así, queda por determinar si el infrauso detectado en el estudio tiene implicaciones clínicas para el paciente. Lamentablemente encontramos que la diferencia entre la tasa de irradiación esperada y la observada implica una pérdida de 3038 a 3553 meses de supervivencia. A pesar de las limitaciones del estudio que podrían sobreestimar la cifra anterior, es un hecho que la RT tiene un importante papel en el tratamiento del cáncer de pulmón (tal y como refieren los diferentes estudios revisados) y por tanto la repercusión clínica en el paciente derivada de su infrauso es inevitable.

También deberíamos considerar el beneficio perdido por el infrauso de la RT paliativa. Los datos disponibles no nos permiten realizar una cuantificación como la anterior, sin embargo, es un hecho que el uso de la RT con intención paliativa ha conseguido aliviar síntomas derivados del tumor en diferentes situaciones clínicas. Tal y como se describió en el apartado 1.3.2 *Papel de la RT en el cáncer de pulmón*, el 50% de los pacientes notan alivio de los síntomas de hemoptisis, dolor torácico y anorexia ^(53,54).

Todo esto va unido al concepto de coste-efectividad, pues como ya se ha mencionado la RT ha demostrado ser un tratamiento costo-efectivo en varias patologías entre las que se encuentra el cáncer de pulmón, con una mejor relación coste-efectividad que otras modalidades terapéuticas.

Por tanto el infrauso afecta clínicamente a la supervivencia y alivio sintomáticos de los pacientes y económicamente al gasto sanitario, al disminuir el uso de un tratamiento que ha demostrado ser costo-efectivo.

5.2.6 COMPARACIÓN CON RESULTADOS DEL ESTUDIO VARA-2004

La comparación de los resultados obtenidos en el cáncer de pulmón en el año 2004 con el presente estudio (2007), mostró una tendencia ascendente de la incidencia del cáncer de pulmón, lo cual es concordante con la literatura ^(1,132).

Las variables edad, sexo, intención de tratamiento y puntuación en la escala ECOG, apenas sufrieron variaciones. El período de estudio analizado es de 3 años (del 2004 al 2007), lo cual ha podido contribuir a que algunas variables no hayan experimentado cambios relevantes. La edad media al diagnóstico tiende ligeramente al incremento de forma progresiva (en la parte sureste de los Países Bajos hubo un aumento de la edad media desde 63 años en la década de los 70 hasta 66 años en la década de los 90) ^(129,130,133). Aunque se ha descrito un incremento del cáncer de pulmón entre el sexo femenino, en

España, el cáncer de pulmón continúa siendo más prevalente entre los hombres ⁽¹³⁰⁾. Debido a la asociación del cáncer de pulmón al hábito tabáquico, no es extraño que algunos pacientes presentes enfermedades asociadas al consumo de tabaco (patología cardiovascular, enfermedad pulmonar...), lo que puede afectar a la puntuación en la escala ECOG, sin experimentar apenas variabilidad ⁽¹³⁰⁾.

El aumento de los estadios localmente avanzados es concordante con la literatura. Algunos estudios han observado un descenso del estadio IV a favor de los estadios locorregionales, mientras el porcentaje de estadios iniciales se mantiene relativamente estable ⁽¹³³⁾.

En cuanto al mayor porcentaje de pacientes que reciben irradiación a más altas dosis, diferentes estudios ⁽¹³⁸⁾ apuntan a la existencia de una relación dosis-respuesta, donde parece ser que la ganancia máxima alcanzada oscila en torno a los 100 Gy, con un beneficio limitado para dosis mayores. Dadas la dosis limitantes en órganos de riesgo como el esófago, no siempre es posible llegar a dosis elevadas. La experiencia clínica favorece la confianza en la administración de mayores dosis de irradiación sin aumentar la toxicidad.

Parece que la administración de RT paliativa ha aumentado, lo cual resulta inusual. La variable de co-morbilidad no pudo ser comparada, quedando por esclarecer si ésta constituiría una posible explicación.

En el estudio VARA-I se objetivó una diferencia en la tasa de irradiación entre hospitales ^(78,100). A diferencia del anterior estudio, donde la variabilidad en la tasa de irradiación fue atribuible a un bajo número de unidades de tratamiento y número de oncólogos radioterápicos, en el presente trabajo, sólo hubo una asociación de forma estadísticamente significativa con el número de oncólogos radioterápicos por millón de habitantes. Como se ha mencionado anteriormente, los hallazgos del estudio VARA-I motivaron un plan de

equipamiento, alcanzando un coeficiente de 4,2 unidades de tratamiento por millón de habitantes (coeficiente previo de 3), lo cual podría explicar este cambio.

En este estudio hubo un incremento de la tasa de irradiación el 4% en relación al estudio previo llevado a cabo en el 2004. Sin embargo, este crecimiento continúa siendo insuficiente en relación a la tasa óptima de irradiación estimada.

5.3 METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRALES

La patología metastásica constituye el 50% de la carga laboral de un servicio de RT ⁽⁵⁷⁾, siendo las metástasis óseas y cerebrales los dos grupos más frecuentes, con una incidencia del 50% y del 20-50% respectivamente ^(56,61,62,63).

La RT no sólo ha demostrado ser eficaz en el alivio sintomático de los pacientes, sino que además puede influir en la supervivencia ^(60,64).

5.3.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

De los pacientes tratados con RT durante el período de estudio, el 13,4% recibieron RT por metástasis óseas (60%) y cerebrales (40%). La edad media estuvo en torno a los 60 años, con predominio del sexo masculino (63%). Los tumores primarios que con más frecuencia metastatizan a hueso y a cerebro son el cáncer de mama, próstata y pulmón, por tanto, no es de extrañar la mayor proporción de varones.

5.3.1.1 Metástasis óseas

Las localizaciones más frecuentes del tumor primario fueron el pulmón (31%), la mama (26%) y la próstata (14%). Esta distribución es concordante con

el estudio de Chow et al (¹²¹), donde el pulmón fue el primario más frecuente, seguido de la mama y el cáncer de próstata en un 30%, 26% y 16%, respectivamente. De forma global estas tres localizaciones tumorales constituyen alrededor del 80% de todas las metástasis óseas (^{56,167}). Más del 80% de los metástasis óseas se localizan en el esqueleto axial (⁵⁶) y en este aspecto nuestra serie no fue una excepción con un 23% de las metástasis óseas localizadas en la pelvis y un 56% en la columna vertebral (tabla 21), de forma similar a la serie de Wu et al (¹⁶⁸), donde el 8% se localizaron en la pelvis y el 56% en la columna.

La demora media entre la indicación de la RT y su inicio fue de 13 días y casi la mitad de los pacientes (44%) comenzaron el tratamiento antes de 7 días, lo cual parece un período de tiempo aceptable (⁴³), con una distancia media al hospital de referencia de 36 Km (27-44, IC95%), inferior a lo descrito en otras publicaciones (¹³⁷).

Desde 1999, varios ensayos clínicos y meta-análisis (⁵⁸) han comparado los esquemas de fraccionamiento en dosis únicas (8 Gy) frente a múltiples fracciones, demostrando una equivalencia terapéutica en metástasis óseas no complicadas. Sin embargo, el esquema de irradiación más frecuente en nuestro estudio fue el de 10 x 300 cGy (32%). Este hecho se ha observado en varios estudios y diferentes áreas geográficas. Chow et al (⁸¹) realizó un estudio en Canadá, donde el esquema de irradiación más frecuente fue 5 x 400cGy en el 72%. Sharma et al (¹⁶⁹) estudiaron la práctica clínica de la RT paliativa en África, sólo el 23% de los centros utilizaron el esquema de 8 Gy en sesión única. Fairchild et al (¹⁷⁰) recopilaron datos de 3 organizaciones de RT: Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO, siglas en inglés), Asociación Canadiense de Oncología Radioterápica (CARO, siglas en inglés) y la Sociedad Australiana y de Nueva Zelanda del Colegio de Radiólogos. De forma global la mediana de la dosis administrada fue 30 Gy en 10 fracciones. En el estudio japonés de Nakamura et al (¹⁷¹), el esquema de irradiación más frecuente fue 10

x 300 cGy. Mientras, en el estudio conducido por Bradley et al (¹⁶⁷) la mayoría de los pacientes (65%) recibieron tratamiento con dosis única (principalmente 8 Gy), detectando un incremento progresivo del uso de este esquema de irradiación a lo largo del tiempo, desde un 51% en 1999 a un 65% en 2005 (figura 12). No obstante, los autores consideran que la proporción de pacientes que recibe varias fracciones de tratamiento continúa siendo elevada, dada la evidencia clínica actual.

Evolución temporal de la dosis única en metástasis ósea en Canadá

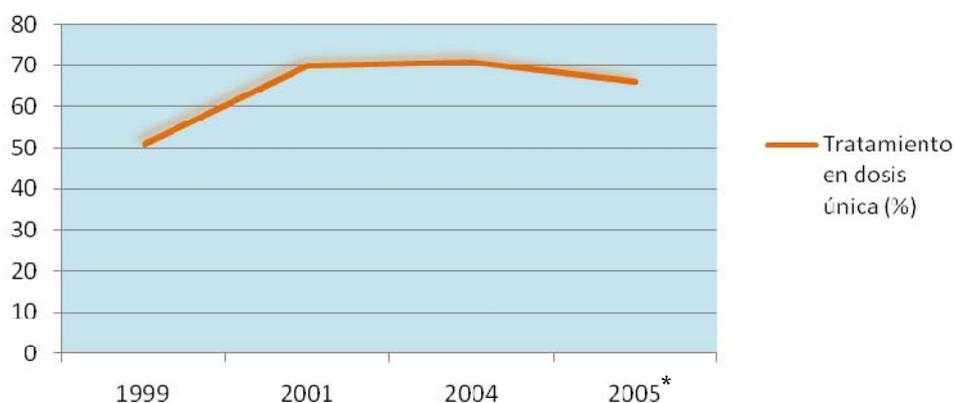


Fig. 12. Tendencias temporal del uso de irradiación con dosis única para metástasis óseas no complicadas en Canadá. (Basada en los datos de ¹⁶⁷).

*No se tomaron los datos del año completo

Los factores que influyen en la elección de un esquema de tratamiento u otro, han sido analizados por varios autores (^{81, 167, 169, 170}):

- Política del departamento.
- Formación recibida por el oncólogo radioterápico y año de formación, los especialistas con más experiencia (incluida la administración de esquemas hipofraccionados) utilizan más el tratamiento en dosis única.
- Temor a mayores efectos agudos y menor duración del efecto terapéutico con la administración en dosis única.
- La edad, a mayor edad mayor uso de la dosis única.

- Estado general del paciente (medido en escala ECOG u otra), a mayor edad mayor administración de RT en una dosis.
- Área anatómica, más uso de varias fracciones cuando la lesión metastásica se localiza en columna.
- Centro público o privado, parece que los servicios privados tienden más al fraccionamiento múltiple que a la dosis única.
- Distancia al centro, a mayor distancia mayor tendencia a usar la dosis única.
- Localización del tumor primario, Bradley et al ⁽¹⁶⁷⁾ encontraron una asociación estadísticamente significativa entre una mayor administración de la dosis de 8 Gy en sesión única y metástasis óseas de cáncer de próstata.

En nuestro estudio encontramos relación estadísticamente significativa entre el número de fracciones y la distancia ($p=0,022$), edad ($p=0,002$), demora ($p<0,001$) y localización del tumor primario ($p=0,019$). Se confirma que la dosis única disminuye la demora y que existe una mayor tendencia a su administración en pacientes de edad avanzada y entre aquellos que viven a mayor distancia del centro hospitalario. También encontramos que la dosis de 8 Gy en sesión única se asoció con las metástasis de origen prostático y área de cabeza y cuello. Todas estas asociaciones también fueron descritas por otros autores ^(169,167).

En contraposición a otros estudios ^(167,170), no se encontró relación entre el tipo de fraccionamiento y el estado general, lo que podría estar motivado por la falta de datos de esta última variable.

Este infrauso de la RT en dosis únicas puede tener consecuencias a nivel de costo-efectividad y costo-utilidad. Wilbert et al ⁽¹⁷²⁾ analizaron el parámetro de costo-utilidad en Holanda, comparando la RT en dosis única frente a la RT fraccionada, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la esperanza de vida ni en la calidad de vida, sin embargo, sí que hubo diferencias

significativas en el coste, con 2.438\$ para la RT en dosis única frente a 3.311\$ en RT fraccionada ($p < 0.001$). El estudio llevado a cabo por Konski et al ⁽⁹⁷⁾ llegó a la conclusión de que la RT en dosis única tenía una mejor relación coste-efectividad que la medicación analgésica, QT y RT fraccionada.

Cuando se hizo la comparativa entre hospitales se encontraron diferencias estadísticamente significativas en:

➤ **Porcentaje de RT paliativa** ($p < 0,005$) (tabla 22). La causa de esta variabilidad podría estar en relación con distintos factores:

- La *incidencia*: no conocemos el número de metástasis óseas diagnosticadas, dada la dificultad metodológica y el carácter retrospectivo del estudio, sin embargo, el hospital 2 con una tasa del 13,2%, tuvo 330 tratamientos menos de RT que el hospital 1 con una tasa del 2,8%, de hecho no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables ($p > 0,05$).

- La *edad*: la media de edad fue parecida en todos los centros (alrededor de los 60 años), por lo que no parece un factor determinante.

- El *estado general*: la mayoría de los pacientes tuvieron un estado general conservado y no parecen existir grandes diferencias entre los centros, no obstante, la alta proporción de datos perdidos hace que esta variable no pueda ser evaluada correctamente.

- La *demora y distancia al tratamiento*: (tablas 29 y 30) no se encontraron relaciones estadísticamente significativas para ningún factor ($p > 0,005$). De hecho el centro 7, con una de las medias más altas de distancia al centro, presentó una tasa de irradiación de las más elevadas. Además, el centro con menor tasa de irradiación (hospital 1) tuvo menos demora que otros con mayores tasas (ej. Hospital 7).

- *Uso de QT*: desafortunadamente esta variable no fue recogida en la base de datos, por lo que no fue posible valorar su influencia en la variabilidad.

- *Número de unidades de tratamiento y oncólogos radioterápicos*: no se encontró correlación estadísticamente significativa (figura 10).

- *Estilos de práctica médica*: podría constituir una de las causas principales de esta variabilidad.

➤ **Demora** desde la primera consulta al inicio del tratamiento (tabla 29) y **distancia** entre el lugar de residencia y el hospital (tabla 30). Cabría esperar que estas dos variables estuvieran relacionadas entre sí, sin embargo, no se encontró asociación ($p=0,071$), los datos faltantes podrían ser la causa de ello.

5.3.1.2 Metástasis cerebrales

El manejo del paciente con metástasis cerebrales es complejo y depende de varios factores como la localización, el tamaño y número de metástasis, edad y estado general del paciente, histología y extensión y control del tumor primario. Aquí analizamos el tratamiento de irradiación holocraneal con RT externa, la cirugía y la radiocirugía no fueron motivo de estudio.

De nuevo, el tumor primario más frecuente fue el pulmón (56%), seguido del cáncer de mama (20%) y el grupo de "otros tumores" (13%) (tabla 21). Estos datos están en consonancia con lo descrito en la literatura, donde el cáncer de pulmón es el más propenso a producir metástasis cerebrales. También la mama y el melanoma tienen una tendencia elevada a metastatizar a nivel cerebral (173).

Al igual que en las metástasis óseas, la demora media entre la indicación de la RT y su inicio fue de 14 días y casi la mitad de los pacientes (45%) comenzaron el tratamiento antes de 7 días, lo que puede considerarse un período de tiempo aceptable (43), con una distancia media al hospital de

referencia de 28,5 Km (22-34, IC 95%), inferior a lo descrito en otras publicaciones (137).

En este caso la dosis media administrada fue de 23 Gy (entre 18-32 Gy). El esquema administrado con mayor frecuencia fue 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy cada una de ellas (50%). Otros fraccionamientos frecuentes fueron 5 x 400cGy (28%) y 3 x 600 cGy (19%) (Tabla 26). El incremento de la dosis total o dosis por fracción aumenta el riesgo de neurotoxicidad (174), de tal forma que los pacientes con fracciones diarias ≤ 3 Gy tienen un menor riesgo de neurotoxicidad. Tsao et al (175) recomendaron un fraccionamiento estándar de 10 fracciones de 3 Gy o 5 fracciones de 4 Gy, para irradiación holocraneal. Entre los diferentes estudios, el esquema de irradiación holocraneal más utilizado es el de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy cada una (169,173). Así pues, nuestros pacientes reciben un esquema de irradiación estándar en la mayoría de los casos. La variabilidad en los diferentes esquemas de irradiación administrados podría radicar en el estado general de los pacientes, localización de la metástasis cerebral, si el tumor primario estaba controlado o no en el momento de la irradiación holocraneal,... Aunque probablemente esté más en relación con el estilo de práctica médica de cada centro o facultativo, lo que conduce a la necesidad de protocolos que estandaricen dichos esquemas de irradiación.

Al comparar los casos tratados por hospitales, encontramos diferencias estadísticamente significativas en:

➤ La **tasa de irradiación** ($p < 0,005$), obteniendo la más baja en el hospital 1 (2,6%) y la más alta en el hospital 2 (10,9%) (tabla 28). Entre los factores que pueden influir en esta variabilidad se encuentran:

- La *incidencia*: el número de metástasis cerebrales diagnosticadas durante el período de estudio no fue recogido. Si analizamos la tasa de irradiación conforme al número de pacientes irradiados, el hospital 1 con 458 pacientes irradiados tuvo una tasa de

un 2.6%, frente al hospital 2 con 128 pacientes tratados con RT y una tasa del 10.9% (tabla 22). De hecho no se encontró correlación entre estas dos variables ($p>0.05$).

- Puntuación en la *escala ECOG*: la mayoría de los pacientes presentaron un estado general conservado con una puntuación ECOG 0-1 en el 71% de los pacientes. El elevado porcentaje de datos perdidos no hace posible la realización de un estudio más detallado de la posible asociación entre estas dos variables.

- La *demora y distancia al tratamiento* (tablas 29 y 30): mientras que el hospital 1 con una demora media de 7 días presentó un porcentaje de irradiación de 2.6%, el hospital 5 tuvo una tasa de 4.2% con una demora media de 20 días, no existiendo asociación estadísticamente significativa entre demora y tasa ($p>0.05$). La distancia tampoco parece justificar la variabilidad, pues el hospital 1 presentó una distancia media de 13 km frente al hospital 5 con 38 km, sin embargo, la tasa de irradiación del primero fue menor que la del segundo (2.6% y 4.2%, respectivamente), sin existir asociación estadísticamente significativa ($p>0.05$).

- *Uso de QT*: esta variable no fue recogida en el estudio, la QT en las metástasis óseas no tiene un papel relevante. No existe evidencia de nivel 1 que apoye el uso rutinario de los agentes QT clásicos en el manejo de las metástasis óseas. Así mismo, ningún radiosensibilizador ha demostrado de forma clara un aumento de la supervivencia frente a sólo irradiación holocraneal⁽⁸²⁾.

- Número de *unidades de tratamiento y facultativos especialistas*: no hubo correlación estadísticamente significativa (figura 8).

- *Estilos de práctica médica*: podrían explicar parte de la variabilidad observada.

➤ **Demora** desde la primera consulta al inicio del tratamiento (tabla 29) y **distancia** entre el lugar de residencia y el hospital (tabla 30). En este caso sí hubo una relación estadísticamente significativa entre estas dos variables, de

tal forma que a mayor distancia se observó una mayor demora, lo cual indica la necesidad de una mejor accesibilidad a los Servicios de Oncología Radioterápica.

Como se ha mencionado anteriormente la VPM es una realidad, tanto en las indicaciones de tratamiento, como en las características de los mismos. Dicha variabilidad se ha descrito no sólo para cáncer de pulmón, sino también en el uso de la RT en cáncer de mama ⁽¹⁷⁶⁾, cáncer de esófago ⁽¹⁷⁷⁾... La RT paliativa no constituye una excepción ⁽⁸¹⁾. En nuestro estudio parece que uno de los factores que más podría influir en la variabilidad encontrada estaría en relación con los estilos de práctica médica.

5.3.2 ESTIMACIÓN DE LA TASA ÓPTIMA DE IRRADIACIÓN

La tasa óptima de irradiación para metástasis óseas y cerebrales oscila entre el 20% calculado por Lawton et al ⁽⁴³⁾ y el 75% estimado por Nieder ⁽²⁸⁾. En este estudio se tomó como referencia la primera tasa por considerar que el ámbito de estudio (población europea) era más adecuado.

Finalmente se estimó que 1576 pacientes deberían haber recibido RT paliativa por metástasis óseas y cerebrales.

Se ha considerado que los avances en los tratamientos sistémicos podrían conducir a un descenso del uso de la RT paliativa, sin embargo, no sólo no se ha producido este efecto, sino que la necesidad de esta opción de tratamiento se ha visto incrementada. De hecho, es posible que el efecto causado haya sido el contrario, ya que el aumento de la esperanza de vida de los pacientes con cáncer, gracias al avance de los tratamiento sistémicos, contribuiría en el incremento de la demanda de RT paliativa ⁽²⁸⁾.

5.3.3 COMPARACIÓN ENTRE LAS TASAS ESPERADAS Y OBSERVADAS

El total de pacientes tratados fueron 1242, lo que constituye un 79% de los casos esperados. Aunque la tasa de irradiación observada fue ligeramente inferior a la esperada, fue mayor que la diferencia encontrada para el cáncer de pulmón. Este hecho nos lleva a la conclusión de que existe una mayor confianza en el uso de la RT con intención paliativa que en el uso de la RT con intención radical.

Otros estudios han apuntado al infrauso de la RT paliativa. Nieder et al ⁽²⁸⁾ analizaron la necesidad de la RT paliativa y compararon las tasas de irradiación en tres áreas (Suecia, Noruega y la región de Bodø). Estimaron que los datos procedentes de Suecia podrían representar un infrauso de la RT. Lindholm et al ⁽¹⁵⁶⁾ describieron un infrauso de la RT paliativa en los casos diagnosticados de cáncer de pulmón y para metástasis óseas y cerebrales en el año 1992. Evolutivamente hubo un incremento de las tasas de irradiación en el año 2001, a pesar de lo cual, el uso de la RT paliativa en cáncer de pulmón continuó siendo baja. Las posibles causas del infrauso no fueron detalladas en ninguno de los estudios mencionados.

5.3.4 ESTIMACIÓN DEL BENEFICIO DE IRRADIACIÓN

De forma paralela al cáncer de pulmón, se estimó el beneficio de la RT paliativa en general. En relación a las metástasis óseas y cerebrales, la tabla 33, muestra cómo los pacientes mejoran sus síntomas gracias a la administración de la RT paliativa, incluso con mejora leve de la supervivencia en el caso de la RT holocraneal.

Si consideramos que la tasa de irradiación obtenida en nuestro estudio es adecuada en relación a la estimada, podemos concluir que nuestros pacientes no se vieron perjudicados. No obstante, si hubiésemos considerado como

referencia otros estudios donde la tasa de irradiación para metástasis óseas y cerebrales es más elevada, al igual que en el caso del cáncer de pulmón, habríamos obtenido un infrauso con la consecuente pérdida de beneficio no sólo en control de síntomas, sino también en supervivencia y costes.

5.4 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

En nuestro estudio podemos identificar diferentes limitaciones, pero también fortalezas:

➤ **Diseño del estudio:** el carácter retrospectivo es sin duda una gran limitación. Dentro de las desventajas de este diseño encontramos: elevada proporción de datos faltantes o incompletos, dificultad para validar la información y controlar las variables de confusión... Sin embargo, el análisis descriptivo y los resultados mostrados para cada una de las patologías no fue muy diferente a lo descrito en la literatura. Por tanto, creemos que nuestro estudio puede ser un buen reflejo de la realidad del uso de la RT en nuestra área sanitaria.

➤ **Calidad de los datos:** los datos faltantes han constituido una dificultad en el análisis comparativo, correlación entre variables y a la hora de analizar las posibles causas del infrauso de la RT en el cáncer de pulmón. Sin embargo, como ya se apuntó, la pérdida de datos es inevitable para cualquier estudio. Es de destacar que muchos de los estudios publicados sobre variabilidad, utilizan como fuentes de información las encuestas, mientras que en nuestro estudio se utilizaron los sistemas informáticos, altas hospitalarias, registros de cáncer, historias clínicas y fichas de tratamiento, lo cual confiere al estudio de una información más sólida y fiable.

➤ **Estimación de las tasas de irradiación:** el número de pacientes sometidos a RT ha podido ser infraestimado, dado el carácter del estudio (retrospectivo y basado en la población hospitalaria). La estimación de los pacientes candidatos a RT estuvo basada en la literatura, lo cual puede tener

como inconveniente que las características de la población del estudio tomado como referencia no sea similar a los de nuestro estudio. A pesar de ello, los resultados obtenidos fueron concordantes con el estudio VARA-I y no distan demasiado de lo publicado en la literatura. Mientras que nosotros obtuvimos una tasa óptima de irradiación del 45%, Tyldesley et al (38) estimaron un 44,6% \pm 3,6% como tratamiento inicial en cáncer de pulmón. En relación a las metástasis óseas y cerebrales, estimamos una tasa óptima del 17%, frente al 20% calculado por Lawton et al (43).

➤ **Periodo de estudio:** es muy limitado, sólo un año.

➤ **Análisis realizados con un número reducido de casos:** lo cual conduce a la pérdida de poder estadístico, con la consecuente precaución a la hora de interpretar los resultados.

➤ **Localizaciones descritas:** el estudio se limitó al cáncer de pulmón y metástasis óseas y cerebrales. La elección estuvo motivada por los resultados del estudio VARA-I. Sería interesante estudiar otras localizaciones de interés en RT como el cáncer de mama, área de cabeza y cuello, próstata, ...

➤ **Variables no incluidas:** el uso de QT en los pacientes metastásicos, movilidad de los pacientes entre unos hospitales y otros... Sin embargo, no creemos que dichas variables hayan podido influir demasiado en el resultado.

➤ **Tiempo transcurrido entre la realización del estudio y su publicación:** este hecho suele ser común entre los estudios poblacionales (10). Entre el año 2007 y el actual (2012) han transcurrido 5 años, durante los cuales el sistema sanitario andaluz ha aumentado sus recursos, por lo que la situación actual podría diferir de los resultados obtenidos. No obstante, en el estudio evolutivo llevado a cabo entre VARA-I y VARA-II, con un tiempo transcurrido de 3 años, no se encontraron grandes diferencias. Por lo que parece razonable pensar que la situación actual no debería ser muy distinta a la estudiada.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

El análisis de los datos obtenidos nos conduce a diferentes conclusiones:

✓ Cáncer de pulmón:

✓ Las características de nuestros pacientes no difieren de lo publicado en la literatura.

✓ Existe diferencias inter-hospitalarias en el uso de la RT, la histología, el estadio y su manejo terapéutico (intencionalidad de la RT, fraccionamiento y QT asociada). La tasa de irradiación se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el número de oncólogos radioterápicos. En cuanto a las estrategias de tratamiento, creemos que la variabilidad encontrada podría estar relacionada principalmente con los estilos de práctica médica.

✓ Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la demora y fraccionamiento y entre ésta y la intencionalidad del tratamiento. Dichas asociaciones fueron razonables y esperables.

✓ Hubo un infrauso de la RT en Andalucía, con una repercusión grave en la supervivencia de los pacientes. Este hecho requiere de una mejora de accesibilidad a los servicios de RT y la constitución de comités de tumores con la participación de oncólogos radioterápicos. Estas medidas conducirían a la toma de decisiones basadas en la evidencia clínica.

✓ Metástasis óseas y cerebrales:

✓ Nuestros datos son clínicamente comparables con la literatura.

✓ Se detectaron diferencias inter-hospitalarias en la tasa de irradiación, esquemas de irradiación (con bajo uso de la dosis única en el caso de las metástasis óseas), demora en el inicio del tratamiento y distancia al centro hospitalario. Estos hallazgos insisten en la necesidad de mejorar la accesibilidad a los servicios de RT y de desarrollar protocolos de tratamiento y programas de formación que estandaricen el manejo terapéutico de los pacientes.

✓ Las asociaciones encontradas entre diferentes variables (demora y distancia al centro, edad y administración de la dosis de RT en sesión única, fraccionamiento y localización del tumor primario, distancia al centro y número de fracciones) fueron esperables y concordantes con la literatura, algunas de ellas indican la necesidad de mejorar la accesibilidad al tratamiento.

✓ La tasa de irradiación observada no difirió de la estimada, mostrando una mayor confianza en la administración de la RT paliativa que en otros casos clínicos.

CONCLUSIONES

Así pues, se confirma la hipótesis de que la RT en cáncer de pulmón ha aumentado respecto al estudio previo VARA-2004, aunque la variabilidad entre las provincias se ha mantenido, siendo la tasa de irradiación inferior a la teórica según la literatura. Además, existen diferencias entre los Centros Públicos de Andalucía respecto a la RT paliativa en metástasis óseas y cerebrales, aunque la tasa de irradiación es más adecuada según los estudios publicados.

Estos hallazgos sugieren la necesidad de aumentar los recursos en los Servicios de Radioterapia (dado el bajo número de oncólogos radioterápicos) y la constitución de comités de tumores donde la figura del oncólogo radioterápico esté presente, así como de programas de formación que insistan en el relevante papel de la RT en el cáncer de pulmón y potenciar el uso del esquema de irradiación en dosis única para las metástasis óseas no complicadas.

ANEXOS

ANEXO I

CLASIFICACIÓN TNM DEL CPNCP (46)

Clasificación TNM del CPNCP.

T1	Rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia de infiltración más próxima que el bronquio lobar.
a	< 2 cm
b	2-3 cm
T2	Bronquio principal afectado a 2 cm o más de carina. Invasión pleura visceral. Atelectasia o neumonitis parcial.
a	3-2 cm
b	5-7 cm
T3	> 7 cm. Invade por contigüidad: pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal, a < de 2 cm de carina, sin afectarla o asociado a atelectasia o neumonitis de un pulmón completo. Nódulo en el mismo lóbulo.
T4	Cualquier tamaño que invade: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina. Nódulo en pulmón homolateral (otro lóbulo).
N0	No afectación ganglionar
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares homolaterales o intrapulmonares.
N2	Metástasis en los ganglios mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales o supraclaviculares.
M0	No metástasis a distancia.
M1	Metástasis:
a	Derrame pleural maligno o nódulos en pulmón contralateral.
b	Metástasis a distancia o extratorácica.

CPNCP. Agrupación por estadios

0	TisN0M0
IA	T1a N0 M0 / T1b N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0 / T1a N1 M0 / T1b N1 M0 / T2a N1 M0
IIB	T2b N1 M0 / T3 N0 M0
IIIA	T1a N2 M0 / T1b N2 M0 / T2a N2 M0 / T2b N2 M0 / T3 N1 M0 / T3 N2 M0 / T4 N0 M0 / T4 N1 M0
IIIB	T1a N3 M0 / T1b N3 M0 / T2a N3 M0 / T2b N3 M0 / T3 N3 M0 / T4 N2 M0 / T4 N3 M0
IV	Any T Any N M1a / Any T Any N M1b

ANEXO II

GRADODE RECOMENDACIÓN / NIVELES DE EVIDENCIA ⁽⁵⁰⁾

Niveles de evidencia

1	Meta-análisis, revisiones de ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
2	Revisiones de estudios de casos y controles o cohortes o estudios de casos y controles o cohortes
3	Estudios no analíticos (revisiones de casos o a propósito de un caso)
4	Opinión de expertos

Grado de recomendación

A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA con riesgo de sesgo muy bajo, directamente aplicables a la población diana. O evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 con riesgo de sesgo bajo, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2, con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. O evidencia extrapolada de estudios de nivel 1, salvo aquellos con un riesgo de sesgo alto.
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2, bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2, con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
D	Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2, bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.

ANEXO III

CLASIFICACIÓN RPA ⁽⁶⁶⁾

Clasificación RPA

Clase	Karnofsky (anexo IV)	Enfermedad sistémica	Edad	Metástasis cerebral
I	≥ 70	Controlada	< 65 años	Única
II	≥ 70	Controlada	< 65 años	Múltiples
		Controlada	≥ 65 años	-
III	≤ 70	No controlada	-	-
		-	-	-

ANEXO IV

ESCALA ECOG / KARNOFSKY ⁽¹⁷⁸⁾

Escala ECOG

0	Paciente totalmente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Paciente con síntomas que no le impiden realizar su trabajo, ni las actividades de la vida diaria y sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	Paciente incapaz de desempeñar su trabajo, presenta síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. No satisface la mayoría de sus necesidades pero precisa de ayuda para alguna actividad que antes realizaba como por ejemplo la limpieza de la casa.
3	Paciente encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas, precisando ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo vestirse.
4	Paciente encamado el 100% del día, precisando ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Paciente moribundo o que morirá en horas.

Escala de Karnofsky

Puntuación	Actividades
100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.
40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
30	Invalidez severa, hospitalización indicada.
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad.
0	Muerte.

La equivalencia entre las escalas: ECOG 0 → Karnofsky 100-90. ECOG 1 → Karnofsky 80-70. ECOG 2 → Karnofsky 60-50. ECOG 3 → Karnofsky 40-30. ECOG 4 → Karnofsky 20-10. ECOG 5 → Karnofsky 20-0.

BIBLIOGRAFÍA

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Globocan 2008 in <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- ² Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2009. Disponible: URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009.pdf>
- ³ López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gomes B, Hernández Barrera V, Lope V et al. State of Cancer in Spain: incidence. An sist Sanit Navar 2004;27(2):165-173.
- ⁴ Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R and Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Ann Oncol. 2010 May;21(Suppl 3):30-36.
- ⁵ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El Cáncer en España.com. Disponible en: URL: http://fecma.vinagrero.es/documentos/EL_CANCER_EN_ESPA%C3%91A_2010.pdf
- ⁶ Junta de Andalucía. Consejería de Salud. II Plan Integral de Oncología de Andalucía 2007-2012. Sevilla 2007. Disponible en: URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_oncologia/plan_oncologia_2007_12.pdf
- ⁷ Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. Ann Oncol 2012;23: 1044-1052.
- ⁸ Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. Ann Oncol 2010;21(3 Suppl):14-20.
- ⁹ Ruiz-Ramos M, Expósito-Hernández J. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Andalucía entre 1975 y 2003. Med Clin 2007;128(12):448-452.
- ¹⁰ Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R, et al. Comparative cancer survival information in Europe. Eur J Cancer. 2009;45(6):901-8.
- ¹¹ Polo-Rubio A, Calvo-Manuel FA. Cáncer, cambio social y sistema sanitario. En: Calvo FA editor coordinador. Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 3-11.
- ¹² Suess A, March JC, Prieto MA, Escudero MJ, Cabeza E, Pallicer A. El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. Oncología 2006; 29 (9):357-367

-
- ¹³ Ponte PR, Conlin G, Conway JP, Grant S, Medeiros C, Nies J, et al. Making Patient-centered Care Come Alive. Achieving Full Integration of the Patient's Perspective. *JONA* 2003; 33(2):82-90.
- ¹⁴ Paneque-Sosa P. Gestión por procesos en el sistema sanitario público de Andalucía. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Sevilla 2002. Disponible en: URL: http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/gestion_procesos.pdf
- ¹⁵ Corral R, Cruz Elías M, Gómez B, Mañez MA, Palacios MP, Romero E, et al. Unidad de Gestión clínica del cáncer. Modelos organizativos en el entorno hospitalario de provisión pública. Disponible en: URL: http://www.bartolomebeltran.com/actualidad/archivos/modelo_organizativo.pdf
- ¹⁶ Biblioteca de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud. Guías de práctica clínica. Disponible en: URL: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>
- ¹⁷ SBU. The Swedish council on technology assessment in health care: radiotherapy for cancer. Volume 1. *Acta Oncol* 1996;35.
- ¹⁸ SBU. The Swedish council on technology assessment in health care: radiotherapy for cancer. Volume 2: a critical review of the literature. *Acta Oncol* 1996;35.
- ¹⁹ Bentzen SM, Heerenb G, Cottierc B, Slotmand B, Glimeliuse B, Lievensg Y, et al. Towards evidence based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol*. 2005;75(3):355-365.
- ²⁰ Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193-9. Epub 2012 Feb 27.
- ²¹ Fernández-Hernández JA, Parrilla Paricio P. Principios terapéuticos. Cirugía. En: Calvo FA editor coordinador. *Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 159-167.
- ²² Serrano Andreu JF, Calvo Manuel FA, Pastor Peidro J. Combinación de tratamiento: cirugía y radioterapia: contribución al control local del cáncer. En: Calvo FA editor coordinador. *Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 372-387.
- ²³ Cuadrado Albite E, Puente Vázquez J, López-Tarruella Cobo S, Díaz-Rubio García E. Principios terapéuticos. Quimioterapia. En: Calvo FA editor coordinador. *Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 339-407.

-
- ²⁴ López Torrecilla J, González Sanchís A, Gordo Partearroyo JC. Principios terapéuticos: radioterapia. En: Calvo FA editor coordinador. Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 167-339.
- ²⁵ Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 695-701.
- ²⁶ Motero Luis A, Moleón Mancebo R, de la Torre Tomás A. Radioquimioterapia. En: Calvo FA editor coordinador. Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 388-407.
- ²⁷ Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy. *J Clin Oncol*. 2007;10;25(26):4137-45.
- ²⁸ Nieder C, Pawinski A, Haukland E, Dokmo R, Phillipi I, Dalhaug A. Estimating need for palliative external beam radiotherapy in adult cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 ;76(1):207-11.
- ²⁹ Jelaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M, The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104:1129-1137.
- ³⁰ Tyldeley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:973-985.
- ³¹ Statewide Services Development Branch. Radiotherapy management information system report 2003. Sydney: NSW Health Department, 2004.
- ³² Royal College of Radiologist. Equipment, Workload and Staffing for Radiotherapy in Scotland. 1997.2003. RCR. Ref. n° BFCO (05)1. Sept. 2003. London: The Royal College of Radiologist.
- ³³ Foroudy F, Tyldeley S, Walker H, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1240-1253.
- ³⁴ Foroudy F, Tyldeley S, Barnera L, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:51-63.

-
- ³⁵ Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;15;104(6):1129-1137.
- ³⁶ Ringborg U, Bergqvist D, Brorsson B, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Einhorn N, et al. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001--summary and conclusions. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):357-365.
- ³⁷ Delaney G, Barton M, Jacob S, Jalaludin B. A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol*. 2003;4(2):120-128.
- ³⁸ Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, Walker H, Mackillop WJ. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):973-985.
- ³⁹ Möller TR, Brorsson B, Ceberg J, Frödin JE, Lindholm C, Nylén U, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):387-410.
- ⁴⁰ Stevens G, Stevens W, Purchuri S, Kolbe J, Cox B. Radiotherapy utilization in lung cancer in New Zealand: disparities with optimal rates explained. *NZMJ* 2009;122(1306):43-54.
- ⁴¹ Barbera L, Zhang-Salmons J, Huang J, Tyldesley S, Mackillop W. Defining the need for radiotherapy for lung cancer in the general population: a criterion-based, benchmarking approach. *Med Care*. 2003;41(9):1074-85.
- ⁴² Calvo Manuel FA, González Domingo ME, Álvarez González A, Díaz González JA, Meiriño Seoane RM. Radioterapia paliativa. En: Calvo FA editor coordinador. *Oncología radioterápica: principios, métodos, gestión y práctica clínica*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aran; 2010. p. 1273-1294.
- ⁴³ Lawton PA, Maher EJ, in association with ESTRO. Treatment strategies for advanced metastatic cancer in Europe. *Radiother Oncol* 1991; 22:1-6.
- ⁴⁴ Maher EJ. The influence of national attitudes on the use of radiotherapy in advanced and metastatic cancer, with particular reference to differences between the United Kingdom and the United States of America: Implications for future studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1369-1373.
- ⁴⁵ Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E. Age-period-cohort analysis of lung cancer mortality rates in Andalusia, 1975-2004.

-
- ⁴⁶ Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eds. AJCC Cancer Staging Manual. New York, PA: Springer-Verlag; 2010:299-323.
- ⁴⁷ Halperin EC, Perez CA, Brady L W. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- ⁴⁸ Rubin P. Clinical Oncology. A multidisciplinary approach for physicians and students. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2001.
- ⁴⁹ American College of Chest Physicians (ACCP). The Lung Cancer Guideline. (2th edition) Chest. 2007;132 Suppl 3:S1-328.
- ⁵⁰ Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline [Scottish Intercollegiate Guideline Network Web site]. February, 2005. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign80.pdf>. Accessed July 12, 2012.
- ⁵¹ Simon GR, Wagner H, for the American College of Chest Physicians. Small cell lung cancer. Chest 2003;123(suppl):259-271.
- ⁵² Barbera L, Walker H, Foroudi F, Tyldesley S, Mackillop W. Estimating the benefit and cost of radiotherapy for lung cancer. Int J Technol Assess Health Care. 2004;20(4):545-551.
- ⁵³ Van Oorschot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. Palliative Radiotherapy- New approaches. Semin Oncol 2011;38(3):443-449.
- ⁵⁴ Konski A, Feigenberg S, Chow E. Palliative radiation therapy. Semin oncol 2005;32:156-164.
- ⁵⁵ Board of the Faculty of Clinical Oncology. Equipment, workload and staffing for radiotherapy in the UK 1997-2002. London: The Royal College of Radiologists; 2003.
- ⁵⁶ Falkmer U, Järhult J, Wersäll P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. Acta Oncol 2003;42(5-6):620-633.
- ⁵⁷ Lutz S, Korytko T, Nguyen J, Khan L, Chow E, Corn B. Palliative radiotherapy. When is it worth and when is it not? Cancer J. 2010 Sep-Oct;16(5):473-82.
- ⁵⁸ Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol 2012;24:112-124.
- ⁵⁹ Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(1):193-197.

-
- ⁶⁰ Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(6):399-406.
- ⁶¹ Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(4):256-73.
- ⁶² Wong J, Hird A, Zhang L, Tsao M, Sinclair E, Barnes E, et al. Symptoms and quality of life in cancer patients with brain metastases following palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2009;75(4):1125-1131.
- ⁶³ Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(3):203-213.
- ⁶⁴ Verger E, Valduvico Ruiz I, Herruzo Cabrera I. Metástasis cerebrales. En: Arribas Alpuente L, Badal Iranzo MD, Clavo Varas B, López Ramírez E, Mallagón de San Sebastián R, Martínez López E, Villá S editores. *Tumores del sistema nervioso central*. 1ª ed. Madrid: Medical Practice Group; 2009. p. 257-271.
- ⁶⁵ Bradley KA, Mehta MP. Management of brain metastases. *Semin Oncol* 2004;31:693-701.
- ⁶⁶ Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):1001-1006.
- ⁶⁷ Librero J, Rivas F, Peiró S, Allepuz A, Montes Y, Bernal-Delgado E. Metodología en el Atlas VPM. *Atlas VPM* 2005;1(1):43-48.
- ⁶⁸ López Fernández LA, Jiménez Martín JM, Luna del Castillo JD, Sola Gaspar O, Martínez Millán JI, Pérez Lozano MJ, et al. Sources of influence on medical practice. *J epidemiol community health* 2000;54:623-630.
- ⁶⁹ Borràs JM, Espinás JA. Describir las variaciones sobre el cáncer es un paso necesario pero no suficiente. *Atlas VPM* 2009;3(2):229-230.
- ⁷⁰ Noeno Ceamanos L. Hablamos de VPM: reflexiones para el debate. *Atlas VPM* 2005;1(1):13-14.

-
- ⁷¹ Lee IH, Hayman JA, Landrum MB, Tepper J, Tao ML, Goodman KA, et al. Treatment recommendations for locally advanced, non-small cell lung cancer: the influence of physician and patient factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1376-1384.
- ⁷² Longo DR. Patient practice variation. A call for research. *Med care* 1993;31(5 Suppl):81-85.
- ⁷³ Wennberg JE. Small area variations in the practice style factor. En: Rutkow IM, editor. *The socioeconomics of surgery*. Washington: Mosby Co;1989. p. 67-91.
- ⁷⁴ Wennberg JE. Small area analysis and the medical care outcome problem. En: Sechrest L, Perren E, Bunker J, editors. *AHCPR Conference Proceedings: Research Methodology Strengthening Causal Interpretation of Nonexperimental Data*. Rockville, MD: DHSS publ;1990. p. 90-3454.
- ⁷⁵ Wennberg JE Which rate is right? *N Engl J Med* 1986;314:310-311.
- ⁷⁶ Wennberg JE. Unwanted Variations in the rules of practice. *JAMA* 1991;265:1306-1307.
- ⁷⁷ Chassin MR. Explaining geographic variations: the enthusiasm hypothesis. *Med care* 1993;31(5 Suppl):37-44.
- ⁷⁸ Expósito J, Jaén J, Alonso E, Cabrera P. Variabilidad en los tratamientos con radioterapia externa. Estudio de los hospitales públicos de Andalucía. *Atlas VPM* 2009;3(2):236-240.
- ⁷⁹ Tai P, Yu E, Battista J, Van Dyk J. Radiation treatment of lung cancer--patterns of practice in Canada. *Radiother Oncol*. 2004;71(2):167-74.
- ⁸⁰ Vinod SK, Simonella L, Goldsbury D, Delaney GP, Armstrong B, O'Connell DL. Underutilization of radiotherapy for lung cancer in New South Wales, Australia. *Cancer*. 2010;116(3):686-694.
- ⁸¹ Chow E, Danjoux C, Wong R, Szumacher E, Franssen E, Fung K, et al. Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol*. 2000;56(3):305-314.
- ⁸² Tsao MN, Khuntia D, Mehta MP. Brain metastases: what's new with an old problem? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(1):85-90.
- ⁸³ Vuong DA, Rades D, Le AN, Busse R. The cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of brain metastasis in Vietnam from the perspective of patients and families. *World Neurosurg*. 2012;77(2):321-328.

-
- ⁸⁴ Murphy JD, Chang DT, Abelson J, Daly ME, Yeung HN, Nelson LM, et al. Cost-effectiveness of modern radiotherapy techniques in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1119-1129.
- ⁸⁵ Haley ML, Gerszten PC, Heron DE, Chang YF, Atteberry DS, Burton SA. Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(4):537-542.
- ⁸⁶ Baton MB, Jacob SA, Gebisky V. Utility-adjusted analysis fo the cost of palliative radiotherapy for bone metastases. *Australas Radiol*. 2003;47(3):274-8.
- ⁸⁷ Lievens Y, van der Bogaert W, Kesteloot K. Activity-based costing: a practical model for cost calculation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):522-535.
- ⁸⁸ Norlund A. Cost of radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42:411-415.
- ⁸⁹ Van de Werf E, Verstraete J, Lievens Y. The cost of radiotherapy in a decade of technology evolution. *Radiother Oncol* 2012;102:148-153.
- ⁹⁰ Yong JH, Beca J, O'Sullivan B, Huang SH, McGowan T, Warde P, et al. Cost-effectiveness of Intensity-modulated Radiotherapy in Oropharyngeal Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Jun 25. [Epub ahead of print]
- ⁹¹ Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):767-74.
- ⁹² Kang S, Koh ES, Vinod SK, Jalaludin B. Cost analysis of lung cancer management in South Western Sydney. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(2):235-241.
- ⁹³ Evans WK, Will BP, Berthelot JM, Wolfson MC. The economics of lung cancer management in Canada. *Lung Cancer*. 1996;14(1):19-29.
- ⁹⁴ Oliver E, Killen J, Kiebert G, Hutton J, Hall R, Higgins B, et al. Treatment pathways, resource use and costs in the management of small cell lung cancer. *Thorax* 2001;56:785-790.
- ⁹⁵ Barton MB, Jacob SA, Gebisky V. Utility-adjusted analysis of the cost of palliative radiotherapy for bone metastases. *Australas Radiol*. 2003;47(3):274-278.
- ⁹⁶ Macklis R, Cornelli H, Lasher J. Brief courses of palliative radiotherapy for metastatic bone pain: a pilot cost-minimization comparison with narcotic analgesics. *Am J Clin Oncol*. 1998;21(6):617-622.

-
- ⁹⁷ Konski A. Radiotherapy is a cost-effectiveness palliative treatment for patients with bone metastasis from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1373-1378.
- ⁹⁸ Vuong DA, Rades D, van Eck AT, Horstmann GA, Busse R. Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a payer's perspective: Stereotactic radiosurgery versus surgical resection. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jun 16. [Epub ahead of print]
- ⁹⁹ Mehta M, Noyes W, Craig B, Lamond J, Auchter R, French M, et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):445-54.
- ¹⁰⁰ Jaén J, Alonso E, Expósito J, de las Peñas MD, Cabrera P. Evidence-based estimation and radiotherapy utilisation rate in Andalusia. *Clin Traslat Oncol* 2007; 9:789-796.
- ¹⁰¹ Instituto Nacional de Estadística (INE) [database online]. Disponible: URL: <http://www.ine.es>
- ¹⁰² Granada Cancer Registry (GCR) [database online]. Disponible: URL: http://www.cancergranada.org/en/granada_cancer_registry_about_us.cfm
- ¹⁰³ López Abente. La Situación del Cáncer en España. Instituto de Salud Carlos III. 1st ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005
- ¹⁰⁴ The diagnoses and treatment of Lung Cancer (CG 121). [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Web site]. Update April 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13465/54199/54199.pdf> Accessed October 15, 2011.
- ¹⁰⁵ Goffin J, Lacchetti Ch, Ellis P M, et al. First-line Chemotherapy in the Treatment of advanced Non-small Cell Lung Cancer. A Systematic Review. *J Thorac Oncol*. 2010;5;260-274
- ¹⁰⁶ Rowell NP, Williams C. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2). DOI: 10.1002/14651858. CD002935. Pubmed PMID:11406051
- ¹⁰⁷ Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of Stage 1 non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41(1):1-11
- ¹⁰⁸ Dosoretz DE. Medically inoperable Lung Carcinoma: the role of radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:98-104

-
- ¹⁰⁹ Robindon L A, Ruckdeschel JC, Wagner H, et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007;132 Suppl 3:243-265.
- ¹¹⁰ Garland L, Robison LA, Wagner H. Evaluation and management of patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Chest Surg Clin North Am 2001;1:69-100.
- ¹¹¹ Taylor NA, Liao ZX, Cox JD, et al. Equivalent outcomes of patients with clinical stage IIIA non-small cell lung cancer treated with concurrent compared with induction chemotherapy followed by resection. Int.J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:204-212.
- ¹¹² Gervais R, Ducolone A, Lechevalier T. Conventional radiation (RT) with carboplatin (Cb) compared to RT alone after induction chemotherapy (ICT) (Vinorelbine -Vr-cisplatin -P-): Final results of a randomized phase III trial in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) [Abstract]. J Clin Oncol 2005; 23 Suppl 16:7016.
- ¹¹³ Okawara G, Ung YC, Markman BR, et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. Lung Cancer 2004;44:1-11.
- ¹¹⁴ Sharma S, Sharma R, Bhowmik KT. Sequential Chemoradiotherapy versus radiotherapy in the management of locally advanced non-small-cell lung cancer. Adv Ther 2003;20(1):14-19.
- ¹¹⁵ Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group. Chest 2000;117(2):358-364
- ¹¹⁶ Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer. A systematic review. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4). DOI: 10.1002/14651858.CD002140. Pubmed PMID:15495029
- ¹¹⁷ Okawara G, Mackatr JA, Evans WK. Management of unresectable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol 2006;1:377-393.
- ¹¹⁸ Vokes EE, Herndow JE, Kelley MJ, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2007;25:1689-1704.
- ¹¹⁹ Simon GR, Turrisi A. Management of Small Cell Lung Cancer: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007;132 Suppl 3:324-339.

-
- ¹²⁰ Cabrera Roldán P. Variabilidad en la práctica radioterápica en los centros hospitalarios de Andalucía. (Tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada; 2007.
- ¹²¹ Chow E, Wong R, Hruby G, Connolly R, Franssen E, Fung KW, et al. Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases. *Radiother Oncol* 2001;61:77-82.
- ¹²² Sabater S, Mur E, Müller K, Arenas M. Predicting compliance and survival in palliative whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Clin Trans Oncol* 2012;14:43-49.
- ¹²³ Kalet IJ. Designing Radiotherapy Software Components and Systems That Will Work Together. *Semin Radiat Oncol*. 1997;7(1):11-20.
- ¹²⁴ Kehoe T, Rugg LJ. From technical quality assurance of radiotherapy to a comprehensive quality of service management system. *Radiother Oncol*. 1999;51(3):281-90.
- ¹²⁵ Abdel-Wahab M, Rosenblatt E, Holmberg O, Meghzifene A. Safety in radiation oncology: the role of international initiatives by the International Atomic Energy Agency. *J Am Coll Radiol*. 2011;8(11):789-94.
- ¹²⁶ Escuín JS, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003).
- ¹²⁷ Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):29-55.
- ¹²⁸ García Prim JM, González Barcala FJ, Paz Esquete J, Pose Reino A, Fondevilla López A, Valdés Cuadrado L. Lung cancer in a health area of Spain: incidence, characteristics and survival. *Eur J Cancer Care* 2010;19(2):227-233.
- ¹²⁹ Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in europe. *Lung cancer* 2003;41(3):245-258.
- ¹³⁰ Escuín JS. Lung cancer in Spain. *Current Epidemiology, Survival, and Treatment*. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-348.
- ¹³¹ Salmerón D, Chirlaque MD, Izarzugaza MI, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: The role of histology, age and sex. *Respir Med*. 2012;106:1301-1308.

-
- ¹³² Hernández Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Paniagua Tejo S, Sánchez Marcos JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. *Arch Bronconeumol* 2004;40(7):304-310.
- ¹³³ Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Macià F, Mojal S, Vila J, et al. Lung cancer at a University Hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series. *Arch Bronconeumol* 2005;41(6):301-312.
- ¹³⁴ Alonso-Fernández MA, García-Clemente M, Escudero-Bueno C. Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España.
- ¹³⁵ Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoro Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001: características y supervivencia global. *Arch Bronconeumol* 2007;43(11):594-598.
- ¹³⁶ Vinod SK, Hui AC, Esmaili N, Hensley MJ, Barton MB. Comparison of patterns of care in lung cancer in three area health services in New South Wales, Australia. *Intern Med J.* 2004;34(12):677-683.
- ¹³⁷ Tyldesley S, McGahan C. Utilisation of radiotherapy in rural and urban areas in British Columbia compared with evidence-based estimates of radiotherapy needs for patients with breast, prostate and lung cancer. *Clin Oncol* 2010;22:526-532.
- ¹³⁸ Bradley J. A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol.* 2005;32(2 Suppl 3):S111-3
- ¹³⁹ Bradley JD, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):367-72.
- ¹⁴⁰ Kepka L, Danilova V, Saghatelian T, Bajcsay A, Utehina O, Stojanovic S, et al. Resources and management strategies for the use of radiotherapy in the treatment of lung cancer in Central and Eastern European countries: results of an international Atomic Energy Agency (IAEA) survey. *Lung cancer* 2007;56:235-245.
- ¹⁴¹ Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340:265-271.
- ¹⁴² Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung

cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2):460-8.

¹⁴³ Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, Videtic GM, Bradley JD, Glisson BS, et al. Phase II study of accelerated high-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group protocol 0239. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):531-536.

¹⁴⁴ Guerrero Tejada MR. Actualización del tratamiento con radioterapia en el cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP). En: Martínez Carrillo M editor coordinador. *Revisiones en cáncer 2008*. 1ª ed. Granada: Grupo FIBAO;2009. p. 233-243.

¹⁴⁵ Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-4845.

¹⁴⁶ Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev* 2005;1:CD004700.

¹⁴⁷ Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small cell lung cancer: a London lung cancer group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2006;24:3823-3830.

¹⁴⁸ De Ruyscher DD, Pijls-Johannesma MC, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trial of the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543-552.

¹⁴⁹ van den Hout WB, Kramer GW, Noordijk EM, Leer JW. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(24):1786-1794.

¹⁵⁰ Wennberg JE, Gittelsohn AM. Small area variations in health care delivery. A population-based health information system can guide planning and regulatory decision-making. *Science* 1973;18:1102-1108.

¹⁵¹ Wennberg JE, Gittelsohn AM. Variations in medical care among small areas. *Sci. Am* 1982;264:100-111.

-
- ¹⁵² Loannidis JPS, Pavlidis N. Levels of absolute survival benefit for systematic therapies of advanced cancer: a call for standars. *European Journal of Cancer* 2003;39:1194-1198.
- ¹⁵³ Mackillop WJ, Dixon P, Zhou Y, et al. Variation in the management and outcome of non-small cell lung cancer in Ontario. *Radiotherapy and Oncology* 1994;32(2):106-115.
- ¹⁵⁴ Jack RH, Gulliford MC, Ferguson J, et al. Explaining inequalities in access to treatment in lung cancer. *J Eval Clin Pract* 2006;12(5):573-582.
- ¹⁵⁵ Mahmud SM, Reilly M, Comber H. Patterns of initial management of lung cancer in the Republic of Ireland: a population-based observational study. *Lung Cancer*. 2003;41(1):57-64.
- ¹⁵⁶ Lindholm C, Cavallin-Ståhl E, Ceberg J, Frödin JE, Littbrand B, Möller TR et al. Radiotherapy practices in Sweden compared to the scientific evidence. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):416-429.
- ¹⁵⁷ Miglioniro MR, De Petris L, De Santis S, Cipri A, Belli R, Condo S, et al. Locally advanced non-small cell lung cáncer: role of induction chemotherapy in resectable N2 disease. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl):28-31.
- ¹⁵⁸ Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoroiu M, Jouni R, Magdeleinat P. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(2):356-363.
- ¹⁵⁹ Garrido P, González-Larriba JL, Insa A, Provencio M, Torres A, Isla D, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4736-4742.
- ¹⁶⁰ van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):442-450.
- ¹⁶¹ Amini A, Correa AM, Komaki R, Chang JY, Tsao AS, Roth JA, et al. The Role of Consolidation Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer With Persistent N2 Disease After Induction Chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(3):914-920.
- ¹⁶² Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus

chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*. 2012 Jun 6. doi: 10.1002/cncr.26689.

¹⁶³ Herruzo Cabrera I, Espinosa Calvo M, López Torrecilla J, Macía i Garau M, Palacios Eito A, Sánchez Calzado JA, Martínez-Paredes M. Análisis de situación y estrategias de futuro. Cálculo de necesidades e infraestructura en España. En: Médicos SA editores. Libro Blanco SEOR XXI. Análisis de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. 4ª ed. Madrid: SEOR; 2010. p. 65-85.

¹⁶⁴ Palacios Eito A, García Cabezas S, Herruzo Cabrera I, Sánchez Calzado JA, Espinosa Calvo M, Martínez-Paredes M. Análisis de situación y estrategias de futuro. Recursos humanos en oncología radioterápica. En: Médicos SA editores. Libro Blanco SEOR XXI. Análisis de la situación, necesidades y recursos de la oncología radioterápica. 4ª ed. Madrid: SEOR; 2010. p. 53-64.

¹⁶⁵ Slotman, BJ et al. Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. *ESTRO-QUARTS: work package 1. Radiother Oncol* 2005;75(3):349-54.

¹⁶⁶ Briones E, Expósito J, Corbacho B. Use of cytostatics in advanced cancer in hospital to the Public Health System of Andalusia. [Andalusia Health Technology Assessment (AETSA) Web Site]. July, 2004. Disponible en:

http://www.andaluciajunta.es/opencms/opencms/system/bodies/contenidos/publicaciones/pubcsalud/2006/pubcsalud_2088/utilizacion_citostaticos.pdf Accessed October 15, 2011 Oct 15. Spanish.

¹⁶⁷ Bradley NME, Husted J, Sey MSL, Sinclair E, Li KK, Husain AF, et al. Did the pattern of practice in the prescription of palliative radiotherapy for the treatment of uncomplicated bone metastases change between 1999 and 2005 at the Rapid Response Radiotherapy Program? *Clin Oncol*. 2008;20:32-336.

¹⁶⁸ Wu JSY, Kerba M, Wong RKS, Mckimmon E, Eigl B, Hagen NA. Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: impact of a regional rapid access clinic on access to care. *Int J Radiat Oncol*. 2010;78(2):533-538.

¹⁶⁹ Sharma V, Gaye PM, Wahab SA, Ndlovu N, Ngoma T, Vanderpuye V. Patterns of practice of palliative radiotherapy in Africa, Part 1: Bone and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(4):1195-1201.

¹⁷⁰ Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(5):1501-1510.

-
- ¹⁷¹ Nakamura N, Shikama N, Wada H, Harada H, Nozaki M, Nagakura H, et al. Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: a survey in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):117-120.
- ¹⁷² van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, Wiggendaad RG, Kievit J, de Haes H, et al. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(3):222-9.
- ¹⁷³ Lu-Emerson C, Eichler AF. Brain metastases. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2012;18(2):295-311.
- ¹⁷⁴ DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39(6):789-796.
- ¹⁷⁵ Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC Cancer.* 2005;5:34.
- ¹⁷⁶ Fong A, Shafiq J, Saunders C, Thompson AM, Tyldesley S, Olivetto IA, et al. A comparison of surgical and radiotherapy breast cancer therapy utilization in Canada (British Columbia), Scotland (Dundee), and Australia (Western Australia) with models of "optimal" therapy. *Breast.* 2012;21(4):570-577.
- ¹⁷⁷ Sharma V, Gaye PM, Wahab SA, Ndlovu N, Ngoma T, Vanderpuye V, et al. Palliative radiation therapy practice for advanced esophageal carcinoma in Africa. *Dis Esophagus.* 2010;23(3):240-243.
- ¹⁷⁸ Disponible en la web: www.fisterra.com