

Guía de Práctica Clínica

para la detección temprana,
diagnóstico, estadificación y
tratamiento del cáncer de pulmón

Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia

Guía para profesionales de la salud

2014 - Guía No. 36

© Ministerio de Salud y Protección Social
Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e
Innovación– Colciencias

Guía de Práctica Clínica para para la detección temprana, diagnóstico,
estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón.
Guía No. GPC 2014 – 36

ISBN: 978-958-8903-93-4
Bogotá, Colombia
Diciembre de 2014

Nota legal:

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula décima -propiedad intelectual: “Los derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se puedan obtener en el desarrollo del presente contrato pertenecerán a COLCIENCIAS y al Ministerio de Salud y Protección Social”, y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Como citar:

Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Guía para profesionales de la salud. Colombia 2014.



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

GERMÁN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



COLCIENCIAS

YANETH GIHA TOVAR

Directora General

ALEJANDRO OLAYA DÁVILA

Subdirector General

LILIANA MARÍA ZAPATA BUSTAMANTE

Secretaria General

ULIA NADEHZDA YEMAIL

Directora de Redes de Conocimiento

OSCAR GUALDRÓN GONZÁLEZ

Director de Fomento a la Investigación

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA

Gestor del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación

HILDA GRACIELA PACHECO GAITÁN

Seguimiento técnico e interventoría

DAVID ARTURO RIBÓN OROZCO

Seguimiento técnico e interventoría



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve Confianza

GUILLERMO SÁNCHEZ VANEGAS

Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ANGELA VIVIANA PÉREZ

*Subdirector de Producción de Guías de Práctica
Clínica*

JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO

Subdirector de Implantación y Diseminación

HERNÁN JARAMILLO ROJAS

Subdirector de Participación, Deliberación y Comunicaciones



LEONARDO ARREGOCÉS
ABEL ERNESTO GONZALEZ
INDIRA TATIANA CAICEDO REVELO
OSCAR ARIEL BARRAGAN RIOS

Equipo Técnico Oficina de Calidad



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve Confianza

LAURA CATALINA PRIETO
LORENA ANDREA CAÑÓN
DIANA ISABEL OSORIO

Equipo Técnico



GRUPO DESARROLLADOR

INVESTIGADOR PRINCIPAL

LÍDER DE LA GUÍA

PLUTARCO GARCÍA HERREROS, MD.

EQUIPO DESARROLLADOR

JENNIFER FAJARDO FONSECA

FRANCY LICET VILLAMIZAR GÓMEZ

GRUPO DE EXPERTOS CLÍNICOS DE LA GDG

ALEJANDRA CAÑAS ARBOLEDA, MD.

ALFREDO SAAVEDRA RODRÍGUEZ, MD.

ANA MILENA CALLEJAS, MD.

ANA CRISTINA MANZANO, MD.

ÁNGELA CERQUERA POLANCO, MD.

AUGUSTO LLAMAS OLIER, MD.

AYLEN VANESSA OSPINA, MD.

CLARA INÉS SERRANO, MD.

DARÍO LONDOÑO TRUJILLO, MD.

EDGAR SÁNCHEZ MORALES, MD.

JORGE RUGELES MINDIOLA, MD.

JOSÉ JIMÉNEZ QUIJANO, MD.

JUAN CAMARGO MENDOZA, MD.

JUAN CARLOS GALVIS SERRANO, MD.

JULIAN BELTRÁN, MD.

INGRID MARTÍNEZ, MD.

LILIANA FERNÁNDEZ, MD.

MARCELA VALLEJO, MD.

NATALIA OLAYA, MD. PHD.

NELSON PÁEZ ESPINEL, MD.

MAURICIO PELÁEZ, MD

RAFAEL BELTRÁN, MD.

RICARDO ELÍAS BRÚGES MAYA, MD.

RICARDO BUITRAGO, MD.

RICARDO SÁNCHEZ FORERO, MD.

RUBÉN DARÍO CONTRERAS, MD.

STELLA MARTÍNEZ JARAMILLO, MD.

GRUPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

ELIZABETH PARODY RUA

CESAR GUEVARA CUELLAR

ANDRÉS FELIPE AGUIRRE

COLABORADORES CLÍNICOS

LILIANA FERNÁNDEZ, MD.
MARCELA VALLEJO, MD.

REPRESENTANTES DE PACIENTES Y CUIDADORES

GLADYS RODRÍGUEZ

GRUPO APOYO TEMAS DE PACIENTES

OSCAR NUMPAQUE GAMBASICA
DENNY GARCÍA PADILLA
MARÍA DEL PILAR GARCÍA PADILLA

GRUPO METODOLÓGICO

JENNIFER FAJARDO FONSECA
FRANCY LICET VILLAMIZAR GÓMEZ
ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL, MD
JUAN CAMILO FUENTES, MD.
LIZET MORENO MORENO, MD.
MAGDA ROCÍO GAMBA RINCÓN
MÓNICA BALLESTEROS SILVA, MD.

EXPERTO EN IMPLEMENTACIÓN

MARION PIÑEROS PETERSEN, MD.

PERSONAL DE APOYO

MILADY GARCÍA PÉREZ
ESTHER CORREA RUIZ

INSTITUCIONES DE PACIENTES Y CUIDADORES PARTICIPANTES

Asufinc: Asociación de Usuarios y
Familiars de Pacientes del INC-ESE
Fundación Simmon: Sinergias
Integradas para el Mejoramiento
Oncológico



CESAR AUGUSTO GUEVARA
CUELLAR
ELIZABETH PARODY RUA
ANDRÉS FELIPE AGUIRRE

COORDINACIÓN EDITORIAL

JENNIFER FAJARDO FONSECA
FRANCY LICET VILLAMIZAR GÓMEZ
ANDRÉS GONZÁLEZ RANGEL

CORRECTOR DE ESTILO

CARLOS DAVID CONTRERAS

Financiación

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 563/2012 de Colciencias bajo la dirección del Instituto Nacional de Cancerología ESE, cuyo propósito fue la elaboración de una Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, la cual contiene una Guía de práctica clínica basada en la evidencia y evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud. COLCIENCIAS, Convocatoria 563/2009, Contrato No. 481-2012 Código de proyecto No. 210-156-35274.

Independencia editorial

El contenido de la presente guía fue desarrollado sin la influencia editorial de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social.

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Consenso Nacional de Expertos (Anexo 1). Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG, con el fin de establecer los profesionales que quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y los que podían participar en la votación durante el consenso de expertos.

Actualización de la guía

La actualización de la presente guía debe ser realizada a los 5 años de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia.

Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a: profesionales de la salud expertos en área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de asociaciones y fundaciones de pacientes.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	12
2. Antecedentes.....	15
3. Alcance y objetivos de la guía de práctica clínica	20
4. Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de pulmón	26
5. Recomendaciones para el diagnóstico de cáncer de pulmón	29
6. Recomendaciones para la estadificación del cáncer de pulmón.....	40
7. Recomendaciones de evaluación preoperatoria en pacientes con cáncer de pulmón	49
8. Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas	52
9. Recomendaciones para el tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	59
10. Recomendaciones para el tratamiento oncológico en cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio avanzado	66
11. Recomendaciones para el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña con enfermedad limitada	75
12. Tratamiento oncológico del cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad extendida	80
13. Cuidados paliativos en pacientes con cáncer de pulmón	85
14. Elementos para la implementación de la guía de práctica clínica	88

LISTA DE ALGORITMOS

ALGORITMO 1. Detección temprana y diagnóstico de cáncer de pulmón ..	102
ALGORITMO 2. Estadificación de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	103
ALGORITMO 3. Evaluación prequirúrgica y tratamiento quirúrgico.....	106
ALGORITMO 4. Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	107
ALGORITMO 5. Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	108
ALGORITMO 6. Tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada	109

LISTA DE TABLAS

Tabla 14.1. Listado de recomendaciones trazadoras.....	90
Tabla 14.2 Resumen de barreras de implementación y estrategias de solución según recomendación trazadora.....	91
Tabla 14.3 Indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras..	94
Tabla 14.4 Indicadores generales desde la perspectiva de los pacientes	99

LISTA DE HERRAMIENTAS DE APOYO

Figura 1. Mapa conceptual y generación de alertas en relación con las características radiológicas asociadas a malignidad.....	101
Herramienta 1. Clasificación TNM para estadificación de cáncer de pulmón de células no pequeñas y pequeñas. Estadio anatómico / Grupos pronóstico para cáncer de pulmón	104
Estadificación para tumor primario (T), afección de ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M).....	105

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón ha sido diagnosticado en cerca de 1,8 millones de personas y esta cifra lleva a considerarlo un problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con las estimaciones más recientes de GLOBOCAN (2012), en Colombia se esperan cada año cerca de 3.000 casos en hombres (TAE 15,9 por 100.000) y 1.700 casos en mujeres (TAE de 7,1 por 100.000) (1). En contraste, en Colombia, la tasa de incidencia calculada fue mayor que la reportada a nivel mundial, siendo de 18,2 por 100.000 en hombres y de 10,3 por 100.000 para mujeres durante el periodo de 2002 – 2006 (2).

En Colombia el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres. El riesgo de cáncer es mayor en hombres que en mujeres, el cual puede variar entre razón de hombre/mujer que está entre 1,3 a 1,6 (3). Asimismo, el riesgo de cáncer de pulmón se incrementa con la edad y es así como alrededor del 70% de los nuevos casos se presenta tanto en hombres como en mujeres, después de los 65 años de edad (1,4). Y a pesar de que la mortalidad por cánceres relacionados a tabaquismo ha disminuido en nuestro país, no es el caso del cáncer de pulmón en el que se observa una tendencia al incremento, específicamente, durante el periodo de 1984 a 2008 (5). Las zonas del país con mayor riesgo de cáncer de pulmón son Antioquia y el eje cafetero por la alta prevalencia de tabaquismo y actividad minera (1,6).

En la práctica clínica, la mayoría de pacientes con esta patología consulta al médico en estadios avanzados, en tanto que los estadios tempranos pueden pasar desapercibidos debido a que no presentan signos y síntomas sospechosos. La posibilidad de disminuir la incidencia de cáncer de pulmón se enfoca en la prevención de los factores de riesgo, como es el consumo de tabaco. Sin embargo, en personas con alta sospecha de esta patología, realizar una evaluación diagnóstica inicial y precisa permite una intervención oportuna que puede tener un impacto positivo en la supervivencia del paciente.

El trabajo multidisciplinario para la detección temprana de la enfermedad y el tratamiento integral del cáncer de pulmón involucra a diferentes actores e instituciones del sistema de salud. A pesar de que en algunas instituciones se ha avanzado en ese aspecto, aún existe una gran fragmentación de los servicios de salud en nuestro sistema y este hecho tiene una gran repercusión sobre la atención brindada a los pacientes.

Colombia tiene el gran reto de controlar el cáncer de pulmón, y esto se ve reflejado en el Plan Decenal 2012 – 2021. En este se presenta la prioridad de generar medidas para la prevención integrada de factores de riesgo de la población, así como la detección temprana efectiva, y una oportuna y continua atención de los enfermos para mejorar su calidad de vida, y así poder disminuir el impacto negativo en la economía y el desarrollo social (7).

Por todo lo anterior y entendiendo esa necesidad, en el marco de la convocatoria 563 de 2012, se estableció el desarrollo de una guía de práctica clínica para

la atención de cáncer de pulmón, junto con otras enfermedades consideradas prioridad para el país. La presente guía contiene recomendaciones sobre detección temprana, diagnóstico, estadificación, evaluación prequirúrgica, tratamiento quirúrgico y tratamiento oncológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas y pequeñas células basadas en la evidencia. Se espera que la presente guía de práctica clínica permita realizar un abordaje multidisciplinario que permita optimizar el manejo integral de los pacientes y facilitar las decisiones de los profesionales de la salud, pacientes y actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. <http://globocan.iarc.fr> 2013 Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. 2 ed. Bogotá, D.C. Colombia: Legis, S.A.; 2010.
3. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa Ch, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> 2013
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. GLOBOCAN 2010 Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr> [serial online]
5. Pineros M, Gamboa O, Hernandez-Suarez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol* 2013 Jun;37(3):233-9.
6. Pineros M, Pardo C, Gamboa O, Hernandez-Suarez G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3 ed. Bogotá, D.C.: Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2010
7. Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto Nacional de Cancerología. (2012). Plan Decenal para el Control del Cáncer de Pulmón 2012-2021. Bogotá.

2. ANTECEDENTES

El cáncer de pulmón a nivel mundial es el más frecuente en hombres y el tercero en mujeres. En 2012 se estimaron 1,8 millones de casos nuevos que representan cerca del 13% de los casos nuevos de cáncer en el mundo (sin incluir el cáncer de piel no melanoma) (1). Las tasas de incidencia más altas se han observado en población negra de los Estados Unidos y en países de Europa central y del este (2). Con cerca de 1,6 millones de muertes anuales, también es el cáncer de mayor mortalidad representando cerca de 19% de las muertes por cáncer (1). Debido a la alta letalidad y baja supervivencia de este tipo de cáncer, los patrones y distribución de la mortalidad son muy similares a los de la incidencia. En muchos de los países desarrollados se observa una tendencia a la reducción en la mortalidad por cáncer de pulmón (3).

Al igual que en otros países del mundo, en Colombia el riesgo de cáncer en pulmón en hombres es mayor al riesgo en mujeres. La razón hombre/mujer se sitúa entre 1,3 y 1,6, lo que a pesar de indicar mayor riesgo en hombres, contrasta con otros países de la región como Uruguay en donde la razón hombre/mujer es cercana a 5,5 (2). El riesgo de cáncer de pulmón se incrementa con la edad y para Colombia cerca del 70% de los casos nuevos en hombres y mujeres se presentan después de los 65 años de edad (1-18), esto implica también una reflexión en términos del manejo clínico y cuidados que deben darse en pacientes de edad avanzada.

En cuanto al tipo histológico, la información proveniente de los registros poblacionales de cáncer en Colombia indica que predomina el carcinoma escamocelular en los hombres (con excepción de Cali) mientras que en las mujeres predomina el adenocarcinoma. Sin embargo, esta información debe ser interpretada con cautela teniendo en cuenta que solamente un 60% de los cánceres de pulmón en esas poblaciones tuvieron verificación histológica (2). Además, la información proveniente de instituciones de salud indica que en otras regiones podría estar dándose el cambio en el tipo histológico con predominio del adenocarcinoma en hombres (19).

En relación con la mortalidad, aunque en Colombia en general se ha visto una disminución en la mortalidad por cánceres asociados al tabaquismo, en el caso de cáncer de pulmón se observó una ligera tendencia al incremento entre 1984 y 2008 en ambos sexos (20). Las tasas ajustadas de mortalidad 2007-2011 por departamento (fig. 2.1), coinciden con publicaciones anteriores del Atlas de Mortalidad (21) e indican mayor riesgo en parte de Antioquia y los departamentos del eje cafetero, que son también los departamentos con mayor prevalencia de tabaquismo y en donde la minería ocupa un renglón importante en las actividades económicas de la población (1;21). Pese a estas cifras, la prevalencia de tabaquismo en el país ha disminuido y se espera que con la expedición de la Ley 1335 de 2009 (Ley antitabaco) se reduzcan en el mediano y largo plazo la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón.

Atención y prestación de servicios

En Colombia se cuenta con muy poca información sobre las características clínicas y de atención de los pacientes con cáncer de pulmón. Un estudio publicado en 2003, que incluyó 184 pacientes con cáncer de pulmón en dos instituciones de Bogotá, se encontró que únicamente el 19% de estos estaban en estados tempranos mientras que el 79% restante estaba en estados avanzados, III-B y IV (22). Considerando este estudio y el conocimiento de los especialistas clínicos, puede afirmarse que en nuestro país el cáncer de pulmón se diagnostica mayoritariamente en estadios tardíos y con una supervivencia muy limitada. Esto más el hecho de tratarse de pacientes en edad avanzada, con una alta prevalencia de comorbilidades, que a su vez tiene implicaciones en la supervivencia, implica determinar consideraciones especiales para el diagnóstico y el tratamiento.

Aunque cabe suponer que no hay mayores problemas en el acceso a una placa de tórax inicial ante un paciente sintomático, pues se anticipan limitaciones en el acceso en los pasos subsiguientes. La información proveniente de los cuatro registros poblacionales de cáncer colombianos (Bucaramanga, Cali, Manizales y Pasto) muestra que en promedio para las cuatro ciudades solamente el 64% de los casos de cáncer de pulmón contaban con verificación histológica (2), lo que hace suponer la presentación de casos en estadios avanzados además de las dificultades para realizar un diagnóstico preciso a lo que probablemente contribuye una escasez de recurso humanos calificado para la toma y lectura de la biopsia.

Aunque por el estado avanzado en que se presentan los casos y el recurso necesario para hacer un adecuado diagnóstico se ha visto un menor porcentaje de casos con verificación histológica en este cáncer, aun así la información de nuestro país contrasta con, por ejemplo, la de Canadá en donde cerca del 80% de los casos tienen verificación histológica (2). La posibilidad de realizar una evaluación diagnóstica inicial y un diagnóstico preciso adecuado también depende en gran medida de la disponibilidad de especialistas, específicamente neumólogos, cirujanos de tórax y patólogos.

Las pruebas para un diagnóstico de alteraciones genéticas, inmunohistoquímica y moleculares no se encuentran incluidas en el Plan Obligatorio de Salud (POS) y pese a que cada día se realizan con mayor frecuencia, cabe suponer que un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de pulmón en Colombia no podrá subclasificarse. Otros factores que en nuestro medio contribuyen a no poder hacer un diagnóstico histopatológico son: la ausencia de cirujano o personal calificado, el avanzado estado clínico, la comorbilidad, el rechazo al procedimiento o la falta de acceso a patólogos especializados. Adicionalmente, parece haber un déficit de estos profesionales, en especial con formación en patología pulmonar que conlleva a que el diagnóstico histopatológico de una muestra podría ser objeto de demora significativa, cuando se carece de biopsia por congelación.

Por otro lado, la cirugía es la principal opción terapéutica potencialmente curativa en cáncer de pulmón, por ende la disponibilidad de cirujanos especializados y servicios quirúrgicos resulta fundamental. Igualmente, es importante la disponibilidad de oncólogos teniendo en cuenta la necesidad de realizar un manejo integral, el estado avanzado al diagnóstico, así como las altas tasas de recaída.

A pesar de no contar con datos precisos sobre la disponibilidad y localización del recurso humano especializado, la información de habilitación proveniente del registro de prestadores provee una aproximación a la situación.

En junio de 2014 se encontraban habilitados en instituciones prestadoras de servicios: 123 servicios de cirugía de tórax, 548 servicios de neumología y 314 servicios de patología. Aunque a simple vista la información muestra grandes variaciones el número promedio anual de casos nuevos que se atenderían, por servicio de cirugía de tórax es de 39, lo que resulta bastante bajo si se tienen en cuenta consideraciones como el volumen requerido para un mejor desempeño.

La Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax informa que existen como miembros activos 185 neumólogos y 40 cirujanos de tórax. Se estima que cerca de un 80% de los cirujanos de tórax del país son miembros de la Asociación [Información suministrada en julio 2014].

En Colombia se estima que se dispone de aproximadamente 175 oncólogos clínicos y que se encuentran ubicados en las principales ciudades. Con esa cifra, la tasa de oncólogos por 100.000 habitantes para nuestro país estaría en 0,4 que contrasta con la tasa de 4,2 estimada para los Estados Unidos (23). Esto, sin duda constituye en una limitante de acceso a tratamiento especializado oncológico no solo para el cáncer de pulmón, sino para los demás cánceres.

Una consideración adicional es la necesidad de trabajar en equipos multidisciplinarios. Aunque en el país se ha avanzado al respecto, en algunas instituciones, es conocida la gran fragmentación de los servicios en nuestro sistema, lo que en el caso de cáncer tiene repercusiones en la calidad de la atención brindada a los pacientes. A pesar del incremento en la habilitación de servicios oncológicos en el país, este incremento ha sido a expensas de la oncología clínica, evidenciando que la existencia de las distintas especialidades requeridas para el manejo del cáncer no se encuentra en muchas instituciones, y este hecho no favorece el trabajo multidisciplinario que es el que se requiere.

Un estudio australiano reciente muestra evidencia de la influencia de juntas multidisciplinarias en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón: la realización de juntas multidisciplinarias cambió el manejo en 58% de los casos, con la solicitud de exámenes adicionales y cambios en la modalidad terapéutica, en la histología y en la estadificación (24).

El estado avanzado al diagnóstico, sumado a la edad avanzada, implica que se trata de pacientes con frecuentes comorbilidades, los hace candidatos a recibir cuidado paliativo desde el inicio. Aunque la presente guía no incluye este aspecto específicamente para cáncer de pulmón, la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos publicó recientemente un libro que aborda los principales síntomas, complicaciones y su manejo. Para concluir no sobra mencionar que en los equipos multidisciplinarios debe estar presente un especialista en cuidado paliativo, deben valorarse cuidadosamente los aspectos psicosociales que permitan un manejo más integral del paciente y su familia y debe reflexionarse sobre la comunicación asertiva, un aspecto crítico en los pacientes con cáncer.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. <http://globocan.iarc.fr> 2013 Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
2. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa Ch, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> 2013
3. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001 Feb;31(2-3):123-37.
4. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008 Sep 25;359(13):1367-80.
5. M.Parkin J.E.Tyczynski P. Boffetta J. Samet P. Shields N. Caporaso. Lung cancer epidemiology and etiology. In: Travis W.D. BEM-
6. HHKHCCE, editor. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.
7. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: Stewart BW, Wild C, editors. *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC; 2014. p. 350-61.
8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G, Pohlmann H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012 Sep 1;131(5):1210-9.
10. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005 May 10;23(14):3175-85.
11. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007 Oct;7(10):778-90.
12. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005 Nov 1;117(2):294-9.
13. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014 Apr;84(1):13-22.
14. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995 Nov;103 Suppl 8:143-8.:143-8.
15. Weiss J, Sos ML, Seidel D, Peifer M, Zander T, Heuckmann JM, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* 2010 Dec 15;2(62):62ra93.
16. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014 Apr 8;mdv145.
17. Arrieta O, Cardona AF, Federico BG, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol* 2011 Nov;6(11):1955-9.
18. Cardarella S, Johnson BE. The impact of genomic changes on treatment of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Oct 1;188(7):770-5.
19. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. 2 ed. Bogotá, D.C. Colombia: Legis, S.A.; 2010.

20. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. GLOBOCAN 2010 Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr> [serial online]
21. Cardona AF, Carranza H, Vargas C, Otero M, Reveiz L, Reguart N, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en cuatro instituciones de Colombia [Survival of patients with NSCLC in four Colombian institutions]. *Rev Venez Oncol* 2010;22(1):66-83.
22. Pineros M, Gamboa O, Hernandez-Suarez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol* 2013 Jun;37(3):233-9.
23. Pineros M, Pardo C, Gamboa O, Hernandez-Suarez G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 3 ed. Bogotá, D.C.: Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2010.
24. Martínez CE, Morón F, Meléndez P. Síntomas respiratorios en pacientes con cáncer pulmonar: una comparación del tiempo de consulta entre fumadores y no fumadores. *Revista Colombiana de Neumología* 2003;15:105-9.
25. The state of cancer care in America, 2014: a report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract* 2014 Mar;10(2):119-42.
26. Ung KA, Campbell BA, Duplan D, Ball D, David S. Impact of the lung oncology multidisciplinary team meetings on the management of patients with cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014 Mar 27;10.

3. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

3.1. Alcance de la Guía de práctica clínica

El alcance de la presente Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia incluye los temas de detección temprana, diagnóstico, estadificación, evaluación prequirúrgica, tratamiento quirúrgico y oncológico en cáncer de pulmón de células no pequeñas y de tratamiento oncológico en cáncer de células pequeñas bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

3.2. Objetivos

3.2.1 Objetivo general

Generar recomendaciones para la detección temprana, diagnóstico, estadificación, evaluación prequirúrgica y tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña y pequeña, con el fin de mejorar la supervivencia de los pacientes con este cáncer en Colombia.

3.2.2 Objetivos específicos

- Generar recomendaciones basadas en la evidencia para la detección temprana de cáncer de pulmón en población de alto riesgo de desarrollar cáncer en Colombia.
- Generar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico, estadificación, evaluación prequirúrgica y tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña y pequeña atendidos en Colombia.

3.3. Usuarios diana de la guía y ámbito asistencial

Profesionales de la salud vinculados en el proceso de atención de pacientes con riesgo alto de cáncer de pulmón o con diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón de célula pequeña o de célula no pequeña, en los diferentes niveles de atención del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Las recomendaciones clínicas están dirigidas a los profesionales de la salud entre los que se cuentan: médicos generales, neumólogos, cirujanos generales y de tórax, médicos internistas, especialistas en oncología clínica, radioterapeutas, expertos en medicina familiar y medicina de urgencias, profesionales en enfermería general y oncológica, personal involucrado en la realización y/o interpretación de pruebas para-clínicas en el proceso de diagnóstico y de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, terapia respiratoria, radiología, patología y medicina nuclear. Adicionalmente, se elaboró una versión simplificada de la guía para individuos en alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, pacientes y cuidadores.

Esta guía está dirigida desde el ámbito clínico a tomadores de decisiones vinculados al SGSSS, tales como Ministerio de Salud y Protección Social, secretarías municipales y departamentales de salud, entes reguladores, administradoras de planes de beneficios e instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) públicas y privadas, aseguradoras y los pagadores del gasto en la salud.

3.4. Población a quien se dirige la Guía de Práctica Clínica y aspectos clínicos.

3.4.1 Población a quien se dirige la Guía de Práctica Clínica.

Esta guía considerará los siguientes grupos de pacientes:

- Hombres y mujeres adultos con riesgo alto de desarrollar cáncer de pulmón.
- Hombres y mujeres adultos con confirmación histológica de cáncer de pulmón de célula pequeña.
- Hombres y mujeres adultos con confirmación histológica de cáncer de pulmón de célula no pequeña.
- En esta guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:
- Pacientes con patologías benignas del pulmón y otras malignidades del tórax como: sarcomas, mesoteliomas, etc.
- Pacientes con enfermedad neoplásica metastásica a pulmón de origen extrapulmonar.
- Pacientes pediátricos con tumores del tórax.

3.4.1. Aspectos clínicos cubiertos

La guía incluye aspectos relacionados con detección temprana en individuos de alto riesgo, así como: el diagnóstico, la estadificación, la evaluación prequirúrgica y el tratamiento inicial del cáncer de pulmón de célula no pequeña y célula pequeña.

3.4.2. Aspectos que no se toman en consideración

No se incluyeron recomendaciones sobre:

- Prevención de factores causales de la enfermedad.
- Rehabilitación pulmonar.
- Tratamiento de segunda líneas o mantenimientos.
- Terapias alternativas y/o complementarias.
- Aspectos de manejo clínico de la enfermedad metastásica extratorácica a pulmón.

3.5. Papel en el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia

Se espera que esta guía de práctica clínica no solo tenga una repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón, sino que permita optimizar y racionalizar el uso de los recursos destinados para la atención de estos pacientes en Colombia.

METODOLOGÍA

Priorización de preguntas y desenlaces

La formulación de las preguntas de las áreas desarrolladas en la presente guía para clínicos fue hecha por un grupo de profesionales de la salud compuesto por un experto de cada uno de los siguientes campos: neumología, oncología, radioterapia, cirugía general, cirugía de tórax, patología oncológica y enfermería oncológica; adicionalmente, participaron profesionales expertos en economía, en salud pública y en epidemiología clínica. Las preguntas de la guía fueron graduadas por pacientes de la Asociación de Usuarios y Familiares de Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (ASUFINC), representantes de la Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico) y por el representante de pacientes del grupo desarrollador, en conjunto con el líder temático de la guía y el coordinador metodológico.

A partir del listado preliminar de preguntas, los miembros del grupo desarrollador formularon nuevas preguntas que fueron discutidas en la reunión de socialización de preguntas clínicas. Se tuvieron en cuenta las observaciones de las personas asistentes a dicha socialización y las recibidas a través de internet. Con lo anterior se construyeron las preguntas finales que aparecen en la GPC y que se organizaron en dos clases: preguntas de tipo informativo y preguntas clínicas. Para estructurar estas últimas se utilizó la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparación, Desenlace). Los desenlaces calificados por el grupo desarrollador como críticos fueron los evaluados en las preguntas clínicas específicas.

Las preguntas que responde esta guía están descritas a medida que se desarrolla cada uno de los capítulos comprendidos en los aspectos clínicos.

Búsqueda sistemática de la evidencia.

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Para la selección de Guías de Práctica Clínica (GPC), se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en el buscador especializado Trip Database, en las bases de datos de Guidelines International Network (G-I-N) y Redsalud y en los desarrolladores de Guías National Guidelines Clearinghouse (NGC), Guía Salud, Canadian Medical Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group (NZGG), CENETEC (México) y AUGE (Chile). Se consideraron como guías elegibles aquellas que fueran publicadas entre 2008 a 2013, estuvieran publicadas en idioma inglés o español e incluyeran en su reporte una sección de alcance y objetivos. Como resultante, se encontraron 5 documentos elegibles, los cuales aportaron información sobre las Revisiones Sistemáticas a incluir en la GPC.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios.

Junto a la información resultante de la búsqueda de GPC, se realizó una búsqueda de novo de revisiones sistemáticas y estudios primarios para la

actualización de la evidencia incluida en las GPC seleccionadas. La búsqueda sistemática se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE (vía Ovid), EMBASE (vía embase.com) Cochrane Library (vía Wiley) y LILACS (vía Biblioteca Virtual en Salud, interfaz iAHx). El proceso de búsqueda inicialmente fue dirigido a la detección de revisiones sistemáticas y, en caso en que no se encontrara evidencia de este tipo para contestar una pregunta de la guía, se procedió a la búsqueda de estudios primarios. Las estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas fueron desarrolladas y compiladas por el Grupo Cochrane de Infecciones de Transmisión Sexual de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Evaluación de la evidencia

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad para los desenlaces de las preguntas clínicas de la GAI de cáncer de pulmón se realizó con la metodología GRADE. Se generó una lista de chequeo y un instructivo de diligenciamiento para la calificación de revisiones sistemáticas basados en la metodología GRADE. La siguiente tabla muestra el significado de los cuatro niveles de evidencia propuestos por GRADE:

Significado de los niveles de evidencia dentro del abordaje GRADE

Niveles de evidencia		Representación gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimativo del mismo.	⊕⊕⊕⊕
Moderado	La confianza en el estimativo del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimativo, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊕○
Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	⊕⊕○○
Muy bajo	La confianza en el estimativo del efecto es muy baja: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	⊕○○○

FUENTE: Adaptado de Balslem H et al. (9)

Niveles de evidencia y grados de recomendación

De acuerdo a la metodología GRADE las opciones para la graduación de la recomendación fueron fuerte o débil y la dirección en contra o a favor. En la siguiente tabla se muestra los niveles de la evidencia y grados de recomendaciones:

Sistema GRADE para los niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	
Alto	Con investigaciones adicionales es muy poco probable que cambie la confianza de la estimación del efecto.
Moderado	Con investigaciones adicionales es probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Bajo	Con investigaciones adicionales es muy probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo	Cualquier estimación del efecto es incierta.

Grados de recomendación	
Fuerte	Existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (recomendación fuerte a favor de la intervención) o efectos indeseables (recomendación fuerte en contra de la intervención). Una recomendación fuerte implica que la mayoría de los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación.
Débil	No existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (recomendación débil a favor de la intervención) o efectos indeseables (recomendación débil en contra de la intervención). Una recomendación débil implica que no todos los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación. En estos casos, se debe considerar con más cuidado las circunstancias del paciente, sus preferencias y valores.

Fuente: adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Puntos de buena práctica

Se generaron puntos de buena práctica a partir del consenso de expertos basada en la experiencia del GDG y de los diferentes participantes de interés. Estos puntos no son basados en la evidencia pero permiten una buena práctica en el tratamiento de los pacientes.

4. RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE PULMÓN

1. ¿Cuáles son las estrategias de tamización, intervalo de tamización, inicio y finalización de tamización que han mostrado efectividad en individuos asintomáticos con factores de riesgo y sin historia de cáncer pulmonar?

El uso de técnicas de imagen para el proceso de tamización ha sido discutido en diferentes guías. Algunas de ellas adoptan o no medidas para la tamización, mientras otras sugieren el diagnóstico temprano en personas con factores de riesgo específicos. Un ejemplo de ello, es la guía de la American College of Chest Physicians de los Estados Unidos 2013, que sugiere el uso de tomografía axial computarizada de baja dosis para la tamización de personas con alto riesgo de cáncer de pulmón, es decir, aquellas personas que tengan antecedentes como: el consumo de tabaco entre 20 a 30 paquetes/año; que fumen o hayan abandonado el hábito en los últimos 15 años, y estar entre los 55 a 74 años de edad. Sin embargo, la tamización está condicionada a la decisión final del paciente en someterse al procedimiento después de una consejería que incluya los beneficios y los daños del proceso de tamización. Otra condición es que el paciente debe ser atendido en un centro de atención que garantice la atención multidisciplinaria coordinada y un proceso integral para la detección, interpretación de imágenes, gestión de los hallazgos, evaluación y tratamiento de la patología (1).

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>Los estudios encontrados sugieren que la realización de TAC de baja dosis disminuye el riesgo de morir por cáncer de pulmón en un 20% en comparación con radiografías de tórax (1 ECA, 53.454 individuos, RR 0,80; IC95% de 0,73 a 0,93) con una reducción absoluta de probabilidad de morir por cáncer de pulmón de 0,33% (87 muertes evitadas/26.722 participantes) (calidad de la evidencia GRADE Alta) y reducción de la mortalidad (1 ECA, 53.454 individuos, RR 0,93; IC95% de 0,86 a 0,99) cuando se realiza TAC de baja dosis anual, durante tres años. Al incrementar el tiempo de seguimiento a cinco años en rondas anuales con TAC de baja dosis y cuidado usual, los autores no encontraron diferencias significativas en la reducción del riesgo (1 ECA, 2.472 individuos, RR 0,97; IC95% de 0,71 a 1,32) (calidad de la evidencia GRADE Moderada) ni en la mortalidad (1 ECA, 4.104 individuos, RR 1,15; IC95% de 0,83 a 1,61) (2) (calidad de la evidencia GRADE alta).</p> <p>De otro lado, la realización de TAC de baja dosis incrementa la detección de cáncer de pulmón de célula no pequeña (6 ECA, 14.005 individuos, OR 5,5; IC 95% de 3,12 a 9,69) y en estadio I (6 ECA, 14.005 individuos, OR 3,9; IC 95% de 2,06 a 7,43) en comparación con la realización de radiografía de tórax o no hacer ninguna intervención (grupo control) (3). Sin embargo, la detección de nódulos falsos positivos es mayor con TAC de baja dosis en comparación con el control (6 ECA, 14.005 individuos, OR 3,1; IC 95% de 2,62 a 9,69) por lo tanto la tasa de toracotomías para lesiones benignas es mayor en TAC de baja dosis (6 ECA, 14.005 individuos, tasa de evento: 3,7 por 1.000; IC 95% de 3,5 a 3,8) (calidad de la evidencia GRADE baja) (3).</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIÓN 1.1	Se sugiere ofrecer la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax de baja dosis en personas de 55 a 74 años de edad y fumadores de 30 paquetes/año o más, fumadores activos o que hayan dejado de fumar hace menos de 15 años, explicando los potenciales beneficios y riesgos de su realización.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

Detalles de la recomendación

El grupo de trabajo consideró que las personas asintomáticas con alto riesgo pueden ser sometidas a un TAC de baja dosis para la detección temprana al consultar al servicio de salud, siempre que tenga los factores de riesgo:

- Edad (55 a 74 años)
- Ser fumador activo de más de 30 paquetes por año o haber dejado fumar hace menos de 15 años.

RECOMENDACIÓN 1.2	Se sugiere ante resultado inicial negativo de la TAC de tórax de baja dosis en pacientes con alto riesgo de cáncer de pulmón, realizar una nueva TAC de baja dosis anualmente como parte del seguimiento radiológico. Suspender la detección temprana con TAC al obtener resultados negativos en tres controles consecutivos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

Detalles de la recomendación

No se logró establecer el intervalo de tiempo para el seguimiento en los estudios encontrados, el panel de expertos sugirió realizar TAC de baja dosis anual hasta el tercer año. La aceptación de detección temprana debe ser dada por la persona que consulta al servicio de salud una vez el médico tratante le explique los beneficios y los riesgos del proceso de detección temprana con TAC de baja dosis. Adicionalmente, debe advertírsele a los fumadores actuales que la detección temprana no sustituye la suspensión del tabaco.

En el algoritmo 1 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para la detección temprana de cáncer de pulmón.

REFERENCIAS

1. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(21):1980-91.
2. Bach,P et al Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. A systematic Review. JAMA 2012;307(22):2418-2429
3. Gopal,M., Abdullah,S.,Grady,J.,Goodwin, J.: Screening for Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Baseline Findings of Randomized Controlled Trials. J Thor Oncol 2010 Aug 5(8) 1233-1239

5. RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN

2. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas diagnósticas para pacientes con imagen radiológica sugestiva de cáncer de pulmón?

El diagnóstico del cáncer pulmonar parte de la sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo o sin estos para desarrollar la enfermedad (1). Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con cáncer de pulmón son asintomáticos y se encuentran en un estado menos avanzado de la patología a diferencia de los pacientes en estado avanzado con lesiones pulmonares grandes, tumores centrales o tumores con un componente endobronquial que los hace más propensos a tener síntomas como: tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis (2-3). Estas manifestaciones respiratorias unidas a síntomas constitucionales, orientarán la naturaleza de una enfermedad que está produciendo un compromiso importante en la salud del paciente.


El cáncer de pulmón usualmente se sospecha en personas con anomalías en la radiografía de tórax (4) o presencia de síntomas secundarios al compromiso local o sistémico del tumor (síndromes paraneoplásicos) (5-7). El método de diagnóstico dependerá: del tipo de cáncer de pulmón, el tamaño y la localización del tumor primario, la presencia de metástasis y del estado clínico general del paciente (4).

Determinar de forma precisa el diagnóstico y el estadio del cáncer pulmonar es uno de los objetivos principales que implica ofrecer el mejor tratamiento posible (8) minimizando el número de pasos individuales para lograr el diagnóstico y la estadificación correctos, reduciendo los posibles retrasos (2). Adicionalmente, es necesario considerar los riesgos, así como los aspectos técnicos de cada una de las pruebas y las preferencias del paciente para alcanzar el mayor porcentaje de éxito y determinar los potenciales beneficios específicos (8).

Imágenes diagnósticas

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
Tomografía computarizada (TC)	
<p>En el uso de la TC con contraste para la diferenciación de nódulos pulmonares benignos de malignos la sensibilidad fue del 93% (IC95% 88-97%; 10 estudios) y especificidad fue del 76% (IC95% 68%-97%; 10 estudios) (calidad GRADE muy baja) (9). El LR positivo reportado fue de 3,91 (IC 95% 2,42 - 5,4; 10 estudios) y el LR negativo de 0,1 (IC 95% 0,03 - 0,16; 10 estudios) (calidad GRADE muy baja) (10). Por otra parte, al evaluar los valores de atenuación en la TC inicial y a los 20 minutos posterior a la inyección se encontró que la mayor sensibilidad y especificidad se obtenía cuando con 55 unidades Hounsfield (atenuación absoluta) (sensibilidad 82,1% y especificidad 76,5%) y con 14,5% para el porcentaje de lavado (sensibilidad 74,3% y especificidad 92,9%) (11). Para TC de tórax multidetector de 64 cortes se encontró que la mayor sensibilidad se lograba con puntos de corte para perfusión de 30,6 ml min-1ml-1, pico de intensidad de realce de 23,3 HU y volumen de sangre de 12,2 ml por 100 g, con sensibilidad mayor al 90% y especificidad mayor al 80% para cada uno de ellos (12).</p>	⊕○○○
Imagen de Resonancia Magnética (IRM)	
<p>En el uso de la IRM para la diferenciación de nódulos pulmonares benignos de malignos la sensibilidad fue del 94% (IC95% 91-97%; 6 estudios) y la especificidad fue del 79% (IC95% 73-86%; 6 estudios) (9). El LR positivo reportado fue de 4,57 (IC 95% 3,03 - 6,1; 6 estudios) y el LR negativo fue de 0,08 (IC 95% 0,03 - 0,12; 6 estudios) (calidad GRADE muy baja) (10).</p>	⊕○○○
PET-FDG	
<p>En el uso de la PET FDG para la diferenciación de nódulos pulmonares benignos de malignos la sensibilidad fue de 95% (IC95% 93% - 98%; 22 estudios) y especificidad de 82% (IC 95% 77%-88%; 22 estudios) (9). El LR positivo es de 5,44 (IC95% 3,56 - 7,32; 22 estudios) y el LR negativo de 0,06 (IC95% 0,02 - 0,09; 22 estudios) (10) (calidad GRADE muy baja). Cuando se evalúa las características operativas del dual time point 18F-FDG PET (DTP PET-FDG) para diferenciar un nódulo pulmonar maligno de uno benigno, teniendo en cuenta la presencia de falsos positivos presentados en procesos benignos y los falsos negativos de tumores de crecimiento lento se reporta un rango de sensibilidad de 54 a 100% y especificidad del 14 al 93% (11 estudios) (13) sin encontrar diferencias estadísticas significativas en usar single o dual time point PET-FDG (calidad GRADE muy baja). En personas con alto riesgo de cáncer y prevalencia alta de tabaquismo se encontró mayor riesgo de mortalidad con un nódulo no maligno y resultado de PET-FDG positivo (RR 3,79, IC95% 1,6-9,2, p<0,01) y la supervivencia a los 24 meses es mayor en resultados con nódulos pulmonares benignos y PET-FDG negativo que en los pacientes con resultados falsos positivos (97,7% vs. 84,6%, p<0,01) (14).</p>	⊕○○○
PET-FDG/TC, PET-FDG y TC	
<p>La evaluación de PET-FDG/TC, PET-FDG y TC, se encontró un estudio, para la diferenciación de nódulos pulmonares benignos de malignos en áreas de alta prevalencia de tuberculosis (15,6%), la TC fue más precisa en la determinación de lesiones con una sensibilidad de 86,7% (IC95% 75,4 - 94%), especificidad 72,2% (IC95% 54,8 - 85,8%), LR+ 3,1 (IC95% 1,8 - 5,3) y LR- 0,18 (0,09 - 0,36) (96 pacientes evaluados). El estudio tiene riesgos de sesgos y no incluyeron pacientes programados para PET-FDG/TC (15).</p>	⊕○○○

Uso de imágenes para el diagnóstico de cáncer de pulmón

RECOMENDACIÓN 2.1	Se recomienda el uso de TAC simple de tórax extendido a abdomen superior en pacientes con un nódulo pulmonar de tamaño menor de 8 mm con alta sospecha de malignidad identificado en imagen de TAC previo; para realizar el diagnóstico de cáncer de pulmón y hacer seguimiento a la consistencia o tamaño del mismo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	En pacientes con imagen de TAC con un nódulo entre 6 a 8 mm, el seguimiento del tamaño y la consistencia debe realizarse a los 3, 6, 9 y 12, en caso de no haber cambios en el tamaño, realizar seguimiento a los 24 meses. Si el tamaño es mayor de 4 mm y menor o igual a 6 mm el seguimiento debe realizarse a los 6 y 12 meses, en caso de no haber cambios en el tamaño, realizar seguimiento a los 18 y 24 meses. Si el tamaño del nódulo es menor o igual a 4 mm, el seguimiento debe realizarse al año.

Detalle de la recomendación

CRITERIOS DE ALTA SOSPECHA DE MALIGNIDAD

Se deben tener en cuenta los siguientes criterios clínicos y radiológicos para el proceso de diagnóstico de individuos con alta sospecha de cáncer de pulmón (ver fig. 6.2):

Características clínicas

- **Edad del paciente:** la probabilidad de malignidad es mayor en un nódulo pulmonar solitario en la medida que aumenta la edad. Personas con edad superior de 55 años tiene alto riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, no se debe descartar personas jóvenes con lesiones sospechosas de cáncer de pulmón.
- **Factores de riesgo asociados** como tabaquismo y exposición al asbesto.
- **Antecedentes familiares** de cáncer o malignidad previamente diagnosticada.
- **Síntomas y signos relacionados:** tos, expectoración, hemoptisis, disnea y dolor torácico.

Características radiológicas

- **Tamaño de la lesión:** en imágenes sugestivas de lesiones asociadas a cáncer de pulmón el tamaño de la misma incrementa el riesgo de malignidad. Aquellos nódulos de tamaño menor de 8 mm pueden ser malignos cuando hay cambios en la consistencia, forma o tamaño del mismo. En contraste

los nódulos mayores de 8 mm son sugestivos de malignidad y requieren confirmación histológica.

- **Bordes:** las lesiones malignas tienden a tener bordes irregulares y espiculados, mientras que en las lesiones benignas con frecuencia son redondeados. Las lesiones lobuladas, espiculadas e irregulares están altamente relacionadas con malignidad. Sin embargo, las demás lesiones no deben ser descartadas de malignidad.
- **Calcificación del nódulo:** la presencia de calcificaciones excéntricas o en bulbo de cebolla tienen mayor probabilidad de ser malignas.
- **Atenuación o densidad del nódulo:** cambios en la consistencia de los nódulos no sólidos o semisólidos con incremento en el tamaño del mismo.
- **Crecimiento:** es una parte fundamental en el proceso diagnóstico revisar los estudios de imágenes previos disponibles. Las lesiones con diámetro mayor de 8 mm sólidas, en lesiones no sólidas o semisólidas y de menor tamaño deben evaluarse su tamaño en combinación con cambios en volumen y densidad.
- **Localización:** los nódulos malignos pueden encontrarse en cualquier lóbulo del pulmón. Sin embargo, se ha asociado que la probabilidad de malignidad incrementa cuando la localización de la lesión está en el lóbulo superior. Los distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón pueden presentar algunas localizaciones habituales, en el caso de los adenocarcinomas más del 50% aparecen como lesiones periféricas, mientras que el tipo carcinoma epidermoide su localización con mayor frecuencia es central.

Los expertos consideraron que el seguimiento con la TAC a los nódulos debe seguir los parámetros de la guía de la ACCP, que consiste en:

En individuos con nódulos sólido ≤ 8 mm de diámetro:

- Nódulos ≤ 4 mm de diámetro no necesitan ser seguidos, pero el paciente debe ser informado acerca de los beneficios potenciales y riesgo del uso de la TAC.
- Nódulos de >4 y ≤ 6 mm de diámetro deben ser reevaluados a los 12 meses. En caso de no haber cambios en el tamaño no se requiere seguimiento adicional.
- Nódulos de >6 a ≤ 8 mm de diámetro deben ser seguidos a los 6 y 12 meses. En caso de no haber cambios en el tamaño, se debe realizar seguimiento a los 18 y 24 meses.

En individuos con factores de riesgo con nódulos ≤ 8 mm de diámetro:

- Nódulos ≤ 4 mm de diámetro deben reevaluarse a los 12 meses. En caso de no haber cambios en el tamaño no se requiere de seguimiento adicional.
- Nódulos de >4 y ≤ 6 mm de diámetro deben ser seguidos a los 6 y 12 meses. En caso de no haber cambios en el tamaño, se debe realizar seguimiento a los 18 y 24 meses.

- Nódulos de >6 a ≤8 mm de diámetro deben ser seguidos a los 3, 6, 9 y 12 meses. En caso de no haber cambios en el tamaño, se debe realizar seguimiento a los 24 meses.

En individuos con nódulos no sólidos (vidrio esmerilado) >5 mm, se debe realizar seguimiento anual hasta los 3 años.

En individuos con nódulos subsólidos ≤8 mm, realizar seguimiento a los 6, 12 y 24 meses. En caso de no haber cambios, se debe realizar seguimiento anual hasta los 3 años.

La ACCP sugiere que en personas con múltiples nódulos de diferentes tamaños, la frecuencia y la duración del seguimiento puede basarse en el tamaño del nódulo más grande.

Obtención de muestra de tejido para confirmación histopatológica

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
Citología de esputo	
<p>El uso de citología de esputo tuvo un rango de sensibilidad de 42% a 97% y de especificidad de 68% a 100% para la detección de cáncer de pulmón, al establecer la sensibilidad con relación a la ubicación del tumor (central vs. periférica) el promedio fue de 71% y de 49%, respectivamente (16).</p> <p>Los estudios encontrados fueron de muy baja calidad metodológica por lo que no fue posible realizar calificación de la calidad GRADE. Con la metodología SIGN se consideró inaceptable.</p>	
Broncofibroscopia con lavado bronquial y broncoalveolar, cepillado bronquial y biopsias bronquiales y transbronquiales	
<p>La sensibilidad del uso de la broncoscopia en lesiones centrales, independiente de la técnica utilizada, es de 88%, de la biopsia endobronquial 74% del lavado y cepillado 48 a 59%, respectivamente y por aspiración con aguja endobronquial o transbronquial es de 56%. Para lesiones periféricas las biopsias transbronquiales proporcionaron la más alta sensibilidad (57%), seguido por el cepillado bronquial (54%) y lavado bronquial (43%). La aspiración con aguja transbronquial mostró una sensibilidad del 65%, pero los autores manifiestan que este dato debe ser interpretado con precaución por el limitado número de estudios y las diferencias en el tamaño de muestra. La sensibilidad total de la broncoscopia fue determinada en 78% (16). Cuando se compara el uso de broncoscopia convencional y guiada por TAC la sensibilidad fue de 76% y 71%, respectivamente. La sensibilidad fue significativamente menor en las lesiones con menos de 3 cm de diámetro (33%) vs. las lesiones mayores de 3 cm de diámetro (88%); $p=0,004$ (19).</p> <p>Los estudios encontrados fueron de muy baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo por lo que no fue posible realizar calificación de la calidad GRADE. Con la metodología SIGN se consideró inaceptable.</p>	

Broncoscopia por navegación electromagnética (BNE), la broncoscopia virtual (BV), uso del broncoscopio ultra fino (BUF) y ultrasonido endobronquial radial (EBUS-R)

El rendimiento diagnóstico de la broncoscopia guiada fue del 70% (IC95% de 67,1 - 72,9%), con un mayor rendimiento para las lesiones >20 mm que para las lesiones ≤ 20mm [82,5% (IC95% 78,6-86,4%) vs. 60,9% (IC95% 54-67,7%)]. En la evaluación del rendimiento de cada una de estas se reportó un 67% (IC95% 62,6-71,4%) para BNE, 72% (IC95% 65,7-78,4%) para BV, 70% (IC95% 65-75,1%) para BUF y 71,1% (IC95% 66,5-75,7%) para EBUS. Se reportaron 33 eventos adversos en 2.156 pacientes (1,5%); de los cuales 32 presentaron neumotórax y de estos 14 requirieron toracostomía y uno aspiración sin colocación de tubo. Un paciente presentó falla respiratoria y requirió intubación. No hubo reportes de sangrado significativo o muertes (calificación GRADE muy baja) (20).

⊕○○○

Se evaluó la realización de EBUS radial para la obtención de biopsia de lesiones periféricas. Se incluyeron otras técnicas de broncoscopia guiada para la realización de la biopsia en los resultados. La sensibilidad fue de 73% (IC95% 70 - 76%; 11 estudios), la especificidad de 100% (IC95% 99 - 100%; 11 estudios), LR positivo de 26,84 (IC95% 12,6 - 57,2) y LR negativo de 0,28 (IC95% 0,23 - 0,36); calidad GRADE muy baja (tabla 6.13). En el análisis por subgrupos encontraron que la sensibilidad está directamente relacionada con la prevalencia de la enfermedad. La sensibilidad es más alta cuando la prevalencia de malignidad es mayor al 75% que cuando es menor a este valor [83% (IC95% 78 - 88%) vs. 73% (IC95% 69 - 77%) respectivamente] (calidad GRADE muy baja) (21).

Biopsia transtorácica con aguja fina

En el uso de biopsia transtorácica guiada por TAC, ultrasonografía o fluoroscopia para el diagnóstico de nódulos solitarios o lesiones múltiples (lesiones mediastinales, hiliares o pleurales), la sensibilidad reportada de los datos combinados fue de 86,1% (IC95% 83,8 – 88,4%) (calidad GRADE muy baja) y la especificidad fue de 98,8% (IC95% 98,4 – 99,2) (calidad GRADE baja). El LR+ es de 72 y LR- es 0,04, no reportan intervalos de confianza (calidad GRADE muy baja). En 36 estudios se reportó la incidencia de neumotórax desde 3,1% a 41,7% y al combinar los resultados la incidencia fue de 24,5% (IC95% 21,1 – 27,9%); (calidad GRADE muy baja). La incidencia de neumotórax que requiere tubo de tórax fue reportada en 39 estudios, desde 0% a 16,6%, combinando los datos la incidencia es de 6,8% (IC95% 5,5 - 8,1%) (calidad GRADE muy baja)(22).

⊕○○○

En la biopsia transtorácica guiada por TAC para la diferenciación de lesiones cavitadas malignas de las benignas (masas, nódulos o consolidación), la sensibilidad fue de 96,3% y la especificidad fue del 98,0%. No se encontró diferencias entre tamaños < 2 cm y ≥ 2 cm (sensibilidad 96,8 vs. 94,7% y especificidad 93,3 vs. 100% respectivamente), ni al comparar por el grosor de la pared de la cavitación en < 5 mm o a ≥ 5 mm (sensibilidad 92,9 vs. 97,1% y especificidad 100 vs. 93,8% respectivamente), sin embargo se encontró mayor proporción de muestras no diagnosticadas cuando las lesiones cavitadas tenían un grosor de la pared < 5 mm (23). El estudio tiene riesgo de sesgo y bajas dudas acerca de la aplicabilidad.


RECOMENDACIONES

Obtención de tejido para diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón

RECOMENDACIÓN 2.2	No se sugiere el uso de la citología de esputo en la obtención de muestra para el diagnóstico de cáncer de pulmón con lesión periférica o central.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○


Lesiones periféricas

RECOMENDACIÓN 2.3	Se recomienda el uso de biopsia transtorácica con aguja fina en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión periférica sugestiva de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

 RECOMENDACIÓN 2.4	Se sugiere el uso de toracoscopia (incluye toracoscopia con resección en cuña) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión periférica sugestiva de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 2.5	Se sugiere el uso de toracotomía diagnóstica en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión periférica sugestiva de malignidad, si no hay disponibilidad de tecnologías menos invasivas o si el diagnóstico no ha podido hacerse con las mismas.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Lesiones centrales

 RECOMENDACIÓN 2.6	Se recomienda el uso de broncofibroscopia con lavado bronquial y broncoalveolar, cepillado bronquial y biopsias bronquiales y transbronquiales en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión central sugestivas de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 2.7	Se sugiere el uso de ultrasonido endobronquial o esofágico con biopsia aspirativa con aguja fina (EBUS, EUS + BAAF) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión central sugestivas de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Detalle de la recomendación

Los procedimientos endoscópicos (fibrobroncoscopia, ultrasonido endobronquial o esofágico) deben ser realizados en condiciones adecuadas de sedación y anestesia de acuerdo a la valoración clínica para reducir las molestias en los pacientes asociadas a estos procedimientos y facilitar la toma de una muestra adecuada.

RECOMENDACIÓN 2.8	Se sugiere el uso de procedimientos quirúrgicos diagnósticos invasivos (mediastinotomía, mediastinoscopia, toracoscopia y toracotomía diagnóstica) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión central sugestiva de malignidad en caso de no disponibilidad de la tecnología de EBUS, EUS+BAAF o en caso de un resultado dudoso de estos.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 2.9	Se sugiere el uso de mediastinoscopia en pacientes con ganglios sugestivos de malignidad en estaciones 2, 3, 4, 7 y 10 para el diagnóstico de cáncer de pulmón.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 2.10	Se sugiere el uso de mediastinotomía anterior en pacientes con ganglios sugestivos de malignidad en estaciones 5 y 6 para el diagnóstico de cáncer de pulmón.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Detalles de la recomendación

El uso de cualquier procedimiento debe tener en cuenta la ubicación de la lesión y el acceso para la obtención de las muestras que serán enviadas al laboratorio de patología para el diagnóstico histopatológico. El material de biopsias, lavados y cepillados bronquiales y transbronquiales debe enviarse adecuadamente para las coloraciones básicas, inmunohistoquímica, coloraciones para gérmenes comunes, baciloscopia y hongos.

Durante la obtención de muestra, por opinión del experto clínico en patologías, se consideró tener en cuenta las siguientes condiciones para garantizar una adecuada conservación de las muestras obtenidas:

- Para la realización de pruebas moleculares (ejemplo: EGFR – ALK) basadas en PCR se requiere tejido o, puede ser utilizado, muestras citológicas, que hayan sido fijadas con formalina, muestras incluidas en parafinas, frescas o congeladas, o especímenes fijados con alcohol. No debe usarse fijadores ácidos, de metales pesados o soluciones descalcificantes en muestras que serán usadas para pruebas moleculares basadas en PCR.
- El laboratorio de patología debe considerar las características de idoneidad de las muestras para las pruebas moleculares teniendo en cuenta el número de células tumorales, cantidad y calidad de ADN para las pruebas moleculares basada en PCR. Esto deberá establecerlo durante el proceso de validación de la prueba molecular basada en PCR.
- Un patólogo debe evaluar las características del tumor de cada espécimen para realizar la microdissección durante el enriquecimiento de la muestra.

En relación con las pruebas para la detección de mutaciones se debe considerar:

- Los laboratorios de patología deben validar las pruebas moleculares basadas en PCR (ejemplo: EGFR) para garantizar las características de rendimiento suficiente de la misma. Igualmente, deben optimizar el uso de tejido o células para las pruebas moleculares en la detección de mutaciones, minimizando la cantidad de muestra utilizada para esto.
- Las pruebas de inmunohistoquímica o el análisis del número de copias del EGFR no deben ser tomadas como pruebas de elección para la selección de terapia de inhibidores de tirosin quinasa.
- En caso de la mutación de KRAS, no debe ser considerada como único factor para determinar la selección de terapia de inhibidores de tirosin quinasa.

En el algoritmo 1 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones a seguir para el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes con imágenes previas con lesiones sugestivas de malignidad.

REFERENCIAS

1. Fraser R PP. The Pulmonary Nodule, *Diagnosis of Diseases of the Chest*. 1978. p. 1049-55.
2. NICE NifHaCE. The diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Cancer. 2011.
3. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL):e211S-e50S.
4. Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):41S-50S.
5. Forster BB, Müller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic, and pathologic correlation. *Radiology*. 1989;170(2):441-5.
6. Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW, Beute GH, Alpern MB. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(2):265-8.
7. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(3):278-87.
8. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL):e142S-e65S.
9. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Bernstein SJ, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. *European Radiology*. 2008;18(9):1840-56.
10. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246(3):772-82.

11. Ye XD, Ye JD, Yuan Z, Dong S, Xiao XS. Characterization of solitary pulmonary nodules: Use of washout characteristics at contrast-enhanced computed tomography. *Oncol Lett.* 2012;3(3):672-6.
12. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Yu JQ, Sun JY, Chen HJ. First-pass perfusion imaging of solitary pulmonary nodules with 64-detector row CT: comparison of perfusion parameters of malignant and benign lesions. *Br J Radiol.* 2010;83(993):785-90.
13. Lin YY, Chen JH, Ding HJ, Liang JA, Yeh JJ, Kao CH. Potential value of dual-time-point 18F-FDG PET compared with initial single-time-point imaging in differentiating malignant from benign pulmonary nodules: A systematic review and meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications.* 2012;33(10):1011-8.
14. Barnett PG, Ananth L, Gould MK, Group VAPETlitMoPwSPNVSCS. Cost and outcomes of patients with solitary pulmonary nodules managed with PET scans. *Chest.* 2010;137(1):53-9.
15. Li Y, Su M, Li F, Kuang A, Tian R. The value of ¹⁸F-FDG-PET/CT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis. *Ann Nucl Med.* 2011;25(10):804-11.
16. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: Summary of published evidence. *Chest.* 2003;123(1 SUPPL.):115S-28S.
17. Agustí C, Xaubet A, Montón C, Solé M, Soler N, Carrión M, et al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med.* 2001;95(10):822-8.
18. Ost D, Shah R, Anasco E, Lusardi L, Doyle J, Austin C, et al. A randomized trial of CT fluoroscopic-guided bronchoscopy vs conventional bronchoscopy in patients with suspected lung cancer. *Chest* 2008 Sep;134(3):507-513.
19. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest P. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):131S-48S.
20. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012 Aug;142(2):385-393.
21. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 Apr;37(4):902-910.
22. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax* 1999 Oct;54(10):884-893.
23. Zhuang YP, Wang HY, Zhang J, Feng Y, Zhang L. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided fine needle aspiration biopsy in cavitory pulmonary lesions. *Eur J Radiol* 2013 Jan;82(1):182-186.

6. RECOMENDACIONES PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

3. ¿Cuál es la utilidad de las pruebas en la estadificación (TNM) para cáncer de pulmón de célula no pequeña y célula pequeña?

La estadificación del cáncer de pulmón de célula no pequeña y pequeñas es un proceso fundamental, ya que establece el manejo y pronóstico que va a recibir el paciente. Debe ser un ejercicio cuidadoso para poder brindarle al paciente la opción de una cirugía potencialmente curativa.


En 2009 la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC]) desarrolló la séptima edición de la clasificación según el grado de extensión anatómica (clasificación TNM), basada en el análisis detallado de datos de miles de pacientes con cáncer pulmonar de diversas regiones del mundo, clasificación adoptada por la GPC (1) (Anexo 1). Los principales cambios de esta nueva estadificación incluyen una caracterización más precisa del tamaño del tumor en estadio T, la diferenciación de la estadificación de los nódulos pulmonares satélite de acuerdo a su ubicación y la diferenciación entre enfermedad metastásica pulmonar y extrapulmonar. Determina también que la presencia de derrame pleural y pericárdico resultan en un peor pronóstico.

Imágenes diagnósticas para estadificación


Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
PET vs. TAC	
<p>En los estudios incluidos, la sensibilidad para el PET-FDG fue 0,83 (IC95% 0,77 - 0,87), especificidad de 0,92 (IC95% 0,89 - 0,95); la sensibilidad para la TAC fue 0,59 (IC95% 0,50 - 0,67), y su especificidad de 0,78 (IC95% 0,70 - 0,84) (calidad GRADE muy baja). Estos resultado fueron similares en otra revisión sistemática en donde se reporta el promedio de la sensibilidad para el PET-FDG de 0,79 (Rango: 0,62 – 0,97) y la especificidad de 0,91 (Rango: 0,79 – 0,99). Para la TAC los resultados de sensibilidad y especificidad fueron 0,60 (Rango: 0,25 - 0,89) y 0,77 (Rango: 0,44 – 0,95), respectivamente. La calidad según SIGN fue aceptable (Tabla 7.3) y según GRADE fue muy baja para todos los resultados (2). La PET-FDG presenta mayor exactitud que la TAC para la estadificación mediastinal en pacientes con cáncer de pulmón potencialmente resecable. La sensibilidad y la especificidad del PET-FDG incrementan con el tamaño de los ganglios linfáticos mediastinales (calidad GRADE muy baja) (3).</p>	+ ○ ○ ○ ○
PET y TAC	
<p>En pacientes con cáncer de pulmón T1, la sensibilidad, especificidad, LR positivo y LR negativo fueron 51% (IC95% 40-61%), 98% (IC95% 96-99%), 41,4 (IC95% 2,9-595,1) y 0,51 (IC95% 0,41-0,62) con el uso de las dos técnicas. El valor predictivo negativo para PET-FDG y TAC con contraste, ya sea integrado o visualmente correlacionado, para la estadificación ganglionar en estadio T1 para el VPN es de 94% (IC95% 92-95%) y para estadio T2 el VPN es de 89% (IC95% 84-94%) (calidad GRADE muy baja) (4).</p> <p>En pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, con alta prevalencia de tuberculosis la sensibilidad es de 64% (IC95% 57-70%) y especificidad de 89% (IC95% 87-91%). El LR+ es de 4,7 (IC95% 1,4-15,9) y LR- 0,43 (IC95% 0,27-0,68) (calidad GRADE muy baja) (5).</p> <p>La sensibilidad y especificidad de estas pruebas utilizadas en conjunto para la estadificación de ganglios mediastinales es de 72% (IC95% 65-78%) y de especificidad 91% (IC95% 86-94%). En la estadificación de pacientes con compromiso N1, N2 o N3. La sensibilidad combinada fue de 71% (IC95% 60-80%), especificidad combinada de 83% (IC95% 77-88%), LR+ de 4,2 (IC95% 3,1-5,8) y LR- de 0,35 (IC95% 0,25-0,49) (calidad GRADE muy baja) (6).</p>	+ ○ ○ ○ ○
RMN	
<p>La sensibilidad del uso de RMN con gadolinium es del 100% y la especificidad fue de 91% y sin gadolinium, la sensibilidad es de 63% y la especificidad de 100% (calidad GRADE muy baja) (7).</p>	<p>Evaluación SIGN: Inaceptable - rechazada</p>

RECOMENDACIONES

Estadificación de T y N clínico

 <p>RECOMENDACIÓN 3.1</p>	<p>Se recomienda el uso de TC de tórax extendido a abdomen superior en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas para la estadificación clínica del T y el N.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>

<p>RECOMENDACIÓN 3.2</p>	<p>Se sugiere el uso del PET-CT para la estadificación clínica de N previo a la realización de la mediatinoscopia según requerimiento clínico del paciente y disponibilidad de la tecnología.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>


 <p>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</p>	<p>En caso que el paciente tenga hipersensibilidad al medio de contraste para la TC puede usarse la IRM en la estadificación clínica de T y N.</p>
---	--

Procedimientos invasivos para estadificación de N

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
EBUS más TBNA	
<p>Los estudios incluidos reportan que en el uso de biopsia transbronquial con EBUS para la estadificación de ganglios mediastinales, en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña y no pequeña, la sensibilidad es de 88% a 93%, la especificidad del 100% (IC95% 92-100%), el LR+ del 680,86 (IC95% 9,66 a 48.000) y el LR- de 0,12 (IC95% 0,06-0,21) (calidad GRADE muy baja). La sensibilidad de la prueba aumenta cuando previamente se tiene resultados de PET o TAC (sin examen previo 93% (IC95% 91-94%) vs. con examen previo sensibilidad 94% IC95% 93-94%) (calidad GRADE muy baja). Las complicaciones reportadas fueron neumotórax que requirió toracotomía e hipoxemia (8-10).</p>	+ ○ ○ ○ ○
Aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica	
<p>La revisión encontrada incluyó cinco estudios, que evaluaron 163 pacientes. Se tuvieron en cuenta, como criterios para determinar la presencia de metástasis, el tamaño de los ganglios linfáticos y evidencia de necrosis o disrupción capsular. La sensibilidad combinada fue de 78% (IC95% 61-89%) y especificidad de 71% (IC95% 56-82%). La prevalencia de compromiso mediastinal fue del 50% (calidad GRADE muy baja) (11).</p>	+ ○ ○ ○ ○
Combinación de EBUS y EUS para estadificación mediastinal	
<p>La combinación de estas dos tecnologías incrementa la sensibilidad (86%; IC95% 82-90%), especificidad 100% (IC95% 99-100%), LR+ 51,77 (IC95% 22,53-118,94) y LR-0,15 (IC95% 0,09-0,25) para la detección de ganglios mediastinales (calidad GRADE muy baja) (13).</p>	+ ○ ○ ○ ○
Biopsia transtorácica	
<p>El uso de biopsia transtorácica para la estadificación mediastinal mostró una sensibilidad de 91% (IC95% 74-97%; 5 estudios, 215 pacientes) y especificidad del 100%. Evaluación SIGN: Inaceptable-rechazada (11).</p>	Evaluación SIGN: Inaceptable - rechazada
Biopsia por Mediastinoscopia	
<p>En los estudios incluidos, la mediana de la sensibilidad de la mediastinoscopia tradicional fue del 78% y para la mediastinoscopia video asistida (VAM) fue del 89%. Para evaluar la mediana de la sensibilidad para la linfadenectomía mediastinal por aproximación por mediastinoscopia vía cervical, la sensibilidad para ambas fue del 94%. Para evaluar la ventana aortopulmonar y paraórtica (estaciones 5 y 6), se evalúa la sensibilidad de la mediastinotomía anterior. La mediana de sensibilidad fue de 71% y para mediastinotomía cervical extendida fue de 71% (14).</p> <p>Una mayor proporción de tumores primarios del lóbulo superior izquierdo está relacionada con un aumento en la sensibilidad de la mediastinoscopia cervical extendida al compararla con la mediastinoscopia estándar. Por otra parte, la sensibilidad y la especificidad para detectar ganglios linfáticos mediastinales con la mediastinotomía anterior fue de 63 y 86% y de la mediastinotomía cervical estándar fue de 68 y 73% y al combinar los dos procedimientos, la sensibilidad fue del 87% (11).</p>	Evaluación SIGN: Inaceptable - rechazada

RECOMENDACIONES

Estadificación de N patológico

 <p>RECOMENDACIÓN 3.3</p>	<p>Se recomienda el uso de mediastinoscopia o toracoscopia en pacientes con cáncer de pulmón para la estadificación de las estaciones mediastinales altas e hiliares (estaciones 2, 3, 4, 7 y 10).</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>
<p>RECOMENDACIÓN 3.4</p>	<p>Se sugiere el uso de EBUS + aspiración con aguja fina en pacientes con cáncer de pulmón para la estadificación de N en las estaciones mediastinales altas e hiliares (estaciones 2, 3, 4, 7 y 10) con previa estadificación de T, según requerimiento clínicos del paciente y disponibilidad de la tecnología.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>
<p>RECOMENDACIÓN 3.5</p>	<p>Se sugiere el uso de toracoscopia o EBUS + aspiración con aguja fina para la estadificación N de las estaciones intraparenquimatosas (11, 12, 13 y 14) con previa estadificación de T según requerimiento clínico del paciente y a la disponibilidad de la tecnología</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>
<p>RECOMENDACIÓN 3.6</p>	<p>Se sugiere el uso de toracoscopia o EUS + aspiración con aguja fina para la estadificación N de las estaciones 8 y 9 de acuerdo a requerimiento clínico del paciente y a la disponibilidad de la tecnología con previa estadificación de T.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>

RECOMENDACIÓN 3.7	Se recomienda el uso de toracoscopia o medianotomía para la estadificación N de las estaciones 5 y 6 con previa estadificación de T.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○


RECOMENDACIÓN 3.8	Se sugiere el uso de EUS + aspiración con aguja fina para la estadificación N de la estación ganglionar 5 de acuerdo a requerimiento clínico del paciente y a la disponibilidad de la tecnología.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Procedimientos para estadificación de M

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
PET-FDG/TAC	
Para el estudio de metástasis ósea en la estadificación de M, los resultados fueron para sensibilidad de 91% (IC95% 80-97%) y para especificidad de 98% (IC95% 94-99%) (Calidad GRADE muy baja). El LR+ fue 49,8 (IC95% 15,7-158,1) (calidad GRADE moderada) y LR- de 0,09 (IC95% 0,04-0,21) (Calidad GRADE baja) (5).	⊕○○○
Gammagrafía ósea	
Los resultados del estudio incluido para la evaluación de metástasis ósea para la sensibilidad y especificidad combinadas fueron de 87% (IC95% 79 - 93%) y 67% (IC95% 40-88%), respectivamente. La prevalencia de metástasis óseas se encontraba entre 8 - 27% (11).	Evaluación SIGN: Inaceptable-rechazada
Evaluación clínica para determinar metástasis cerebral	
La sensibilidad para evaluación clínica en la determinación de metástasis cerebral tuvo una sensibilidad del 76% (IC95% 64-84%) y una del 87% (IC95% 74-97%) (11, 14).	Evaluación SIGN: Inaceptable-rechazada
TAC para metástasis abdominal	
La sensibilidad de la TAC extendida a abdomen para detectar metástasis abdominales fue de 92% (IC95% 82-97%) y especificidad de 49% (IC95% 25-74%). La prevalencia de metástasis abdominales fue de 10% (rango 0 a 40%) (11, 14).	⊕○○○

RECOMENDACIONES

Estadificación de M

RECOMENDACIÓN 3.9	Se sugiere el uso de RMN cerebral en pacientes con cáncer de pulmón con sospecha de metástasis para la estadificación de M. Se sugiere el uso de TAC de cerebro en caso de no estar disponible la RMN.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 3.10	Se recomienda el uso de TAC de tórax extendido a abdomen y gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de pulmón para la estadificación de M.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
RECOMENDACIÓN 3.11	<p>Se sugiere realizar biopsias de lesión o lesiones en pacientes con cáncer de pulmón que se sospeche de diseminación metastásica mediante imágenes diagnósticas, cuando:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Haya una lesión primaria sin biopsia previa. 2. Exista una lesión contralateral. 3. Se detecte una lesión o masa unilateral o bilateral en las glándulas suprarrenales. 4. Se detecta una lesión única extratorácica. 5. En caso de lesiones en progresión. <p>El procedimiento debe realizarse según localización de la lesión, morbilidad del paciente, indicación general del médico y preferencia del paciente.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	Pueden ser utilizadas las mismas pruebas diagnósticas usadas en cáncer de pulmón de célula no pequeña para la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, con excepción de la recomendación de biopsia de médula ósea.

Estadificación de M en cáncer de pulmón de células pequeñas

RECOMENDACIÓN 3.12	No se recomienda realizar biopsia de médula ósea en cáncer de pulmón de células pequeñas para la estadificación del M.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Detalles de las recomendaciones

Con la finalidad de evitar que el paciente sea sometido a múltiples procedimientos para la estadificación de la enfermedad, la utilización de las tecnologías debe procurar iniciar con la estadificación de M cuando exista sospecha clínica de metástasis extratorácica. Si el paciente no requiere de estadificación de M, puede continuar con la estadificación de los ganglios mediastinales.

Los procedimientos para la estadificación de pacientes con tumores en ganglios linfáticos mediastinales deben iniciar con las estaciones más altas, que permitan clasificar a los pacientes en N3, N2 o N1. Esto permitirá evitar someter a los pacientes a procedimientos innecesarios y disminuir los sobrecostos no requeridos para la estadificación.

Durante el proceso de estadificación, el tejido obtenido deberá ser preparado como se indica en las recomendaciones de diagnóstico, en caso que se requiera el uso de la muestra para pruebas moleculares basadas en PCR.

En el algoritmo 2 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para la estadificación TNM en pacientes con cáncer de pulmón.

REFERENCIAS

1. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003 Jan;123(1 Suppl):157S-166S.
2. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999 Nov;213(2):530-536.
3. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 Dec 2;139(11):879-892.
4. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011 Aug;6(8):1350-1358.
5. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013 Jan 15;132(2):E37-47
6. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012 Mar;13(2):81-89.
7. National Collaborating Centre for Cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer (uptodate). UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011
8. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009 Sep;64(9):757-762.
9. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009 May;45(8):1389-1396.
10. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Efectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J* 2009 May;33(5):1156-1164.
11. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003 Jan;123(1 Suppl):137S-146S.
12. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007 Feb;131(2):539-548.
13. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013 May;49(8):1860-1867.
14. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May;143(5 Suppl):e211S-50S.

7. RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN PREOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

4. ¿Cuáles son las estrategias de evaluación prequirúrgica del paciente con cáncer pulmonar?

La mejor elección de tratamiento para cáncer de pulmón es la cirugía, sin embargo, se deben considerar las implicaciones clínicas debido a que se considera una cirugía mayor. Adicionalmente, la mayoría de pacientes con cáncer de pulmón tienen enfermedades concomitantes como cardiovasculares o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se asocian al consumo de tabaco.

Ninguna cirugía de resección de cáncer pulmonar debe ser realizada en centros que no cuenten con experiencia y un departamento cardiopulmonar que incluya valoraciones y procedimientos específicos. La valoración prequirúrgica debe ser analizada desde el punto de vista quirúrgico en relación con la resecabilidad o a la operabilidad funcional (1), siendo capacidades funcionales de tolerabilidad quirúrgica sin riesgo de muerte, asimismo la resecabilidad oncológica que es la capacidad de reseca todo el tejido tumoral con beneficio esperado (2-5).

No se logró encontrar estudios con adecuada metodología, por lo que se incluyeron datos de dos estudios retrospectivos. Los resultados sugieren que los valores prequirúrgicos de DLCO < 40% presentan tasas de morbilidad y mortalidad más altas que en los pacientes con valores $\geq 40\%$ (37% comparado con 17,5%, $p = 0,004$; 8,6% comparado con 3%, $p = 0,10$). En relación con los pacientes que no pudieron realizar la prueba de subir escalera tenían una mayor tasa de mortalidad ($p < 0,0001$) y una alta proporción de complicaciones cardiovasculares ($p = 0,003$) comparados con aquellos pacientes que pudieron realizar la prueba y aumento en la incidencia de muerte entre pacientes complicados (50% comparado con 12,5%, $p = 0,025$) (6). En cuanto a los pacientes que no podían realizar la prueba preoperatoria de subir escaleras tenían una mayor estancia hospitalaria en comparación con los pacientes que podían realizarla ($P = 0,002$) (7).

Los pacientes con VEF1 mayor a 80% experimentaron complicaciones cardiopulmonares, 17 de los cuales murieron (tasa de mortalidad 3,3%) (estudio retrospectivo, 97 casos en población con patología maligna y benigna). Este mismo estudio mostró como predictores de morbilidad cardiopulmonar pacientes con edad mayor de 70 años (OR 1,03, IC95% 1,01 - 1,05; $p = 0,007$) y un valor predicho posquirúrgico de DLCO menor de 40% (OR 3, IC95% 1,4 - 6,3; $p = 0,004$) (6).

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIÓN 4.1	Se recomienda el uso de espirometría curva flujo/volumen, difusión pulmonar de CO (DLCO), gases arteriales y electrocardiograma para la valoración preoperatoria en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas susceptibles de cirugía.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 4.2	Se sugiere el uso de las pruebas de perfusión miocárdica, ecocardiograma y prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que previamente hayan tenido resultados de las pruebas de espirometría curva flujo/volumen, difusión pulmonar de CO (DLCO), gases arteriales y electrocardiograma que no permiten definir la conducta médico-quirúrgica, supeditado a la disponibilidad de la tecnología.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Detalle de la recomendación

A todos los pacientes con cáncer de pulmón elegibles o no para cirugía que presenten resultados anormales en las pruebas de evaluación cardiológica, el médico tratante debe realizar optimización cardiovascular.

Por opinión de experto, en pacientes elegibles para cirugía, los valores >60% de DLCO y VEF1 y PaO₂ entre 35 a 45 mmHg sugieren bajo riesgo de complicaciones posquirúrgica. Por el contrario, los pacientes limítrofes con valores ≤60% de DLCO y VEF1, de acuerdo con su condición clínica y prescripción médica, requerirán de una prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada y evaluación de comorbilidades para establecer la conducta clínica. Una junta multidisciplinaria evaluará la condición fisiológica del paciente y establecerá el tratamiento a seguir.

En pacientes limítrofes, la prueba de caminata de 6 minutos, permite descartar isquemia miocárdica y la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada puede evaluar lesiones cardíacas cuando existe sospecha. El ecocardiograma se puede utilizar para descartar valvulopatías o evaluar defectos de la contractilidad. La perfusión miocárdica se utiliza para descartar enfermedad coronaria en pacientes con auscultación cardíaca normal.

En el algoritmo 3 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para la evaluación prequirúrgica en pacientes con cáncer de pulmón.

REFERENCIAS


1. Varela GB, J.A. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico Arch Bronconeumol; 2005. p. 686-97.
2. Broncogénico GCM-QdC. Carcinoma broncogénico: algoritmo diagnóstico-terapéutico. Hospital Universitario 12 de Octubre 2001.
3. López Encuentra A. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Lung Cancer. 1998;20(3):161-8.
4. Harpole DH, DeCamp MM, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(5):969-79.
5. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, Physicians ACoC. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):161S-77S.
6. Brunelli A, Refai MA, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2006;29(4):567-70.
7. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, Borri A, Salati M, Marasco RD, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2005;27(3):367-72.

8. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS



5. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña elegibles para cirugía?



8.1. Lobectomía

A pesar de los mejores tratamientos desarrollados con quimioterapia y radioterapia, la resección quirúrgica sigue siendo la terapia más importante en el tratamiento potencialmente curativo para el cáncer pulmonar de célula no pequeña. La extensión de la resección quirúrgica pulmonar a realizar en un paciente con carcinoma pulmonar se determina de acuerdo con la estadificación clínica del tumor, el tipo histológico y la evaluación funcional cardíaca y pulmonar, y esta puede consistir en una neumonectomía, una lobectomía, o una segmentectomía con resección ganglionar pulmonar y mediastinal. De las anteriores, la lobectomía pulmonar con resección ganglionar sigue siendo el tratamiento más frecuentemente realizado en estos pacientes.

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
Lobectomía vs. resección en cuña	
<p>El uso de lobectomía incrementa la supervivencia global (supervivencia a los 5 años) en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña T1N0 comparado con el grupo intervenido con resección limitada (escisión en cuña o segmentectomía) (1 ECA- HR 0,67 IC95% 0,44 – 1,02 p=0,062) (calidad GRADE baja) (1). Al evaluar en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña estadio I y estadio IA con tumores ≤ 2cm intervenidos con lobectomía, sublobectomía (segmentectomía y resección en cuña) o segmentectomía, el grupo intervenido con lobectomía presentó una mayor supervivencia global (22 estudios, 5.465 pacientes, HR 1,26 (IC95% 1,07 a 1,47), supervivencia específica por cáncer (6 estudios, 2.410 pacientes, HR 2,07- IC95% 1,14 a 3,77) en comparación con aquellos pacientes intervenidos con sublobectomía (segmentectomía y resección en cuña) (calificación GRADE moderada) y supervivencia específica por cáncer en los pacientes intervenidos con lobectomía (7.875 pacientes; HR 1,40, IC95% 1,15 a 1,69) (calificación GRADE baja) (2).</p> <p>Con relación a la tasa de recurrencia locorregional, fue mayor en resección en cuña (1 ECA, RR 2,84- IC95% 1,32 a 6,10) en comparación a la lobectomía. No se encontró diferencia entre las dos intervenciones en la tasa de recurrencia no locorregional (1 ECA, RR 1,07- IC95% 0,56 a 2,06, p=0,83). Respecto a la tasa de muertes, la resección en cuña muestra un aumento de esta en comparación con la lobectomía pero no fue significativo (1 ECA, RR 1,46, IC95% 0,87 a 2,45, p=0,15) (calidad GRADE baja) (1).</p>	
Lobectomía vs. neumonectomía	
<p>En pacientes intervenidos con lobectomía con resección en manguito con reconstrucción o sin esta de la arteria pulmonar presentan una mayor supervivencia global (10 estudios, 2.708 pacientes, HR 0,70, IC95% 0,62 a 0,79, (calidad GRADE muy baja); 13 estudios, 2.014 pacientes, HR 0,63, IC95% 0,56 a 0,71, (calidad GRADE baja) en comparación con neumonectomía (3-4). Respecto a la recurrencia locorregional, los estudios incluidos no son concluyentes en demostrar si estas intervenciones aumenta o no la aparición de nuevo tumor local (3). Se ha encontrado que la lobectomía con resección en manguito presenta menor mortalidad posoperatoria que la neumonectomía (19 estudios, 3.878 pacientes, OR 0,50, IC95% 0,34 a 0,72) y no se encontraron diferencias significativas en las complicaciones posquirúrgicas (calificación GRADE baja) (4).</p>	

RECOMENDACIONES

 <p>RECOMENDACIÓN 5.1</p>	<p>Se recomienda el uso de lobectomía con vaciamiento mediastinal o sin este en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio clínico I elegibles para cirugía.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>
 <p>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</p>	<p>Un paciente es elegible de cirugía cuando cumple con los criterios de reseccabilidad y operabilidad, los cuales son evaluados por una junta multidisciplinaria, definidos por los resultados de los exámenes de diagnóstico, estadificación y evaluación funcional pre-operatoria.</p>

 <p>RECOMENDACIÓN 5.2</p>	<p>Se sugiere la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, en estadio clínico II, en estadio IIIA (T3 N1 M0) con ECOG <2 o en estadio IIIA (N2) que responden a quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>
 <p>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</p>	<p>La elección de la intervención (lobectomía o neumonectomía) debe ser realizada mediante una junta multidisciplinaria donde se evalúe las condiciones clínicas y preferencia del paciente, idealmente dentro del contexto de un protocolo institucional.</p>

Detalle de la recomendación

La junta multidisciplinaria deberá estar conformada por especialista en neumología, cirugía de tórax, oncología clínica y/o oncología radioterápica, radiología y patología.

En el algoritmo 3 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de pulmón.

8.2. Cirugía toracoscópica asistida por video (VATS)

La lobectomía pulmonar por cirugía torácica videoasistida está bien establecida, con los trabajos clínicos se ha llegado a aceptar que el desenlace de los procedimientos toracoscópicos es al menos igual a la resección por toracotomía convencional, incluso podría ser mejor la supervivencia por esta vía.

Anteriormente hubo mucho debate acerca de la factibilidad de la técnica en la cirugía de cáncer y de poder hacer un tratamiento adecuado de la diseminación linfática mediastinal. Actualmente existe aceptación del hecho que el desenlace del procedimiento por toracoscopia es al menos igual al obtenido por una toracotomía tradicional. La lobectomía por toracoscopia y aún más una segmentectomía anatómica son difíciles y exigentes técnicamente y aún no hay consenso sobre los principios básicos de la ejecución de este procedimiento.

Se han descrito diferentes técnicas que van desde el grapado simultáneo de las estructuras hiliares del lóbulo, una operación toracoscópica con algo de separación costal y la verdadera lobectomía toracoscópica sin separación costal y con disección hilar y visión del campo operatorio exclusivamente en el monitor. El procedimiento se hace hasta con 5 incisiones y también con un solo puerto pero además con una amplia variedad de la posición del sistema óptico y de los instrumentos hasta el uso de instrumentos robóticos con su óptica tridimensional (5-12).

Resumen de evidencia

Calidad global de la evidencia GRADE

VATS vs. cirugía abierta


En pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña intervenidos con cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) tienen una mayor tasa de supervivencia, en comparación los intervenidos con lobectomía abierta (8 estudios, OR 1,82, IC95% 1,43 a 2,31; 13 estudios, 3.304 pacientes, RR 1,09, IC95% 1,03 a 1,15) (calidad GRADE baja) (13-14). La recurrencia sistémica y locorregional es menor en pacientes intervenidos con VATS (10 estudios, 2.411 pacientes, RR 0,61, IC95% 0,48 a 0,78 y 10 estudios, 2.801 pacientes, RR 0,66, IC95% 0,46 a 0,95, respectivamente) (calidad GRADE muy baja) (14). Aunque no hubo diferencia en términos de mortalidad perioperatoria entre ambas intervenciones, la VATS presentó una menor morbilidad perioperatoria (4 estudios, 3.634 pacientes, RR 0,67, IC95% 0,56 a 0,82) en comparación a la lobectomía abierta (calidad GRADE baja) (15). De igual manera, los pacientes intervenidos con la VATS presentaron menor pérdida de sangre perioperatoria (calidad GRADE muy baja) (13). La estancia hospitalaria y la tasa de complicaciones posoperatoria fue menor en los pacientes intervenidos con VATS en comparación a lobectomía abierta (calidad GRADE muy baja) (13,15).

⊕○○○

Los pacientes intervenidos con VATS presentaron menor incidencia de fuga de aire prolongada (4 estudios, 3.634 pacientes, RR 0,78, IC95% 0,63 a 0,96), neumonía (4 estudios, 3.634 pacientes, RR 0,65, IC95% 0,47 a 0,89), arritmia atrial (4 estudios, 3.634 pacientes, RR 0,62, IC95% 0,51 a 0,77) y falla renal (3 estudios, 1.072 pacientes, RR 0,32, IC95% 0,12 a 0,88) en comparación con la lobectomía abierta (calidad GRADE muy baja) (13). No se encontró diferencia en la incidencia de embolismo pulmonar (RR 0,85, IC95% 0,26 a 2,86), infarto agudo de miocardio (RR 1,35, IC95% 0,25 a 7,15), sangrado significativo (RR 1,08, IC95% 0,36 a 3,21), empiema (RR 0,70, IC95% 0,10 a 5,01) y sepsis (RR 0,55, IC95% 0,23 a 1,32) entre los grupos de pacientes intervenidos con VATS comparados con aquellos intervenidos con lobectomía abierta.

RECOMENDACIONES

<p>RECOMENDACIÓN 5.3</p>	<p>Se sugiere el uso de cirugía toracoscópica asistida por video (VATS) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, sujeto a la disponibilidad de la tecnología y experiencia del cirujano.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>⊕○○○</p>

 RECOMENDACIÓN 5.4	Se sugiere el uso de cirugía abierta en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

REFERENCIAS

1. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, et al. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005(1)
2. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. Ann Surg Oncol. 2012;19(2):661-8.
3. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2007;32(1):20-8.
4. Shi W, Zhang W, Sun H, Shao Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World journal of surgical oncology. 2012;10:265.
5. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Approaches to Lobectomy. Annals of Thoracic Surgery. 2008;86(6):2008-18.
6. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, Ayarra FJ, Gallardo G, Triviño A. Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2009;17(3):313-26.
7. Endoh H, Tanaka S, Yajima T, Ito T, Tajima K, Mogi A, et al. Pulmonary function after pulmonary resection by posterior thoracotomy, anterior thoracotomy or video-assisted surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(5):1209-14.
8. Ng CS, Wan S, Hui CW, Wan IY, Lee TW, Underwood MJ, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer is associated with less immunochemokine disturbances than thoracotomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31(1):83-7.
9. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(2):366-78.
10. Scott WJ, Matteotti RS, Egleston BL, Oseni S, Flaherty JF. A comparison of perioperative outcomes of video-assisted thoracic surgical (VATS) lobectomy with open thoracotomy and lobectomy: results of an analysis using propensity score based weighting. Ann Surg Innov Res. 2010;4(1):1.
11. Walker WS, Casali G. The VATS lobectomist: analysis of costs and alterations in the traditional surgical working pattern in the modern surgical unit. Thorac Surg Clin. 2008;18(3):281-7.
12. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Little VR, Yun J, Chin C, Dembitzer FR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(3):642-7.

13. Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(9):957-63.
14. Zhang Z, Zhang Y, Feng H, Yao Z, Teng J, Wei D, et al. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better than thoracotomy for early-stage non-small-cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):407-14.
15. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2013;16(3):244-9

9. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

6. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento adyuvante en pacientes con estadios patológicos IA a IIIB de cáncer de pulmón de célula no pequeña con intención curativa?


La cirugía es el tratamiento de elección con intención curativa en estadios tempranos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas; sin embargo, a pesar que el procedimiento quirúrgico busca la recesión completa del tumor, los pacientes tienen riesgo de recaídas tumorales. En la última década ha cambiado sustancialmente el tratamiento de cáncer de pulmón debido al uso de nuevos fármacos y esquemas. Las opciones de tratamiento en el ámbito posoperatorio incluyen: la observación, la quimioterapia adyuvante, la radioterapia adyuvante o Postoperative radiotherapy (PORT, por sus siglas en inglés), y la combinación de estos tratamientos (quimiorradioterapia adyuvante).

Recientemente se ha empezado a explorar la efectividad de las terapias biológicas en este campo (inhibidores de tirosin quinasa adyuvante). El tratamiento adyuvante se define como el tratamiento administrado en forma complementaria a la resección quirúrgica de la neoplasia primaria. El objetivo de este tratamiento es erradicar la enfermedad micrometastásica para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar la supervivencia. Se administra según los factores de riesgo de cada paciente y las características de su enfermedad. La elección del tipo de tratamiento para el cáncer de pulmón depende del tipo de células que se determinen en los estudios histológicos (célula no pequeña), de la extensión de la neoplasia y de los factores de riesgo específicos de cada paciente como la edad, función pulmonar y comorbilidades. La mayoría de subtipos incluidos en el tipo histológico de células no pequeñas incluyen en orden decreciente de frecuencia: adenocarcinoma, carcinoma escamocelular y carcinoma de célula grande (1).

Quimioterapia adyuvante

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>La respuesta a la quimioterapia adyuvante está supeditada al estado funcional del paciente y el estadio de la enfermedad (2). La supervivencia global muestra un beneficio del uso de la quimioterapia adyuvante (HR 0,86, IC 95% 0,81–0,92, $p < 0,0001$ (calidad GRADE moderada) (3) seguimiento a 6,5 años y RR 0,91, IC 95% 0,85-0,97; $p = 0,011$, 7.334 pacientes (calidad GRADE baja) (4) en comparación con solo cirugía. (3). De la misma manera, se observó una reducción del riesgo de muerte del 11% y un beneficio absoluto de 3,9% y 5,4% a tres y cinco años de seguimiento (calidad GRADE baja) (2). En pacientes tratados con regímenes de quimioterapia con Tegafur/Uracil, la tasa de supervivencia (cirugía sola 82% vs. quimioterapia adyuvante-88%; $p = 0,011$) y la supervivencia global (0,62, IC 95% 0,42-0,90; $p = 0,011$) fueron mayores en estadio T1b (calidad GRADE baja) (5). Asimismo, los estudios donde incluían regímenes de cisplatino o Tegafur/Uracil mostraron un aumento en la supervivencia global (0,84, IC 95% 0,78-0,89; 19 estudios, 7.644 pacientes, (calidad GRADE alta) (6); HR = 0,872, IC 95% 0,805-0,944 $p = 0,001$, 11 estudios, 5.538 pacientes (calidad GRADE moderada) (7)) en comparación de la cirugía sola en pacientes en estadio I, II y III, una reducción de la mortalidad en un 13% (HR = 0,87, IC 95% 0,81-0,93, $p < 0,0001$; 7.200 pacientes) en pacientes en estadio I y II. Cuando se analiza el beneficio de la quimioterapia con agentes alquilantes a largo plazo se observa que estos tienen un efecto negativo sobre la supervivencia global (HR = 1,15, IC 95% 1,04-1,27, $p = 0,0052$) pues implica un incremento del 15% en el riesgo de muerte que se traduce en un detrimento absoluto de 4% a los dos años y 5% a los cinco años (calidad GRADE baja) (8).</p> <p>En estudios donde se utilizó quimioterapia basada en cisplatino, esta favorece la supervivencia libre de enfermedad (HR = 0,83, IC 95% 0,77–0,90, $p < 0,0001$, (calidad GRADE baja) (3); RR 0,87 IC 95% 0,79-0,94, $p = 0,0006$, (calidad GRADE baja) (4), tiempo a recurrencia locorregional (HR = 0,75, IC 95% 0,66–0,85, $p < 0,0001$) y tiempo a recurrencia a distancia (HR = 0,80, IC 95% 0,72–0,89, $p = 0,0007$) en comparación con la cirugía sola (3). El beneficio absoluto de supervivencia libre de progresión fue de 5,8% a los tres y cinco años de seguimiento (2). La tasa de supervivencia libre de enfermedad presentó resultados favorables como no favorables del uso de quimioterapia a tres y cinco años de seguimiento [tres años fueron de 41,9% en el grupo cirugía sola y de 44,9% en el grupo de quimioterapia adyuvante; a cinco años, las tasas son de 34,1% y 36,6% respectivamente (HR = 0,96, IC 95% 0,75-1,22, $p = 0,74$) (9) y tres y cinco años de 47,9% y 17,9% en el grupo de quimioterapia y de 30,4% y 14,7% en el grupo cirugía sola respectivamente (HR = 1,560, IC 95% 1,064-2,287, $p = 0,020$) (10)].</p> <p>Los efectos indeseables de esta intervención se relacionan con la toxicidad generada por los medicamentos, sin importar la combinación de tratamiento. La tasa de toxicidad grado 3 y 4 es de aproximadamente del 66% y la toxicidad más frecuentes es la neutropenia grado 3 y 4, en cualquier régimen utilizado, durante la quimioterapia adyuvante. En el régimen basado en cisplatino, la toxicidad más frecuente es para neutropenia grado 4, trombocitopenia grado 4, nefrotoxicidad grado 3 o más, náuseas y vómito grado 3 o más, alopecia grado 2 o más y fatiga (2, 7–12).</p>	<p>⊕⊕○○</p>

RECOMENDACIONES

	
RECOMENDACIÓN 6.1	Se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante basada en platinos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadios patológicos IB a IIIB y tumores mayores de 4 cm, con un estado funcional ECOG <2 y cirugía R0.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Detalles de la recomendación

Dentro de las combinaciones con derivado de platino, los expertos clínicos consideraron que la evidencia favorece a los agentes derivados de la Vinca. Aunque no hizo parte de la pregunta inicial, por opinión de experto se consideró que en pacientes con estadios IA la quimioterapia adyuvante puede utilizada en condiciones tales como resección menor a lobectomía, adenocarcinoma mal diferenciados, invasión linfovascular. El clínico tratante debe evaluar, en conjunto con el paciente, el empleo del tratamiento, balanceando el perfil de toxicidad.

Radioterapia adyuvante

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>En pacientes con estadios menores de IIIA sometidos a cirugía con adecuado estado funcional, la radioterapia fue desfavorable incrementando el riesgo de muerte en un 18% (HR = 1,18, IC 95% 1,07-1,31, p=0,001, 2343) y un detrimento absoluto del 5% de la supervivencia global a los 5 años. Este efecto se observó principalmente en los estadios temprano I (HR = 1,42, IC 95% 1,16-1,75) y sin afección ganglionar (N0) (HR = 1,33, IC 95% 1,03-1,71) (calidad GRADE moderada) (12).</p> <p>Se encontró un incremento relativo en el riesgo de recurrencia o muerte del 10% (HR = 1,10, IC 95% 0,99-1,21, p = 0,07) con un decremento absoluto del 3% en la supervivencia libre de progresión a los dos años. La recurrencia local y a distancia presentó un efecto negativo al usar radioterapia adyuvante en comparación con la cirugía sola (local: HR = 1,12, IC 95% 1,01 – 1,23, p = 0,03; y a distancia (HR = 1,13, IC 95% 1,02 – 1,24, p= 0,02) (calidad GRADE moderada) (12).</p> <p>No se encontró evidencia para efectos de toxicidad, ni calidad de vida</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>


RECOMENDACIÓN 6.2	No se recomienda el uso de radioterapia adyuvante sola en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin compromiso mediastinal que han sido sometidos previamente a cirugía.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

RECOMENDACIÓN 6.3	Se sugiere el uso de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadios patológico IA, con estado funcional ECOG <2, cirugía R1 a R2, con márgenes bronquial positivos y sin posibilidad de reintervención quirúrgica. De preferencia la radioterapia debe tener una técnica conformacional (3DCRT-IMRT).
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕⊕○

Quimiorradioterapia adyuvante

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>En pacientes con quimiorradioterapia secuencial o concomitante con un adecuado estado funcional y en estadio III, los resultados muestran un beneficio absoluto de 4% a cinco años (HR 0,88, IC 95% 0,81–0,97, p = 0,009; 2.660 pacientes) e incrementando en la supervivencia de 29% a 33% en comparación con quimioterapia adyuvante (calidad GRADE moderada) (3). En estudios donde el régimen de quimioterapia, en su mayoría, era basado en cisplatino con dosis entre 80mg/m² a 400mg/m² y la dosis de radioterapia planeada entre 40Gy en 10 fracciones a 65 Gy en 33 fracciones, la supervivencia global fue de HR = 0,98, IC 95% 0,83-1,14, p = 0,76. Con respecto a los tipos de regímenes utilizados, se favorece más a aquellos basados en cisplatino con una reducción del riesgo de muerte del 6% (HR = 0,94, IC 95% 0,79-1,11, p = 0,46), lo que equivale a un beneficio absoluto del 2% tanto a dos como a cinco años, mejorando la supervivencia del 50% al 52% y del 15% al 17% respectivamente (8).</p> <p>Se encontraron un beneficio significativo de la quimiorradioterapia para supervivencia libre de recurrencia (HR = 0,85, IC 95% 0,77-0,93, p = 0,0006), tiempo a la recurrencia locorregional (HR = 0,79, IC 95% 0,67-0,94, p = 0,008) y tiempo a recurrencia distante (HR = 0,75, IC 95% 0,66-0,87, p < 0,0001) en comparación a quimioterapia adyuvante (calidad GRADE baja) (3). No se encontraron estudios para toxicidad, ni para calidad de vida.</p>	⊕⊕○○

RECOMENDACIONES

 RECOMENDACIÓN 6.4	<p>Se sugiere el uso de quimiorradioterapia concomitante o secuencial adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios patológicos IB a IIIB con márgenes positivos, compromiso ganglionar mediastinal \geq N2, estado funcional ECOG <2 y cirugía R1 a R2, sin posibilidades de reintervención.</p> <p>Es deseable que la combinación a utilizar de quimioterapia sea basada en cisplatino/etopósido y la técnica conformal (3DCRT-IMRT) para el tratamiento de radioterapia.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Inhibidores de tirosin quinasa en adyuvancia

Dado que recientemente se ha empezado a investigar el uso de los inhibidores de tirosin quinasa como tratamiento adyuvante en el cáncer de pulmón de célula no pequeña, todavía no se dispone en la literatura de revisiones sistemáticas al respecto. Los artículos incluidos se consideran de baja calidad metodológica. Por la herramienta SIGN fueron considerados de calidad aceptable, pues dentro de los posibles sesgos únicamente se encontró poca claridad en el proceso de aleatorización y de ocultamiento. Ninguno de los estudios mencionados evaluó calidad de vida en la población estudiada.

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>En pacientes en estadio IB a II se encontró mayor número de eventos de muerte en el grupo de Gefitinib en comparación con el grupo control, no hubo beneficio del uso de inhibidores de tirosin quinasa sobre los pacientes con tumores EGFR sin mutación (HR = 1,24, IC 95% 0,90-1,71, p = 0,18) ni para aquellos con tumores EGFR con mutación (HR = 3,16, IC 95% 0,61-16,45, p = 0,15); lo mismo se encuentra cuando se analizan a los pacientes con tumores KRAS sin mutación (HR = 1,13, IC 95% 0,78-1,65, p = 0,51) y KRAS con mutación (HR = 1,51, IC 95% 0,84-2,70, p = 0,16) como tratamiento adyuvante. De la misma manera, los resultados no permiten establecer los efectos del tratamiento sobre la supervivencia libre de progresión (HR = 1,22, IC 95% 0,93-1,61, p = 0,15) ni para ninguno de los subgrupos de análisis [EGFR no mutado (HR = 1,28, IC 95% 0,92-1,76, p = 0,14); EGFR mutado (HR = 1,84, IC 95% 0,44-7,73, p = 0,395); KRAS no mutado (HR = 1,08, IC 95% 0,74-1,59, p = 0,69) y KRAS mutado (HR = 1,77, IC 95% 1,00-3,13, p = 0,05)] (13).</p> <p>Los efectos no deseados que se encontraron con el tratamiento de Gefitinib fueron sarpullido, piel seca, diarrea, anorexia y náusea y menos dolor torácico, muscular y disnea. Los eventos adversos grado 3 y 4 se reportaron en el 5% a 8% de los pacientes tanto del grupo Gefitinib como grupo placebo y fueron principalmente diarrea, efectos dermatológicos y dolor torácico. Se encontraron muertes asociadas al tratamiento (14). No se encontró estudios que incluyera calidad de vida.</p>	

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIÓN 6.5	No se sugiere usar inhibidores de tirosin quinasa adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios patológicos IB a IIIB.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

En el algoritmo 4 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

REFERENCIAS

1. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e251S-62S.
2. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.
3. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375(9722):1267-77.
4. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, Cuppone F, Milella M, Sperduti I, et al. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. Lung Cancer. 2009;63(1):50-7.
5. Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage Ia non-small cell lung cancer: An exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. Journal of Thoracic Oncology. 2009;4(12):1511-6.
6. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, Mascaux C, Lothaire P, Lafitte JJ, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. Lung Cancer. 2005;49(1):13-23.
7. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(19):3860-7.
8. Group C. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer. BMJ. 1995;311(7010):899-909.
9. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage Ib and II non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(1):29-34.

10. Ou W, Sun HB, Ye X, Zhang BB, Yang H, Fang Q, et al. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(7):1033-41.
11. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3138-45.
12. Group PM-aT. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; publicado en 2010.
13. Goss GD, O'Callaghan, C., Lorimer, I., Tsao, M. S., Masters, G. A., Jett, J., ... & Shepherd, F. A. Gefitinib Versus Placebo in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the NCIC CTG BR19 Study. 2013; 31(27):[3320-6 pp.].
14. Tsuboi M, Kato, H., Nagai, K., Tsuchiya, R., Wada, H., Tada, H., & Jiang, H. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. 2005; 16(10):[1123-8 pp.].

10. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA EN ESTADÍO AVANZADO

7. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadios clínicos IIIB o IV en primera línea?

El tratamiento en cáncer de pulmón de célula no pequeña en enfermedad localmente avanzada e irreseccable o en el contexto de enfermedad metastásica incluye, condiciones particulares asociadas a características biológicas de la enfermedad, lo cual inicialmente va encaminado a subdividirla en grupos por variantes patológicas: carcinomas escamocelulares, adenocarcinomas, carcinomas de células grandes y otros subtipos histológicos. Actualmente, el abordaje del tratamiento, en particular para el adenocarcinoma de pulmón, se determina por la presencia o ausencia de mutaciones específicas en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o por translocación en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) para las cuales existen tratamientos dirigidos (1).

Asimismo, los pacientes deben ser clasificados por los clínicos, mediante la escala funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) la cual permite predecir la evolución del paciente al tratamiento oncológico. Además, esta clasificación permite categorizar a los pacientes de manera objetiva teniendo en cuenta la capacidad de mantener la máxima autonomía en su vida cotidiana antes de empezar el tratamiento, también de conocer las comorbilidades y expectativas respecto a la intervención, la cual debe pretender mejorar los síntomas asociados a la enfermedad sopesando los riesgos de las intervenciones y su potencial efecto tóxico. (2).

Actualmente existen varias alternativas de tratamiento que incluyen medicamentos con una actividad específica, cuando se encuentran mutaciones genéticas en el tumor, y se dispone de inhibidores de tirosin quinasa, quimioterapia convencional asociada o no a un anticuerpo monoclonal en particular aquellos con actividad dirigida contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VGEF) o contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), diferentes técnicas de radioterapia dirigida al manejo de complicaciones asociadas en particular a la enfermedad metastásica ósea o del sistema nervioso central. El mejor cuidado de soporte se entiende como todas las intervenciones dirigidas a mejorar los síntomas ocasionados por el cáncer al paciente, en donde no se incluyen tratamientos en particular dirigidos contra la enfermedad, entendiéndose quimioterapia o radioterapia (3).

Quimioterapia, radioterapia, quimiorradioterapia y mejor cuidado de soporte

No se hallaron revisiones sistemáticas para radioterapia versus mejor cuidado de soporte, radioterapia versus quimioterapia sola y radioterapia versus inhibidores de tirosin quinasa. Las revisiones sistemáticas (4-12) responden al menos uno de los desenlaces para quimioterapia, quimiorradioterapia y mejor soporte de cuidado.

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que fueron tratados con quimiorradioterapia concurrente en comparación con radioterapia sola, la supervivencia global (HR de 0,71 IC 95% 0,64-0,80, 9 estudios (calidad GRADE baja) (4); HR de 0,89 IC 95% 0,81-0,98, $p=0,02$, 9 estudios (calidad GRADE muy baja) (8); OR combinado 0,90 IC 95% 0,83-0,97, 25 estudios, (calidad GRADE baja) (11)) y la supervivencia libre de progresión (HR de 0,69 IC 95% 0,58-0,81; 7 estudios) (8) presentaron un beneficio de su uso (calidad GRADE baja). En relación con el beneficio absoluto de la quimiorradioterapia concurrente describen un 4% a dos años y 2,2% a cinco años, incrementando respectivamente tasas de supervivencia desde 21,4% a 25,4% y de 6% a 8,2% (calidad GRADE muy baja) (8). La mortalidad global al primer año luego del diagnóstico disminuyó (RR de 0,89 IC 95% 0,77-1,02, $p=0,09$) al incorporar la quimioterapia a la radioterapia, aunque no fue significativo estadísticamente (calidad GRADE muy baja) (10). En pacientes con estadio III no resecales, la mortalidad al año fue menor en el grupo con quimiorradioterapia (RR 0,88 IC 95% 0,80-0,96, 14 estudios) (calidad GRADE muy baja) (5). De la misma manera, en los subgrupos de pacientes IIIA y IIIB la mortalidad anual con quimiorradioterapia fue menor, cuando la quimioterapia era basada en platino (OR 0,76 IC 95% 0,60-0,90, 9 estudios) en comparación a la radioterapia sola (6).</p> <p>Los resultados muestran que al incorporar mejor soporte de cuidado (radioterapia paliativa, antibióticos, corticosteroides, analgésicos, antieméticos, transfusiones y soporte psicosocial) a la quimioterapia mejora la supervivencia global (HR 0,77 IC 95% 0,71-0,83, $p<0,0001$, 16 estudios, (calidad GRADE moderada) (7); OR de 0,84 IC 95% 0,74- 0,95; 11 estudios, (calidad GRADE muy baja) (11).</p> <p>La supervivencia global (HR de 0,74 IC 95% 0,62-0,89, 6 estudios, (calidad GRADE muy baja) (4); HR de 0,84 IC 95% 0,74-0,95, $p=0,004$, 6 estudios (12), la supervivencia libre de progresión (HR 0,90 IC 95% 0,79-1,01, $p=0,004$, (calidad GRADE baja) (12) y progresión local del tumor (HR 0,77 IC 95% 0,62- 0,95, $p=0,01$) fueron mayores en los pacientes que eran tratados con quimiorradioterapia concurrente en comparación a la quimiorradioterapia secuencial. No se encontraron diferencias en la progresión a distancia del tumor entre estas dos intervenciones (calidad GRADE muy baja) (12).</p> <p>Los efectos indeseables del uso de estos tratamientos son mortalidad relacionada con el tratamiento de: neumonitis aguda, esofagitis aguda, neutropenia, anemia grado 3 a 4 y anemia grado 1 a 4, fibrosis pulmonar. Algunos pacientes presentan disminución de sus funciones físicas y sociales durante el tratamiento que son recuperadas posteriormente. Se encontraron muertes relacionadas con el tratamiento, la quimioterapia concurrente versus la secuencial presenta un RR de 2,02 (IC 95% 0,90-4,52). En términos de toxicidad, el incremento de la esofagitis se evidencia en un RR de 4,96 (IC 95% 2,17-11,37) (4). No se encontró estudios que incluyera calidad de vida.</p>	<p>⊕⊕○○</p>

RECOMENDACIONES

Adenocarcinoma

RECOMENDACIÓN 7.1	<p>Se sugiere el uso de quimiorradioterapia concomitante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio patológico IIIB con adenocarcinoma como tratamiento de primera línea.</p> <p>Es deseable que el tratamiento tenga técnica conformal (3DCRT-IMRT) para la radioterapia y en la combinación de quimioterapia sea basada en derivados de platino más etopósido.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○
RECOMENDACIÓN 7.2	<p>Se sugiere el uso de quimiorradioterapia secuencial, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio patológico IIIB con adenocarcinoma como segunda opción de tratamiento de primera línea.</p> <p>Es deseable que el tratamiento tenga técnica conformal (3DCRT-IMRT) para la radioterapia y en la combinación de quimioterapia sea basada en derivados de platino más etopósido.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Detalle de la recomendación

Los miembros del panel proponen que la combinación de un derivado de platino más un taxano o pemetrexed puede llegar a ser más efectiva en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio clínico IIIB a IV, con adenocarcinoma y mutación negativa para EGFR.

Escamocelular

RECOMENDACIÓN 7.3	<p>Se sugiere el uso de quimiorradioterapia concomitante o secuencial como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón de células no pequeñas en estadio patológico IIIB.</p> <p>Es deseable el uso de técnica conformal (3DCRT-IMRT) en el tratamiento de radioterapia.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 7.4	Se sugiere el uso de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIB o IV con carcinoma escamocelular como tratamiento de primera línea.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Detalles de la recomendación

Los miembros del panel sugieren que la combinación de quimioterapia con un derivado de platino más gemcitabina puede llegar a ser más efectiva en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, escamocelular en estadio IIIB a IV.

Anticuerpo monoclonal como primera línea de tratamiento

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
Bevacizumab más quimioterapia	
<p>La adición de Bevacizumab a la quimioterapia estándar aumenta la supervivencia global; HR combinado de 0,79 IC 95% 0,67-0,92, 5 estudios (calidad GRADE moderada) (13); HR 0,89 IC 95% 0,79-0,99, 4 estudios (calidad GRADE baja) (14), la supervivencia libre de progresión [HR de 0,64 IC 95% 0,56-0,74, 6 estudios (calidad GRADE moderada) (13); HR de 0,73 IC 95% 0,66-0,82, 5 estudios (calidad GRADE baja) (14) y la tasa de respuesta global OR 2,74 IC 95% 2,04-3,67, 6 estudios (13); RR de 2,34 IC 95% 1,89-2,89, 4 estudios (calidad GRADE moderada para ambos) (14). Cuando se analizaba la quimioterapia más Bevacizumab, donde el régimen de quimioterapia era basado en platino la supervivencia global (HR de 0,90 IC 95% 0,81-0,99) y la supervivencia libre de progresión (HR de 0,72 IC 95% 0,66-0,79) fue favorecida al uso de este sin un patrón de toxicidad evidente (calidad GRADE moderada para ambas) (15).</p> <p>En pacientes con estadio IIIB con metástasis de nodo linfático supraclavicular, efusión pleural maligna o pericárdica o IV, al considerar la dosis de Bevacizumab, se encontró que la supervivencia global fue para 75 mg/Kg de 0,92 IC95% 0,77 – 1,09 y para 150 mg/Kg HR de 0,90 IC95% 0,76 – 1,07 (calidad GRADE baja); la tasa de respuesta objetiva fue para 75 mg/Kg de RR de 0,58 IC 95% 0,46- 0,74 y para 150 mg/Kg de RR 0,53 IC95% 0,45 – 0,63 (calidad GRADE moderada) y para la supervivencia libre de progresión fue de 75 mg/Kg: HR de 0,78 IC95% 0,68 – 0,90 vs. 150 mg/Kg: HR de 0,72 IC95% 0,65 – 0,80 (calidad GRADE baja) (16).</p> <p>Los resultados de supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma utilizando como régimen de quimioterapia paclitaxel/carboplatino versus paclitaxel/carboplatino más Bevacizumab mostró una medianas de 10,3 (n= 302) y 14,2 respectivamente, (HR de 0,69 IC95% 0,58 – 0,83) (17).</p>	⊕⊕○○

Al evaluar las muertes relacionadas con el tratamiento, las bajas dosis de Bevacizumab indicó un RR 1,20 (IC 95% 0,60-2,41) (calidad GRADE muy baja) y las altas dosis un RR 2,03 (IC95% 1,19-3,59) (calidad GRADE muy baja) (18). De la misma manera, la incidencia global y el riesgo de sangrado fue mayor en pacientes con cáncer que reciben terapia con Bevacizumab en diferentes tipos de cáncer y, específicamente, para el cáncer de pulmón el riesgo de sangrado de alto grado fue de RR 3,01 (IC95% 1,56 – 5,81), y al evaluar bajas dosis de Bevacizumab (5 a 7,5 mg/kg por dosis) fue de un RR de 2,48 (IC95% 1,01-6,10) y altas dosis (10 a 15 mg/kg por dosis) fue de RR de 3,41 (IC95% 1,68-6,91) (calidad GRADE baja) (19).

En pacientes mayores de 65 años se observó que el tratamiento con Bevacizumab en dosis de 7,5 mg/Kg aumenta la supervivencia libre de progresión al compararlo con el grupo placebo (HR de 0,71, p=0,023) (17). Por otra parte, al evaluar en pacientes mayores de 70 años con cáncer de pulmón no escamoso tratados con pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab (PGB) o pemetrexed/carboplatino/bevacizumab (PCB), el tiempo mediano de supervivencia fue de 7,5 meses (IC 95% 5,3-11,3) para el grupo de PGB y 14,8 meses (IC 95% 10,25 – límite superior no alcanzado) (20).

Cetuximab más quimioterapia

La adición de Cetuximab a la quimioterapia en pacientes con estadios IIIA a IV, la tasa de efectividad total (HR de 1,27 IC 95% 1,11- 1,46, 4 estudios) y la supervivencia libre (HR de 1,09 IC 95% 1,04-1,15, 4 estudios) de progresión fue favorecida en comparación a la quimioterapia sola (calidad GRADE alta) (21). Sin embargo, no fue claro el resultado para la supervivencia global en esta comparación. El uso de quimioterapia basado en platino más Bevacizumab favoreció la tasa de respuesta objetiva [OR 1,48 IC 95% 1,22-1,80 , 4 estudios, (calidad GRADE moderada) (22); RR de 1,19 IC 95% 1,04-1,37, 4 estudios, (calidad GRADE muy baja) (24)], la tasa de respuesta global [RR de 1,32 IC 95% 1,15-1,52, p = 0,000, 4 estudios (calidad GRADE baja) (23)] y la supervivencia global 0,87 IC 95% 0,78-0,96, 4 estudios, (calidad GRADE baja) (23), este resultado fue similar en otros estudios (22,24), en contraste la supervivencia libre de progresión no fue clara en su uso (22).

⊕⊕○○

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIÓN 7.5

Se sugiere el uso de quimioterapia más bevacizumab o quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios patológicos IIIB o IV, con adenocarcinoma y mutación positiva para EGFR como segunda opción en el tratamiento de primera línea. Es deseable que la quimioterapia utilizada en combinación con el bevacizumab sea basada en derivados de platino más paclitaxel.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Débil a favor

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

⊕⊕○○

RECOMENDACIÓN 7.6	Se sugiere el uso de quimioterapia más bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio patológico IIIB localmente avanzado o IV, con adenocarcinoma y mutación negativa para EGFR como tratamiento de primera línea. Es deseable que la quimioterapia sea basada en derivados de platino más paclitaxel.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Detalles de la recomendación

Debe evaluarse el perfil de toxicidad individual en cada paciente para la terapia con Bevacizumab prestando especial interés ante la presencia de hemoptisis activa, la cual puede ser una causal del aumento de riesgo de mortalidad asociada al tratamiento.


RECOMENDACIÓN 7.7	Se sugiere el uso de quimioterapia basada en derivados de platino más cetuximab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio patológico IV, con carcinoma escamocelular como tratamiento de primera línea. Es deseable que el esquema de quimioterapia sea un derivado de platino en combinación con vinorelbina.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕⊕○○

Detalles de la recomendación

Por opinión de experto, se considera que los resultados son controversiales en el uso de Cetuximab por lo que de preferencia el esquema de quimioterapia a usar debe tener un derivado de platino en combinación con Vinorelbina, debido a que en este esquema se ha encontrado mayor eficacia del tratamiento.

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>El uso de inhibidores de tirosin quinasa en monoterapia o acompañado combinado con quimioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión en pacientes con mutación positiva EGFR [HR de 0,43 (IC95% 0,38-0,49) (25)] pero no se muestra un impacto en la supervivencia global [HR 1,01 IC95% 0,87 – 1,18, (25); HR 0,94 IC95% 0,77 – 1,15; (26)]. Los inhibidores de tirosin quinasa EGFR (gefitinib o erlotinib) en pacientes con enfermedad avanzada con mutación positiva para EGFR comparada con los diferentes regímenes de quimioterapia (paclitaxel y carboplatino; gemcitabina y cisplatino; gemcitabina y carboplatino; docetaxel y cisplatino; docetaxel y carboplatino) incrementan la supervivencia libre de progresión. Los pacientes con mutación positiva EGFR obtienen mayores beneficios con el erlotinib o gefitinib que aquellos tratados con quimioterapia, tanto en primeras líneas como en los siguientes manejos en términos de supervivencia libre de la enfermedad (gefitinib: HR 0,43 IC95% 0,32 – 058; erlotinib: HR 0,26 IC95% 0,10-0,67) y la tasa de respuesta global (gefitinib: RR 3,82 IC95% 2,28-6,39; erlotinib: RR 11,99 IC95% 6,8 – 21,15) (26). Al comparar el uso de gefitinib vs. quimioterapia estándar en pacientes con mutación positiva, mejora la supervivencia libre de progresión (HR 0,43 IC 95% 0,32-0,58) en el grupo de tratamiento con inhibidor de tirosin quinasa (27).</p> <p>Los efectos indeseables del tratamiento de inhibidores de tirosin quinasa fueron menores que en el grupo de control. Los eventos que se presentaron fueron hematológicos como neutropenia en cualquier grado, anemia, náuseas y rash cutáneo; trastornos gástricos como gastroenteritis, hemoptisis; trastornos renales como nefritis tubulointersticial (28-29).</p>	<p style="text-align: right;">+○○○</p>

RECOMENDACIONES

 <p>RECOMENDACIÓN 7.8</p>	<p>Se sugiere el uso de inhibidores de tirosin quinasa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios clínicos IIIB o IV con adenocarcinoma y mutación positiva para EGFR como primera opción en tratamiento de primera línea. Es deseable que los inhibidores de tirosin sean erlotinib o gefitinib.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	<p>+○○○</p>

Detalle de la recomendación

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, debe evaluarse el perfil de toxicidad individual en cada paciente para la terapia con inhibidores de tirosin quinasa.

Los miembros del panel consideraron que para el uso de inhibidores de tirosin quinasa es requerida la prueba que permita evaluar la presencia de la mutación

EGFR. Por lo tanto, se sugirió la necesidad de incorporar esta prueba dentro del plan de beneficios del sistema de salud colombiano, para que los pacientes puedan ser beneficiados de este tratamiento, debido a que en la actualidad existe una barrera de acceso a esta prueba.

En el algoritmo 5 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

REFERENCIAS

1. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):823-9.
2. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *Journal of Thoracic Oncology.* 2010;5(2):260-74.
3. DeVita. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9 ed: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2011.
4. O'Rourke N, Roque I, Figuls M, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(6):CD002140.
5. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;125(9):723-9.
6. Marino P, Preatoni A, Antoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer.* 1995;76(4):593-601.
7. Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. 2008; 26(28):[4617-25 pp.].
8. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Concomitant radiochemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Annals of Oncology.* 2006;17(3):473-83.
9. Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, Uitterhoeve LL, van den Heuvel MM, Belderbos JS. Toxicity of Concurrent Radiochemotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Lung Cancer.* 2013.
10. Rakovitch E, Tsao M, Ung Y, Pignol JP, Cheung P, Chow E. Comparison of the efficacy and acute toxicity of weekly versus daily chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2004;58(1):196-203.
11. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group
12. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(13):2181-90.
13. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of Bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One.* 2013;8(4):e62038.

14. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of Bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(8):e22681.
15. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(1):20-30
16. Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of Bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011;74(1):89-97.
17. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of Bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1416-23.
18. Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of Bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2010;30(4):229-41.
19. Hang XF, Xu WS, Wang JX, Wang L, Xin HG, Zhang RQ, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with Bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):613-23.
20. Spigel DR, Hainsworth JD, Shipley DL, Ervin TJ, Kohler PC, Lubiner ET, et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/Bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/Bevacizumab as the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):196-202.
21. Wang J, Zou ZH, Xia HL, He JX, Zhong NS, Tao AL. Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(3):e32695.
22. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Al-Masri OA, Chaudry NC, Kazkaz GA. Cetuximab-based therapy is effective in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2011;189(3):193-8.
23. Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z. EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;67(3):235-43.
24. Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2010;70(1):57-62
25. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(9):595-605.
26. Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*. 2012;131(5):E822-E9.
27. Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clinical Oncology*. 2012;24(6):396-401
28. Chen G, Feng J, Zhou C, Wu YL, Liu XQ, Wang C, et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2013;24(6):1615-22.
29. Socinski MA, Scappaticci FA, Samant M, Kolb MM, Kozloff MF. Safety and efficacy of combining sunitinib with Bevacizumab+ paclitaxel/carboplatin in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(3):354-60.

11. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA CON ENFERMEDAD LIMITADA

8. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea más efectivo para el cáncer pulmonar de célula pequeña con enfermedad limitada?

El cáncer de pulmón de célula pequeña representa el 15-20% del cáncer pulmonar, es el tumor sólido más frecuente asociado a síndromes paraneoplásicos (1) y la mayor parte de casos son atribuibles al consumo de cigarrillo. Aunque la incidencia de este cáncer ha ido disminuyendo, la incidencia en mujeres va en aumento con una razón de incidencia hombre mujer de 1:1(2).


Este tipo de neoplasia se caracteriza por tener un tiempo de duplicación acelerado, una fracción de crecimiento alta y un desarrollo temprano de metástasis a distancia. La mayoría de los pacientes presentan metástasis hematógenas; aproximadamente solo un tercio de los pacientes presentan enfermedad limitada al tórax (3). Es una neoplasia altamente sensible a la quimioterapia y a la radioterapia; sin embargo, la mayoría de los pacientes mueren de recurrencia de la enfermedad (4).

En el caso de los pacientes con estadio limitado, el tratamiento es curativo mediante quimioterapia más radioterapia (5, 6). En contraste, en los pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia exclusiva puede aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia en la mayoría de los pacientes; sin embargo, la supervivencia a largo plazo es poco frecuente (7, 8) y la alternativa de tratamiento quirúrgica solo es posible en pocos pacientes 2-5% (9).

Radioterapia, quimioterapia y quimiorradioterapia

Resumen de evidencia	Calidad global de la evidencia GRADE
<p>En pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña con enfermedad limitada intervenidos con quimiorradioterapia en comparación con aquellos intervenidos con solo quimioterapia fue menor el riesgo de morir, 2.140 pacientes, 13 ECAs, RR 0,86, IC95% 0,78 a 0,94, (calidad GRADE baja) (10), sin importar la temporalidad de la radioterapia las cuales reportaron para temprana (RR 0,88, IC95% 0,69 a 0,94), radioterapia tardía (RR 0,81, IC95% 0,69 a 0,94), radioterapia secuencial (RR 0,86, IC95% 0,75 a 1,00), radioterapia no secuencial (RR 0,85, IC95% 0,75 a 0,96) (calidad GRADE baja) (10).</p> <p>La supervivencia a 2 años fue favorecida en pacientes intervenidos con quimiorradioterapia en comparación con quimioterapia sola (11 ECAs, 1.911 participantes, OR 1,53, IC95% 1,30 a 1,76, calidad GRADE moderada). En relación con el control tumoral local fue mayor (9 ECAs, 1.521 participantes, OR 3,02, IC95% 2,80 a 3,24, calidad GRADE baja) y menor mortalidad (9 ECAs, 1.725 participantes, OR 2,54, IC95% 1,90 a 3,18, calidad GRADE muy baja) en pacientes con quimiorradioterapia en comparación con quimioterapia sola (11). No se encontró diferencias entre los grupos en términos de tasa de respuesta global (calidad GRADE moderada) (12).</p> <p>En pacientes tratados con quimiorradioterapia temprana (radioterapia menor de 30 días) o quimiorradioterapia tardía (radioterapia mayor de 30 días) en términos de supervivencia global no hubo diferencia entre estas (7 ECAs, HR 0,91, IC95% 0,75 a 1,10) (calidad GRADE alta). Tampoco se encontró diferencias en cuanto al control tumoral para estos tratamiento (calidad GRADE moderada) (13).</p> <p>En términos generales los efectos no deseables del uso de la quimiorradioterapia temprana fueron neumonitis (4 ECAs, 762 participantes, HR 1,83, IC95% 0,95 a 3,50) (calidad GRADE moderada), mayor número de episodios de esofagitis (6 ECAs, 1.289 participantes, HR 1,36, IC95% 0,99 a 1,88) (calidad GRADE moderada) y de trombocitopenia (7 ECAs, 1.508 participantes, HR 1,23, IC95% 0,96 a 1,57) (calidad GRADE moderada) y mayor riesgo de leucopenia (6 ECAs, 1.200 participantes, HR 1,50, IC95% 1,26 a 1,78) (calidad GRADE alta) en comparación a la quimiorradioterapia tardía (13).</p> <p>En los estudios incluidos para evaluar el uso de quimioterapia basada en platino vs. no platino no se encontró diferencias entre ambas en cuanto a la supervivencia global al año y a los dos años, ni de respuesta global (calidad GRADE baja). Sin embargo, se observó una mayor respuesta completa en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia basada en platino (8 estudios, 809 pacientes, RR 1,19, IC95% 1,02 a 1,40) (calidad GRADE moderada) (14).</p> <p>Por otra parte, al combinar otros fármacos con cisplatino se encontró que la combinación con etopósido incrementa la supervivencia a los 6 meses (10 estudios, 1.579 pacientes, OR 0,74, IC95% 0,59 a 0,94) y al año (19 estudios, 4.054 pacientes, OR 0,80 (IC95% 0,69 a 0,93) (calidad GRADE moderada) (15) en comparación con quimioterapia no cisplatino. En el uso cisplatino/epirubicina no hubo diferencia en tasa de repuesta, tiempo de progresión (1 ECA, 207 pacientes, p=0,40) y supervivencia global en comparación con cisplatino/etopósido (1 ECA; 207 pacientes; 12,9 meses vs. 12,9 meses, respectivamente; p=0,30) (calidad GRADE baja) (16).</p> <p>Al evaluar los regímenes de doxorrubicina/ciclofosfamida/etopósido (ACE) vs. cisplatino/etopósido (PE) no se encontró diferencia en términos de supervivencia global (calidad GRADE baja). Sin embargo, el uso de este triconjugado debe tener en cuenta los efectos de toxicidad hematológica debido a que son mayores que cuando se utiliza cisplatino/etopósido (anemia grado 3 y 4 mayores (ACE 27% vs PE 18%, p=0,038) y neutropenia grado 3 y 4 (ACE 90% vs PE 57%, p <0,005) (16).</p>	<p style="text-align: right;">⊕⊕○○</p>

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIÓN 8.1	Se sugiere el uso de cirugía como tratamiento inicial en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada con compromiso T1-T2 y ganglionar N0-N1 susceptibles de cirugía.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○
 PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	La elección de los criterios de operabilidad así como del procedimiento a realizar para el manejo quirúrgico de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas debe seguir los mismos lineamientos y condiciones descritas para el cáncer de pulmón de células no-pequeñas (Ver puntos de buena práctica luego de las Recomendaciones 5.1 y 5.2)

Detalles de la recomendación

Los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas que son elegibles de cirugía deben de realizarles un adecuada estadificación de la enfermedad antes de llevar a cirugía.

RECOMENDACIÓN 8.2	Se sugiere el uso de quimioterapia basada en cisplatino (monoterapia o poli-terapia) con radioterapia concomitante en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada. Es deseable que la técnica de radioterapia usada sea conformal (3DCRT-IMRT).
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 8.3	Se sugiere el uso de quimiorradioterapia concomitante en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada con compromiso T1-T2 y ganglionar N0-N1. Es deseable que el tratamiento de radioterapia sea técnica conformal (3DCRT-IMRT)
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

RECOMENDACIÓN 8.4	Se sugiere el uso de quimiorradioterapia concomitante o secuencial en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada con compromiso >T2 y ganglionar >N1.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	⊕○○○

Detalle de la recomendación

Por opinión de experto, la radioterapia profiláctica a sistema nervioso central está indicada con respuesta parcial o completa al tratamiento inicial.

En el algoritmo 6 se describe la conducta mencionada en las recomendaciones para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

REFERENCIAS

1. Howlader N NA, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site. In: Institute MNC, editor. 2013.
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44.
3. Murray N, Turrisi AT. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006;1(3):270-8.
4. Hann CL, Rudin CM. Management of small-cell lung cancer: incremental changes but hope for the future. *Oncology (Williston Park).* 2008;22(13):1486-92.
5. Kalemkerian GP. Advances in the treatment of small-cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):94-101.
6. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist.* 2010;15(2):187-95.
7. Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(2):309-22.
8. Demedts IK, Vermaelen KY, Van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: Current status and future prospects. *European Respiratory Journal.* 2010;35(1):202-15.
9. Yu JB, Decker RH, Dettterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):215-9.
10. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1618-24.
11. Johnson DH, Bass D, Einhorn LH, Crawford J, Perez CA, Bartolucci A, et al. Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: a randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1993;11(7):1223-9.
12. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):890-5.

13. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD004700.
14. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4).
15. Pujol JL CL, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *British journal of cancer*; 2000. p. 8-15.
16. Baka S, Califano R, Ferraldeschi R, Aschroft L, Thatcher N, Taylor P, et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(3):442-7.

12. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS CON ENFERMEDAD EXTENDIDA

9. ¿Cuál es el tratamiento oncológico actual para el cáncer pulmonar de célula pequeña con enfermedad extendida?

El cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) se distingue clínicamente de la mayoría de los otros tipos de cáncer de pulmón, por su tiempo de rápida duplicación, fracción de alto crecimiento y el desarrollo temprano de metástasis. El tratamiento en el cáncer de pulmón de célula pequeña en enfermedad extendida está dirigido al manejo sistémico empleando quimioterapia y radioterapia en lesiones a nivel de sistema nervioso o lesiones localizadas dolorosas, en particular óseas.

El tratamiento con quimioterapia tiene como base el empleo de un agente derivado de platino, en particular el cisplatino. Una revisión sistemática Cochrane de terapias con platino frente a los regímenes de quimioterapia sin platino en el que se evaluaron 29 ensayos con 5.530 pacientes concluyó que los regímenes de quimioterapia con base en platino no ofrecen un beneficio estadísticamente significativo en las tasas de respuesta general del tumor o en la supervivencia. De igual manera, 2 estudios fase 3 escritos posterior a esta revisión tampoco encontraron diferencias en términos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o en tasas de respuesta tumoral cuando se comparó una intervención con agentes derivados de platino y quimioterapia basándose en antraciclinas (1-3).

En la práctica, los regímenes de quimioterapia con base en platino han sustituido a los regímenes basados en antraciclinas debido a su perfil de toxicidad más favorable y la capacidad de administrar la quimioterapia a dosis plenas incluso durante esquemas de radioterapia en concomitancia.

Múltiples ensayos aleatorios han comparado el régimen de cisplatino más etopósido con otros esquemas con antraciclicos, resultando ser al menos tan eficaz como los regímenes más antiguos, como la ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV) o ciclofosfamida, epirubicina, vincristina, con menor toxicidad (4-6).

Los esfuerzos para mejorar los resultados con cisplatino etopósido han sustituido carboplatino por cisplatino o etopósido por un análogo de la camptotecina (irinotecán o topotecán) o epirubicina. El carboplatino más etopósido se comparó con el cisplatino en un pequeño ensayo en donde se administraban dosis de cisplatino (50 mg/m² en el día 1 y 2) frente a carboplatino (300 mg/m² en el día 1), ambos con etopósido (100 mg/m² en el día 1, 2 y 3) en 35 pacientes con enfermedad extendida en CPCP (7). El régimen de cisplatino, se asoció con tasas más altas de respuesta completa en comparación con el régimen de carboplatino (64% vs. 50%); sin embargo, la diferencia en la supervivencia global no fue estadísticamente significativa (mediana de 11,8 meses frente a

12,5 meses). La tasa de neutropenia grado 3 o 4 fue significativamente menor con carboplatino más etopósido (17% frente a 50%).

Regímenes basados en cisplatino se han comparado con las combinaciones basadas en carboplatino en cuatro ensayos aleatorios (7-10). Un meta-análisis que incluyó datos de pacientes individuales de estos cuatro ensayos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el cisplatino y combinaciones basadas en carboplatino en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, o la tasa de respuesta objetiva (mediana de supervivencia global 9,6 frente 9,4 meses; 5,5 meses frente a 5,3 meses, 67% frente al 66%, respectivamente) (11).

En el 2002, un estudio realizado por investigadores japoneses informó que irinotecán y cisplatino (IP) dio lugar a una mejoría sustancial en la supervivencia en comparación con el tratamiento con cisplatino etopósido (EP) (supervivencia media 420 días vs. 300 días) (12). El Southwest Oncology Group realizó un estudio prospectivo aleatorizado en Norteamérica, con 651 pacientes asignados al azar a IP o EP. La dosis y el horario de los medicamentos eran idénticos a los empleados por Noda, en el ensayo japonés. Pese a esto, no se encontró diferencias en términos de supervivencia (9,9 meses frente a 9,1 meses) para IP vs. EP (13). La diarrea fue el efecto tóxico grave, fue más frecuente con IP (19% vs. 3%), mientras que la neutropenia severa (68% vs. 33%) y trombocitopenia (15% vs. 4%) fueron mayores con EP. El ensayo norteamericano no confirmó el beneficio reportado previamente en la supervivencia con la IP que se informó en el ensayo japonés.

Los resultados presentados por Lima 2010 (no los datos de pacientes individuales), en el meta-análisis de ocho ensayos clínicos aleatorizados de camptotecinas en comparación con etopósido en combinación con análogos de platino, demostró un beneficio estadísticamente significativo con IP frente a los regímenes de EP, tanto la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global (HR= 0,87; IC 95% 0,78 a 0,97, p= 0,02) (14).

El topotecán se ha combinado con muchos otros agentes como terapia inicial para CPCP, pero no ha demostrado una ventaja sobre la combinación de EP estándar. Esto fue ilustrado por un estudio con 784 pacientes en el que los pacientes fueron asignados al azar a topotecán oral más cisplatino o al EP. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta (63% frente a 69%, con el régimen de etopósido) o la supervivencia global (mediana de 39 frente a 40 semanas con cada combinación). Ambos regímenes fueron bien tolerados, aunque la neutropenia grado 3-4 fue menos frecuente con el régimen de topotecán (84% frente a 59%) (15).

Otros agentes se han estudiado en la intervención primaria en enfermedad metastásica tales como la epirubicina. En un ensayo aleatorizado de fase III que incluyó a 207 pacientes con enfermedad limitada y 192 pacientes con enfermedad extendida, fueron aleatorizados a la combinación de epirubicina y cisplatino, ambos administrados en el día 1 cada tres semanas, frente al esquema de etopósido días 1 a 3 y cisplatino en 1 día. Para los pacientes

con enfermedad en estadio limitado, la radiación torácica se dio después de la finalización de la quimioterapia. El régimen de epirubicina fue similar en la tasa de respuesta global objetiva (74% frente a 69%, con la combinación de etopósido), la mediana del tiempo hasta la progresión (7,6 meses en ambos brazos), y la supervivencia media (10,9 frente a 10,1 meses). La toxicidad hematológica fue menor en los pacientes tratados con epirubicina. Con base en estos datos se considera que la combinación de epirubicina más cisplatino es un régimen alternativo razonable para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña (16).

El beneficio de la adición de paclitaxel al tratamiento con platino más etopósido no está claro. Dos ensayos en pacientes con enfermedad extendida no han demostrado beneficio de la adición de paclitaxel (17-18). Combinaciones de tres o cuatro drogas en un esfuerzo para mejorar aún más los resultados, no se han traducido en un beneficio clínicamente significativo.

La duración óptima de la quimioterapia de inducción para pacientes con CPCP no está bien definida; nuestro planteamiento general es dar cuatro a seis ciclos de terapia. Una ventaja de supervivencia moderada para un tratamiento prolongado (a veces conocido como "terapia de mantenimiento") se sugirió en el meta-análisis de Bozcuk 2005 (19). Sin embargo, los ensayos con asignación al azar, algunos de los cuales utilizan el mantenimiento con un agente, han dado resultados contradictorios. En el ensayo del Eastern Cooperative Oncology Group, 402 pacientes con enfermedad extendida fueron tratados con cuatro ciclos de EP; los pacientes que no progresaron (n = 223) fueron asignados aleatoriamente a cuatro ciclos de topotecán o al grupo de observación (20). La mediana de supervivencia libre de progresión a partir de la fecha de la asignación al azar fue modesta pero significativamente mayor en el grupo de topotecán (3,6 frente a 2,3 meses), pero la supervivencia no fue significativamente mejor (mediana 8,9 frente a 9,3 meses). No hubo diferencias en la calidad de vida.

El Hoosier Oncology Group estudió el papel de la quimioterapia prolongada en un estudio de 233 pacientes con enfermedad extendida que inicialmente recibieron cuatro ciclos de ifosfamida más PE, después de lo cual los pacientes que no progresaron (n = 144) fueron asignados al azar a tres ciclos adicionales de etopósido oral o a observación (21). La terapia de mantenimiento con etopósido produjo una supervivencia libre de progresión media significativamente mayor (8,2 frente a 6,5 meses sin mantenimiento). La diferencia en la supervivencia no fue estadísticamente significativa (mediana de 12,2 frente a 11,2 meses) y la supervivencia a un año (51% frente a 40%, p = 0,07).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad extendida, el grupo de trabajo propone el uso de quimioterapia sistémica. La duración de la quimioterapia propuesta está entre los cuatro a seis ciclos con esquema de tratamiento que incluye un derivado de platino más etopósido. También son aceptadas otras estrategias de tratamiento incluyendo antraciclicos o agentes antitopoisomerasa.

La radioterapia puede ser empleada en lesiones a nivel de sistema nervioso o lesiones localizadas dolorosas, en particular, óseas. La radioterapia profiláctica en sistema nervioso central está indicada en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña localizado o extendido que tengan respuesta parcial o completa a la quimiorradiación de tumor primario o la quimioterapia en enfermedad extendida.

La evaluación del perfil de toxicidad y el estado funcional del paciente deben ser evaluados entre el médico tratante y el paciente. Asimismo, al paciente debe brindársele un manejo integral que incluya manejo del dolor, estado sicosocial y cuidados paliativos.

REFERENCIAS

1. Baka S, Califano R, Ferraldeschi R, et al. Phase III randomised trial of doxorubicin-based chemotherapy compared with platinum-based chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(3):442-447.
2. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4):CD006849.
3. de Jong WK, Groen HJM, Koolen MGJ, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2007; 43(16):2345-2350.
4. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:282.
5. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:855
6. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665.
7. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5:601.
8. Joss RA, Alberto P, Hürry C, et al. Quality versus quantity of life in the treatment of patients with advanced small-cell lung cancer? A randomized phase III comparison of weekly carboplatin and teniposide versus cisplatin, adriamycin, etoposide alternating with cyclophosphamide, methotrexate, vincristine and lomustine. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 1995; 6:41.

9. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97:162.
10. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64:75.
11. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30:1692.
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2): 85-91.
13. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15):2530-2535.
14. Lima JPSN, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12):1986-1993.
15. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2044.
16. Artal-Cortés A, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, et al. Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 6:175.
17. Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 23:3752.
18. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:463.
19. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, Savas B. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005; 104:2650.
20. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2114.
21. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol* 2002; 13:95.

13. CUIDADOS PALIATIVOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

10. ¿Cuál son las indicaciones del cuidado paliativo en pacientes con cáncer de pulmón?

Muchos pacientes con cáncer pulmonar tienen síntomas como disnea, dolor, tos, fatiga, síntomas neurológicos, depresión, ansiedad y otras alteraciones psicológicas; que son más frecuentes en la enfermedad avanzada siendo necesaria la paliación de estos síntomas. Son varias las herramientas disponibles para proveer los cuidados paliativos.

Si tenemos en cuenta las cifras de cáncer pulmonar en Estados Unidos, 2014 (1) al momento del diagnóstico los pacientes se presentan 61% en estado avanzado, 22% con compromiso regional y 12% con enfermedad localizada siendo la supervivencia a 5 años respectivamente de 4%, 24% y 45%, con supervivencia para todos los estadios del 14% (ACS). Es evidente que los pacientes requieren medidas paliativas para los diferentes síntomas en los diferentes estadios de la enfermedad, por este motivo debe ofrecerse atención de cuidado paliativo desde el inicio de su proceso, diagnóstico y terapéutico (5).

Los síntomas pulmonares que pueden requerir paliación en los pacientes con cáncer pulmonar, incluyen los causados por el tumor primario como: disnea, sibilancias, estridor, tos, hemoptisis, dolor torácico o por compromiso metastásico locorregional dentro del tórax: el síndrome de vena cava superior, fístula traqueo-esofágica, obstrucción de la vía aérea superior, derrames pleurales, metástasis pleurales, costales y vertebrales. Los síntomas respiratorios también pueden resultar de complicaciones de los tratamientos del cáncer y de condiciones comórbidas como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), falla cardíaca, tromboembolismo pulmonar, desnutrición, resección pulmonar previa que pueden contribuir o causar los síntomas respiratorios (4).

Respecto a las metástasis extratorácicas a hueso, cerebro, columna vertebral, hay excelentes datos científicos para el manejo paliativo de muchas de estas lesiones con radioterapia, corticosteroides y bifosfonatos (3), con menos evidencia para otras localizaciones basadas en series de casos o la opinión de expertos.

El efecto mecánico y anatómico del cáncer pulmonar como obstrucción de vías aéreas, neumonía posobstructiva, atelectasias, fístulas entre las vías aéreas y los otros órganos del tórax y la hemoptisis, se pueden beneficiar de técnicas de la neumología intervencionista como: la broncoscopia terapéutica para citorreducción mecánica, la ablación tumoral con láser, el electrocauterio, el criocauterio, la coagulación con argón plasma, la terapia fotodinámica, la braquiterapia, la colocación de Stents en vía aérea. Estos procedimientos son útiles para atenuar la disnea, la tos y la hemoptisis, y sobretodo mejoran la calidad de vida (3). El manejo del derrame pleural maligno, cuando se

completan los prerequisites de reexpansión pulmonar posdrenaje y tolerancia a la sedación o anestesia general, puede hacerse pleurodesis toracoscópica con talco (5).

En relación con el síndrome de vena cava superior, su manejo médico, la colocación de Stents y la terapia combinada de quimiorradioterapia son los elementos aceptados.

En cuanto a los síntomas constitucionales son comunes y requieren atención cuidadosa tales como: la depresión, fatiga, insomnio, síndrome de anorexia-caquexia, alteración del estado de ánimo.

Entre las modalidades terapéuticas de la medicina paliativa se cuenta con las farmacológicas y no-farmacológicas, que se explican bien y detalladamente en el libro Paliación y Cáncer de la Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos del 2012 (2), destacando el uso adecuado de los medicamentos opioides para paliar el dolor, la tos y la disnea, así como la indicación de oxigenoterapia domiciliaria.

Abordar el manejo de la fatiga, dar apoyo sicosocial y espiritual son puntos de buena práctica (5) y para este apoyo terapéutico tener en cuenta las terapias complementarias y la medicina integrativa que hacen parte dentro de una aproximación multidisciplinaria para reducir la ansiedad, las alteraciones del sueño y del estado de ánimo.

Las modalidades mente-cuerpo enfocadas en la interacción entre cerebromente-cuerpo y comportamiento (meditación, reducción del estrés, yoga, tai-chi, hipnosis y técnicas de relajación, acupuntura) han mostrado en estudios controlados aleatorizados beneficios en el manejo del dolor crónico, las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y en la calidad de vida. Todas estas acciones terapéuticas deben implementarse con las terapias estándar para la preparación al final de la vida (3, 6).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

Todos los pacientes que sean diagnosticados con cáncer de pulmón deben iniciar el proceso de cuidados paliativos para el manejo de los síntomas causados por el tumor primario o por el compromiso metastásica o por condiciones comórbidas. De la misma manera, debe dársele manejo a los síntomas constitucionales tales como fatiga, pérdida de peso, hiporexia, astenia, adinamia, insomnio, alteración del estado de ánimo, depresión entre otros. El clínico tratante puede usar terapias complementarias de eficacia y seguridad comprobadas para el manejo de estos síntomas o idealmente incluir un especialista en éstas en el equipo multidisciplinario de atención integral.

Los cuidados paliativos deben ser brindados por un grupo multidisciplinario que permitan el apoyo al paciente y a la familia durante el transcurso de su enfermedad. Toda conducta médica debe ser socializada al paciente y familiar o cuidador, y la realización de estas deberá ser aprobada por el paciente.

REFERENCIAS

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer Statistics, 2014 CA cáncer J. Clin., 2014;64:9-29
2. Paliación y Cáncer. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos. Editores: Dra. Claudia Agámez, Hernando Álvarez, María Victoria Mera. 1ra Ed. Dic 2012.
3. Detterbeck F.C. MD. FCCP, Zelman L.S. PhD. Alberts WM. MD. MBA. FCCP. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd Ed. ACCP. Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5)(Suppl): 30S-37S.
4. Kvale P.A. MD. FCCP, Selecky P.A. MD. FCCP. Prakash UBS MD. FCCP. Diagnosis and Management of Lung Cancer, ACCP Guidelines. Chest 2007; 132:368S-403S).
5. SIGN Guidelines, 2014 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).
6. National Center for Complementary and Integrative Health. Cancer prevention and treatment (Internet). Available at <https://nccih.nih.gov/health/cancer>

14. ELEMENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

14.1 Introducción

El presente capítulo tiene como objetivo brindar información sobre los siguientes aspectos de la implementación de la presente guía: generación de recomendaciones trazadoras, análisis de barreras de implementación y sugerencia de indicadores de seguimiento.

14.1.1 Consideraciones Generales

Las guías de práctica clínica buscan ayudar a los médicos y a los pacientes a tomar la mejor decisión para el diagnóstico y tratamiento de una condición particular, escogiendo las estrategias más apropiadas basadas en evidencia científica y acordes a las condiciones clínicas específicas. Pese a su utilidad, se ha encontrado que cerca del 50% de los pacientes reciben tratamientos que difieren de la mejor práctica (1), por lo que es necesario determinar los aspectos que afectan la observancia de la guía y mediante un análisis del entorno, la identificación de los actores claves y la determinación de barreras y facilitadores para así poder diseñar estrategias de implementación de la GPC. (2).

En lo concerniente a la adherencia a las terapias recomendadas en el manejo del cáncer de pulmón reportadas en estudios internacionales, se ha encontrado que ésta es baja y su observancia varía de acuerdo a la edad, la raza, el estado civil y el estadio clínico al momento del diagnóstico (3) y en el caso específico de las recomendaciones de quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, la adherencia a las recomendaciones fue del 29% (4).

14.1.2 Actores relevantes para la guía de cáncer de pulmón

De acuerdo al alcance de la guía, la población objeto de ésta son prioritariamente los especialistas relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes, y de manera secundaria, los diferentes actores del sistema de salud que están relacionados con la condición desde diversas perspectivas tales como el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Cancerología, las secretarías regionales de Salud, las Empresas Promotoras de Salud, las Instituciones prestadoras de Servicios en oncología, los médicos generales y especialistas (neumólogos, cirujanos de tórax, oncólogos clínicos y radioterápicos, especialistas en dolor y cuidado paliativo), las enfermeras, los pacientes y sus familiares, las instituciones educativas que forman profesionales de la salud y las asociaciones científicas (Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Asociación de Hematología y Oncología)

14.2 Metodología

Una vez realizado el consenso y con la consolidación de las recomendaciones de la Guía, se procedió a priorización de las mismas siguiendo los lineamientos establecidos en la “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano en sus componentes Guía de Práctica y Evaluación Económica”, los cuales incluyen

el impacto potencial en desenlaces clínicos relevantes o en la disminución de la variabilidad del manejo de la condición, su asociación con una mayor eficiencia en el uso de los recursos, la promoción de la equidad en salud, y los requerimientos que implica su implementación en términos de reentrenamiento de personal, cambios en la oferta de servicios o en la práctica habitual, entre otros (5). Este listado de consideraciones incluidas en la herramienta de la Guía Metodológica fue enviado a los expertos vía correo electrónico para que ellos calificaran estos elementos en cada una de las recomendaciones formuladas con un puntaje de 1 a 5, siendo 5 la mayor capacidad de incidir en el desenlace. Dichas calificaciones fueron consolidadas y aquellas recomendaciones que obtuvieron los mayores impactos en el dominio de impacto potencial fueron determinadas como recomendaciones trazadoras, las cuales se presentan en la Tabla 14.1.

Tabla 14.1. Listado de recomendaciones trazadoras.

No.	Recomendación	Dirección y Fuerza
2.4	Se sugiere el uso de toracoscopia (incluye toracoscopia con resección en cuña) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión periférica sugestiva de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.	Débil a favor
2.6	Se recomienda el uso de broncofibroscopia con lavado bronquial y broncoalveolar, cepillado bronquial y biopsias bronquiales y transbronquiales en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión central sugestivas de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.	Fuerte a favor
3.1	Se recomienda el uso de TAC de tórax extendido a abdomen superior en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas para la estadificación clínica del T y el N.	Fuerte a favor
3.3	Se recomienda el uso de mediastinoscopia o toracoscopia en pacientes con cáncer de pulmón para la estadificación de las estaciones mediastinales altas e hiliares (estaciones 2, 3, 4, 7 y 10).	Fuerte a favor
5.1	Se recomienda el uso de lobectomía con vaciamiento mediastinal o sin este en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio clínico I elegibles para cirugía.	Fuerte a favor
5.2	Se sugiere la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, en estadio clínico II, en estadio IIIA (T3 N1 M0) con ECOG <2 o en estadio IIIA (N2) que responden a quimioterapia y/o radioterapia pre-operatoria.	Débil a favor
5.4	Se sugiere el uso de cirugía abierta en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles de cirugía.	Débil a favor
6.1	Se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadios patológicos IB a IIIB con tumores mayores de 4 cm, con un estado funcional ECOG <2 y cirugía R0.	Fuerte a favor
6.4	Se sugiere el uso de quimioradioterapia concomitante o secuencial adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios patológicos IB a IIIB con márgenes positivos, compromiso ganglionar mediastinal \geq N2, estado funcional ECOG <2 y cirugía R1 a R2, sin posibilidades de re-intervención. Es deseable que la combinación a utilizar de quimioterapia sea basada en cisplatino/etoposido y la técnica conformal (3DCRT-IMRT) para el tratamiento de radioterapia.	Débil a favor
7.8	Se sugiere el uso de inhibidores de tirosin quinasa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios clínicos IIIB o IV con adenocarcinoma y mutación positiva para EGFR como primera opción en tratamiento de primera línea. Es deseable que los inhibidores de tirosin sean erlotinib o gefitinib.	Débil a favor

Posteriormente, para evaluar la implementabilidad de las recomendaciones trazadoras, se procedió a su calificación mediante el instrumento GLIA GuideLine Implementability Appraisal versión. 2.0 (6). Junto a esto, se realizó el análisis de barreras, tomando como fuente de información de las barreras generales la información reportada en las guías nacionales de cáncer de

próstata, mama y colon y recto, y para la detección de las barreras específicas la información compilada de los expertos durante la reunión del consenso. El resumen de las barreras de implementación se encuentra detallado en la tabla 14.2 y la información sobre los resultados obtenidos con la calificación de las recomendaciones trazadoras con la herramienta GLIA y las barreras generales y específicas reportadas se encuentra disponible en la versión completa de la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón.

Tabla 14.2 Resumen de barreras de implementación y estrategias de solución según recomendación trazadora

No.	Recomendación priorizada	Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
2.4	Se sugiere el uso de toracoscopia (incluye toracoscopia con resección en cuña) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión periférica sugestiva de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.	Falta de equipos y capacidades humanas en centros de ciudades intermedias del país.	Evaluación de existencia de equipos; vigilancia tecnológica
2.6	Se recomienda el uso de broncofibroscopia con lavado bronquial y broncoalveolar, cepillado bronquial y biopsias bronquiales y transbronquiales en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión central sugestivas de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón.	La broncofibroscopia puede ser difícil de implementar en el contexto local en cuanto a la dificultad para la obtención de la muestra	Evaluación de existencia de equipos; vigilancia tecnológica; capacitación recurso humano
3.3	Se recomienda el uso de mediastinoscopia o toracoscopia en pacientes con cáncer de pulmón para la estadificación de las estaciones mediastinales altas e hiliares (estaciones 2, 3, 4, 7 y 10).	Falta de equipos y capacidades humanas en centros de ciudades intermedias del país	Adquisición de Equipos; entrenamiento; establecimiento de centros de referencia.
3.1	Se recomienda el uso de TAC de tórax extendido a abdomen superior en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas para la estadificación clínica del T y el N.	Necesidad de tener en cuenta las características clínicas para definir la utilización de TAC. Criterios de calidad para aplicar la tecnología. Disponibilidad de la tecnología en algunas regiones	Adquisición de Equipos; entrenamiento; establecimiento de centros de referencia. Control de calidad en centros diagnósticos imagenológico

5.1	Se recomienda el uso de lobectomía con o sin vaciamiento mediastinal en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio clínico I elegibles para cirugía.	Falta de personal entrenado (cirujanos de tórax con experiencia) en algunas regiones del país	Establecimiento de centros de referencia y referencia oportuna
5.2	Se sugiere la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, en estadio clínico II, en estadio IIIA (T3 N1 M0) con ECOG <2 o en estadio IIIA (N2) que responden a quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria.	Falta de personal entrenado (cirujanos de tórax con experiencia) en algunas regiones del país	Establecimiento de centros de referencia y referencia oportuna
5.4	Se sugiere el uso de cirugía abierta en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles de cirugía.	Falta de personal entrenado (cirujanos de tórax con experiencia) en algunas regiones del país	Establecimiento de centros de referencia y referencia oportuna
6.1	Se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante basada en cisplatinos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con estadios patológicos IB a IIIB con tumores mayores de 4 cm, con un estado funcional ECOG <2 y cirugía R0.	Limitaciones en el acceso a centros oncológicos en algunas regiones del país;	Establecimiento de centros de referencia y referencia oportuna
6.4	Se sugiere el uso de quimioradioterapia concomitante o secuencial adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios patológicos IB a IIIB con márgenes positivos, compromiso ganglionar mediastinal \geq N2, estado funcional ECOG <2 y cirugía R1 a R2, sin posibilidades de reintervención. Es deseable que la combinación a utilizar de quimioterapia sea basada en cisplatino/etoposido y la técnica conformal (3DCRT-IMRT) para el tratamiento de radioterapia.	Limitaciones en el acceso a centros oncológicos en algunas regiones del país;	Establecimiento de centros de referencia y referencia oportuna

7.8	Se sugiere el uso de inhibidores de tirosin quinasa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios clínicos IIIB o IV con adenocarcinoma y mutación positiva para EGFR como primera opción en tratamiento de primera línea. Es deseable que los inhibidores de tirosin sean erlotinib o gefitinib	Limitaciones en el acceso a centros oncológicos en algunas regiones del país; Determinación de marcadores EGFR no está en el POS.	Establecimiento de centros de referencia y referencia oportuna; Evaluar costo-efectividad de incluir marcadores EGFR en POS
-----	---	---	---

14.3 Indicadores

Los indicadores relacionados con la implementación de la guía constituyen elementos medibles del desempeño en la práctica y están estrechamente relacionados con indicadores de calidad de la atención en la medida en que reflejan la aceptación y uso de las recomendaciones trazadoras que están basadas en la evidencia. Los indicadores propuestos en el presente documento fueron analizados de acuerdo a las consideraciones propuestas por la Guía Metodológica para analizar y determinar la calidad de los indicadores de seguimiento de la implementación de Guías de Práctica Clínica (5). Las tablas 14.3 y 14.4 presentan los indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras de esta guía.

Tabla 14.3 Indicadores de seguimiento a las recomendaciones trazadoras

No.	Recomendación trazadora	Nombre del Indicador	Definición	Medición		Fuente	Forma de Medición	Periodicidad	Meta	Tipo de Indicador	Cumplimiento en los criterios de calidad (Tabla 40)
				Numerador	Denominador						
2.4	Se sugiere el uso de toracoscopia (342100) (incluye toracoscopia con resección en cuña) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión periférica sugestiva de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón (C34).	Proporción de uso de procedimiento para diagnóstico de cáncer de pulmón (C34)	Hace referencia a la proporción de uso del procedimiento recomendado para el diagnóstico en pacientes con imágenes de tórax previas sugesivas de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón (C34).	Número de procedimientos realizados según recomendación específica (342100)	Pacientes con imágenes de tórax previas sugestivas de malignidad para el diagnóstico de pulmón (C34)	EPS según reportes de IPS de la red asistencial	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014: Variables 17 (nombre neoplasia), 20 (fecha de ingreso a la instancia que hace el dx), 27 (histología del tumor), 78 (código CUPS de primera cirugía)	Anual	100%	Proceso	SI
2.6	Se recomienda el uso de broncofibroscopia con lavado bronquial y broncoalveolar, cepillado bronquial (332701) y biopsias bronquiales y transbronquiales (332400) en pacientes con imágenes de tórax previas con lesión central sugestiva de malignidad para el diagnóstico de cáncer de pulmón (C34).										

3.3	Se recomienda el uso de mediastinoscopia (342200) o toroscopia (342100) en pacientes con cáncer de pulmón (C34) para la estadificación de las estaciones mediastinales altas e hilares (estaciones 2, 3, 4, 7 y 10) (C34).	Proporción de uso de procedimiento e imaginología para estadificación de cáncer de pulmón (C34)	Hace referencia a la proporción de uso del procedimiento/ imaginología recomendada para la estadificación de pacientes con cáncer de pulmón, según la recomendación específica	Número de procedimientos / imaginología, realizados según recomendación específica (342200) (342100) (879301)	Pacientes con cáncer de pulmón (C34)	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014; Variables 17 (nombre neoplasia), 20 (fecha de ingreso a la inst que hace el dx), 21 (biopsia de ganglios), 27 (histología del tumor), 78 (código CUPS de primera cirugía)	Anual	100%	Proceso	SI
3.1	Se recomienda el uso de TAC (879301) como prueba en la estadificación del T y el N en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (C34).										

5.1	Se recomienda el uso de lobectomía con o sin vaciamiento mediastinal (323100) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) en estadio clínico I elegibles para cirugía.	Hace referencia a la proporción de uso del procedimiento quirúrgico recomendado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, según estadificación y condición establecidas en la recomendación	Número de procedimientos quirúrgicos realizados, según la recomendación (323100) (776109-776110)	Total de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeñas elegibles para cirugía, con estadificación y condición establecidos en la recomendación (C34)	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014; Variables 17 (nombre neoplasia), 20 (fecha de ingreso a la inst que hace el dx), 21 (biopsia de ganglios), 27 (histología del tumor), 78 (código CUPS de primera cirugía)	100%	Proceso	SI
5.2	Se sugiere la cirugía en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) elegibles para cirugía, en estadio clínico II, en estadio IIIA (T3 N1 M0) con ECOG <2 o en estadio IIIB (N2) que responden a quimioterapia (992501) y/o radioterapia (923102) pre-operatoria..	Proporción de uso de procedimiento quirúrgico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, según estadificación y condición establecidas en la recomendación (C34)	Número de procedimientos quirúrgicos realizados, según la recomendación (323100) (776109-776110)	Total de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeñas elegibles para cirugía, con estadificación y condición establecidos en la recomendación (C34)	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014; Variables 17 (nombre neoplasia), 20 (fecha de ingreso a la inst que hace el dx), 21 (biopsia de ganglios), 27 (histología del tumor), 78 (código CUPS de primera cirugía)	100%	Proceso	SI
5.4	Se sugiere el uso de cirugía abierta (776109-776110) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) elegibles de cirugía.	Hace referencia a la proporción de uso del procedimiento quirúrgico recomendado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas elegibles para cirugía, según estadificación y condición establecidas en la recomendación	Número de procedimientos quirúrgicos realizados, según la recomendación (323100) (776109-776110)	Total de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeñas elegibles para cirugía, con estadificación y condición establecidos en la recomendación (C34)	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014; Variables 17 (nombre neoplasia), 20 (fecha de ingreso a la inst que hace el dx), 21 (biopsia de ganglios), 27 (histología del tumor), 78 (código CUPS de primera cirugía)	100%	Proceso	SI

6.1	Se recomienda el uso de quimioterapia (992501) adyuvante basada en cisplatino (L01XA01) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) con estadíos patológicos IB a IIIB con tumores mayores de 4 cm, con un estado funcional ECOG <2 y cirugía R0	Hace referencia a la proporción de uso de tratamiento NO quirúrgico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34), según condición establecida en la recomendación	Número de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) que reciben tratamiento NO quirúrgico según la recomendación	Total de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34), con estadificación y condición establecidos en la recomendación	EPS según reportes de IPS de la red asistencial	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014; Variables 17 (nombre neoplasia), 20 (fecha de ingreso a la instancia que hace el dx), 27 (histología del tumor), 66 y 66.7 (numero de quimioterápicos y terapia con cisplatinio), 86 a 88 (radioterapia)	100%	Anual	SI
6.4	Se sugiere el uso de quimiorradioterapia (992501-923102) concomitante o secuencial adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) en estadíos patológicos IB a IIIB con márgenes positivos, compromiso ganglionar mediastinal \geq N2 estado funcional ECOG <2 y cirugía R1 a R2, sin posibilidades de re-intervención.	Proporción de uso de tratamiento NO quirúrgico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34)	(992501) (202360) (992501-923102) (L01XA01) (L01CB01) (923102) (L01XX34)						
7.8	Se sugiere el uso de inhibidores de tirosin quinasa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (C34) en estadíos clínicos IIIB o IV con adenocarcinoma y mutación positiva para EGFR como primera opción en tratamiento de primera línea. Es deseable que los inhibidores de tirosin sean erlotinib (L01XX34) o gefitinib.								

11	Seguimiento a la implementación de las recomendaciones de la GPC de cáncer de pulmón	Evaluación a la implementación	Con el fin de realizar seguimiento a la implementación de las recomendaciones de la GPC se realizará evaluación en Historias clínicas de pacientes con cáncer de pulmón desde el diagnóstico, tratamiento, cuidado paliativo y rehabilitación según caso a partir del momento de la implementación de la misma	Número de historias clínicas con calificación positiva para la implementación de las recomendaciones de la GPC	Total de historias clínicas de pacientes con cáncer de pulmón, seleccionadas para la evaluación	Historia clínica de IPS	Lista de chequeo / muestreo	Anual	70-100%	Resultado	SI
----	--	--------------------------------	--	--	---	-------------------------	-----------------------------	-------	---------	-----------	----

Tabla 14.4 Indicadores generales desde la perspectiva de los pacientes.

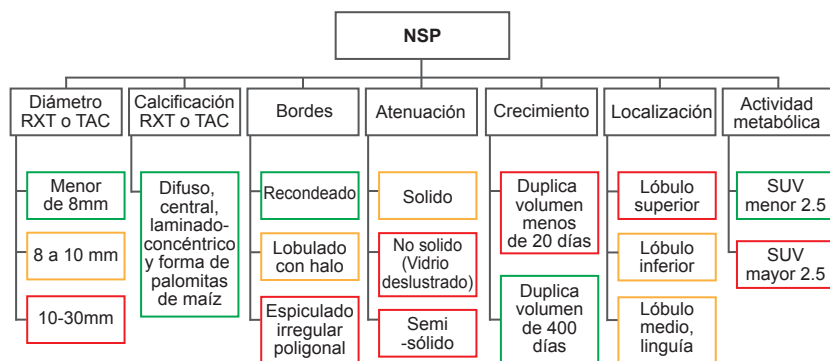
No.	Indicadores dirigidas a mejorar otros aspectos de la calidad de la atención y seguimiento a la implementación	Indicador Propuesto	Definición	Numerador	Denominador	Fuente	Forma de Medición	Períodicidad	Meta	Tipo de Indicador	Cumplimiento en los planes de calidad (Tabla 40)
1	Pacientes remitidos a cuidado paliativo	Proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón referidos a cuidado paliativo	Hace relación a la proporción de pacientes con cáncer de pulmón que requieren ser manejados en el servicio de cuidados paliativos, según criterio médico	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón referidos a cuidados paliativos	Total de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón que requieren cuidado paliativo	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS c: Variable 114 (valoración por cuidado paliativo);	Anual	100%	Proceso	SI
2	Pacientes que reportan que se les preguntó sobre factores de estrés psicosocial	Proporción de aplicación de encuesta psicosocial	Proporción de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón a quienes se les realiza seguimiento en el que se les preguntó sobre estrés psicosocial	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón a quienes se les preguntó sobre estrés psicosocial	Total de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Registros institucionales	Anual	70-100%	Proceso	SI

REFERENCIAS

1. Doumit G, Gattelari M, Grimshaw, J. & O'Brien, M. A. (2007) .Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000125. DOI: 10.1002/14651858.CD000125.pub3.
2. Carrasquilla G y cols.. "Elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, evaluaciones económicas de guías de práctica clínica y del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la unidad de pago por capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano". Fundación Santa Fe de Bogotá. Ministerio de la Protección Social. Colciencias. Bogotá 2009.
3. Potosky AL, Saxman S, Wallace RB, Lynch CF. Population variations in the initial treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3261-8.
4. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Factors associated with adherence to chemotherapy guidelines in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012 ;75(2):255-60.
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS-. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. Bogotá, Colombia, marzo de 2014.
6. Nitu Kashyap, MD, Jane Dixon, PhD, George Michel, MS, Cynthia Brandt, MD, MPH, Richard N. Shiffman, MD, MCIS. Yale Center for Medical Informatics, New Haven, CT GLIA GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0. 2005- 2011. Disponible en: http://www.cdc.gov/od/science/quality/docs/GLIA_v2.pdf

ALGORITMOS Y HERRAMIENTAS DE APOYO

Figura 1. Mapa conceptual y generación de alertas en relación con las características radiológicas asociadas a malignidad



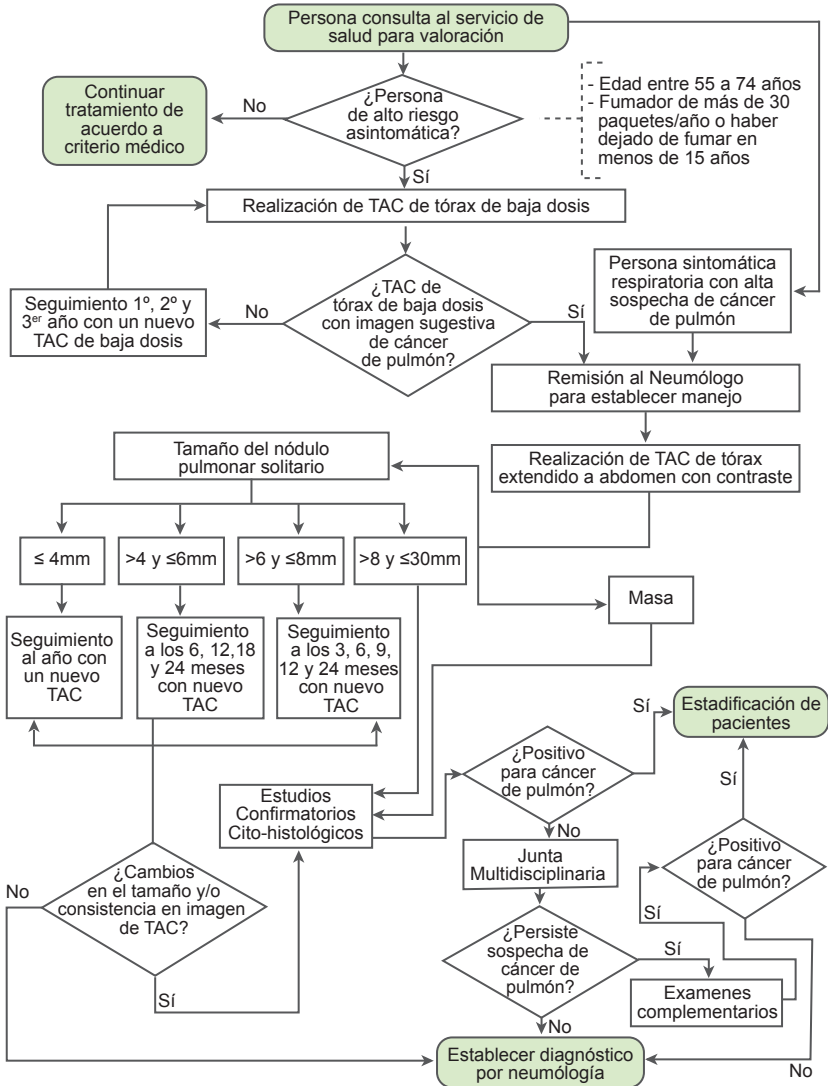
- Variables relacionadas con NSP benigno
- Variables relacionadas con NSP benigno y maligno
- Variables relacionadas con NSP maligno

Fuente: Adaptado Furuya et al.(23)

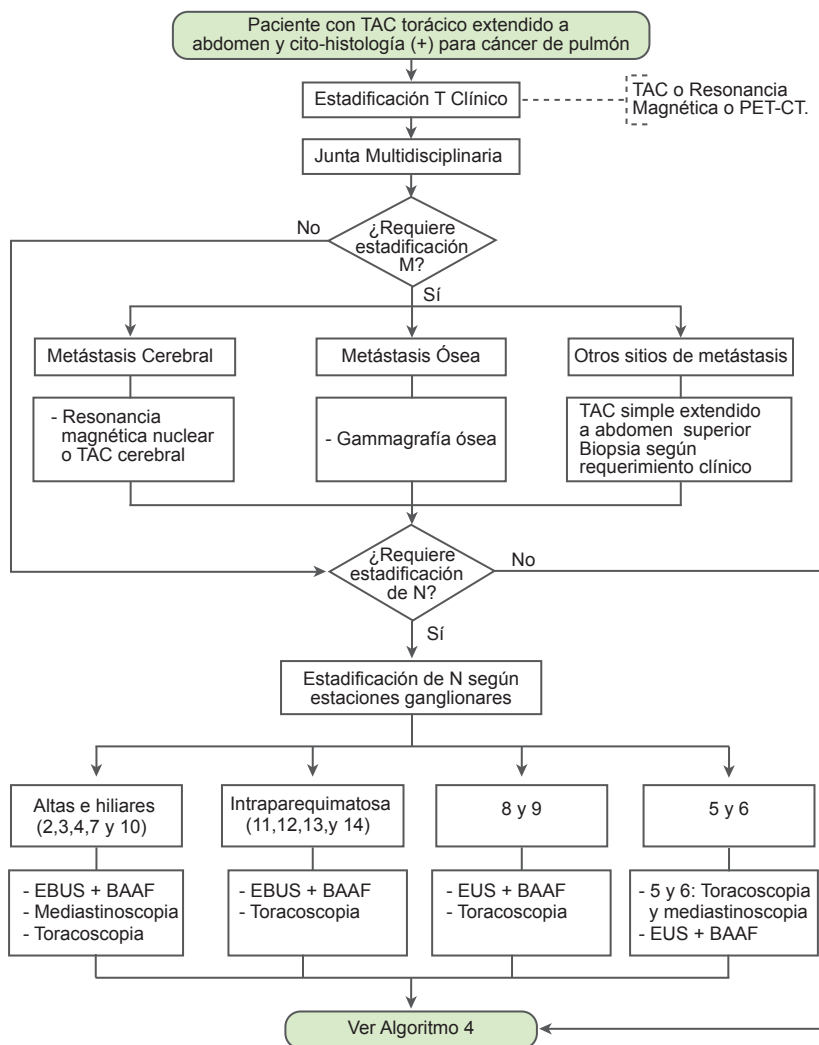
RXT: Rayos X de Tórax, TAC: Tomografía Axial Computarizada, NSP: Nódulo Solitario Pulmonar

ALGORITMO 1.

Detección temprana y diagnóstico de cáncer de pulmón



ALGORITMO 2. Estadificación de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas



Herramienta 1. Clasificación TNM para estadificación de cáncer de pulmón de células no pequeñas y pequeñas

Estadio anatómico / Grupos pronóstico para cáncer de pulmón

Estadio Anatómico	Grupo pronóstico		
	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
Estadio IV	Cualquiera T	Cualquiera N	M1a
	Cualquiera T	Cualquiera N	M1b

Fuente: Reproducido con permiso del AJCC: Lung. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 253-70.(42)

T = tumor primario; M = metástasis a distancia; N0 = No metástasis en ganglio linfático regional; N1 = Metástasis en ganglios linfáticos ipsolaterales peribronquiales o ipsolaterales hiliar y nódulos intrapulmonares incluyendo compromiso por extensión directa; N2 = Metástasis en los ganglios linfáticos ipsolaterales mediastínicos o subcarinos; N3 = Metástasis en los ganglios linfáticos contralaterales mediastínicos, contralaterales hiliares, ipsolaterales o contralaterales escalenos, o supraclaviculares.

Estadificación para tumor primario (T), afección de ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M)

T	Descripción
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal).
T1a ¹	Tumor ≤2 cm en su mayor diámetro.
T1b	Tumor >2 cm pero ≤3 cm en su mayor diámetro.
T2	Tumor >3 cm pero ≤7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero.
T2a	Tumor >3 cm pero ≤5 cm en su mayor diámetro.
T2b	Tumor >5 cm pero ≤7 cm en su mayor diámetro.
T3	Tumor >7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla, o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invada cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.
N	
NX	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados.
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluye afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.
M	Metástasis a distancia.
M0 ²	No existen metástasis a distancia.
M1	Existe metástasis a distancia.
M1a	Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un tumor lobular contralateral con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) neoplásico.
M1b	Metástasis a distancia en órganos extratorácicos.

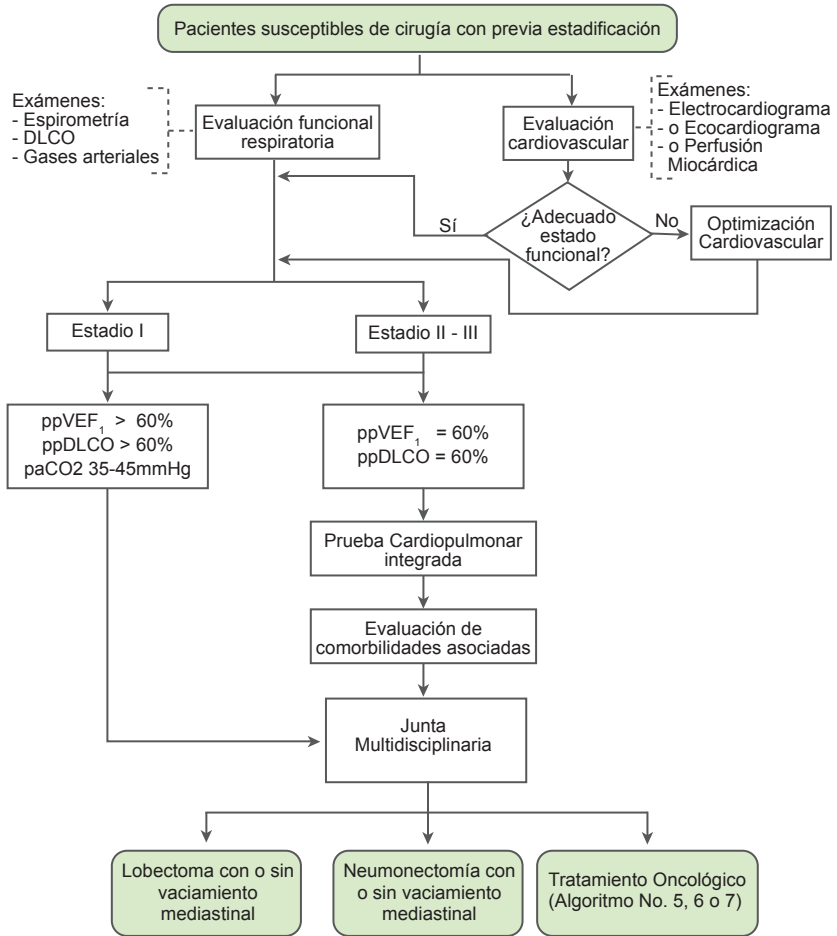
Reproducido con permiso del AJCC: Lung. En: (42)

¹Puede ser clasificado como T1a los tumores de cualquier tamaño con componente invasivo limitado a pared bronquial con extensión proximal al bronquio principal.

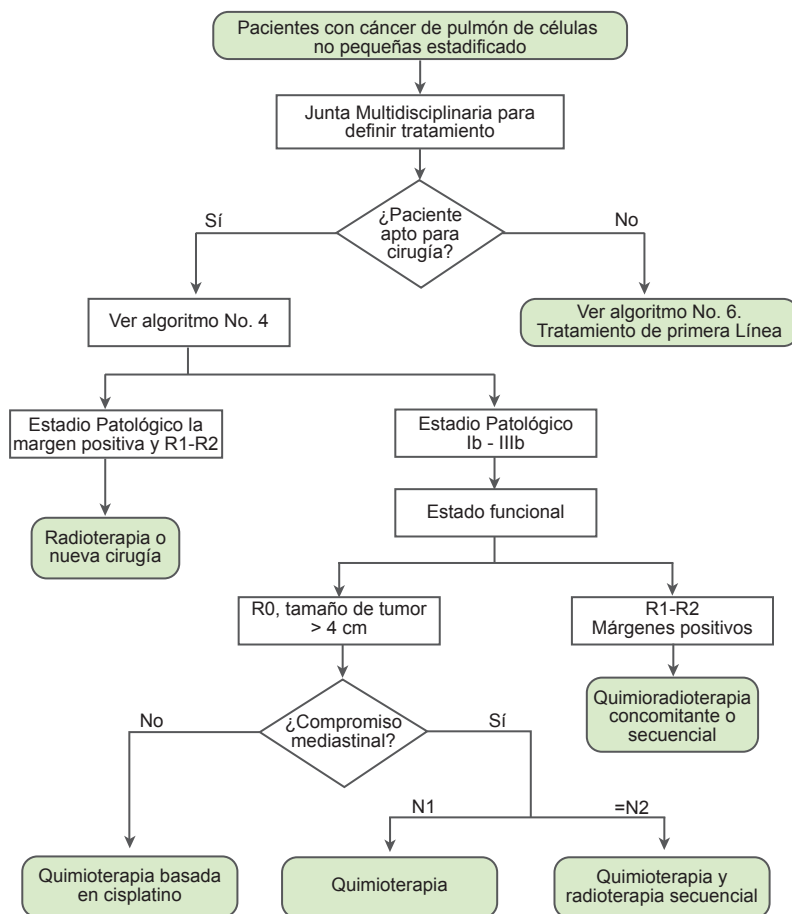
²En pacientes con derrames pleurales o pericárdicos que tengan exámenes citopatológicos negativos para células malignas y el juicio clínico, dictan que las efusiones no se relacionan con el tumor, por lo que se debe excluir como elemento de estadificación y el paciente debe ser clasificado como M0.

ALGORITMO 3.

Evaluación prequirúrgica y tratamiento quirúrgico



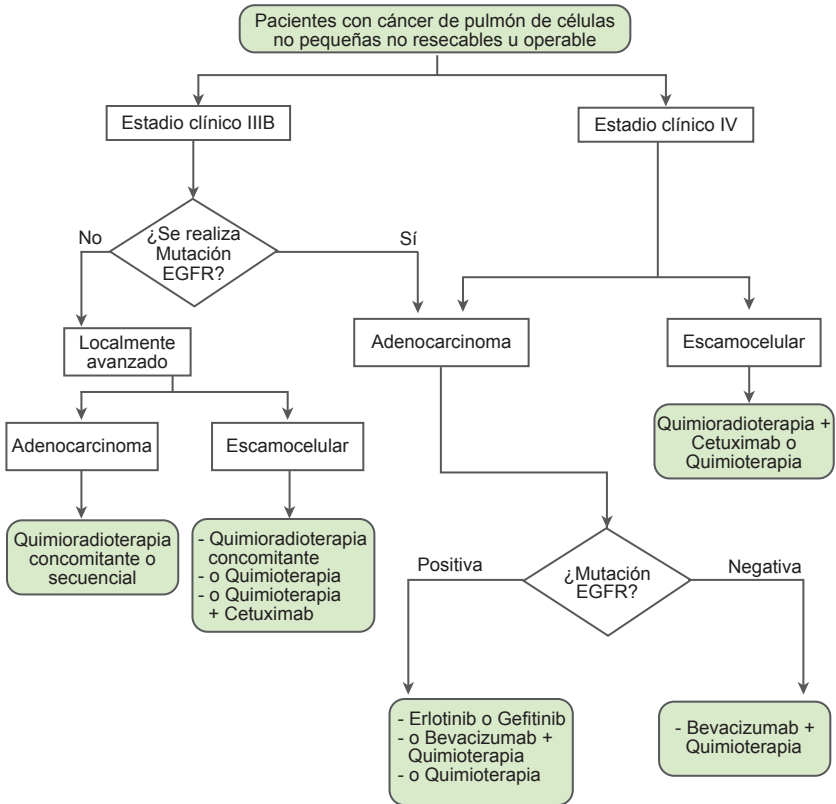
ALGORITMO 4. Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas



R0: bordes de sección libres, R1: bordes de sección positivos ante evaluación microscópica, R2: bordes de sección positivos ante evaluación macroscópica.

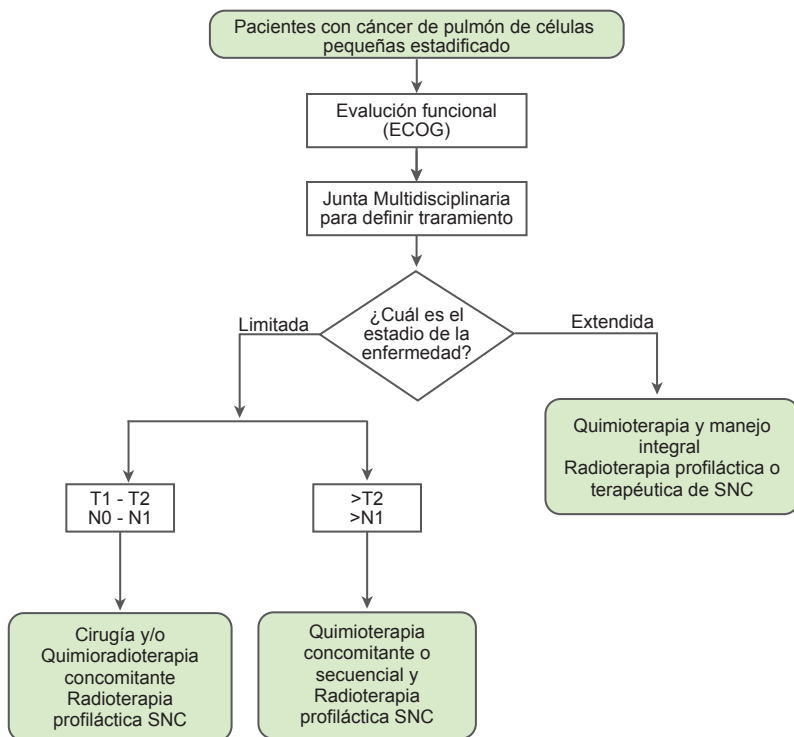
ALGORITMO 5.

Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas



ALGORITMO 6.

Tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en enfermedad limitada



Guía de Práctica Clínica
para la detección temprana,
diagnóstico, estadificación y
tratamiento del cáncer de pulmón.

Guía para profesionales de la salud
2014 - **Guía No. 36**

Guía de Práctica Clínica
para la detección temprana,
diagnóstico, estadificación y
tratamiento del cáncer de pulmón.

Guía para profesionales de la salud
2014 - Guía No. 36



MINSALUD



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

gpc.minsalud.gov.co