

> ORIGINAL

Efecto de la pérdida de peso al diagnóstico como factor pronóstico del cáncer de pulmón

Pose Reino A.¹, González Barcala F.J.², García Prim J.M.³, de la Fuente Cid R.¹, Calvo Alvarez U.², Alvarez Dobaño J.M.², Bermo A.⁴, López-Landeiro P.⁴, Valdés Cuadrado L.²

¹Servicio de Medicina Interna-Complejo Hospitalario de Santiago

²Servicio de Neumoloxía- Complejo Hospitalario de Santiago

³Servicio de Cirurxía Torácica- Complejo Hospitalario de Santiago

⁴Medicina de Familia-Pontevedra

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar si la pérdida de peso en el momento del diagnóstico tiene valor pronóstico en la supervivencia de pacientes con Cáncer de Pulmón.

PACIENTES Y METODOS: Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en nuestra área entre 1997 y 1999. Se incluyeron datos demográficos, clínicos, citohistológicos, extensión tumoral y supervivencia.

RESULTADOS: Se diagnosticaron 481 pacientes de CP, de los cuales incluimos en este estudio 420. El 92,6% eran varones y la edad media era de 65,7± 10,8 años. El 45,6% manifestaron haber perdido peso. Se observó una significativamente menor supervivencia en los pacientes con pérdida de peso (363 días por 538).

La pérdida de peso auto-referida, en el momento del diagnóstico, incrementa de forma independiente la probabilidad de mortalidad en un 29%.

CONCLUSIÓN: La pérdida de peso referida por el paciente en el momento de la consulta tiene un importante valor pronóstico de supervivencia del cáncer de pulmón de cualquier histología.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón, pérdida de peso, factor pronóstico.

Correspondencia: F.J. González Barcala. Servicio de Neumoloxía-Complejo Hospitalario de Santiago
C/Choupana sn, 15706-Santiago de Compostela

Correo electrónico: fjjbarcala@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es un importante problema de salud pública en España y en el mundo. En nuestro país es en la actualidad el tumor más frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer¹. A pesar de los avances realizados en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es todavía pobre². Sin duda uno de los factores pronósticos más importantes es el estadio del proceso en el momento del diagnóstico.

Hace años el Grupo de Cáncer de Pulmón de la Administración de Veteranos mostró que los pacientes que experimentaban una pérdida de peso antes del tratamiento de al menos 10 libras tenían una supervivencia más corta^{3,4}. El Grupo de Oncología Cooperativo del Este, considera una pérdida de peso significativa clínicamente aquella que es superior al 5% en los 6 meses que preceden al tratamiento, demostrando que estos pacientes tenían un peor pronóstico⁵. En la actualidad aunque la pérdida de peso no ha sido un factor pronóstico suficientemente demostrado para el CP de células pequeñas, existen suficientes evidencias que sugieren que pudiera ser un factor pronóstico de supervivencia independiente en pacientes con CP no células pequeñas⁶.

A pesar de su utilidad clínica la definición y el método para cuantificar la pérdida de peso difiere sustancialmente en diferentes estudios y no está estandarizada. En este sentido existen desde mediciones cualitativas basadas en la apreciación subjetiva del paciente (sí/no), hasta apreciaciones que relacionan el peso actual del paciente con el peso habitual. En cuanto al período de modificación del peso suele restringirse a los 6 últimos meses⁷⁻⁹. También parece que el valor de la pérdida de peso como factor pronóstico depende de su cuantificación¹⁰, pero no está claro si la sola percepción subjetiva por parte del paciente de "pérdida de peso" tiene una relevancia pronóstica en estos pacientes. Además muchos de los pacientes que acuden a consulta no son pesados o no saben cual era su peso en los últimos meses y por tanto carecemos de una referencia objetiva.

Por este motivo decidimos evaluar si la pérdida de peso no cuantificada y por tanto subjetiva, referida por parte del paciente en el momento de la consulta tenía utilidad pronóstica independiente en los pacientes diagnosticados de CP de nuestra área.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de Cáncer de Pulmón durante los años 1997-99 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, que cubre un área sanitaria de 418.000 habitantes e integra a cuatro centros hospitalarios de la red pública gallega.

Se diseñó un protocolo de recogida de datos y para este estudio se analizaron, además de la pérdida de peso, las variables: edad, sexo, hábito tabáquico, tipo histológico, estadificación TNM y comorbilidad según el Índice de Charlson¹¹.

Se incluyeron todos los casos diagnosticados por primera vez, mediante citología y/o histología. La información se obtuvo a través de los Servicios de Admisión y Documentación Clínica y de Anatomía Patológica. La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982¹² y como estadificación tumoral TNM se consideró la propuesta por Mountain¹³ y aceptada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹⁴.

Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el 30 de junio de 2007 o hasta el fallecimiento del paciente, estimando la fecha de fallecimiento a través de la historia clínica, registro de mortalidad o llamadas telefónicas a domicilio.

Análisis estadístico

Estudio descriptivo

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y frecuencias absolutas. La edad se expresó como media y desviación estándar.

Mediante regresión de Cox para el cálculo de las probabilidades de supervivencia, en cualquier condición, se estimó el tiempo de supervivencia en meses desde el momento del diagnóstico hasta el momento del fallecimiento o hasta la última fecha de seguimiento, en función de la pérdida de peso y ajustado para los

demás parámetros analizados.

Para la comparación de curvas de supervivencia se utilizaron el test de log-rank y el de Breslow.

Mediante regresión logística multivariante se calculó el Odds Ratio de incremento de mortalidad en función de la pérdida de peso, con el intervalo de confianza al 95%.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 15.0 en castellano.

RESULTADOS

De los 481 pacientes diagnosticados de CP en nuestra área se excluyeron 42 historias por no estar registrado el tipo histológico. Otros 19 casos fueron excluidos por no poder completar alguno de los parámetros a incluir. El 92,6% eran varones. Con una edad media de $65,7 \pm 10,8$ años. El 45,6% del total de pacientes manifestaron haber perdido peso de forma aparente en los últimos 6 meses antes del diagnóstico (Tabla 1).

El 54,2% de los pacientes eran fumadores, el 40% exfumadores y el 5,8% nunca habían fumado. En cuanto al tipo histológico predominaron los epidermoides (43,5% de los casos), seguido del microcítico (23,3%), adenocarcinoma (22,1%) y células grandes (11,1%) (tabla 1).

En cuanto al estadio del tumor, el 73,3% de casos estaban en estadios avanzados (IIIB y IV) (tabla 1).

La comorbilidad, medida con la escala de Charlson, es frecuente en esta población, ya que el 87% presentaban alguna enfermedad concomitante (tabla 1). La pérdida de peso es significativamente más frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada comparada con estadios más precoces; así como en aquellos con mayor comorbilidad. La edad, el sexo, el hábito tabáquico o el tipo histológico no mostraron ninguna relación significativa con la pérdida de peso.

Durante los 5 años de seguimiento se observó una menor supervivencia en los pacientes con pérdida de peso (Figura 1). Los pacientes con pérdida de peso

sobrevivieron una media de 363 días frente a 538 los pacientes que mantuvieron el peso ($p:0.001$)

Finalmente se realizó un análisis de regresión múltiple para establecer el efecto de la pérdida de peso sobre la supervivencia (tabla 2), encontrando que la pérdida de peso es un factor de riesgo independiente de mortalidad, reduciendo la supervivencia un 29%.

Tabla 1. Descripción de la población incluida

Variable	Número de casos (%)
Perdida de peso	
No	229 (54,4%)
Si	191 (45,6%)
Sexo	
Varón	389 (92,7%)
Mujer	31 (7,3%)
Edad (Media \pm DE) en años	65,7 \pm 10,8
Tabaco	
Nunca	24 (5,8%)
Activo	228 (54,2%)
Exfumador	168 (40%)
Comorbilidad	
Charlson=0	54 (13,1%)
Charlson=1	141 (34,1%)
Charlson=2	137 (33,2%)
Charlson \geq 3	81 (19,6%)
Estadio	
I-III A	97 (23,7%)
IIIB-IV	312 (73,3%)
Histología	
Microcítico	98 (23,3%)
Epidermoide	183 (43,5%)
Adenocarcinoma	93 (22,1%)
Células grandes	47 (11,1%)

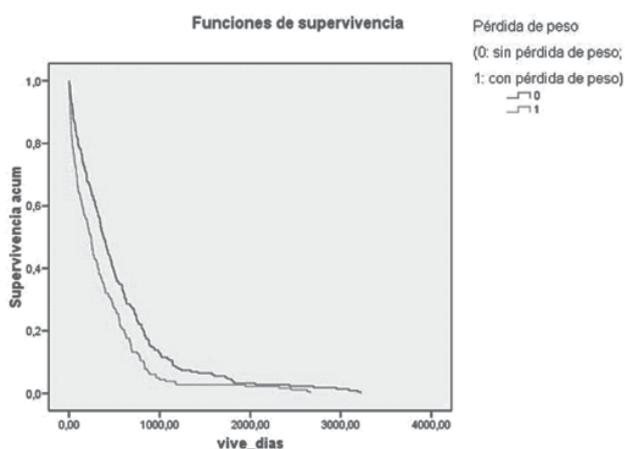
DE: Desviación Estándar

Tabla 2: Riesgo de mortalidad en pacientes con pérdida de peso, análisis multivariante.

Variable	Odds Ratio	IC 95%
Perdida de peso		
No	1	
Si	1,294	1,037-1,614

Ajustado por sexo, edad, tabaquismo, comorbilidad, estadio del tumor y tipo histológico.

Figura 1: Supervivencia en función de la pérdida de peso
Supervivencia en días
Significación Log Rank=0.000; Breslow=0.000



DISCUSION

Desde hace años se considera que la pérdida de peso es un importante factor pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón, tanto en estadios avanzados¹⁵⁻¹⁶, como en los estadios más localizados de la enfermedad¹⁷. Sin embargo, algunos estudios¹⁰, mostraron que el valor pronóstico de la pérdida de peso dependía de su definición y que era recomendable consensuar el criterio para definirla. En el estudio de Buccheri y Ferrigno¹⁰, se sugería que el porcentaje de diferencia entre el peso en el momento del diagnóstico y el peso habitual del paciente, considerado como el último peso antes de encontrarse enfermo y usando un punto de corte del 11%, era el indicador de pérdida de peso con mayor valor pronóstico. La realidad es que en la práctica clínica en no todos los casos se registra el peso del paciente en el momento del diagnóstico y muchos pacientes no conocen su peso habitual, lo que dificulta la determinación de este porcentaje. Por el contrario la mayoría de los pacientes que han perdido peso lo pueden asegurar por otros criterios como son el cambio en la talla de la ropa o simplemente por el agujero del cinturón que habitualmente utilizaban para ceñir el pantalón a la cintura. Por este motivo se hacía necesario establecer si la pérdida de peso valorada por el paciente como criterio subjetivo, no cuantificado, podría tener valor pronóstico de supervivencia a pesar del sesgo que ello puede conllevar. En nuestra serie se confirma la utilidad del criterio subjetivo del paciente y su valor

pronóstico en la supervivencia del cáncer de pulmón de cualquier histología.

Aunque el cáncer de pulmón microcítico tiene unas características y un comportamiento diferente de los otros tumores pulmonares, también se ha referido que en este tipo de tumor la pérdida de peso tiene valor pronóstico y de una forma similar a la de los tumores de células no pequeñas, como se confirma en otras series más amplias que incluyen únicamente cánceres de pulmón microcítico¹⁸.

La pérdida de peso es el estadio inicial de la caquexia tumoral, síndrome clínico caracterizado por una variedad de trastornos metabólicos y que se manifiesta por anorexia, pérdida de peso y deterioro progresivo del paciente. Los mecanismos que provocan esta pérdida de peso y la caquexia asociada a los procesos cancerosos son múltiples¹⁹. El primero es el efecto local del tumor, en segundo lugar la alteración en el gusto y el sabor y en tercer lugar la disfunción hipotálamica. Estos factores se asocian o no a factores psicológicos y al propio tratamiento antineoplásico que pueden reducir también la ingesta alimentaria. La caquexia tumoral tiene un considerable valor pronóstico, de hecho puede provocar alteraciones inmunológicas de los linfocitos T y de la respuesta de las células "natural killer", así como la supresión de la función de los macrófagos y la producción de linfocinas. El deterioro provocado por la pérdida progresiva de peso puede condicionar la terapéutica y la tolerancia al tratamiento, así como incrementar su morbilidad, deteriorar la calidad de vida y por sí misma, causar la muerte en un significativo número de pacientes. En nuestra serie y al tratarse de un estudio retrospectivo, no hemos recogido la causa de muerte de los pacientes y por tanto, no podemos concluir cuantos de los pacientes con pérdida de peso en el momento del diagnóstico fallecieron por causas relacionadas con la caquexia tumoral y en cuantos de estos pacientes el deterioro físico supuso un cambio en la estrategia terapéutica que condicionó un peor pronóstico. El objetivo del estudio era establecer si la pérdida subjetiva de peso en el momento del diagnóstico conlleva un valor pronóstico independiente en el cáncer de pulmón de cualquier histología y en cualquier estadio de la enfermedad.

Aunque la mayoría de los estudios que incluyen fundamentalmente cáncer de pulmón de células no pequeñas sugieren que la pérdida de peso tiene un importante valor pronóstico, no todos confirman su valor²⁰, y algunos autores lo explican por el diferente criterio para definirla. En nuestra serie se sugiere que la definición más sencilla de obtener y registrar, que es la propia opinión subjetiva del paciente conlleva un valor pronóstico independiente.

Diferentes estudios han reportado una estrecha correlación entre los valores subjetivos y las determinaciones de peso y altura, pero ciertamente existe un margen de error que en muchos casos puede llevar fundamentalmente a subestimar el índice de masa corporal. Esto se ha descrito en individuos con sobrepeso u obesidad y puede llevar a infravalorar la verdadera incidencia de sobrepeso u obesidad en una población determinada²¹⁻²⁴. Por el contrario los pacientes con bajo peso tiene una tendencia a sobreestimarlos^{22,25-27}.

La edad se ha descrito como un factor condicionante del error en la estimación del peso y de la altura, pero en sentidos opuestos para ambos²¹. Cuando analizamos otros factores importantes que condicionan este error en la estimación del peso y de la altura, diferentes autores señalan que ciertos factores demográficos, socioeconómicos y relacionados con la salud son los más destacables en ciertos grupos como mujeres, varones mayores, mujeres jóvenes, mujeres de grupos sociales que ocupan altos cargos y sujetos con sobrepeso²¹.

Niedhammer I, et al²¹, en su amplia serie que incluía 7350 individuos no encontraron una relación entre enfermedades relacionados con el peso como la cardiopatía isquémica o el tratamiento para los diferentes factores de riesgo vascular y el error en la referencia del peso o de la altura; sin embargo, otros autores²⁸, refieren que los individuos varones con historia de enfermedades relacionadas con el peso, tales como diabetes, HTA o cardiopatía isquémica tienen una mayor tendencia a equivocarse en la estimación de su peso, refiriendo un peso inferior al determinado en clínica.

Nuestro estudio, al tratarse de un retrospectivo tiene una limitación que es la posibilidad de comparar la estimación de la pérdida de peso por parte del paciente

con otros indicadores más objetivos descritos en la literatura, como la comparación del peso en el momento del diagnóstico con su peso usual, pero este hecho en absoluto limita las conclusiones del estudio ya que el objetivo concreto era establecer el valor pronóstico que tiene la opinión subjetiva del paciente en el momento de la consulta que es el parámetro más fácil de determinar y recogido en las historias de los pacientes incluidos en la serie. Por otro lado, no hemos tenido en cuenta otros factores nutricionales, como el índice de masa corporal o la hipoalbuminemia que parece que afectan al igual que la pérdida de peso, más al pronóstico a largo plazo que al desarrollo de complicaciones tras la cirugía en tumores operables²⁹⁻³⁰.

Nuestros hallazgos sugieren, por tanto, que la pérdida de peso referida por el paciente en el momento de la consulta, puede tener valor pronóstico para la supervivencia del cáncer de pulmón de cualquier histología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos de series TEM-PUS. Defunciones según causa de muerte. Madrid 2007. Disponible en: <http://www.ine.es>.
2. Vokes EE, Herndon II JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Rammath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leucemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25:1698-1704.
3. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4:31-42.
4. Staneley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:25-32.
5. Lagakos SW. Prognostic factors for patients with inoperable lung cancer. In: Straus MJ, editor. *Lung Cancer: clinical diagnosis and treatment*. New York: Grune and Stratton 1983; 345-53.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7:1350-64.
7. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4:1604-14.
8. Takifuji N, Fukuoka M, Negoro S, Takada M, Kusunoki Y, Matsui K, et al. Prognostic factors affecting survival and response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17: 429-434.
9. Walop W, Chrétien M, Colman NC, Fraser RS, Gilbert F, Hidvegi RS, et al. The use of biomarkers in the prediction of survival in patients with pulmonary carcinoma. *Cancer* 1990; 65:2033-46.
10. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 433-40.
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
12. World Health Organization. *The World Health Organization histological typing of lung tumors*. Second edition. *Am J Clin Pathol* 1982;77:123-136.
13. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1710.
14. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437-452
15. Gullón JA, Fernández R, Rubinos G, Medina A, Suarez I, González J. Carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: influencia pronóstica de la pérdida de peso e implicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:477-481.
16. Sánchez de Cos Escuin J, Utrabo Delgado I, Cabrera Rodríguez J, Jimenez López M, Disdicer Vicente C, et al. Carcinoma de pulmón no microcítico. Estadios IIIA y B. Resultados del tratamiento combinado (quimioterapia y radioterapia) y análisis de factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 358-65.
17. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Acimovic L, Milisavljevic S. Pre-treatment prognostic factors in patients with early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65:1112-1119.
18. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003; 39: 303-13.
19. Toomey D, Redmond HP, Boucheir-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76:2418-26.
20. Asamura H, Naruke T. Carcinoma del pulmone. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, et al. Editors. *UICC. Factores pronósticos en oncología*. Turin: Edizioni Minerva Medica, 1997:118-27.
21. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Lecler A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *International Journal of Obesity* 2000; 24:1111-18.
22. Pirie P, Jacobs D, Jeffery R, Hannan P. Discrepancy in self-reported height and weight data. *J Am Diet Assoc* 1981; 78:601-606.
23. Stewart AW, Jackson RT, Ford MA, Beaglehole R. Underestimation of relative weight by use of self-reported height and weight. *Am J Epidemiol* 1987; 125:122-126.
24. Ziebalnd S, Thorogood M, Fuller A, Muir J. Desire for the body normal: body image and discrepancies between self reported and measured height and weight in a British population. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50:105-106.
25. Schlichting P, Hoiulund-Carlsen PF, Quaade F. Comparisons of self-reported height and weight with controlled height and weight in women and men. *In J Obes* 1981; 5:67-76.
26. Jalkanen L, Tuomilehto J, Tanskanen A, Puska P. Accuracy of self-reported body weight compared to measured body weight: a population survey. *Scand J Soc Med* 1987; 15:191-198.
27. Roberts RJ. Can self-reported data accurately describe the prevalence of overweight?. *Public Health* 1995; 109:275-284.
28. Jeffery RW. Bias in reported body weight as a function of education, occupation, health and weight concern. *Addict Behav* 1996; 21:217-222.
29. Tewari N, Martin-Ucar AE, Black E, Beggs L, Beggs FD, Duffy JP et al. Nutritional status affects long term survival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57:389-394.
30. Win T, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. The incidence and impact of low body mass index on patients with operable lung cancer. *Clinical Nutrition* 2007; 26:440-443.