



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# **“INCIDENCIA DE CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (EPID) SEGÚN FENOTIPO FIBROSANTE PROGRESIVO O NO”**

**Alumna: Martínez García, María de los Ángeles**

**Tutor: Hernández Blasco, Luis Manuel**

**CURSO: 2021 – 2022**

# **ÍNDICE**

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	4
INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	5
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
METODOLOGÍA.....	10
PLAN DE TRABAJO .....	14
EXPERIENCIA INVESTIGADORA .....	17
RESULTADOS PRELIMINARES.....	17
ASPECTOS ÉTICOS .....	20
VIABILIDAD DEL PROYECTO Y PRESUPUESTO .....	21
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS .....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS .....	26
ANEXO 2: CERTIFICADO DE PÓSTER A CONGRESO .....	27

## **RESUMEN**

**Introducción:** El cáncer de pulmón (CP) es una comorbilidad importante que puede complicar el pronóstico de los pacientes con EPID. En 2018, la European Respiratory Society (ERS) propuso una nueva forma de clasificación de la EPID, según su tendencia a desarrollar fibrosis pulmonar progresiva (EPID-FP) o no (EPID-no FP), siendo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) el ejemplo por excelencia de EPID-FP. La patogenia del CP y la FPI muestran similitudes, aunque no se conocen todos los mecanismos. La combinación de ambas enfermedades es un desafío asistencial, debido al mayor riesgo de mortalidad y también porque el tratamiento del CP conlleva riesgos adicionales en pacientes con fibrosis pulmonar subyacente.

**Objetivos:** Reclasificar a pacientes con diagnóstico de EPID (formulada con la clasificación clásica) en fenotipos EPID-FP y EPID-no FP, según la nueva clasificación propuesta por la ERS, analizar sus características y comparar la incidencia de CP y la mortalidad en ambos grupos.

**Metodología:** Estudio observacional analítico longitudinal tipo cohortes, de carácter retrospectivo, en el que se analizarán pacientes diagnosticados de EPID entre 2012 y 2020 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante (HGUA). Se reclasificarán en dos grupos, según cumplan los criterios de EPID-FP o no. Posteriormente, se analizarán sus características, la incidencia de CP en ambos grupos y la supervivencia.

**Palabras clave:** “*Enfermedad pulmonar intersticial difusa*”, “*Fibrosis pulmonar*”, “*Enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante progresiva*”, “*Neoplasia pulmonar*”, “*Cáncer de pulmón*”.

## **ABSTRACT**

**Background:** Lung cancer (LC) is an important comorbidity that can complicate the prognosis of patients with interstitial lung disease (ILD). In 2018, the European Respiratory Society (ERS) proposed a new way of classifying ILD, according to its tendency to develop progressive-fibrosing ILD (PF-ILD) or not. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the quintessential example of PF-ILD. The pathogenesis of LC and IPF show similarities, although not all the mechanisms are known. The combination of both diseases is a healthcare challenge, due to the increased risk of mortality and also because of the treatment of LC, which carries additional risks in patients with underlying pulmonary fibrosis.

**Aim:** To reclassify an ILD database into progressive-fibrosing and non-progressive-fibrosing phenotypes according to the new classification proposed by the ERS, analyze their characteristics and compare the incidence of LC and mortality in both.

**Methods:** Observational longitudinal analytical cohort study, retrospective in nature, in which patients diagnosed with ILD between 2012 and 2020 at the HGUA will be analyzed. They will be reclassified into two groups, depending on whether or not they meet the criteria for PF-ILD. Subsequently, its characteristics, the incidence of LC in both groups and survival rate will be analyzed.

**Keywords:** “*Interstitial lung disease*”, “*Pulmonary Fibrosis*”, “*Progressive fibrosing interstitial lung diseases*”, “*Lung Neoplasms*”, “*Lung cancer*”.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ATS: American Thoracic Society
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
- CP: Cáncer de pulmón.
- EA: Exacerbación aguda.
- EPID: Enfermedad pulmonar intersticial difusa.
- EPID-FP: Enfermedad pulmonar intersticial difusa fibrosante progresiva.
- ERS: European Respiratory Society.
- DLCO: Capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono.
- Dx: Diagnóstico.
- FPI: Fibrosis pulmonar idiopática.
- FVC: Capacidad vital forzada.
- GPC: Guía de Práctica Clínica
- HGUA: Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante.
- NIU: Neumonía intersticial usual.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- Qx: Cirugía.
- QT: Quimioterapia.
- RT: Radioterapia.
- TNM: Clasificación tumoral (Tumor, Nodos, Metastasis).
- Tto: Tratamiento.

## **INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.**

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de entidades clínico-patológicas muy heterogéneo, pero con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales comunes, que alteran de forma difusa el parénquima pulmonar.<sup>1,2</sup> El área comúnmente afectada es el intersticio pulmonar, pero dado que difieren en los mecanismos celulares y moleculares de su patogenia, en ocasiones también puede afectar al epitelio alveolar, al vascular y a la vía aérea distal.<sup>3,4</sup>

Las agresiones producidas en el epitelio alveolar provocan fibrosis intersticial progresiva cuando los mecanismos de reparación tisular fallan o se comportan de manera anormal debido al daño celular. Inicialmente, este mecanismo adaptativo repara el tejido dañado y lo protege contra nuevas agresiones, creando un tejido más fuerte, pero tras ataques repetidos, aumenta el grado de fibrosis intersticial, lo que conduce a disminución de la distensibilidad pulmonar, alteración del intercambio de gases e insuficiencia respiratoria.<sup>3</sup>

Clásicamente, las EPID se clasifican en aquellas que se asocian con causas conocidas y aquellas que son idiopáticas. Las opciones terapéuticas y el pronóstico varían entre las diferentes causas y tipos de EPID, por lo que es importante determinar el diagnóstico correcto.<sup>4</sup>

El cáncer de pulmón (CP) es una comorbilidad importante que se desarrolla con frecuencia en los pacientes con EPID, especialmente en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Las primeras revisiones bibliográficas sobre la asociación entre CP y EPID datan de hace más de 20 años.<sup>5</sup> En una revisión de 2018 realizada por Naccache et al. se estimó que la incidencia de CP en pacientes con EPID era del 10 al 20% y con un riesgo relativo de CP de 3,5 a 7,3 veces mayor respecto a la población general, siendo la mortalidad atribuible al CP un 15% superior.<sup>6</sup> En otro estudio de 2018, Yoon et al. encontraron que la incidencia de CP en FPI era 3,34 veces mayor que en la población general, mientras que en EPID asociada a artritis reumatoide, polimiositis/dermatomiositis o esclerosis sistémica, el aumento fue de hasta 4,95 veces.<sup>5</sup> En 2019, en una revisión de Ballester et al. se reporta una prevalencia de CP en FPI que oscila entre el 2,7% y 48 %, significativamente mayor que en la población general.<sup>7</sup> En un estudio de cohortes realizado en 2020 en Corea del Sur, con una base de datos nacional, se observó que la incidencia general de cáncer en pacientes con FPI fue significativamente mayor que en el grupo control (RR, 2,09; IC 95 %, 1,96–2,16), siendo el CP el de mayor riesgo (RR 5,89;

IC 95%, 5,40-6,42), seguido de linfoma, piel, cuello uterino, mieloma múltiple, tiroides, leucemia, cáncer de páncreas, hígado y próstata.<sup>8</sup>

En 2018, la European Respiratory Society (ERS) propuso una nueva forma de clasificación de la EPID, según su tendencia a desarrollar fibrosis pulmonar progresiva o no.<sup>9</sup> Aunque la FPI es la forma más común de EPID con fibrosis progresiva, existen otros distintos tipos de EPID que también pueden compartir un fenotipo progresivo similar, destacadas en negrita en la Figura 1. Cuando se asocian con un fenotipo progresivo, estas formas de EPID se pueden clasificar como EPID fibrosante progresiva (EPID-FP) y tienen una superposición significativa con la FPI, a menudo compartiendo características radiográficas, histopatológicas y clínicas similares.<sup>1,10</sup>

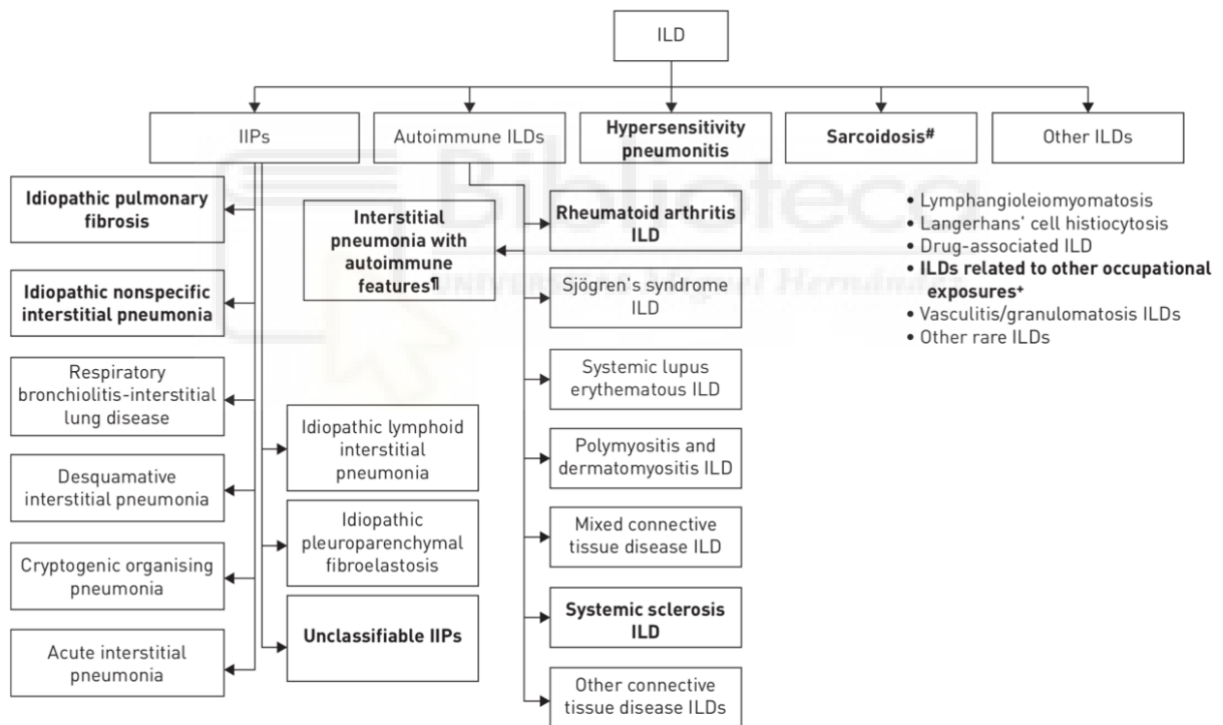


Figura 1. Clasificación de EPID. ILD: Interstitial Lung Disease. IIP: Idiopathic Interstitial Pneumonia. Resaltado en negrita: Tipos de EPID con mayor probabilidad de tener un fenotipo fibrosante progresivo.<sup>9</sup>

La afectación radiológica e histológica fundamental en la EPID-FP es la presencia de neumonía intersticial usual (NIU). El patrón de NIU se caracteriza por afectación de predominio subpleural y basal, bilateral y periférico, opacidades reticulares, panalización con o sin bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias, distorsión arquitectónica,

atenuación focal en vidrio deslustrado y ausencia de características inconsistentes con NIU.<sup>10,11,12</sup>

Los criterios propuestos para considerar progresión de la EPID con características radiológicas de fibrosis propuestos en la nueva actualización de la guía de práctica clínica (GPC) de la American Thoracic Society (ATS) se muestran en la Figura 2.<sup>13,14</sup>

### Definition of PPF

In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation\*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
  - a. Absolute decline in FVC  $\geq$ 5% predicted within 1 yr of follow-up
  - b. Absolute decline in DL<sub>CO</sub> (corrected for Hb)  $\geq$ 10% predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
  - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
  - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
  - c. New fine reticulation
  - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
  - e. New or increased honeycombing
  - f. Increased lobar volume loss

*Definition of abbreviations:* ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; PPF = progressive pulmonary fibrosis.

Figura 2. Definición de fibrosis pulmonar progresiva.<sup>13</sup>

Un metaanálisis reveló diferencias regionales en la prevalencia de CP en EPID-FP, siendo del 15,3% en la cohorte asiática y del 11,6% en la europea.<sup>14</sup> La última revisión publicada por la ERS en 2020 considera como factores de riesgo de CP en EPID-FP la edad avanzada al diagnóstico, el tabaquismo, el sexo masculino, la FPI per se (ajustada por edad, sexo y tabaquismo), el deterioro rápido de la FVC, una baja DLCO y la presencia de enfisema pulmonar.<sup>15</sup> Un estudio clínico-patológico en Japón dividió a los sujetos en subgrupos histológicos: EPID-NIU (EPID-FP), EPID-no NIU (EPID-no FP) y un grupo normal (sin EPID). Mostró que los pacientes con CP que presentaban EPID-NIU tenían una predilección por la localización subpleural y en los lóbulos inferiores (75,5%), coincidiendo con la distribución típica de NIU. El tipo de cáncer más frecuente en estos pacientes fue el de células escamosas (62,8%).<sup>16</sup> Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en otras revisiones.<sup>5,17-19</sup> En comparación, en el grupo EPID-no NIU el CP se presentó con mayor frecuencia en los lóbulos superiores (68,1%), siendo el



adenocarcinoma el tipo de cáncer más frecuente (55,2 %).<sup>16</sup> En otras revisiones no se han encontrado diferencias respecto a la población general en pacientes con EPID-no NIU.<sup>5</sup>

El aumento de la prevalencia y la incidencia acumulada de CP en EPID-FP sugiere que la EPID por sí misma puede promover el desarrollo de CP.<sup>8</sup> La asociación entre CP y EPID podría explicarse por factores de riesgo compartidos, como el tabaquismo.<sup>6</sup> Sin embargo, los estudios histopatológicos en FPI, el arquetipo de EPID-FP, sugieren que los mecanismos involucrados en el desarrollo de la fibrosis también pueden activar procesos moleculares capaces de inducir lesiones preneoplásicas y, en estadios más avanzados, cancerosas.<sup>20</sup>

La concurrencia de EPID y CP es un reto, ya que se ha demostrado un incremento del riesgo de mortalidad y también porque el tratamiento del CP conlleva riesgos adicionales en pacientes con EPID subyacente, como el riesgo incrementado de exacerbaciones agudas (EA) secundarias al tratamiento del CP, ya sea con cirugía, quimioterapia o radioterapia.<sup>13</sup> Las diferencias de supervivencia descritas en FPI con y sin CP son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ),<sup>5</sup> con una supervivencia más baja a lo largo del tiempo para aquellos que desarrollan CP.<sup>5,21,22</sup> Diversos estudios sugieren que la terapia antifibrótica puede mejorar la esperanza de vida con la posibilidad adicional de disminución de la prevalencia de EA desencadenadas por la cirugía de resección, la quimioterapia o la radioterapia.

## **HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis, de acuerdo a lo descrito previamente en la literatura, es que las EPID con fenotipo fibrosante progresivo (EPID-FP) presentan mayor riesgo de desarrollar CP y mayor riesgo de mortalidad que las EPID-no FP.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

Reclasificar a pacientes con diagnóstico de EPID (formulada con la clasificación clásica) en fenotipos EPID-FP y EPID-no FP, según la nueva clasificación propuesta por la ERS, analizar sus características y comparar la incidencia de CP y la mortalidad en ambos grupos.

### **Objetivos específicos:**

1. Reclasificar a pacientes con diagnóstico de EPID según fenotipo EPID-FP o EPID-no FP.
2. Comparar las características epidemiológicas: sexo, edad, raza, tabaquismo, profesión, antecedentes familiares.
3. Analizar las características de la EPID: fecha de diagnóstico, características radiológicas, función pulmonar y tratamiento.
4. Estimar la incidencia/prevalencia de CP.
5. Describir las características del CP: fecha de diagnóstico, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPID, tipo histológico, estadio al diagnóstico, localización, tratamiento.
6. Analizar la tasa de exacerbación secundaria al tratamiento del CP y compararla según si estuvieran en tratamiento antifibrótico previamente o no.
7. Calcular la supervivencia en los dos grupos de pacientes y si la causa de la muerte fue respiratoria o no.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO:**

Se trata de un estudio observacional analítico longitudinal tipo cohortes, de carácter retrospectivo, en el que se analizarán los pacientes diagnosticados de EPID entre 2012 y 2020 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante (HGUA). Se reclasificarán en dos grupos, según fenotipo de EPID-FP o EPID-no FP, y se analizarán sus características. Posteriormente, se analizará la incidencia de CP en ambos grupos hasta el 31-diciembre-2021 y la supervivencia hasta el 31-diciembre-2022.

### **SUJETOS:**

Ámbito y sujetos de estudio: Pacientes diagnosticados de EPID en el área de salud perteneciente al HGUA Dr. Balmis en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2020.

Criterios de inclusión:

- Edad  $\geq$  18 años.
- Diagnóstico de EPID confirmado radiológica y/o histológicamente.
- No diagnóstico previo o simultáneo de CP

Criterios de exclusión:

- Edad  $<$  18 años.
- Diagnóstico de EPID o CP no confirmado.
- Imposibilidad de obtener informes clínicos o pérdida de seguimiento.
- No realización de exploración funcional pulmonar o TACAR basales, o no repetición de dichos estudios en los 24 meses siguientes.

### **TAMAÑO MUESTRAL:**

En cuanto al tamaño muestral, en la base de datos recogida por los miembros del equipo investigador, se obtuvieron en el período comprendido entre 2012 y 2017 un total de 216 pacientes con diagnóstico de EPID radiológico y/o histológico. Esta base se ampliará con los pacientes diagnosticados de EPID hasta el 31 de diciembre de 2020. Se estima un

tamaño muestral en torno a 500-600 pacientes por aumento del diagnóstico de EPID en los últimos años.

#### **VARIABLES DE ESTUDIO:**

Se diseñará una base de datos con un protocolo de recogida de variables que incluirá: sexo, edad, raza, tabaquismo, profesión, antecedentes familiares, comorbilidades; variables relacionadas con la EPID como fenotipo de EPID, fecha de diagnóstico, patrón radiológico, función pulmonar (FVC y DLCO) y tratamiento; variables relacionadas con el CP como incidencia/prevalencia, fecha de diagnóstico, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EPID, tipo histológico, estadio al diagnóstico, localización, tratamiento; variables relacionadas con la morbimortalidad como si presentó exacerbación secundaria al tratamiento del CP, supervivencia y etiología respiratoria o no en caso de exitus. Todas las variables quedarán recogidas en la “Hoja de Recogida de datos” adjuntada como Anexo 1.

Para la clasificación histológica del CP se seguirá la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>23</sup>

Para la estadificación del tumor se utilizará la clasificación TNM, donde la T se refiere al tamaño y extensión del tumor primario, la N se refiere a la extensión ganglionar (*nodes* en inglés) y la M a la extensión metastásica extraganglionar.<sup>24</sup>

Los exfumadores se definirán como aquellos que hayan dejado el hábito tabáquico 12 meses antes del diagnóstico de EPID.

#### **RECOGIDA DE VARIABLES:**

La recogida de casos se realizará consultando la base de datos del Servicio de Documentación clínica del HGUA Dr. Balmis del 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2020. Los términos utilizados para la búsqueda de pacientes diagnóstico de EPID se realizará en base a los códigos para EPID según CIE-9 desde 2012-2015 y CIE-10 desde 2016-2020.

Se realizará un primer filtrado de los datos de admisión, eliminando pacientes duplicados.

## ANÁLISIS DE DATOS:

Lo primero de todo será reclasificar a los pacientes según se considere el diagnóstico de EPID-FP o EPID-no FP. Para ello seguiremos los siguientes criterios:

- Pacientes con fenotipo EPID-FP:
  - Criterios radiológicos y/o histológicos que sugieran un fenotipo fibrosante, es decir, patrón NIU o probable NIU según los criterios de la Guía Fleischner 2018.<sup>12</sup>
  - Criterios de progresión pulmonar, según la última GPC de la ATS 2022,<sup>13</sup> definidos como al menos dos de los siguientes tres criterios ocurridos en el último año sin explicación alternativa:
    1. Empeoramiento de los síntomas respiratorios
    2. Evidencia fisiológica de progresión de la enfermedad (cualquiera de las siguientes):
      - a. Disminución absoluta de la FVC >5 % del valor previsto en el plazo de 1 año desde el seguimiento.
      - b. Disminución absoluta de la DLCO (corregida por Hb) > 10% del valor previsto en el plazo de 1 año de seguimiento.
    3. Evidencia radiológica de progresión de la enfermedad (uno o más de los siguientes):
      - a. Mayor extensión o gravedad de las bronquiectasias y bronquiolectasias por tracción.
      - b. Nueva opacidad en vidrio deslustrado con bronquiectasias por tracción.
      - c. Nueva reticulación fina.
      - d. Aumento de la extensión o aumento de la tosquedad de la anomalía reticular.
      - e. Panal de abeja nuevo o aumentado.
      - f. Aumento de la pérdida de volumen lobular.
- Pacientes con fenotipo EPID-no FP: los que no cumplan los criterios de EPID-FP.

Una vez recogidos todos los datos, se introducirán en la base de datos previamente diseñada, en el programa SPSS v.22. Se codificarán las variables y se crearán nuevas variables como el tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico de EPID hasta el

diagnóstico de CP y el tiempo de supervivencia en meses desde el diagnóstico de CP hasta el exitus.

Se realizará un primer análisis estadístico exploratorio, con el objetivo de detectar errores y datos perdidos. Tras completar los datos necesarios, se realizará un análisis estadístico con los objetivos descritos previamente.

El análisis para comparar supervivencia entre ambos grupos se realizará mediante el método de Kaplan-Meier.

Se realizará un análisis de los resultados y puesta en común por el equipo investigador para valorar la interpretación de los resultados.

#### **DIFICULTADES Y LIMITACIONES:**

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones debido a su naturaleza retrospectiva:

- Algunos datos podrían no estar recogidos perfectamente en la historia clínica.
- Podríamos encontrar pacientes con sospecha de EPID no confirmada o EPID confirmada y sospecha de CP no confirmado, lo que supondría pérdidas de casos.
- En los pacientes que no tengan pruebas funcionales respiratorias (FVC y DLCO) repetidas al menos en un periodo de 24 meses, no podremos establecer el diagnóstico de progresión por función pulmonar.

## **PLAN DE TRABAJO**

Investigadores: María Ángeles Martínez García (MAMG), Sandra Ruiz Alcaraz (SRA), Ignacio Gayá García-Manso (IGG), Ester Nofuentes Pérez (ENP), Raquel García Sevilla (RGS), Juan Arenas Jiménez (JAJ), Luis Hernández Blasco (LHB).

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se recogerán los datos de todos los pacientes con nuevo diagnóstico de EPID en el HGUA Dr. Balmis en el plazo de tiempo establecido, que será del 1-Enero-2012 hasta el 31-diciembre-2020. Los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio procederán de la base de datos del Servicio de Documentación clínica del HGUA en base a los códigos para EPID según CIE-9 desde 2012-2015 y CIE-10 desde 2016-2020. La fecha de cierre de seguimiento de supervivencia en el estudio será el 31-diciembre-2022.

Las variables de interés de todos los pacientes se recogerán en una “hoja de recogida de datos” como la adjunta en el Anexo 1.

Tras su recogida, dichas variables serán introducidas en una base de datos previamente diseñada, para realizar posteriormente el análisis estadístico.

La realización de las tareas de cada uno de los objetivos del estudio se realizará de manera simultánea, ya que tanto los pacientes como los datos recogidos son compartidos entre cada uno de ellos y todas las tareas se realizarán en el HGUA.

Tareas a realizar por los investigadores:

1. MAMG, del Servicio de Neumología del HGUA: recogida y procesado de datos procedente de la base de datos del Servicio de Documentación clínica del HGUA del 1-enero-2012 hasta 31-diciembre-2020 de pacientes con nuevo diagnóstico de EPID. Se realizará un primer filtrado de los datos, eliminando pacientes duplicados.
2. SRA, IGG y RGS, del Servicio de Neumología del HGUA: recogida de las variables en base a informes clínicos en la “Hoja de recogida de datos” de los pacientes diagnosticados de EPID en los años 2012-2015.
3. MAMG, ENP y RGS, del Servicio de Neumología del HGUA: recogida de las variables en base a informes clínicos en la “Hoja de recogida de datos” de los pacientes diagnosticados de EPID en los años 2016-2020.

4. MAMG y LHB, del Servicio de Neumología del HGUA: diseño de la base de datos para la inclusión de todas las variables recogidas, en programa SPSS v.22. Codificación de variables y creación de nuevas variables.
5. JAJ, del Servicio de Radiología del HGUA: revisión de tomografía computarizada (TC) torácica.
6. MAMG y RGS, del Servicio de Neumología del HGUA: Reclasificación de fenotipo de EPID en dos grupos, EPID-FP y EPID-no FP.
7. SRA, IGG, MAMG y ENP, del Servicio de Neumología del HGUA: introducción de datos recogidos en “Hoja de recogida de datos” en la base de datos previamente diseñada.
8. MAMG, del Servicio de Neumología del HGUA: Primer análisis estadístico para corrección de errores, búsqueda de datos perdidos.
9. MAMG, del Servicio de Neumología del HGUA: revisión de datos perdidos, completar datos omitidos y corrección de errores.
10. MAMG y LHB, del Servicio de Neumología del HGUA: Análisis estadístico de los datos en programa SPSS.
11. SRA, IGG, MAMG y ENP, del Servicio de Neumología del HGUA: recogida de datos de supervivencia hasta 31-diciembre-2022 para cierre de seguimiento del estudio.
12. MAMG, SRA, IGG, ENP, RGS y LHB, del Servicio de Neumología del HGUA: Análisis de resultados, puesta en común y valoración de resultados relevantes.
13. MAMG, SRA, IGG, ENP, RGS y LHB, del Servicio de Neumología del HGUA: difusión de resultados y comunicación en congresos científicos nacionales e internacionales de Neumología.



## CRONOGRAMA:

RESPONSABLES: María Ángeles Martínez García (MAMG), Sandra Ruiz Alcaraz (SRA), Ignacio Gayá García-Manso (IGG), Ester Nofuentes Pérez (ENP), Raquel García Sevilla (RGS), Juan Arenas Jiménez (JAJ), Luis Hernández Blasco (LHB).			MESES											
Tareas	Actividad	Participantes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tarea 1	Datos de admisión	MAMG	X											
Tarea 2	Recogida de datos 2012-2015	SRA, IGG, RGS		X	X	X								
Tarea 3	Recogida de datos 2016-2020	MAMG, ESP, RGS		X	X	X								
Tarea 4	Diseño de la base de datos	MAMG, LHB		X										
Tarea 5	Revisión de TC torácicos	JAJ				X	X	X	X					
Tarea 6	Reclasificación EPID	MAMG, RGS					X	X	X					
Tarea 7	Introducción de los datos en la base	SRA, IGG, MAMG, ENP							X	X				
Tarea 8	Depuración de la base, búsqueda de valores perdidos	MAMG								X	X			
Tarea 9	Completar y corregir los errores	MAMG								X	X			
Tarea 10	Recogida de datos de supervivencia hasta 2022	SRA, IGG, MAMG, ENP									X			
Tarea 11	Análisis estadísticos	MAMG, LHB										X	X	
Tarea 12	Análisis de resultados, conclusiones	MAMG, SRA, IGG, ENP, RGS, LHB										X	X	
Tarea 13	Difusión de los resultados	MAMG, SRA, IGG, ENP, RGS, LHB											X	X

## **EXPERIENCIA INVESTIGADORA**

El equipo investigador responsable de este proyecto está formado por seis neumólogos y un radiólogo. Este equipo tiene amplia experiencia clínica e investigadora en este campo, con comunicaciones a congresos en el tema de investigación actual y la realización de un trabajo preliminar que apoya la realización de este proyecto.

## **RESULTADOS PRELIMINARES**

Uno de los trabajos llevados a cabo fue presentado como comunicación en 2019 en el 52º Congreso de la Sociedad Española de Neumología. Se adjunta certificado del póster en Anexo 3.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo en el que se recogieron 216 pacientes diagnosticados de EPID entre 2012 y 2017 en el HGUA, de los cuales 15 habían desarrollado CP. La edad media al diagnóstico fue  $74,9 \pm 8,1$  años, con un 93,3% de hombres. El 53,33% eran exfumadores y el 46,7% fumadores activos y la media de índice paquetes-año  $50,3 \pm 21,5$ . Los resultados de las características de la EPID y del CP se encuentran resumidos en la Tabla 1. El 40,0% de los tumores se localizaban en LSI, el 33,3% fueron carcinoma epidermoide y el 33,3% se encontraban en estadio IV. Recibieron tratamiento el 46,7%, de los cuales solo uno quirúrgico, que sufrió una exacerbación aguda postlobectomía. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta el 31 de diciembre de 2018 y se objetivó una mortalidad del 93,3% en pacientes con EPID y CP, con una mediana de supervivencia de 12,4 meses [4.5-20.3], frente al 46,3% de mortalidad en pacientes con EPID sin CP, con una mediana de supervivencia de 55,1 meses [40,0-70,1], una diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), como se puede apreciar en la Figura 3.

<b>Tipo EPID</b>	FPI EPID no clasificable EPID asociada a AR Neumoconiosis NHS	9 (60.0%) 3 (20%) 1 (6.7%) 1 (6.7%) 1 (6.7%)
<b>Localización CP</b>	LSD LM LID LSI LII Bilateral	2 (13.3%) 1 (6.7%) 1 (6.7%) 6 (40.0%) 4 (26.7%) 1 (6.7%)
<b>Histología CP</b>	Epidermoide Microcítico Adenocarcinoma Dx clínico-radiológico	5 (33.3%) 4 (26.7%) 2 (13.3%) 4 (26.7%)
<b>Estadío CP</b>	IA1 IA2 IB IIIB IIIC IV	1 (6.7%) 3 (20.0%) 1 (6.7%) 2 (13.3%) 3 (20%) 5 (33.3%)
<b>Tratamiento CP</b>	Paliativo Cirugía QT SBRT QT+RT	8 (53.3%) 1 (6.7%) 4 (26.7%) 1 (6.7%) 1 (6.7%)

Tabla 1. Características de la EPID y del CP en una cohorte de pacientes del HGUA.

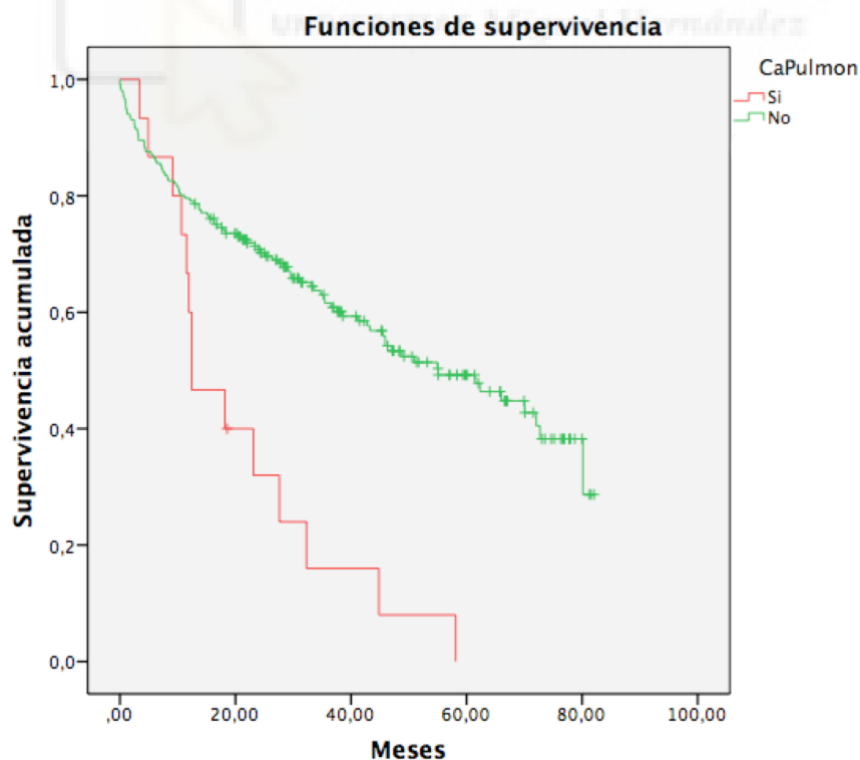


Figura 3. Análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier de una cohorte de pacientes del HGUA diagnosticados de EPID con y sin CP.

Según la nueva clasificación de EPID de la ATS 2022, todos los pacientes que desarrollaron CP presentaban un tipo de EPID perteneciente a las EPID con tendencia a presentar fenotipo fibrosante progresivo (ver Figura 1). Este hallazgo concordaría con lo descrito en la literatura sobre que no todas las EPID tienen el mismo riesgo de desarrollo de CP, sino que las EPID fenotipo progresivo tienen mayor riesgo.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este proyecto de investigación plantea la revisión de historias clínicas digitalizadas, pruebas de imagen radiológica, pruebas de función pulmonar e informes de anatomía patológica de los pacientes de forma retrospectiva, con el objetivo de analizar las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas funcionales e histológicas que se asocian a los fenotipos de EPID-FP y EPID-no FP y su relación con el desarrollo de CP.

El hecho de tratarse de una enfermedad con alta tasa de mortalidad junto con el carácter retrospectivo del estudio, dificulta en la mayoría de los pacientes solicitar el consentimiento informado y la entrega de las hojas de información del estudio, debido a la pérdida de seguimiento o al fallecimiento de los pacientes en el momento del inicio del estudio.

Los investigadores de este estudio se comprometen al uso de los datos recogidos de acuerdo a las leyes de protección de datos, con un manejo de los datos de forma completamente anónima, como está reflejado en la hoja de recogida de datos presentada.

Actualmente, se ha solicitado evaluación del estudio por parte del Comité de Ética del HGUA. Por todo lo anteriormente mencionado, se ha solicitado al comité la exención de la necesidad de “Consentimiento informado” y de la “Hoja de información al paciente” para la realización de este estudio.

## **VIABILIDAD DEL PROYECTO Y PRESUPUESTO**

Consideramos que nuestro proyecto tiene una gran viabilidad, ya que disponemos de todos los medios necesarios para su realización, precisando únicamente información ya a nuestro alcance. Esta información se encuentra disponible en las historias clínicas de los pacientes, pruebas de imagen radiológica e informes anatomopatológicos, siendo además todas accesibles desde nuestro centro. La participación de todos los investigadores asegura la viabilidad del proyecto en cuanto al reparto de tareas y la carga de trabajo. Asimismo, varios de los investigadores incluidos en el proyecto cuentan con experiencia en el campo, con varias actividades y otros proyectos similares, apoyando una vez más la viabilidad del proyecto.

El presupuesto estimado para llevar a cabo el proyecto es el siguiente:

1. Material inventariable: 0 euros.
2. Soporte bibliográfico: 0 euros.
3. Material fungible: 0 euros.
4. Difusión de los resultados de investigación:
  - ✓ Gastos de traducción de publicación: 500 euros.
  - ✓ Cuotas de publicación en revistas de Open Access: 1500 euros.
  - ✓ Cuota de inscripción a Congresos Nacionales e Internacionales para la difusión de resultados: 800 euros.

Total, presupuestario: 2800 euros.

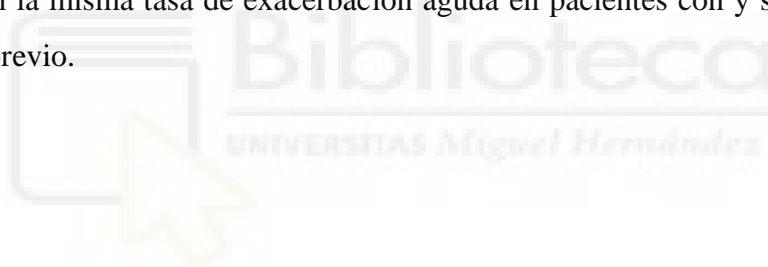
## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

El desarrollo de CP ensombrece el pronóstico de las EPID, ya de por sí pobre, sobre todo de las EPID-FP.

Según las conclusiones de la nueva revisión de 2020 de la ERS, se necesitan más estudios y mejor diseñados para determinar la verdadera incidencia/prevalencia de CP en EPID-FP. Las conclusiones extraídas sobre el desarrollo de CP en EPID-FP provienen de estudios en el que se incluyeron pacientes con FPI solamente. Por lo que sugieren que los estudios futuros deben incluir otros tipos de EPID con riesgo de presentar fenotipo fibrosante progresivo, como la EPID asociada a la enfermedad del tejido conjuntivo.

La fortaleza de este estudio es que incluye pacientes con todo tipo de EPID, no solo FPI.

Por otra parte, la alta mortalidad y peor pronóstico en estos pacientes respecto a los pacientes con CP sin EPID recae principalmente en el riesgo de exacerbación aguda secundaria al tratamiento. Uno de los objetivos secundarios de nuestro trabajo es analizar si se producen la misma tasa de exacerbación aguda en pacientes con y sin tratamiento antifibrótico previo.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, Talmadge EK, Jr., Lynch DA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733-748.
2. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, Arbo-Oze de Morvil G, Pereira CAC, et al. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease: Bringing Together Clinical, Radiologic, and Histologic Clues. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:901-915.
3. Meyer KC. Pulmonary Fibrosis, part 1: Epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11:343-359.
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277–304.
5. Yoon JH, Nouraie M, Chen X, Zou RH, Sellares J, Veraldi KL, et al. Characteristics of lung cancer among patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease - analysis of institutional and population data. *Respir Res* 2018; 19(1):195.
6. Naccache J, Gibiot Q, Monnet I, Antoine M, Wislez M, Chouaid C, et al. Lung cancer and interstitial lung disease: a literature review. *J Thorac Dis* 2018; 10(6):3829-3844.
7. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3):593.
8. Lee HY, Lee J, Lee CH, Han K, Choi SM. Risk of cancer incidence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study. *Respirology* 2021; 26(2):180-187.
9. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28:190022.



10. Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JI, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27:180073.
11. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27:180076.
12. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory medicine* 2018; 6(2):138-153.
13. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(9):e18-e47.
14. Brown SAW, Dobelle M, Padilla M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16:1041-1051.
15. Kewalramani N, Machahua C, Poletti V, et al. Lung cancer in patients with fibrosing interstitial lung diseases: an overview of current knowledge and challenges. *ERJ Open Res* 2022; 8:00115-2022.
16. Watanabe Y, Kawabata Y, Koyama N, et al. A clinicopathological study of surgically resected lung cancer in patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017; 129:158-163.
17. JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(8):e0202360.
18. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Gomatou G, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. A retrospective multicenter study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 60:101880.
19. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 45:1–10.

20. Calìo A, Lever V, Rossi A, et al. Increased frequency of bronchiolar histotypes in lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Histopathology* 2017; 71:725–735.
21. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147:157-164.
22. Gibiot Q, Monnet I, Levy P, et al. Interstitial lung disease associated with lung cancer: a case-control study. *J Clin Med* 2020; 9:700.
23. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):362-387.
24. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1):39-51.



## ANEXO 2. CERTIFICADO DE PÓSTER A CONGRESO.



**52º** CONGRESO  
**separ**

**SANTIAGO  
DE COMPOSTELA**  
DEL 13 AL 16 DE JUNIO DE 2019



Sociedad Española  
de Neumología  
y Cirugía Torácica  
SEPAR



# Certificado Póster

A favor de:

**María Ángeles Martínez García, Sandra Ruiz Alcaraz, Ignacio Gayá García-Manso, Raquel García Sevilla, Juan Gil Carbonell, Concepción Martín Serrano**

por la presentación como POSTER del trabajo:

**PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA (EPID) Y CÁNCER DE PULMÓN (CP) EN UNA SERIE DEL HGUA.**

presentado en el 52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) celebrado en Santiago de Compostela del 13 al 16 de Junio de 2019.

Y para que conste donde convenga se expide el presente certificado.



**Dr. Antonio Golpe Gómez**  
Presidente del 52º Congreso SEPAR