

**Valor pronóstico y predictivo de la beta-tubulina en cáncer de pulmón célula no
pequeña (CPCNP) avanzado tratado con esquemas de Navelbina**



Universidad de Oviedo

**Prognostic and predictive value of beta-tubulin in advanced non-small cell lung
cancer (NSCLC) treated with Navelbine schedules**

Autor: Sofía Hermosilla Montilla

Tutor: Emilio Esteban González

Cotutor: Luis Manuel Fernández Fernández



Trabajo fin de grado

Curso 2022-2023

AGRADECIMIENTOS

Deseo comenzar expresando mi más sincero agradecimiento a mi tutor, Doctor Emilio Esteban González, quien con su inestimable guía, paciencia y apoyo ha sido fundamental para la realización de este trabajo. Su dedicación y compromiso han sido una inspiración para mí y ha contribuido en gran medida al éxito de este proyecto.

Asimismo, me gustaría agradecer a mi cotutor, Doctor Luis Manuel Fernández Fernández, por su valiosa colaboración. Su ayuda ha sido fundamental para completar este trabajo de manera efectiva.

No podemos dejar de mencionar el Servicio de Oncología Médica del HUCA, cuya disponibilidad han sido cruciales para llevar a cabo este proyecto.

También es importante agradecer al servicio y personal técnico del Laboratorio de Anatomía Patológica del HUCA, quienes han brindado su ayuda y experiencia en la realización de los análisis y pruebas necesarios para la consecución de este proyecto. Su dedicación ha sido fundamental para la obtención de los resultados.

En resumen, quisiera agradecer a cada una de las personas e instituciones mencionadas por su contribución a este trabajo fin de grado. Sin su apoyo y colaboración, este proyecto no habría sido posible.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón representa una significativa carga de mortalidad en nuestra comunidad autónoma. La identificación de nuevos factores pronósticos y predictivos, podría mejorar la precisión en la selección de tratamientos para los pacientes con cáncer de pulmón célula no pequeña (CPCNP) avanzado así como en sus resultados.

Objetivos: Analizar el papel de la expresión de beta-tubulina en tejido tumoral como potencial factor pronóstico y predictivo en pacientes tratados con una combinación de quimioterapia basada en platinos (cisplatino/carboplatino) más navelbina.

Métodos: Estudio epidemiológico observacional de cohorte realizado en pacientes con diagnóstico de CPCNP avanzado tratados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Resultados: Se analizaron los datos de 40 pacientes tratados desde enero 2019 a diciembre 2021, de los cuales 15 (37,5%) fueron considerados positivos para la expresión de tubulina y 25 (62,5%) negativos. Se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 84 días (IC 95% 36-134) en los positivos y 90 días (IC 95% 74-106) en los negativos ($p=0,326$). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 221 días (IC 95% 73-369) y 196 días (IC 95% 136-256) en los positivos y negativos respectivamente ($p=0,837$). Los pacientes fumadores, mayor número de metástasis y enfermedad progresiva se asociaron con una peor SLP, mientras que un peor karnofsky, un mayor número de metástasis y enfermedad progresiva se asoció a una peor SG.

Conclusiones: En este trabajo, la determinación de beta-tubulina no tiene valor predictivo ni pronóstico en los pacientes con CPCNP avanzado tratados con esquemas de Platino + Navelbina.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer represents a significant mortality burden in our autonomous community. The identification of new prognostic and predictive factors could improve the accuracy of treatment selection for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) as well as their outcomes.

Objectives: To analyse the role of beta-tubulin expression in tumour tissue as a potential prognostic and predictive factor in patients treated with a combination of platinum-based chemotherapy (cisplatin/carboplatin) plus navelbine.

Methods: Observational epidemiological cohort study conducted in patients diagnosed with advanced NSCLC treated at the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Results: Data from 40 patients treated from January 2019 to December 2021 were analysed, of which 15 (37.5%) were considered positive for tubulin expression and 25 (62.5%) negative. Median progression-free survival (PFS) was 84 days (95% CI 36-134) in positives and 90 days (95% CI 74-106) in negatives ($p=0.326$). Median overall survival (OS) was 221 days (95% CI 73-369) and 196 days (95% CI 136-256) in positives and negatives respectively ($p=0.837$). Smoking patients, higher number of metastases and progressive disease were associated with worse PFS, while worse karnofsky, higher number of metastases and progressive disease were associated with worse OS.

Conclusions: In this study, beta-tubulin determination has no predictive or prognostic value in patients with advanced NSCLC treated with platinum + Navelbine.

ÍNDICE:

	<u>Página</u>
1. Introducción.....	5
1.1 Epidemiología.....	5
1.2 Diagnóstico y clasificación histológica.....	5
1.3 Estadificación y tratamiento.....	6
1.4 Factores pronósticos y predictivos.....	7
2. Objetivos e hipótesis.....	8
3. Material y métodos.....	8
3.1 Diseño del estudio.....	8
3.2 Análisis histopatológico.....	9
3.3 Quimioterapia.....	10
3.4 Análisis estadístico y de supervivencia.....	11
4. Resultados.....	12
4.1 Estadística descriptiva.....	12
4.2 Resultados de las tablas y Kaplan Meier.....	14
5. Discusión de los resultados.....	24
6. Análisis de toxicidad.....	25
7. Conclusiones.....	26
8. Bibliografía.....	27
9. Anexos.....	34

1) INTRODUCCIÓN

1.1) Epidemiología

El cáncer de pulmón (CP) representa la patología tumoral con mayor mortalidad en el mundo (18,4% del total de muertes por cáncer), siendo la causa de muerte por cáncer más frecuente en hombres y la tercera en mujeres, con una tasa de supervivencia a los 5 años menor al 15% (1,2).

En España también supone la principal causa de muerte por cáncer, representa el tumor que más muertes produce entre los varones y el segundo entre las mujeres (tras el cáncer de mama). En 2020 ya se preveía que se diagnosticasen 29.638 casos nuevos de cáncer de pulmón (21.847 en varones y 7.791 en mujeres) (3,4).

Asturias se encuentra entre las CCAA con tasas más altas de cáncer de pulmón, con una tasa de mortalidad en 2021 de 19.21 en mujeres y de 55.48 en hombres (5).

1.2) Diagnóstico y clasificación histológica

A la hora de diagnosticar un CP es necesario clasificar al tumor según su histología, de cara a elegir un tratamiento dirigido. La clasificación actual es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 y actualizada en 2015 (uso más ampliado de la inmunohistoquímica), que sigue criterios histológicos de microscopía convencional. Esta clasificación da lugar a dos grupos con características histológicas y biológicas distintas. Distinguimos los cáncer de pulmón célula pequeña (CPCP) que suponen un 15 - 25% de los tumores malignos de pulmón y cáncer de pulmón célula no pequeña (CPCNP) que suponen un 75 - 85% del total, y cuyos subgrupos más

importantes son el carcinoma epidermoide (25%), adenocarcinoma (40%) y carcinoma de células grandes (10%) (6).

1.3) Estadificación y Tratamiento:

Las terapias con las que contamos hoy en día son la cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia.

A priori, la mejor opción de tratamiento es la cirugía; sin embargo los pacientes con CPCNP presentan habitualmente comorbilidades pulmonares y cardiovasculares relacionadas con el hábito tabáquico y ello supone una limitación. Por otra parte, al diagnosticarse en etapas avanzadas menos de la cuarta parte de los pacientes son considerados candidatos a cirugía.

Con este escenario, es importante la determinación del estadio por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas:

Estadios I y II. La cirugía es el tratamiento de elección siempre que no existan contraindicaciones; en el estadio II con afectación ganglionar regional se recomienda quimioterapia post quirúrgica (adyuvante) con régimen basado en platinos.

En tumores inoperables o rechazo de cirugía la opción sería radioterapia primaria.

Estadio III. Con variaciones en el tratamiento en función de los subgrupos.

Para tumores resecables se aplica cirugía seguida de quimioterapia adyuvante.

Para tumores potencialmente resecables, parecen obtenerse mejores resultados con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía cuando ésta es posible.

Para los tumores irresecables de este grupo (III A N2, III B y III C) el abordaje terapéutico es la quimioterapia y radioterapia radical concomitantes o bien como tratamiento secuencial.

Estadío IV. (Avanzado o enfermedad metastásica), con localizaciones más frecuentes de metástasis en hígado, hueso, cerebro y glándulas suprarrenales. Se aboga por el tratamiento sistémico: la presencia de mutaciones EGFR o ALK conduce a una primera línea de terapia dirigida mediante inhibidores tirosínquinasa (ITK) para EGFR (osimertinib, Gefitinib, Erlotini, etc) o para translocaciones en gen ALK (alectinib, brigatinob, lorlatinib, etc). En pacientes con identificación negativa para estas alteraciones las guías internacionales recomiendan inmunoterapia, aislada (Pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab) si PDL-1 es $\geq 50\%$, o asociada a quimioterapia basada en platinos con expresión $< 50\%$ (7-9).

Quimioterapia (QT): Está indicada como tratamiento adyuvante en pacientes intervenidos con estadio patológico IB, IIA, IIB y IIIA (T3N1) y en enfermedad avanzada, siendo unos de las combinaciones más utilizadas en todos esas situaciones la combinación de Navelbina con Platino (8, 10-12).

1.4) Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos son características del paciente o del tumor que, independientemente del tratamiento, predicen la supervivencia del paciente.

- Factores pronósticos dependientes del tumor: tipo histológico, alteraciones moleculares y estadiaje según TNM (13,14).
- Factores pronósticos dependientes del paciente: estado general (Karnofsky o ECOG), sexo, enfermedades severas asociadas y hábito tabáquico (15,16).

Los factores predictivos son variables relacionadas con el tumor y/o el paciente, que se relacionan con el beneficio a un tratamiento en concreto en términos de respuesta o supervivencia.

- Factores predictivos dependientes del tumor: Alteraciones moleculares (EGFR, KRAS, ALK, expresión ERCC1), tipo histológico y estadiaje según TNM (17–19).

Entre los marcadores moleculares usados como factores predictivos del tratamiento adyuvante con QT: ERCC1, RRM1 y BRCA1 son los mejor establecidos pero sin aplicación clínica estandarizada (20).

La significación de la expresión de bTubIII como factor predictivo o pronóstico no está definida y los informes publicados sobre CPCNP son contradictorios con la expresión de bTubIII en respuesta a agentes antitubulina en estadíos avanzados (21).

2) OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Analizar el valor de la expresión de beta-tubulina en pacientes con CPCNP avanzado tratados con combinaciones de Platinos (Cisplatino/Carboplatino) más Navelbina.

- Como variable pronóstica de supervivencia global.
- Como variable predictiva de respuesta.

Hipótesis alternativa: La expresión de beta-tubulina es una variable pronóstica y predictiva independiente vs hipótesis nula: no tiene dicho valor.

3) MATERIAL Y MÉTODOS

3.1) Diseño del estudio

Estudio epidemiológico observacional de cohorte utilizando las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de CPCNP tratados con la combinación de Platino

(Cisplatino/Carboplatino) más Navelbina en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en estadio avanzado.

Los datos se recogieron de la historia clínica de los pacientes que fueron diagnosticados de CPCNP avanzado y tratados con una combinación de Platino y Navelbina entre el 01/01/2019 y el 30/12/2021 usando el programa informático Millenium, asegurando el anonimato de los mismos.

Dadas las características de la población a analizar, la mayoría de los casos presentaron evento muerte, por lo que se solicitó la excepción de tener como criterio de inclusión el consentimiento informado y firmado por el paciente para evitar sesgos de selección.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Oviedo.

Para el análisis estadístico se establecieron como criterios de inclusión los siguientes: pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio avanzado que hubieran sido tratados con tratamiento sistémico con la combinación de un Platino (Cisplatino o Carboplatino) más Navelbina y de los que se disponga acceso a la historia clínica con datos referentes a las variables a analizar en el estudio, además de tener material histológico para realizar la prueba de expresión Beta-tubulina.

3.2) Análisis histopatológico

Se realizó la determinación de la expresión de BIII-microtubulina en muestras conservadas de bloques de parafina y se usó el anticuerpo monoclonal purificado murino anti BIII-microtubulina (clon TU-20, isotipo IgG1) que tiene utilidad no sólo en inmunohistoquímica (IHQ) sino también en Western Blot. El anticuerpo es producido

por inmunización animal con un péptido correspondiente a la secuencia de aminoácidos 441-448 de la BIII-microtubulina. Todas las muestras fueron tratadas e incubadas de forma simultánea evitando así los posibles sesgos diferenciales en el proceso, y revisadas por el mismo patólogo, con un microscopio de doble observación, al igual que la toma de imágenes; minimizando así el sesgo de medición interobservador. Se determinó un score para la clasificación del marcaje de BIII-microtubulina, siendo designadas como 0, las muestras sin células de tumor marcadas y como 1, 2 o 3 muestras con marcaje débil, moderado o fuerte respectivamente, según la proporción de células de tumor captantes (22).

Las principales variables clínico-patológicas recogidas en este estudio fueron edad, sexo, estado funcional medido mediante la escala ECOG, tipo histológico, esquema de tratamiento (cisplatino versus carboplatino), el estadio al inicio del tratamiento, estatus tabáquico, así como expresión de beta-tubulina. Además, se recogieron el número de ciclos recibidos.

3.3) Quimioterapia

Los regímenes basados en platinos a analizar fueron: Navelbina 25-30 mg/m² los días 1 y 8 y Cisplatino 75 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días o Carboplatino dosificado con un área bajo la curva de 5 (AUCx5) el día 1 de un ciclo de 21 días.

El tipo de respuesta a la QT se valoró según los criterios de respuesta RECIST 1.1: se considera respuesta completa (RC) a la desaparición radiológica de todas las lesiones; respuesta parcial (RP) a una disminución del tamaño de al menos el 30% respecto a las mediciones previas; enfermedad estable (EE) cuando el tumor no disminuyó ni

progresó; y progresión de la enfermedad (EA) cuando se objetivó un aumento del tamaño de al menos el 20% o bien aparición de nuevas lesiones (23,24).

3.4) Análisis estadístico

Se dividió la muestra en dos cohortes en función del tratamiento recibido: por un lado, los pacientes tratados con el esquema Cisplatino + Navelbina versus Carboplatino + Navelbina. En ambos grupos se analizó la respuesta al tratamiento, así como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

La SLP se valoró desde el inicio del tratamiento hasta el día de confirmación de recurrencia de la enfermedad o muerte. La SG se valoró desde el inicio del tratamiento hasta el día de la muerte del paciente. En el caso de que el evento no hubiera tenido lugar, el dato fue censurado en la última consulta a la que acudió el paciente. La mediana de SLP y SG de cada grupo se analizó por medio del método de Kaplan-Meier. La significación de las diferencias entre los subgrupos se calculó por el método del Log Rank. El nivel de influencia de cada factor pronóstico en la supervivencia se calculó a través de la regresión de Cox. Los resultados se presentaron con un intervalo de confianza (IC) del 95% y se consideró que un p-valor de $<0,05$ indicaba la significación estadística. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS. (23,25,26).

4) RESULTADOS

4.1) Estadística descriptiva

En la *tabla 1 (anexo 1)* están incluidos los datos de los 40 pacientes de la muestra que cumplieron todos los criterios de inclusión en el estudio.

La mediana de edad de la población analizada fue de 65,5 años. El 17,5% de los pacientes eran mujeres, mientras que el 82,5 % hombres. El 42,5 % de los pacientes fueron diagnosticados de CPCNP de tipo histológico escamoso, mientras que el 57,5 % era no escamoso. El esquema terapéutico fue un 90% Carboplatino + Navelbina y un 10% Cisplatino + Navelbina. En relación a la variable beta-tubulina, un 37,5 % demostraron tener una expresión para tubulina frente a un 62,5% que no. En cuanto al Karnofsky, un 65% tenían $>70\%$ y el 35% restante $\leq 70\%$. Respecto a la variable tabaco, un 42,5% eran fumadores, un 55% ex fumadores (refiriéndose como ex fumador a más de un año sin fumar) y un 2,5% no fumadores.

En lo que se refiere a la variable metástasis, el 100% de los pacientes tenían enfermedad metastásica con una mediana de 2 (límites 1-8). El 70 % de los pacientes tenían al diagnóstico metástasis pleuropulmonares siendo estas las más frecuentes, seguidas de las óseas con un 37,5 % siendo las segundas más frecuentes.

En la *tabla 2 (Anexo 1)* se describen las frecuencias y porcentajes de cada una de las variables anteriormente mencionadas de la *tabla 1 (Anexo 1)* en función de la expresión o no de beta-tubulina y la prueba de significancia estadística (p) para determinar si hubo una relación significativa entre las diferentes variables recopiladas y la beta-tubulina.

Respecto a la variable edad, entre los pacientes que expresaban beta-tubulina, un 40% tenían entre 50-59 años, un 33,3 % 60-69 y un 26,7 % 70-79 años. Entre los que no, un 48 % tenían entre 60-69 años, un 28 % entre 70-79, un 20% 50-59 y por último un 4% eran mayores o iguales a 80 años. (p=0,409)

En cuanto al sexo, dentro de los pacientes que expresaban beta-tubulina un 78,3% eran hombres mientras que un 26,7% mujeres. Los que no la expresaban, un 88% eran hombres y un 12% mujeres. (p=0,237)

En relación a la histología, un 66,7% eran no escamosos y un 33,3% escamosos dentro de los pacientes que expresaban beta-tubulina. Un 52% de los que no, eran no escamosos y un 48% escamosos. (p=0,364)

Respecto a la variable tratamiento, los que expresaban beta-tubulina y que recibieron Carboplatino + Navelbina fueron un 80%, mientras que los que recibieron Cisplatino + Navelbina fueron un 20%. Los que no expresaban beta-tubulina que recibieron Carboplatino + Navelbina fueron un 96%, los que recibieron Cisplatino + Navelbina un 4%. (p=0,102)

En referencia a la variable Karnofsky dentro de los pacientes que expresaban beta-tubulina, el 73,3% eran >70% y el 26,7% ≤ 70%. Los que no, eran el 60% >70% y los ≤ 70% 40%. (p=0,392)

Respecto al consumo de tabaco, de los pacientes que expresaban beta-tubulina fumaban el 60%, el 40% restante eran ex fumadores. El 32% de los pacientes que no la expresaban eran fumadores mientras que un 64% ex fumadores y un 4 % no fumadores. (p=0,191)

En cuanto a la variable enfermedad metastásica, en los pacientes que expresaban beta-tubulina tanto los que tenían 1 metástasis, como los de 2-3 y 4 o más eran un

33,3%. Mientras que los pacientes que no expresaban beta-tubulina un 48% tenían 1 metástasis, un 40% entre 2-3 y un 12% los que tenían 4 o más. ($p=0,304$)

Respecto a la variable toxicidad, en la tabla 3 (Anexo 1), se puede constatar que la mitad de la muestra presentó toxicidad en respuesta al tratamiento. La modalidad de toxicidad más comúnmente registrada fue la hematológica con un 35% de casos, seguida de la digestiva con un 20%, la hepática y mucosas con un 5% y por último renal con un 2,5% de casos.

En la *tabla 4 (Anexo 1)* se presenta la variable correspondiente a la respuesta al tratamiento (en este caso la combinación Platino + Navelbina). No se registró ninguna RC (respuesta completa), un 20% tuvieron una RP (respuesta parcial), un 52,5 % NC (enfermedad estable) y un 27,5% tuvo progresión de la enfermedad (EP).

4.2) Resultados de las tablas y Kaplan Meier.

4.2.1) SLP y SG en la población general

Tabla 5 y figura 1 (Anexo 1). La mediana de SLP en la población general fue de 89 días (IC 95% 81,25-96,75).

El número de casos censurados en el caso de SG de la muestra (40 pacientes) fueron 1 (2,5%). La mediana de SG fue de 196 días (IC 95% 112,33-279,67) (*tabla 6 y figura 2, Anexo 1*).

4.2.2) Valor pronóstico de beta-tubulina en la población general.

En la *tabla 1* y *figura 1* se describen los datos relacionados con la SG con una mediana de de 221 días (IC 95% 73-369) en los pacientes que expresan beta-tubulina, frente a 196 días en los que no presentaban expresión (IC 95% 136-256). (p=0,837)

Tabla 1. SG en función de la expresión de beta-tubulina y Log Rank.

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	350,333	106,533	141,528	559,139	221,000	75,355	73,304	368,696
negativo	315,520	62,235	193,539	437,501	196,000	30,600	136,023	255,977

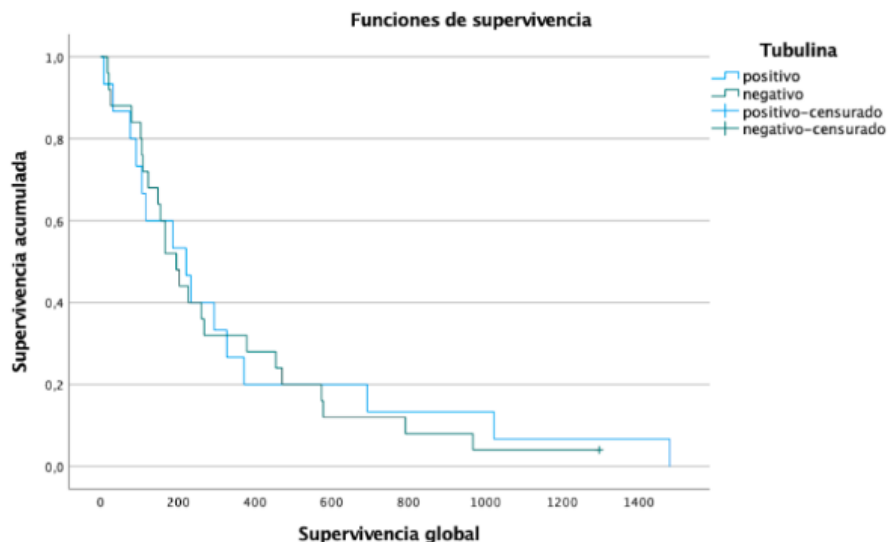
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,043	1	,837

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 1. Kaplan Meier de la SG en función de la expresión de beta-tubulina.



4.2.3) Valor predictivo de beta-tubulina en la población general.

En la tabla 2 y figura 2 se describen los datos relacionados con la SLP con una mediana de 84 días (IC 95% 36-134) en los pacientes que expresan tubulina frente a 90 días en los que no presentaban expresión (IC 95% 74-106). (p=0,326)

En lo que se refiere al tipo de respuesta en relación a la presencia o ausencia de beta-tubulina en la *tabla 3*, entre los pacientes que expresan beta-tubulina, un 46,7% no obtienen cambios en la respuesta, un 33,3% de ellos progresan y un 20% tienen una respuesta parcial al tratamiento. En los pacientes que no expresan beta-tubulina, un 56% no obtienen cambios, mientras que un 24% progresan y un 20% tienen respuesta parcial. (p=0,798).

Tabla 2. SLP en función de la expresión de beta-tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia								
Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	97,133	24,703	48,716	145,551	84,000	25,762	33,506	134,494
negativo	135,600	23,975	88,609	182,591	90,000	8,118	74,088	105,912

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,965	1	,326

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 2. Kaplan Meier de la SLP en función de la expresión de beta-tubulina.

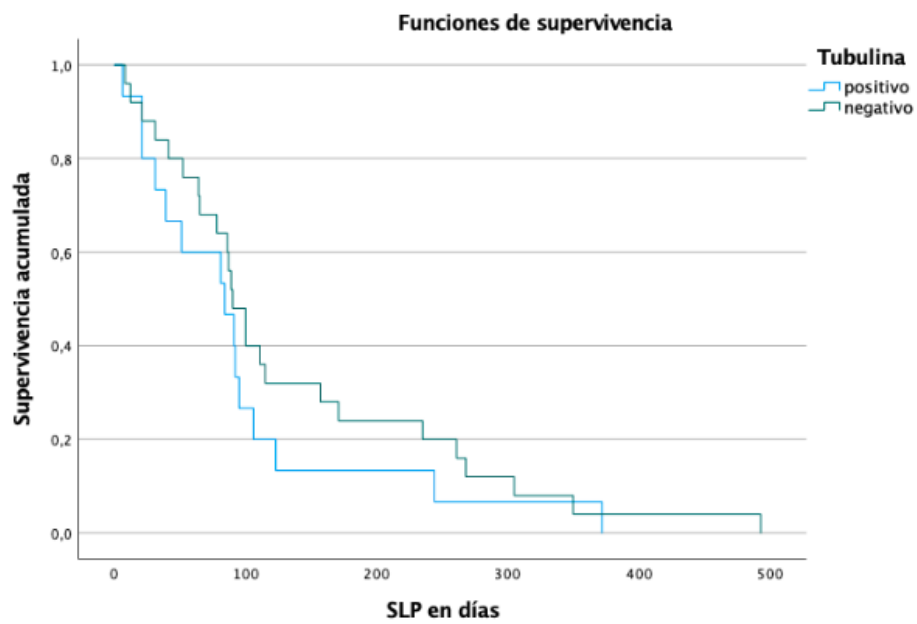


Tabla 3. Tipo de respuesta al tratamiento según beta tubulina

Tabla 3. Tipo de respuesta al tratamiento según beta tubulina				
Beta-tubulina		Positiva (%)	Negativa (%)	p
Número total de pacientes		15 (37,5)	25 (62,5)	
Tipo de respuesta	RP (8)	3 (20)	5 (20)	0,798
	NC (21)	7 (46,7)	14 (56)	
	EP (11)	5 (33,3)	6 (24)	

4.2.4) Otras variables pronósticas.

4.2.4.1) Análisis del sexo

-Sexo masculino

En el análisis de la *tabla 7 y figura 2 (Anexo 1)* se observa una mediana de SLP de 92 días (IC 95% 79-105) en los hombres que expresan beta-tubulina y 100 días (IC 95% 70-130) en los que no. ($p=0,646$)

En la *tabla 8 y figura 3 (Anexo 1)* se observa una mediana de SG de 294 días (IC95% 133-455) en los hombres que expresan beta-tubulina y 204 días (IC 95% 111-297) en los que no. ($p=0,486$)

-Sexo femenino

La muestra presenta una limitación en su representatividad debido al reducido número de pacientes del sexo femenino incluidos, lo que impide la obtención de un cálculo preciso de los datos correspondientes, por lo que no se pudo valorar.

4.2.5.2) Análisis del subtipo histológico

-Escamoso

En la *tabla 9 y figura 4 (Anexo 1)* se constata una mediana de SLP de 106 días (IC 95% 0-265) en los pacientes con un subtipo de cáncer escamoso con expresión de beta-tubulina y 161 días (IC 95% 32-490) en los que no. ($p=0,927$)

En la *tabla 10 y figura 5 (Anexo 1)* se visualiza una mediana de SG de 372 días en los escamosos con expresión de beta-tubulina y 578 días (IC 95% 175-981) en los que no. ($p=0,421$)

-No escamoso

En la *tabla 11 y figura 6 (Anexo 1)* se observa una mediana de SLP de 91 días (IC 95% 78-104) en los no escamosos que expresan beta-tubulina y 171 días (IC 95% 24-318) en los que no. (p=0,172)

En la *tabla 12 y figura 7 (Anexo 1)* se visualiza una mediana de SG de 327 días (IC95% 176-478) en los que expresan beta-tubulina y 379 días (IC 95% 107-651) en los que no. (p=0,827)

4.2.5.3) Análisis Karnofsky

-Karnofsky \leq 70%

Debido al número limitado de pacientes con karnofsky \leq 70% incluidos en la muestra, esta no es representativa y no permite un cálculo preciso de los datos correspondientes, lo que impide su evaluación.

-Karnofsky >70%

En el análisis de la *tabla 13 y figura 8 (Anexo 1)* se observa una mediana de SLP de 92 días (IC 95% 79-105) en los Karnofsky >70% que expresan beta-tubulina y 111 días (IC 95% 43-179) en los que no. (p=0,176)

En la *tabla 14 y figura 9 (Anexo 1)* se visualiza una mediana de SG de 294 días (IC 95% 173-415) en los que expresan beta-tubulina y 471 días (IC 95% 80-862) en los que no. (p=0,962)

4.2.5.4) Análisis según el esquema de quimioterapia.

-Carboplatino + Navelbina

En la *tabla 15 y figura 10 (Anexo 1)* se visualiza una mediana de SLP de 91 días (IC 95% 22-160) en los pacientes con un esquema Carboplatino + Navelbina que expresan beta-tubulina y 90 días (I C 95% 74-106) en los que no. ($p=0,725$)

En la *tabla 16 y figura 11 (Anexo 1)* se observa una mediana de SG de 103 días (IC 95% 31-435) en los Carboplatino + Navelbina que expresan beta-tubulina y 204 días (IC 95% 110-298) en los que no. ($p=0,425$)

-Cisplatino + Navelbina

Debido a que solamente un pequeño porcentaje del grupo de muestra (4 de 40 pacientes de la muestra, un 10%) ha sido tratado con el régimen combinado de Cisplatino + Navelbina, no fue posible realizar una evaluación estadísticamente significativa de los resultados obtenidos en relación a este tratamiento en particular.

4.2.5.5) Análisis tabaco.

-Fumador

Se describe en la *tabla 17 y figura 12 (Anexo 1)* una mediana de SLP de 95 días (IC 95% 66-124) en los pacientes fumadores que expresan beta-tubulina y 305 días (IC 95% 0-673) en los que no. ($p=0,081$)

En la *tabla 18 y figura 13 (Anexo 1)* se observa una mediana de SG de 294 días (IC 95% 176-412) en los pacientes fumadores que expresan beta-tubulina y 968 días (IC 95% 346-1590) en los que no. ($p=0,410$)

-No fumador

Debido a la limitada cantidad de pacientes no fumadores disponibles para el estudio, no fue posible recopilar la información necesaria para realizar un análisis estadístico significativo o construir una curva de supervivencia precisa.

-Ex fumador

En el análisis de la *tabla 19 y figura 14 (Anexo 1)* se constata una mediana de SLP de 106 días (IC 95% 0-268) en los pacientes ex fumadores que expresan beta-tubulina y 157 días (IC 95% 85-229) en los que no. ($p=0,881$)

En la *tabla 20 y figura 15 (Anexo 1)* se observa una mediana de SG de 372 días (IC 95% 0-800) en los que expresan beta-tubulina y 268 días (IC 95% 186-350) en los que no. ($p=0,297$)

4.2.5.6) Análisis respuesta a tratamiento.

-RC

Dado que no se ha registrado ningún caso, no fue posible realizar una evaluación estadística en el marco de este estudio.

-RP

Se constata en la *tabla 21 y figura 16 (Anexo 1)* una mediana de SLP de 244 días (IC 95% 47-441) en los pacientes con una respuesta parcial al tratamiento y que expresan beta-tubulina, en los que no, 350 días (IC 95% 192-508). ($p=0,378$)

En la *tabla 22 y figura 17 (Anexo 1)* se observa una mediana de SG de 1022 días (IC 95% 0-2062) en los pacientes con una respuesta parcial al tratamiento y que expresan beta-tubulina; 792 días (IC 95% 368-1216) en los que no la expresan. ($p=0,768$)

-NC

Se observa en el análisis de la *tabla 23 y figura 18 (Anexo 1)* una mediana de SLP de 95 días (IC 95% 76-114) en los pacientes que no obtuvieron cambios en la respuesta al tratamiento que expresan beta-tubulina y 111 días (IC 95% 32-190) en los que no. (p=0,760)

En la *tabla 24 y figura 19 (Anexo 1)* se visualiza una mediana de SG de 372 días (IC 95% 51-693) en los que expresan beta-tubulina y 455 días (IC 95% 35-875) en los que no. (p=0,659)

-EP

La ausencia de datos suficientes sobre la variable EP impidió el cálculo de la mediana y el intervalo de confianza del 95%, lo que resultó en la falta de esta estadística en este estudio.

4.2.5.7) Análisis metástasis

En la *tabla 25, figura 20 (Anexo 1)*, se observa que dentro de los que expresan beta-tubulina, los pacientes con 1 metástasis tenían una mediana de SLP de 84 días (IC 95% 78-90), los de 2 de 31, los de 3 de 92, los de 4 tenían 51 días y por último los de 5 era de 39 días.

Los que no expresaban beta-tubulina y tenían 1 metástasis la mediana de SLP era de 89 días (IC 95% 30-148), la de 2 de 100 días, la de 3 metástasis 64 días (IC 95% 20-108), la de 4 tenía 115 y por último el caso de 8 metástasis fue de 87 días.

No se pudo realizar ninguna comparación ya que como mínimo, un estrato no tenía casos válidos para cada nivel de factor (SLP en relación con la beta-tubulina y el nº de metástasis).

En cambio el Log Rank de únicamente la relación entre el número de metástasis y SLP tuvo una $p=0,184$ (*tabla 26, anexo 1*).

En la *tabla 27, figura 21 (Anexo 1)*, se constata en los pacientes que expresaban beta-tubulina, los que fueron diagnosticados con 1 metástasis tenían una mediana de SG de 372 días (IC 95% 48-696), los de 2 de 91, los de 3 de 294, los de 4 tenían 51 días y por último los de 5 era de 39 días.

Los pacientes que no expresaban beta-tubulina diagnosticados con 1 metástasis la mediana de SG era de 167 (IC 95% 104-230), la de 2 de 379 días, la de 3 metástasis 123 días (IC 95% 32-214), la de 4 tenía 261 y por último el caso de 8 metástasis fue de 109 días.

No se pudo llevar a cabo ninguna comparación debido a la falta de casos válidos en al menos un estrato para cada nivel de factor (SG en relación con la beta-tubulina y el número de metástasis).

Sin embargo, el análisis de Log Rank exclusivamente en relación con el número de metástasis y SG tuvo un valor $p=0,271$ (*tabla 28, Anexo 1*).

Debido al tamaño limitado de la muestra del estudio, no fue viable obtener todos los intervalos de confianza mediante la herramienta SPSS utilizada en el análisis de datos.

4.2.5.8) Regresión de Cox de la SLP

En la *tabla 29 (Anexo 1)* las variables que se relacionan significativamente con el evento progresión o muerte han sido el número de localizaciones metastásicas con una $p=0,017$, hábito tabáquico ($p=0,023$) y el tipo de respuesta ($p<0,01$).

4.2.5.9) Regresión de Cox de la SG

En la *tabla 30 (Anexo 1)* las variables que se relacionan significativamente con el evento muerte han sido el número de localizaciones metastásicas ($p= 0,001$), el karnofsky ($p=0,019$) y el tipo de respuesta ($p=0,002$).

5) DISCUSIÓN

La ampliación del conocimiento sobre los múltiples factores pronósticos y predictivos, resulta imprescindible para la optimización de las estrategias terapéuticas en pacientes con CPCNP en estadio avanzado en especial para aquellos tratados con Platino más Navelbina y su posible relación con la expresión de beta-tubulina.

En el trabajo realizado en este PFG (proyecto fin de grado), la mediana tanto de SLP (89 días) como de SG (169 días) de la población general analizada están por debajo de las publicadas en la literatura (27). Probablemente en relación con las características de la muestra, ya que los pacientes no fueron seleccionados y se incluyó una población representativa de la vida real, por lo tanto, con peores variables pronósticas.

En el apartado 4.2.3 evaluando el posible valor predictivo se describe una mediana de SLP de 84 días (IC 95% 36-134) en la población con expresión de beta-tubulina, frente a 90 días (IC 95% 74-106) sin expresión ($p=0,326$).

De igual modo en la tabla 3 se describe una ausencia de diferencias en el porcentaje de respuestas obtenidas en ambos grupos de población ($p=0,798$). Estos datos apoyan la idea de ausencia de valor predictivo en la expresión de beta-tubulina con respecto al tratamiento con la combinación de Platino más Navelbina y que coincide con los

hallazgos descritos previamente en la literatura (28). Otras series publicadas sin embargo han demostrado que la beta-tubulina tenía valor predictivo. (21,29,30).

En algunos de esos trabajos, se relaciona los niveles altos de la subunidad beta-tubulina3 (bTubIII) con la resistencia al tratamiento y los malos resultados terapéuticos con un régimen basado en vinorelbina (21). Otros estudios no encontraron beneficios en pacientes con niveles bajos de bTubIII frente a los que expresaban niveles altos (29,30).

Respecto al apartado 4.2.2 evaluando el posible valor pronóstico, en los pacientes que expresaban beta-tubulina, la mediana de SG encontrada fue de 221 días (IC 95% 73-369), frente a 196 días sin expresión (IC 95% 136-256). (p=0,837)

Estos resultados sin relación pronóstica coinciden con los descritos en estudios anteriormente mencionados (31). Otras series sin embargo otorgan un valor pronóstico, estableciendo una relación entre la expresión de la beta-tubulina y un pronóstico desfavorable (21, 28, 32, 33).

Se llevaron a cabo análisis de otras variables con el fin de establecer una posible relación con la expresión de beta-tubulina y determinar su valor predictivo o pronóstico. En este estudio ninguna de las variables guardó relación independiente al igual que en otros trabajos ya publicados, excepto en la variable hábito tabáquico (31,34).

6) ANÁLISIS DE TOXICIDAD

En la bibliografía, se hace referencia a que la toxicidad más frecuentemente reportada en el uso de Cisplatino es la digestiva y nefrotóxica. Mientras que con Carboplatino se constató más comúnmente toxicidad hematológica (35).

En el estudio realizado en este PFG se constató presencia de toxicidad en un 50% de los pacientes siendo la más frecuente la hematológica (35%), seguida de la digestiva (20%), hepática (5%), de mucosas (5%) y renal (2,5%).

Esos porcentajes coinciden con la bibliografía, aunque hay que tener en cuenta la heterogeneidad de la muestra de pacientes analizada y la utilización mayoritaria del esquema Carboplatino + Navelbina (35).

Para finalizar, cabe destacar que el estudio que se presenta como PFG tiene limitaciones. La más importante es el número reducido de pacientes estudiados derivado de no cumplimiento de todos los criterios de inclusión en la muestra analizada, en especial la falta de muestra histológica suficiente para la determinación de la expresión de la beta-tubulina. Además la muestra estudiada presentó un porcentaje desigual de pacientes con ausencia o expresión de la proteína beta-tubulina, lo cual limitó la posibilidad de establecer una comparación adecuada entre las dos poblaciones evaluadas.

7) CONCLUSIONES

En la serie analizada de pacientes con CPCNP avanzado tratados con la combinación de Platino + Navelbina:

1. La expresión de beta-tubulina carece de valor pronóstico en términos de SG y no se ha establecido ninguna relación significativa con las otras variables que han sido sometidas a análisis.
2. No se ha encontrado que la expresión de beta-tubulina tenga valor predictivo en términos de respuestas objetivas y SLP.

8) BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017. 3(4):524–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
2. McGuire S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World health organization, international agency for research on cancer, WHO press, 2015. *Adv Nutr* [Internet]. 2016. 7(2):418–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/an.116.012211>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) SE. Las cifras del cáncer en España 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
4. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018. 20(2):201–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-017-1710-6>
5. Ariadna: Instituto de Salud Carlos III [Internet]. [isciii.es](http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/). Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors. *J Thorac Oncol*

[Internet]. 2015. 10(9):1243–60. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/>

7. 2007 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Guía Clínica Diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Pulmón Oncosur. Madrileña FMM, editor.
8. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuín JS, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol [Internet]. 2016. 52:2–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129\(16\)30132-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129(16)30132-x)
9. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet [Internet]. 1998. 352(9124):257–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690404/>
10. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet]. 2015. (3):CD011430. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011430>
11. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Cantó A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Engl J Med [Internet]. 1994. 330(3):153–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199401203300301>
12. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized

- trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1994. 86(9):673–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/86.9.673>
13. Paesmans M. Facteurs pronostiques du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2005. 22(6):76–80. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0761-8425\(05\)85776-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0761-8425(05)85776-6)
 14. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011. 6(9):1496–504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642859/>
 15. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011. 17(5):469–80. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/17/5/17_oa.10.01637/_article
 16. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2010. 340 (jan21 1):b5569. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.b5569>
 17. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-

- small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007. 99(11):847–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djk196>
18. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011. 6(1):64–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119545/>
19. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von Pawel J, Manegold C, Martins RG, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2010. 21(3):556–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp392>
20. Custodio AB, González-Larriba JL, Bobokova J, Calles A, Alvarez R, Cuadrado E, et al. Prognostic and predictive markers of benefit from adjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009. 4(7):891–910. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a4b8fb>
21. Sève P, Isaac S, Trédan O, Souquet P-J, Pachéco Y, Pérol M, et al. Expression of class III {beta}-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005. 11(15):5481–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16061864/>

22. Zhang Y, Yang H, Liu J, Deng Q, He P, Lin Y, et al. High expression levels of class III β -tubulin in resected non-small cell lung cancer patients are predictive of improved patient survival after vinorelbine-based adjuvant chemotherapy. *Oncol Lett* [Internet]. 2013. 6(1):220–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2013.1323>
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009. 45(2):228–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
24. Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiologia* [Internet]. 2014. 56(3):193–205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2012.03.010>
25. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1958. 53(282):457–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452>
26. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* [Internet]. 1981. 47(1):207–14. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19810101\)47:1<207::aid-cncr2820470134>3.0.co;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cncr2820470134>3.0.co;2-6)
27. Natukula K, Jamil K, Pingali UR, Suresh Attili VS, Naidu Madireddy UR. Survival analysis in advanced non small cell lung cancer treated with platinum based chemotherapy in combination with paclitaxel, gemcitabine and etoposide. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2013. 14(8): 4661–6. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24083721/>

28. Reiman T, Lai R, Veillard AS, Paris E, Soria JC, Rosell R, et al. Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* [Internet]. 2012. 23(1): 86–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471564/>
29. Hirai Y, Yoshimasu T, Oura S, Ota F, Naito K, Nishiguchi H, et al. Is class III beta-tubulin a true predictive marker of sensitivity to vinorelbine in non-small cell lung cancer? Chemosensitivity data evidence. *Anticancer Res* [Internet]. 2011. 31(3): 999–1005. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21498728/>
30. Sève P, Lai R, Ding K, Winton T, Butts C, Mackey J, et al. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007. 13(3): 994–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289895/>
31. Sève P, Mackey J, Isaac S, Trédan O, Souquet P-J, Pérol M, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2005. 4(12): 2001–7. Disponible en: <https://aacrjournals.org/mct/article/4/12/2001/285311/Class-III-tubulin-expression-in-tumor-cells>
32. Seymour L, Le Teuff G, Brambilla E, Shepherd FA, Soria J-C, Kratzke R, et al. LACE-

Bio: Validation of predictive and/or prognostic immunohistochemistry/histochemistry-based biomarkers in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2019. 20(2): 66-73.e6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414783/>

33. Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, et al. High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2012. 11(5): 1203–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411898/>
34. Yang Y-L, Luo X-P, Xian L. The prognostic role of the class III β -tubulin in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving the taxane/vinorebine-based chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014. 9(4): e93997. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093997>
35. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2007. 57(3): 348–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485133/>

9) ANEXO 1

Tabla 1. Características de los 40 pacientes.			
		Frecuencia	Porcentaje
Nº total de pacientes		40	100
Edad	Media	65,10	
	Mediana	64,50	
	Rango	29	
	Desviación estándar	7,53	
Sexo	Mujer	7	17,5
	Hombre	33	82,5
Estadio	IV	40	100
Histología	Escamoso	17	42,5
	No escamoso	23	57,5
Tratamiento	Carboplatino+Navelbina	36	90
	Cisplatino+Navelbina	4	10
Beta-tubulina	Positivo	15	37,5
	Negativo	25	62,5
Karnofsky	>70	26	65
	<=70	14	35
Tabaco	Fumador	17	42,5
	Ex fumador	22	55
	No fumador	1	2,5
Metástasis	Si	40	100
	Mediana	2	
	Min-Máx	1-8	
	Pleuropulmonar	28	70
	Hepática	11	27,5
	Partes blandas	9	22,5
	Ósea	15	37,5
	Suprarrenal	9	22,5

	SNC	10	25
	Retroperitoneal	1	2,5

Tabla 2. Características de los 40 pacientes según beta-tubulina.

Beta-tubulina		Positiva (%)	Negativa (%)	p
Número total de pacientes		15 (37,5)	25 (62,5)	
Edad	50-59	6 (40)	5 (20)	0,409
	60-69	5 (33,3)	12 (48)	
	70-79	4 (26,7)	7 (28)	
	>=80	0	1 (4)	
Sexo	Mujer	4 (26,7)	3 (12)	0,237
	Hombre	11 (78,3)	22 (88)	
Estadío	IV	15 (37,5)	25 (62,5)	-
Histología	Escamoso	5 (33,3)	12 (48)	0,364
	No escamoso	10 (66,7)	13 (52)	
Tratamiento	Carboplatino+Navelbina	12 (80)	24 (96)	0,102
	Cisplatino+Navelbina	3 (20)	1 (4)	
Karnofsky	>70	11 (73,3)	15 (60)	0,392
	<=70	4 (26,7)	10 (40)	
Tabaco	Fumador	9 (60)	8 (32)	0,191
	Ex fumador	6 (40)	16 (64)	
	No fumador	0	1 (4)	
Metástasis	1	5 (33,3)	12 (48)	0,304
	2-3	5 (33,3)	10 (40)	
	>=4	5 (33,3)	3 (12)	

Tabla 3. Toxicidad por tratamiento y localización		
	Frecuencia	Porcentaje
Número total de pacientes	40	100
Toxicidad	20	50
Hepática	2	5
Digestiva	8	20
Hematológica	14	35
Mucosas	2	5
Renal	1	2,5

Tabla 4. Tipo de respuesta al tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje
Número total de pacientes		40	100
Tipo de respuesta	RP	8	20
	NC	21	52,5
	EP	11	27,5

Tabla 5. Estadísticos de *SLP* en *población general*

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
40	40	0	0,0%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
121,175	17,667	86,548	155,802	89,000	3,953	81,252	96,748

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Figura 1. Gráfico Kaplan-Meier de *SLP* en *población general*.

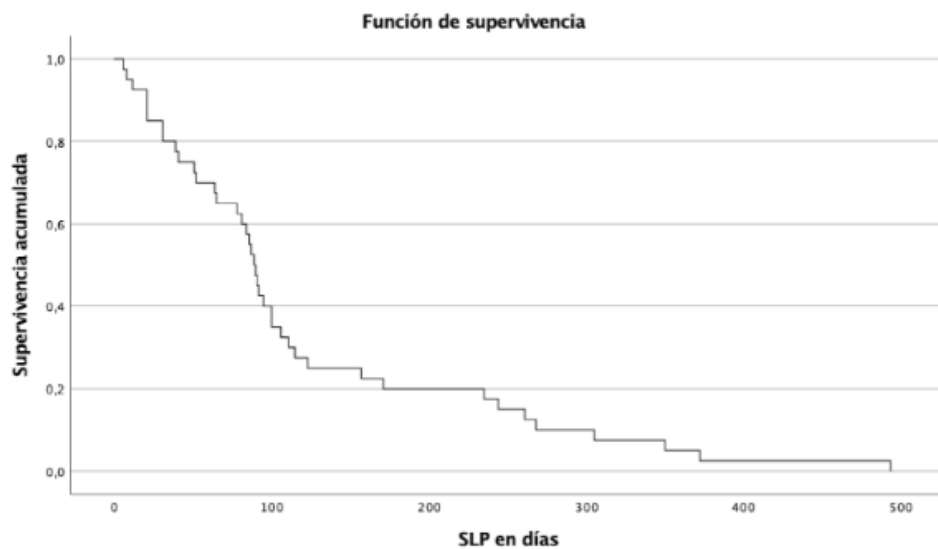


Tabla 6. Estadísticos de *SG* en *población general*.

N total	N de eventos	Censurado	
		N	Porcentaje
40	39	1	2,5%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
333,175	57,779	219,928	446,422	196,000	42,691	112,326	279,674

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier de SG en población general.

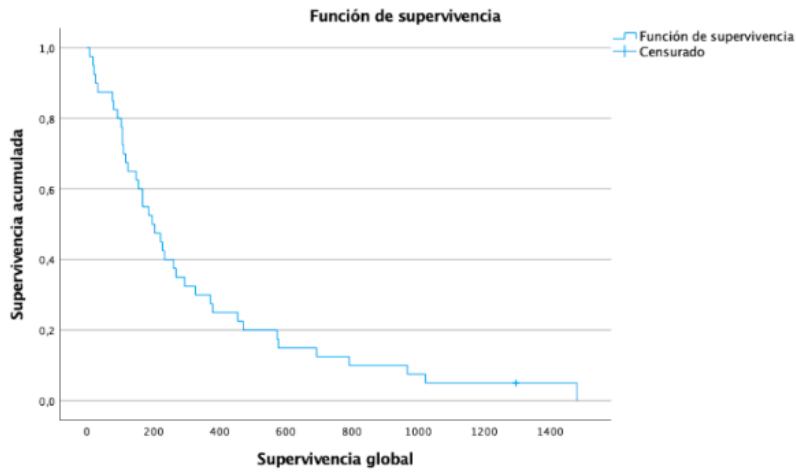


Tabla 7. SLP en sexo masculino en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	127,804	33,554	62,037	193,570	92,000	6,580	79,103	104,897
negativo	151,332	26,609	99,179	203,485	100,000	15,325	69,962	130,038
Global	142,981	20,736	102,339	183,623	100,000	9,905	80,585	119,415

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,211	1	,646

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en sexo masculino.

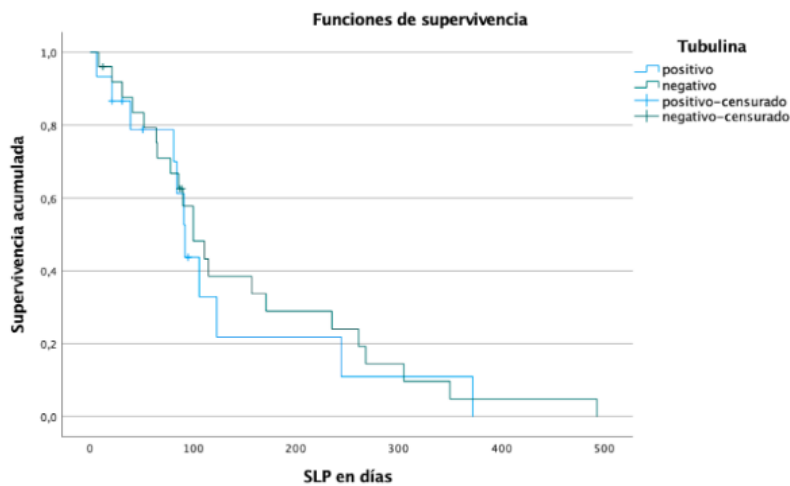


Tabla 8. SG en sexo masculino en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	437,048	126,354	189,395	684,702	294,000	81,909	133,458	454,542
negativo	356,913	72,867	214,093	499,733	204,000	47,348	111,198	296,802

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,485	1	,486

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 3. Gráfico Kaplan-Meier de SG en sexo masculino.

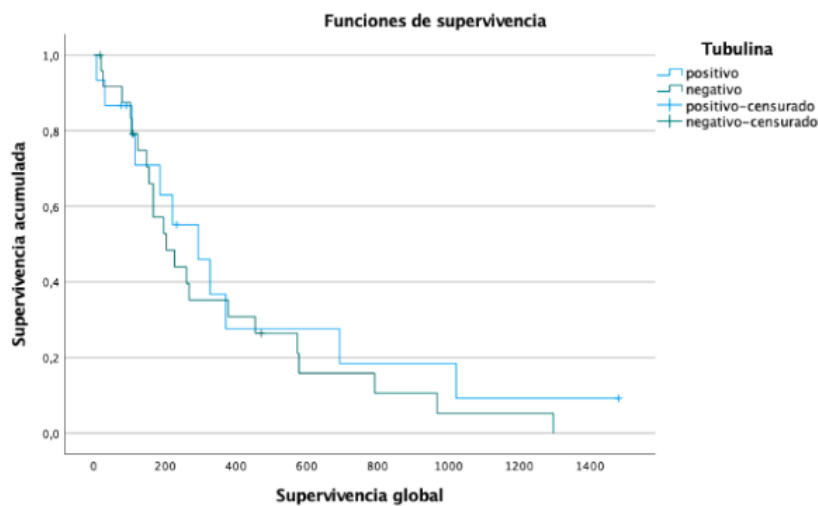


Tabla 9. SLP en escamosos en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	227,324	61,117	107,535	347,114	106,000	80,992	,000	264,744
negativo	242,995	47,277	150,332	335,657	261,000	116,742	32,185	489,815

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,008	1	,927

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 4. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en escamosos.

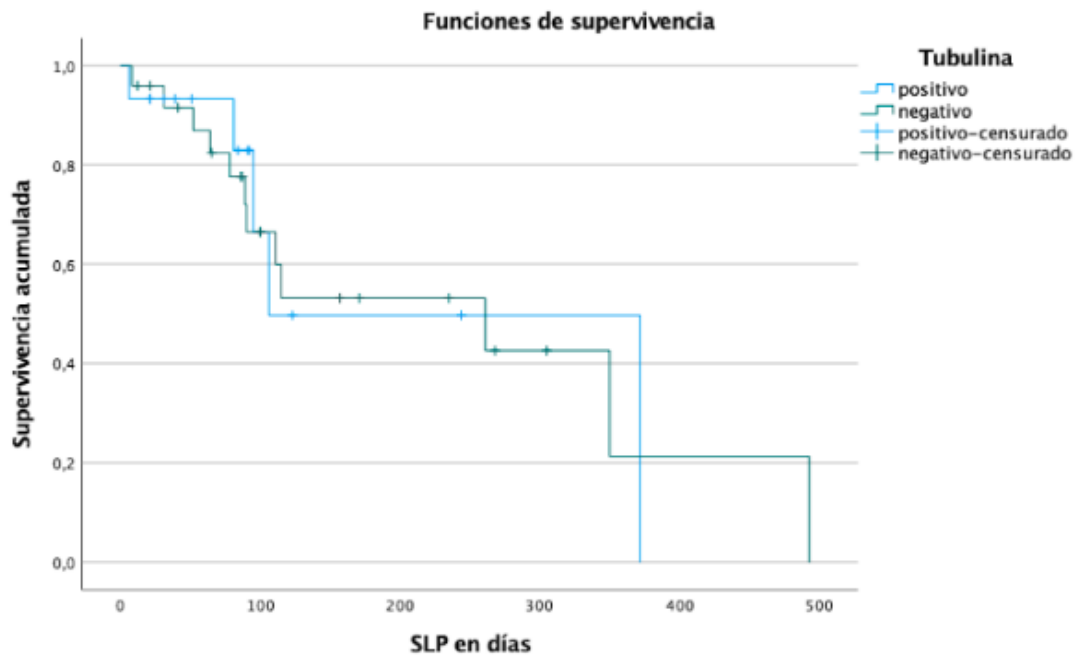


Tabla 10. SG en escamosos en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	829,797	218,133	402,257	1257,338	372,000	.	.	.
negativo	578,862	116,631	350,266	807,458	578,000	205,771	174,689	981,311

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,649	1	,421

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 5. Gráfico Kaplan-Meier de SG en escamosos.

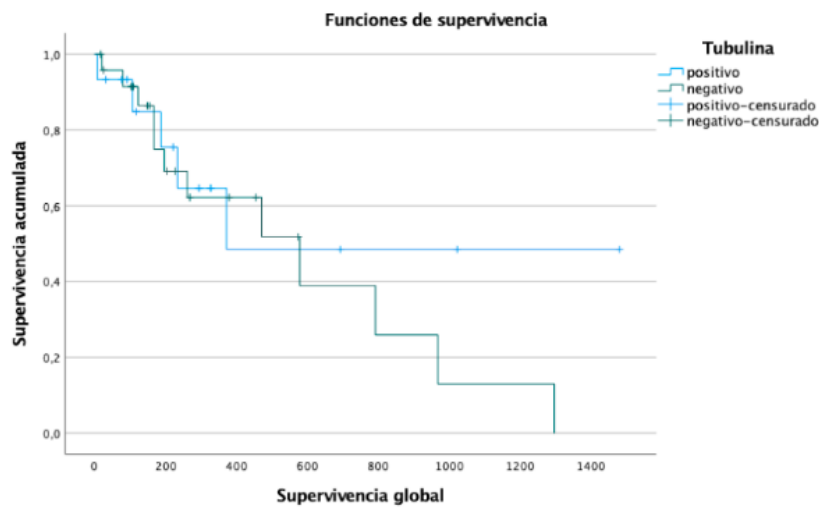


Tabla 11. SLP en no escamosos en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	132,071	35,385	62,716	201,426	91,000	6,845	77,583	104,417
negativo	216,017	39,828	137,955	294,079	171,000	74,775	24,441	317,559
Global	190,266	31,199	129,115	251,417	123,000	35,854	52,727	193,273

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,863	1	,172

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 6. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en no escamosos.

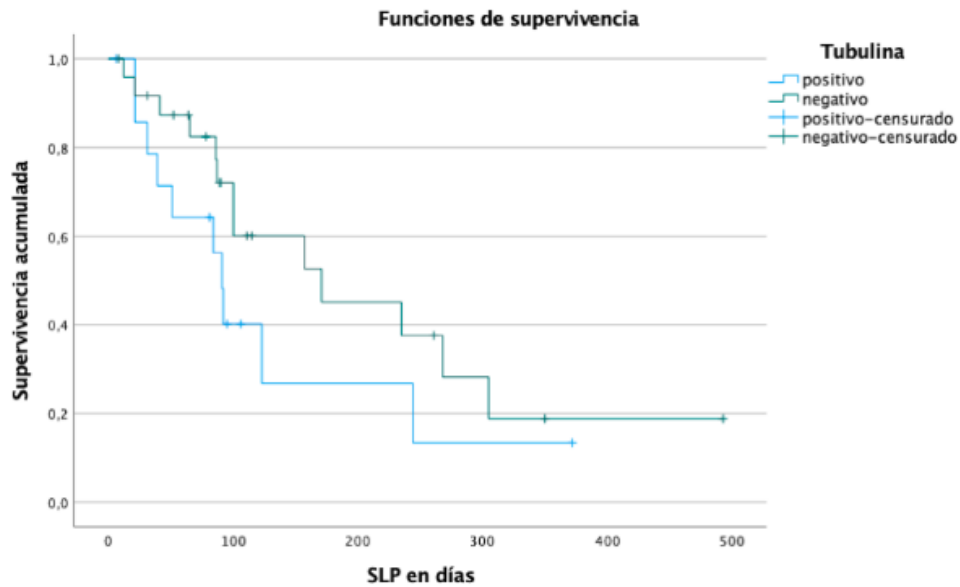


Tabla 12. SG en no escamosos en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	546,145	160,020	232,506	859,785	327,000	76,960	176,159	477,841
negativo	569,778	120,513	333,573	805,984	379,000	138,561	107,421	650,579

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,048	1	,827

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 7. Gráfico Kaplan-Meier de SG en no escamosos.

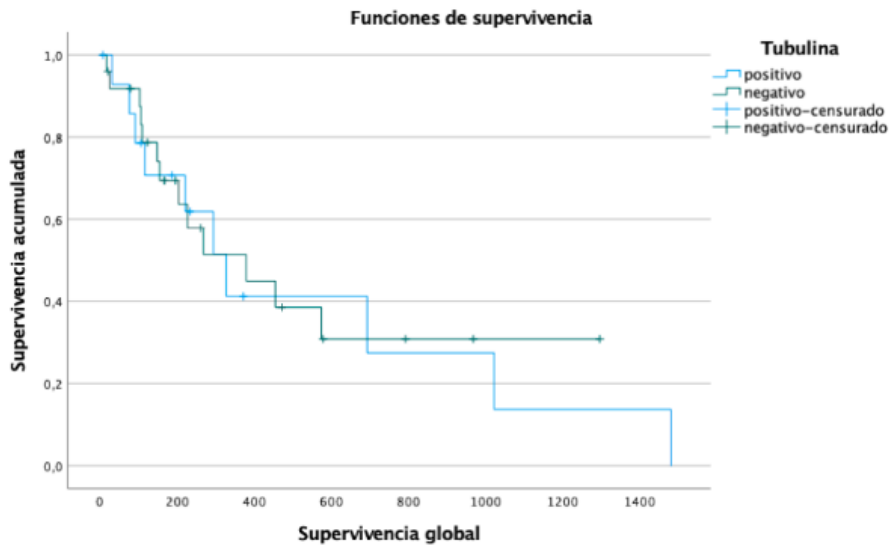


Tabla 13. SLP en Karnofsky >70% en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	117,554	27,669	63,322	171,786	92,000	6,630	79,006	104,994
negativo	191,937	34,508	124,301	259,572	111,000	34,571	43,240	178,760

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,831	1	,176

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 8. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en Karnofsky >70%

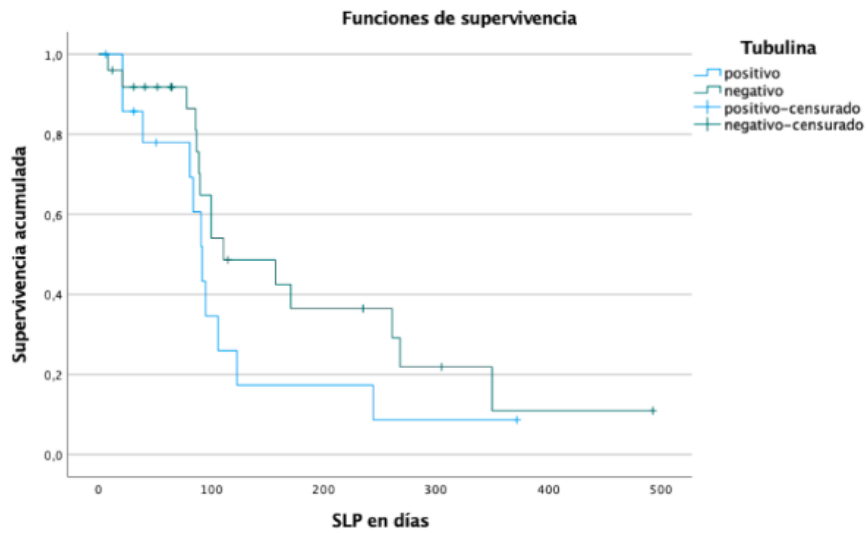


Tabla 14. SG en Karnofsky >70% en función de la beta tubulina y Log Rank.

Tubulina	Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior					
positivo	487,013	143,038	206,659	767,367	294,000	61,777	172,917	415,083
negativo	503,571	108,796	290,332	716,811	471,000	199,742	79,506	862,494

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,002	1	,962

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 9. Gráfico Kaplan-Meier de SG en Karnofsky >70%.

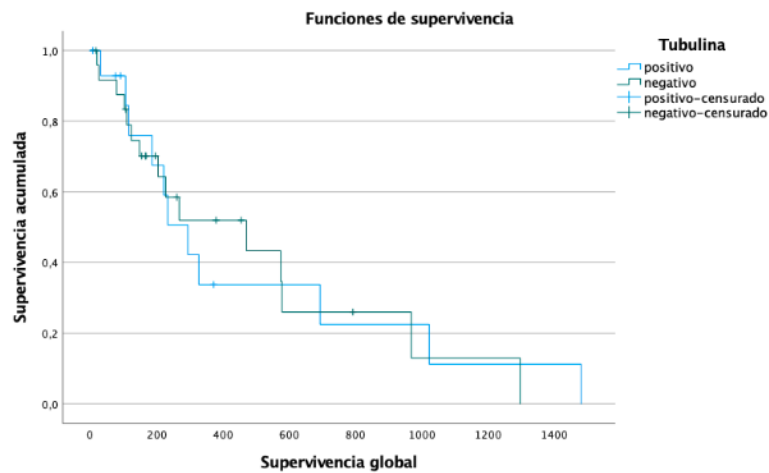


Tabla 15. SLP Carboplatino + Navelbina en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	130,067	37,454	56,657	203,477	91,000	35,214	21,981	160,019
negativo	141,627	25,314	92,012	191,242	90,000	8,118	74,088	105,912

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,124	1	,725

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 10. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en Carboplatino + Navelbina.

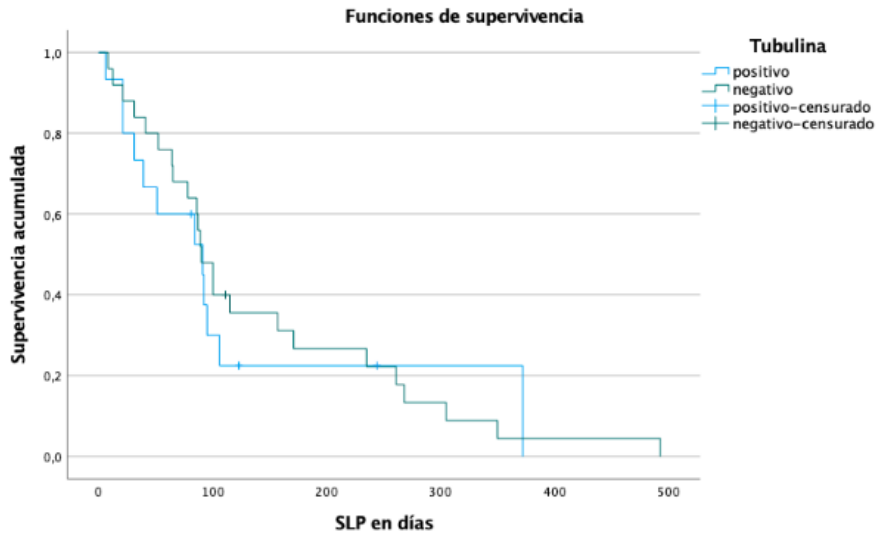


Tabla 16. SG Carboplatino + Navelbina en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	454,197	150,397	159,419	748,975	233,000	103,000	31,120	434,880
negativo	327,791	65,892	198,643	456,938	204,000	48,019	109,883	298,117

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,637	1	,425

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 11. Gráfico Kaplan-Meier de SG en carboplatino +navelbina.

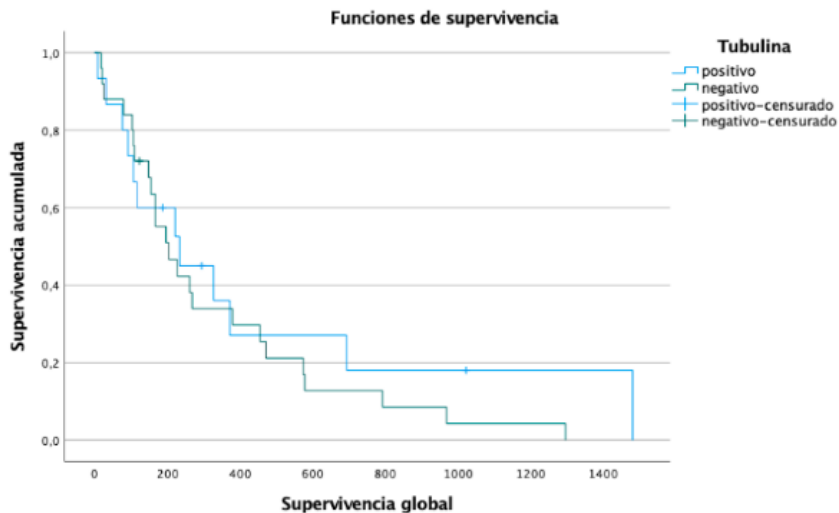


Tabla 17. SLP fumadores en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	141,022	37,782	66,969	215,076	95,000	14,747	66,095	123,905
negativo	307,554	51,628	206,363	408,745	305,000	187,821	,000	673,128

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Coxi)	3,052	1	,081

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 12. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en fumadores.

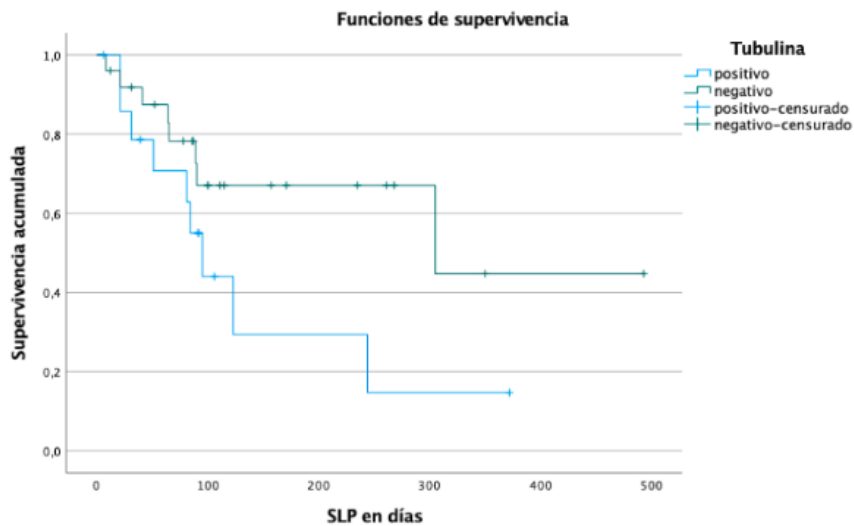


Tabla 18. SG fumadores en función de la beta tubulina y Log Rank.

Tubulina	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	641,754	180,763	287,458	996,050	294,000	60,078	176,247	411,753
negativo	736,983	134,801	472,773	1001,192	968,000	317,127	346,432	1589,568

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,678	1	,410

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 13. Gráfico Kaplan-Meier de SG en fumadores.

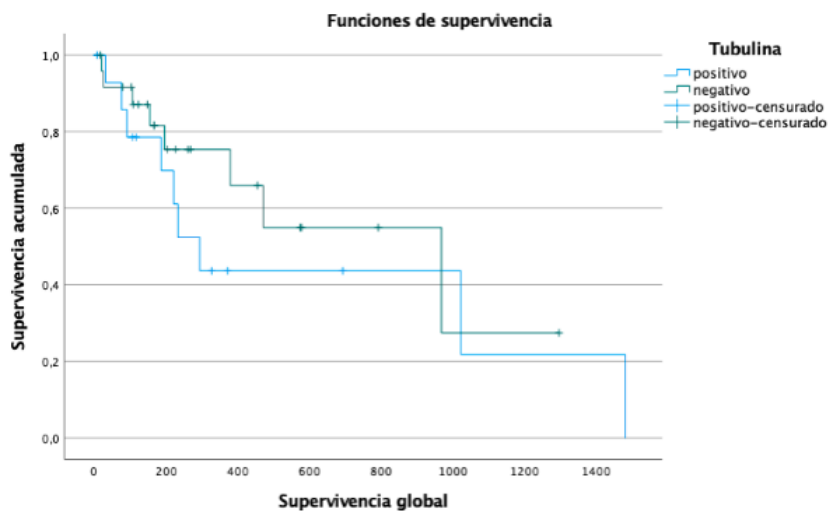


Tabla 19. SLP ex fumadores en función de la beta tubulina y Log Rank.

Tubulina	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	211,042	56,452	100,397	321,688	106,000	82,498	,000	267,696
negativo	192,445	34,628	124,575	260,315	157,000	36,947	84,585	229,415

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,022	1	,881

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 14. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en ex fumadores.

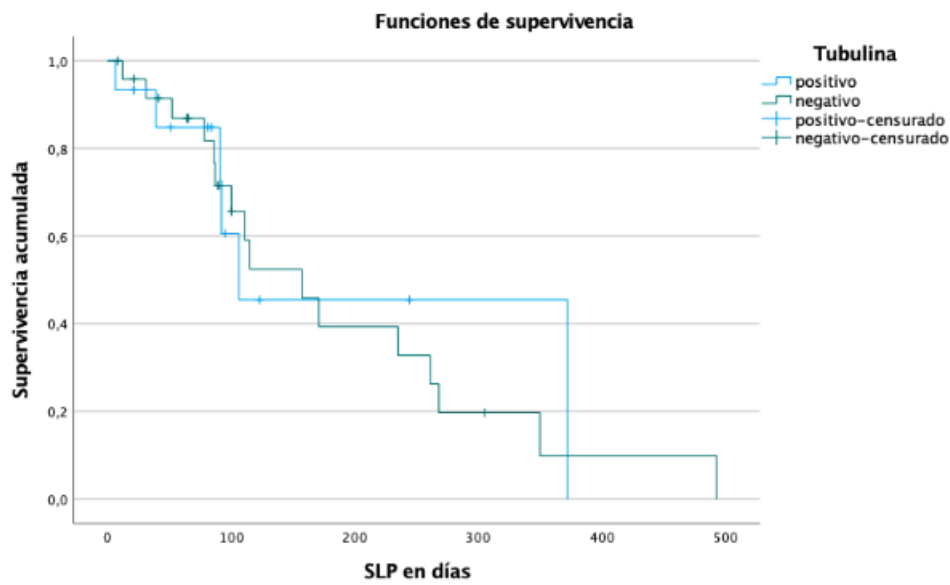


Tabla 20. SG ex fumadores en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	683,972	199,320	293,305	1074,640	372,000	218,428	,000	800,120
negativo	468,819	102,038	268,825	668,812	268,000	42,012	185,657	350,343

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,088	1	,297

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 15. Gráfico Kaplan-Meier de SG en ex fumadores.

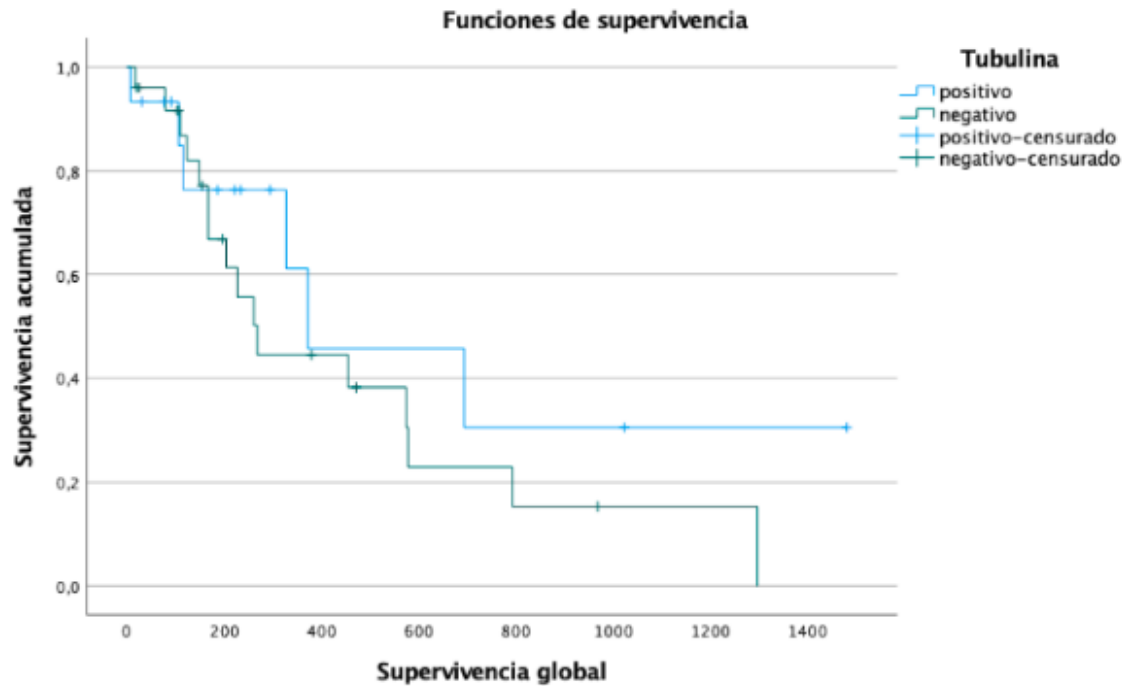


Tabla 21. **SLP RP** en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	224,143	54,345	117,626	330,659	244,000	100,545	46,932	441,068
negativo	327,852	55,619	218,838	436,865	350,000	80,646	191,934	508,066

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,777	1	,378

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 16. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en RP.

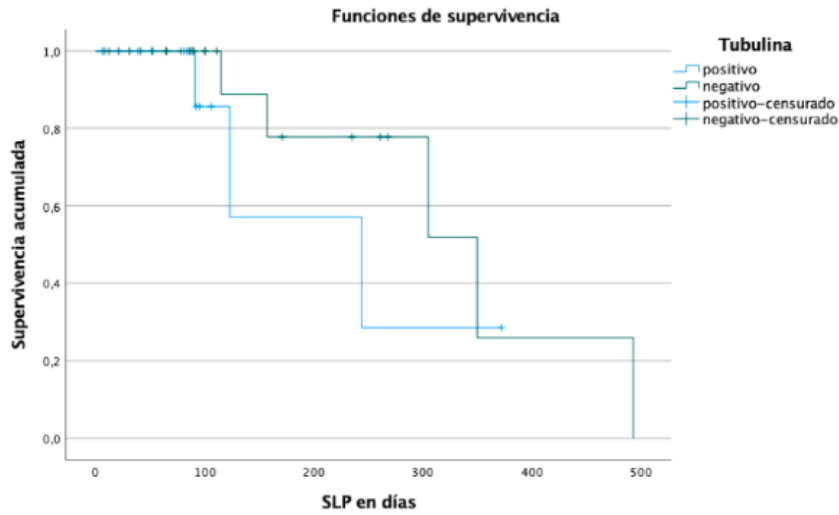


Tabla 22. SG RP en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	937,500	210,783	524,366	1350,634	1022,000	530,815	,000	2062,397
negativo	869,783	166,536	543,373	1196,192	792,000	216,088	368,467	1215,533

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,087	1	,768

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 17. Gráfico Kaplan-Meier de SG en RP.

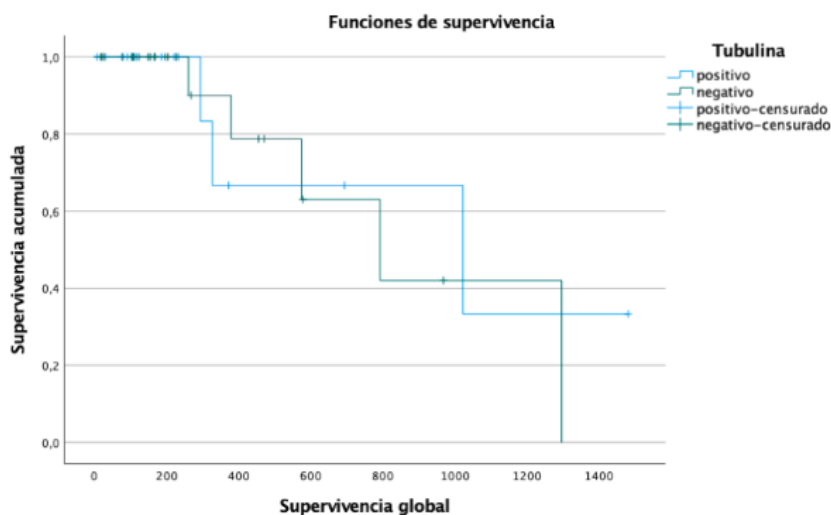


Tabla 23. **SLP NC** en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	185,983	49,515	88,934	283,033	95,000	9,947	75,505	114,495
negativo	208,783	38,748	132,837	284,728	111,000	40,229	32,150	189,850

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,093	1	,760

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 18. Gráfico Kaplan-Meier de SLP en NC.

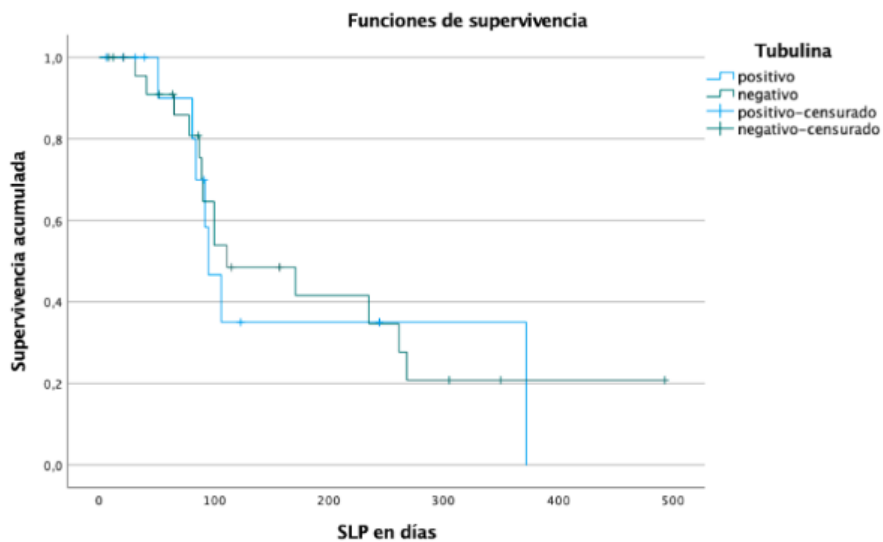


Tabla 24. **SG NC** en función de la beta tubulina y Log Rank.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	637,352	184,715	275,310	999,394	372,000	163,850	50,855	693,145
negativo	509,744	105,739	302,495	716,993	455,000	214,393	34,790	875,210

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,195	1	,659

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tubulina.

Figura 19. Gráfico Kaplan-Meier de SG en NC.

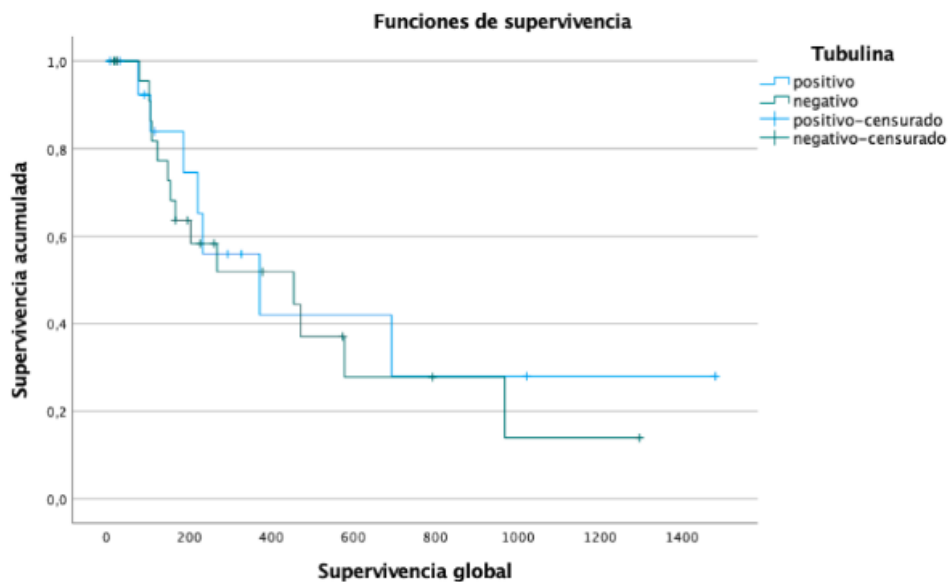


Tabla 25. SLP nº de metástasis en función de la beta tubulina.

Tubulina	Nº localizaciones metastásicas	Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
		Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
				Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	1	160,400	64,551	33,880	286,920	84,000	3,286	77,559	90,441
	2	63,000	32,000	,280	125,720	31,000	.	.	.
	3	78,667	30,190	19,494	137,839	92,000	57,971	,000	205,624
	4	63,500	22,407	19,582	107,418	51,000	42,500	,000	134,300
	5	39,000	,000	39,000	39,000	39,000	.	.	.
negativo	1	156,917	43,752	71,162	242,671	89,000	30,311	29,591	148,409
	2	189,000	55,047	81,108	296,892	100,000	85,500	,000	267,580
	3	65,333	14,273	37,359	93,308	64,000	22,658	19,591	108,409
	4	136,000	21,000	94,840	177,160	115,000	.	.	.
	8	135,600	23,975	88,609	182,591	90,000	8,118	74,088	105,912
	8	87,000	,000	87,000	87,000	87,000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Figura 20. Gráficos Kaplan-Meier de SLP nº de metástasis.

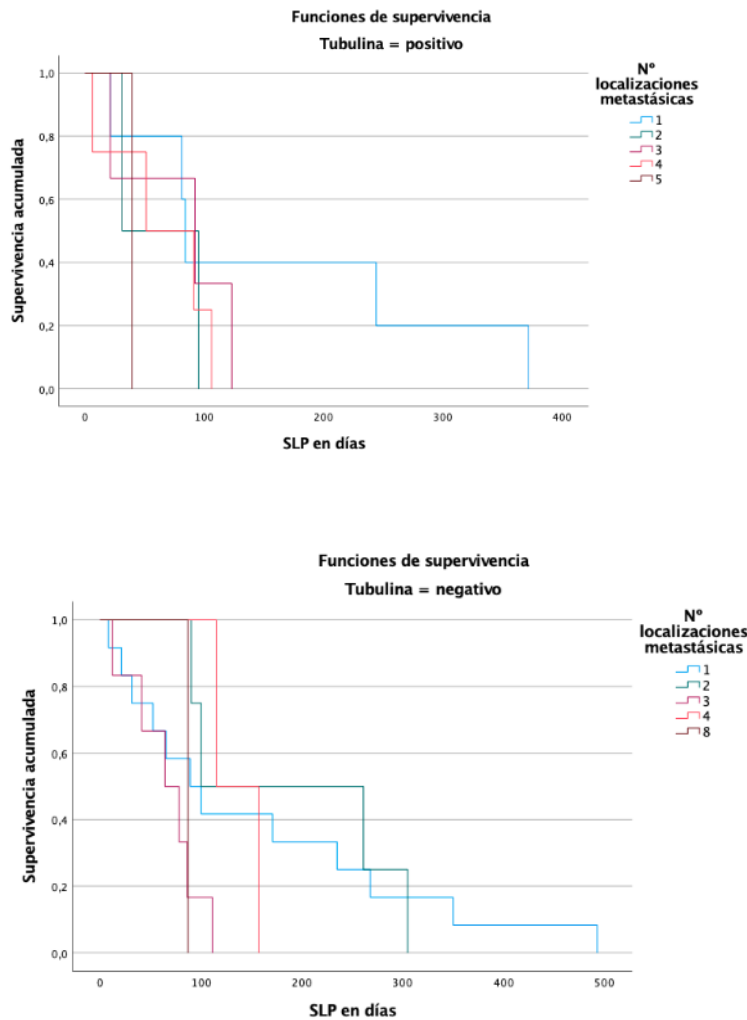


Tabla 26. Log Rank *SLP* y nº de metástasis.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,529	5	,184

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de N° localizaciones metastásicas.

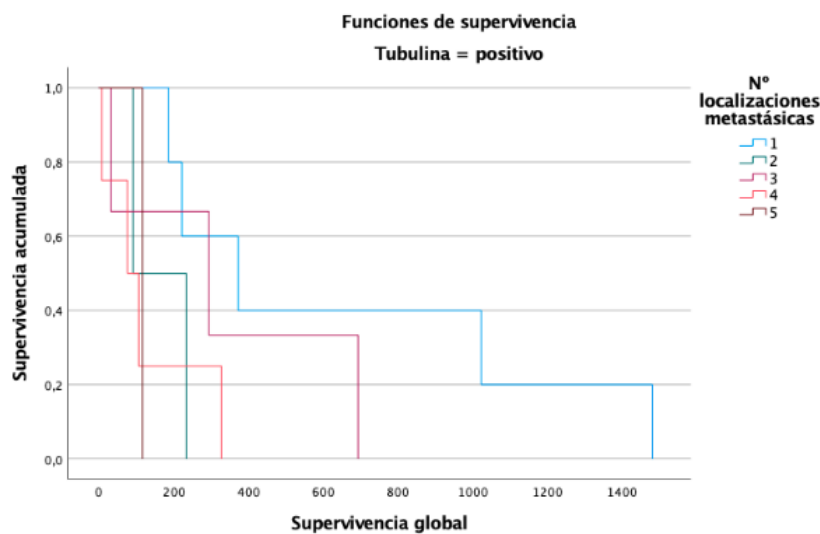
Tabla 27. *SG* nº de metástasis en función de la beta tubulina.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tubulina	N° localizaciones metastásicas	Estimación	Desv. Error	Media ^a Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Mediana Intervalo de confianza de 95 %	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
positivo	1	656,200	255,315	155,783	1156,617	372,000	165,412	47,792	696,208
	2	162,000	71,000	22,840	301,160	91,000	-	-	-
	3	339,333	192,442	,000	716,521	294,000	214,739	,000	714,888
	4	129,000	69,177	,000	264,588	76,000	49,500	,000	173,020
	5	116,000	,000	116,000	116,000	116,000	-	-	-
negativo	1	343,250	102,919	141,530	544,970	167,000	32,332	103,630	230,370
	2	507,000	181,925	150,426	863,574	379,000	237,500	,000	844,500
	3	132,833	31,496	71,100	194,566	123,000	46,540	31,781	214,219
	4	417,500	156,500	110,760	724,240	261,000	-	-	-
	8	315,520	62,235	193,539	437,501	196,000	30,600	136,023	255,977
	8	109,000	,000	109,000	109,000	109,000	-	-	-

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Figura 21. Gráficos Kaplan-Meier de *SG* nº de metástasis.



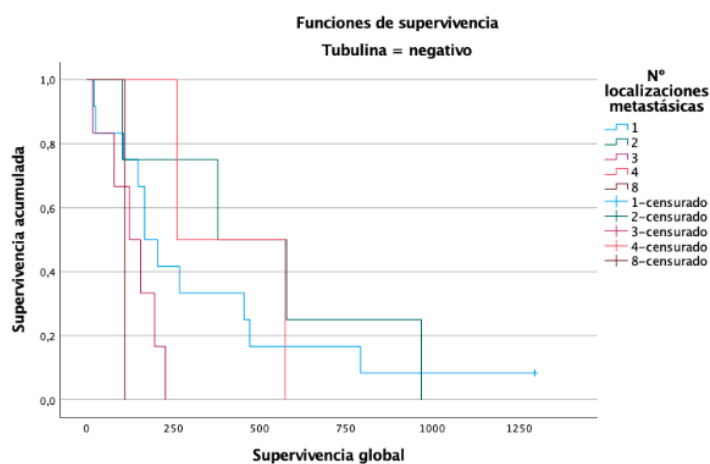


Tabla 28. Log Rank SG y nº de metástasis.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,379	5	,271

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Nº localizaciones metastásicas.

Tabla 29. Regresión de Cox de la SLP.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambiar respecto al paso anterior			Cambiar respecto al bloque anterior		
	Chi-cuadrado	df	Sig.	Chi-cuadrado	df	Sig.	Chi-cuadrado	df	Sig.
173,021	55,909	11	<,001	47,975	11	<,001	47,975	11	<,001

a. Iniciando número de bloque 1. Método = Entrar

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tubulina	,061	,408	,022	1	,882	1,062	,478	2,362
Histología	,151	,402	,141	1	,707	1,163	,529	2,559
Nº localizaciones metastásicas	,312	,131	5,667	1	,017	1,366	1,057	1,766
Edad	-,043	,033	1,749	1	,186	,958	,898	1,021
Sexo	-,012	,584	,000	1	,983	,988	,315	3,102
Tabaco			7,533	2	,023			
Tabaco(1)	-,514	1,256	,167	1	,683	,598	,051	7,017
Tabaco(2)	-1,335	,505	6,983	1	,008	,263	,098	,708
Karnofsky	,031	,472	,004	1	,947	1,032	,409	2,600
Tipo de agente	,327	,739	,195	1	,658	1,386	,326	5,901
Tipo de respuesta			28,058	2	<,001			
Tipo de respuesta(1)	-4,111	,787	27,284	1	<,001	,016	,004	,077
Tipo de respuesta(2)	-2,465	,592	17,356	1	<,001	,085	,027	,271

Tabla 30. Regresión de **Cox** de la **SG**.

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambiar respecto al paso anterior			Cambiar respecto al bloque anterior		
	Chi-cuadrado	df	Sig.	Chi-cuadrado	df	Sig.	Chi-cuadrado	df	Sig.
194,716	25,216	11	,008	24,690	11	,010	24,690	11	,010

a. Iniciando número de bloque 1. Método = Entrar

Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tubulina	,089	,408	,048	1	,827	1,093	,491	2,435
Histología	,131	,384	,116	1	,734	1,140	,537	2,419
Nº localizaciones metastásicas	,438	,133	10,817	1	,001	1,549	1,194	2,011
Edad	,000	,033	,000	1	,994	1,000	,937	1,067
Sexo	-,381	,578	,435	1	,510	,683	,220	2,120
Tabaco			3,337	2	,189			
Tabaco(1)	2,170	1,271	2,915	1	,088	8,763	,725	105,863
Tabaco(2)	-,023	,409	,003	1	,955	,977	,438	2,179
Karnofsky	1,117	,478	5,460	1	,019	3,057	1,197	7,803
Tipo de agente	1,171	,753	2,419	1	,120	3,224	,737	14,097
Tipo de respuesta			12,053	2	,002			
Tipo de respuesta(1)	-2,089	,620	11,362	1	<,001	,124	,037	,417
Tipo de respuesta(2)	-,540	,435	1,541	1	,215	,583	,249	1,367