

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO EN CÁNCER DE PULMÓN:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:

M.P.S.S. CYNTHIA ELENA BARROSO MERCADO

DIRECTOR:

E. EN C.G. MARCO ANTONIO MONDRAGÓN CHIMAL

REVISORES:

M.C. ABRAHAM DIEGO REYES

M.C. CRUZ PALOMINO GALICIA

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014

DEDICATORIAS

A mis padres, por su amor y su paciencia inagotable. Gracias por enseñarme que de la mano de Dios, todo es posible.

A mi hermano Jorge por todo el apoyo, no solo en esto, sino en toda mi vida. Mi sangre y el mejor ejemplo de valentía y perseverancia.

A la familia Mercado y la familia Barroso. Que han recorrido conmigo este camino sinuoso. Gracias por creer en mí.

A las personas que fueron y son inspiración día a día.

A María Elena Mercado Bernal, quien fue el motivo desde el primer día en este viaje. Gracias por volcar tu vida en Jorge y en mí. Gracias por amarnos desde el primer momento en que nos conociste. Te fuiste muy pronto, y siempre te extrañaré.

Esto es tuyo. Te amo.

RESUMEN

La presente investigación se llevó a cabo al buscar, recolectar, seleccionar y procesar información actual, acerca del Cáncer Pulmonar, con especial énfasis en el tratamiento del mismo.

Para este estudio se analizaron 36 artículos extraídos de la base de datos de la Universidad Autónoma del Estado de México, los cuales fueron seleccionados utilizando los niveles de evidencia científica, presentados más adelante. Así mismo se recolectó información bibliográfica de literatura plasmada en diversos compendios de Oncología, buscando siempre la complementación de conceptos básicos sobre el tema. Posteriormente se llevó a cabo la separación de los esquemas de tratamiento para cáncer pulmonar, por estadios de la enfermedad y tipo histológico del tumor. Haciendo un breve resumen de las primeras líneas de tratamiento en cada uno de estos grupos, con su respectiva sobrevida a los 5 años, y efectos secundarios.

En la investigación se plasman las diferentes líneas de abordaje en pacientes con neoplasia pulmonar, siendo los pilares básicos; la cirugía (que incluye segmentectomía, neumectomía, lobectomía y resección cuneiforme) en la mayoría de las ocasiones, con un enfoque curativo; quimioterapia (basada principalmente en platino) como terapia neo adyuvante y adyuvante; y radioterapia (50-60 Gy) en los diferentes estadios. Los esquemas anteriores, sin un pronóstico alentador para los pacientes.

Por lo mismo resultó importante, destacar la importancia de los nuevos fármacos que complementan a la cirugía y la quimioterapia así como las nuevas vías de administración (por ejemplo, pulmonar), las cuales, podrán remplazar a las primeras líneas de tratamiento, en un futuro, quizá cercano. Ofreciendo al paciente una disminución de la morbilidad, con una sobrevida más alentadora.

ABSTRACT

This research was carried out to search, collect, select and process information about the current Lung Cancer, with special emphasis on the treatment of the same.

For this study 36 items extracted from the database of the Autonomous University of the State of Mexico were analyzed, which were selected using the levels of scientific evidence, presented below. Also bibliographic information was collected literature embodied in various compendia of Oncology, always looking supplementation basics about it. Subsequently carried out the separation of treatment regimens for lung cancer, stage of disease and histological type of tumor. Making a brief summary of the first lines of treatment in each of these groups, with their respective 5-year survival, and side effects.

In researching the different lines of approach are reflected in patients with pulmonary neoplasm in which the pillars; surgery (including segmentectomy, pneumonectomy, lobectomy and wedge resection) in most cases, with a curative approach; chemotherapy (primarily platinum-based) as adjuvant and neoadjuvant therapy; and radiation (50-60 Gy) in the different stages. The above schemes without a good outcome for patients.

By the same reason was important to highlight the importance of the new drugs that complement surgery and chemotherapy and new routes of administration (eg, lung), which, may replace the first lines of treatment in the future perhaps nearby. Offering the patient a decrease in morbidity, with a more encouraging survival.

ÍNDICE

Resumen	i
Abstract	ii
I. Marco Teórico	1
1.1. <i>Introducción</i>	1
1.2. <i>El Cáncer Pulmonar</i>	1
1.3. <i>Etiología</i>	2
1.3.1. Generalidades	2
1.3.2. Tabaquismo	2
1.3.3. Otros Factores de Riesgo Modificables	3
1.3.4. Enfermedades Asociadas con la Aparición de la Entidad	3
1.3.5. Predisposición Genética	3
1.4. <i>Clasificación Histológica</i>	3
1.4.1. Carcinoma Epidermoide	4
1.4.2. Adenocarcinoma	4
1.4.3. Carcinoma Anaplásico de Células Pequeñas	4
1.4.4. Carcinoma Anaplásico de Células No Pequeñas	5
1.5. <i>Estadificación</i>	5
1.6. <i>Signos y Síntomas</i>	8
1.7. <i>Diagnóstico</i>	10
1.7.1. Radiografía de Tórax	10
1.7.2. Tomografía Computarizada	10
1.7.3. Fibrobroncoscopía	11
1.7.4. Citología de Esputo	12
1.7.5. Punción Transtorácica con Aspiración Percutánea	12
1.7.6. Marcadores Tumorales	12
1.8. <i>Tratamiento</i>	13
1.8.1. Estadio 0 y carcinoma <i>in situ</i>	13
1.8.2. CACNP Estadios IA, IB y IIB	13

1.8.3.	Síndrome de Pancoast.....	15
1.8.4.	CACNP Estadios IIIA y IIIB	15
1.8.5.	CACNP Estadio IV	16
1.8.6.	Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas.....	17
1.9.	<i>Supervivencia y Pronóstico Actual</i>	18
1.10.	<i>Prevención</i>	18
II.	Planteamiento del Problema	19
III.	Justificación	21
IV.	Objetivos	23
4.1.	<i>Objetivo General</i>	23
4.2.	<i>Objetivo Específico</i>	23
V.	Material y Método	24
5.1.	<i>Identificación de la Literatura</i>	24
5.2.	<i>Selección de los Estudios</i>	25
5.3.	<i>Evaluación de la calidad de los Estudios</i>	26
5.4.	<i>Recolección de Datos y Control de los Procesos</i>	30
5.5.	<i>Síntesis de los Datos</i>	30
5.6.	<i>Esquema de Trabajo</i>	30
5.7.	<i>Límite de Trabajo</i>	31
VI.	Desarrollo del Esquema de Trabajo	32
6.1.	<i>Resultados</i>	35
VII.	Conclusiones	40
VIII.	Sugerencias	41
IX.	Implicaciones Éticas	42
X.	Organización	42
XI.	Bibliografía	43
	ANEXO 1.....	46

I. MARCO TEÓRICO

I.1 INTRODUCCIÓN

El Cáncer como enfermedad es bien conocido a lo largo de la historia de la humanidad. Esta entidad, mediante un proceso de carcinogénesis involucra diferentes mutaciones genéticas y cambios epigenéticos en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microRNAs, con el fin de conferirle un fenotipo maligno a un clon celular; es decir adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis a otras partes del cuerpo. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, física y biológica, que aumenta la susceptibilidad a padecer cáncer y modificar el perfil epidemiológico de cada país, explicando la gran variabilidad en la incidencia de morbilidad y mortalidad mundial por cáncer (1).

I.2 EL CÁNCER PULMONAR

El carcinoma pulmonar fue considerado hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco frecuente (2).

A partir de 1930 su frecuencia ha aumentado y en la actualidad es el tumor maligno más frecuente en el mundo.

Diversos autores denotan un incremento en la frecuencia del cáncer pulmonar en México en décadas recientes. Actualmente en nuestro país se encuentra entre las tres principales causas de muerte por tumores malignos en adultos mayores de 35 años y es más frecuente en varones, aunque se ha reportado un incremento mundial en los casos de mujeres. Es de hacer notar que en los estados de Sinaloa y Sonora son las entidades con mayor tasa de mortalidad para el sexo masculino (3). En Estados Unidos es el segundo tumor canceroso más común diagnosticado en hombres y mujeres y el primero en fumadores, ya que está asociado al consumo del tabaco.

Su incidencia es muy alta y debido a su letalidad, la cifra de mortalidad es muy cercana a la incidencia y se espera que esta última aumente en los años (4).

I.3 ETIOLOGÍA

I.3.1 GENERALIDADES

La mortalidad por este tipo de cáncer permanece invariable desde hace más de veinte años. Aunque se estima que el 80-90% de los cánceres de pulmón se podrían atribuir al tabaco, solo el 10 al 15% de los fumadores llegan a desarrollarlo. Además se ha detectado una cifra similar entre los no fumadores (10 a 15%) que también desarrolla este tipo de cáncer. Esto sugiere la existencia de una predisposición genética que estaría por encima de las contribuciones ambientales. Por otro lado, aunque el cese en hábito tabáquico supone la disminución inmediata de la enfermedad coronaria, no se podría decir lo mismo sobre el riesgo de desarrollar carcinoma pulmonar. (2)

I.3.2 TABAQUISMO

Varios factores se han relacionado con el origen del cáncer pulmonar. Fumar tabaco es en gran medida el factor etiológico más frecuente. Está implicado en cualquier tipo de cáncer pulmonar, con excepción del cáncer pulmonar bronco alveolar. Hay clara relación de respuesta a la dosis entre el número de cigarrillos fumados al día, profundidad de la inhalación y alquitrán contenido en el cigarrillo para el desarrollo de cáncer pulmonar. El riesgo de desarrollar dicho tipo de cáncer declina si el individuo abandona el hábito tabáquico. Es un hecho de interés aún mayor el dato de que los pacientes que ya padecen cáncer pulmonar pueden tener una supervivencia más prolongada si dejan de fumar en el momento del diagnóstico (5).

I.3.3 OTROS FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Otros posibles factores etiológicos incluyen asbesto, éter clorometil-metílico, níquel, radón, cloruro de vinilo, cromato y arsenicales, los cuales pueden generar un efecto sinérgico.

I.3.4 ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA APARICIÓN DE LA ENTIDAD

Padecimientos como fibrosis pulmonar por esclerodermia, bronquiectasias, cicatrices de infartos pulmonares, enfermedades micobacterianas y absceso pulmonar, pueden jugar un papel importante en el desarrollo de cáncer de pulmón (6).

I.3.5 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Hay pruebas crecientes de que, en parte, el cáncer puede ser una enfermedad genética. La delección de una porción del brazo corto del cromosoma 3 (una delección 3p21) se ha relacionado con el cáncer pulmonar de células pequeñas y de otros tipos. También se ha descrito pérdida del DNA de los cromosomas 13, 17 y 11. Estas delecciones están de acuerdo con la hipótesis de un oncogén recesivo o de un gen de supresión de tumores, según la cual una delección descubre a un oncogén que puede iniciar carcinogénesis cuando se presenta una sola copia. También hay datos de que 40% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón presentan alguna anomalía (delección) en el protooncogén **ras** (2).

I.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Existen 4 tipos fundamentales de tumor pulmonar invasivo: el carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide (CCE); el adenocarcinoma, dentro del cual se incluye el carcinoma bronquio alveolar; el carcinoma anaplásico de células grandes; el carcinoma anaplásico de células pequeñas, que incluye el tipo

de “células en grano de avena”. Otros tipos tumorales son los sarcomas y otros tumores de tejidos blandos, pero son raros. (5)

Se han publicado trabajos que indican un incremento absoluto y relativo en la incidencia de CCE en EE.UU., el tipo más frecuente de tumor en todo el mundo.

I.4.1. CARCINOMA EPIDERMIOIDE

El CCE se origina en el epitelio bronquial metaplásico; el 50-60% se localiza proximalmente o afectan el hilio. Suele crecer dentro de la luz bronquial, causando su obstrucción precoz con neumonitis secundaria, por lo que se trata de la forma de cáncer que con mayor facilidad se diagnostica mediante el esputo. Además es un tumor que no suele metastatizar de forma precoz. (6)

I.4.2 ADENOCARCINOMA

El adenocarcinoma suele estar localizado más periférico en el pulmón, pero metastatiza pronto y de forma extensa al pulmón, hígado, huesos, riñones y sistema nervioso central (SNC).

El carcinoma bronquio alveolar un subtipo histológico de adenocarcinoma poco frecuente, parece tener una presentación y comportamiento biológico distinto.

I.4.3 CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS.

El carcinoma anaplásico de células pequeñas suele haber diseminado en el momento del diagnóstico. Se trata de un tumor agresivo, de rápido crecimiento y solo en el 25% de los casos la enfermedad está limitada al tórax en el momento del diagnóstico. Se encuentra metástasis en ganglios linfáticos regionales, pulmón, ganglios linfáticos abdominales, hígado, suprarrenales, hueso, SNC y médula ósea. La biopsia de médula ósea puede mostrar afectación tumoral en la tercera parte de los pacientes al diagnóstico. No se ha demostrado que las variables histológicas del carcinoma de células pequeñas tengan un comportamiento

biológico o una respuesta a la quimioterapia diferentes. Esta forma de carcinoma pulmonar como el CCE, suele tener localización proximal (central), pero a diferencia de este último, crece de forma submucosa y distorsiona el bronquio por compresión extrínseca (extraluminal). (1)

I.4.4. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

El carcinoma anaplásico de células grandes metastatiza con un patrón similar al adenocarcinoma, mostrando preferencia por los ganglios linfáticos mediastínicos, la pleura, las suprarrenales, el SNC, y el hueso (7).

I.5 ESTADIFICACIÓN

La enfermedad de cada paciente debe clasificarse con cuidado en etapas, de acuerdo con el International Staging System. De la Tabla 1 a la Tabla 3 se define la clasificación de TNM para cáncer pulmonar (8), y la Tabla 4 muestra los detalles del International Staging System con el uso de la clasificación TNM, así como la supervivencia a 5 años (8).

TNM	
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado, o se demuestra en citología de esputo o lavado bronquial con imágenes y endoscopia negativas.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor \leq 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleural visceral, sin evidencia de invasión proximal al bronquio principal en la fibrobroncoscopia.
T1a	Tumor \leq 2 cm en su diámetro mayor.
T1b	Tumor $>$ 2 cm, pero \leq 3 cm en su diámetro mayor.
T2	Tumor $>$ 3 cm, pero \leq 7 cm en su diámetro mayor, o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, se encuentra a 2 cm o más de la carina; invade la pleura visceral; está asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar, pero no afecta al pulmón entero.
T2a	Tumor $>$ 3 cm, pero \leq 5 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor $>$ 5 cm, pero \leq 7 cm en su diámetro mayor.
T3	Tumor $>$ 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente una de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor que se encuentre a menos de 2 cm de la carina, pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero; o existencia nódulo(s) en el mismo lóbulo.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.

Tabla 1: Estadificación del cáncer de pulmón 7ª edición del TNM (2010). Tumor primario (T).

TNM	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos.
N1	Metástasis ganglionares peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales, incluyendo la afectación por extensión directa de los ganglios intrapulmonares.
N2	Metástasis ganglionares mediastínicas homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis ganglionares mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas ipsilaterales y contralaterales o supraclaviculares.

Tabla 2: Estadificación del cáncer de pulmón 7ª edición del TNM (2010). Ganglios linfáticos regionales (N).

TNM	
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	Ausencia de metástasis a distancia.
M1	Existencia de metástasis a distancia.
M1a	Existencia de nódulo(s) en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales; o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Existencia de metástasis a distancia (extratorácicas).

Tabla 3: Estadificación del cáncer de pulmón 7ª edición del TNM (2010). Metástasis a distancia (M).

Estadio y tasa de supervivencia a 5 años	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA (50% a 73%)	T1a, b	N0	M0
Estadio IB (43% a 58%)	T2a	N0	M0
Estadio IIA (36% a 46%)	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB (25% a 36%)	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA (19% a 24%)	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB (7% a 9%)	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV (2% a 13%)	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Tabla 4: Estadificación del cáncer de pulmón, 7ª edición (2010). Agrupación por estadios y su supervivencia a 5 años.

I.6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Aunque entre el 5 y 15% de los pacientes se detectan en fase asintomática, normalmente por la realización de una radiografía de tórax o a través de una tomografía de rutina (9), la inmensa mayoría de los pacientes se presentan con algún signo o síntoma. El crecimiento central o endobronquial del tumor primario, puede producir tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea y neumonitis post obstructiva (fiebre y tos productiva). El crecimiento periférico del tumor primario puede producir dolor por afección pleural o de la pared torácica, tos, disnea de origen restrictivo y síntomas de absceso pulmonar por cavitación del tumor. La diseminación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis en los ganglios linfáticos regionales), puede causar obstrucción traqueal, compresión del esófago con disfagia, parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera, parálisis del nervio frénico con elevación de hemidiafragma y disnea, así como parálisis de los nervios simpático con Síndrome de Horner (enofthalmia, ptosis, miosis y anhidrosis homolateral). El derrame pleural maligno a menudo causa disnea. (10)

Se puede presentar Síndrome de Pancoast (o tumor del surco superior), consecuencia de la extensión local de un tumor (generalmente epidermoide), que crece en el vértice pulmonar afectando el octavo nervio cervical y al primero y segundo torácicos, con dolor en el hombro que, de forma característica, tiene una irradiación por el territorio cubital del brazo, a menudo con destrucción radiológica de la primera y la segunda costilla. (11)

Otros problemas en relación a la diseminación regional, son el síndrome de la vena cava superior, la extensión pericárdica y cardíaca con tamponamiento, arritmia o insuficiencia cardíaca; la obstrucción linfática con el consiguiente derrame pleural; y la diseminación linfática por los pulmones con hipoxemia y disnea. Puede haber diseminación por vía transbronquial, lo que produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro de la

transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea. Hipoxemia y producción de esputo (12).

Además los síntomas del carcinoma pulmonar dependen de otros aspectos como el subtipo histológico, su localización en el pulmón (crecimiento central o periférico), la existencia de síndromes para neoplásicos o una combinación de alguno de estos mecanismos (Tabla 5) (4).

Síntomas Frecuentes del Cáncer de Pulmón.			
Lesión Primaria	Extensión Intratorácica	Enfermedad Metastásica	Síndromes Para neoplásicos
Tos	Parálisis de nervio laríngeo recurrente	Dolor óseo	Hipercalcemia
Disnea	Parálisis de nervio frénico	Afectación de glándulas suprarrenales	SIADH
Hemoptisis	Tumor de Pancoast	Ganglios intra abdominales	Síndrome de Cushing
Dolor Torácico	Síndrome de Horner	Afectación cerebral.	Osteoartropatía Hipertrófica
	Afectación pared costal.		Síndrome de Eaton-Lambert
	Pleura		Síndrome Miasteniforme.
	Síndrome de vena cava superior.		
	Corazón y Pericardio		
	Esófago		

Tabla 5: (González Barón, 2010)

I.7. DIAGNÓSTICO

Cuando exista una sospecha de la existencia de un CP, el objetivo debe ser llevar a cabo, de forma casi simultánea, el diagnóstico de certeza de neoplasia y el estudio de extensión del CP. (13)

Dada su alta letalidad, la ausencia de un tratamiento activo cuando se diagnostica en etapas avanzadas y su clara relación con el hábito tabáquico, el cáncer pulmonar, es una neoplasia donde el diagnóstico precoz será fundamental (14).

I.7.1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La Radiografía de Tórax constituye la técnica de elección cuando existe una sospecha fundada de la existencia de un cáncer pulmonar, tal como hemoptisis, la persistencia de una infección respiratoria que no remite con la antibióticoterapia, un empeoramiento significativo de la disnea (15), la aparición de dolor torácico o de síndrome de consunción.

Este método puede orientar sobre el tipo histológico de la neoplasia. Los carcinomas epidermoides suelen originarse en el hilio pulmonar y bronquios centrales y tienen mayor tendencia a la cavitación; el adenocarcinoma tiene tendencia a situarse en zonas periféricas, al igual que el carcinoma macrocítico que de forma habitual tiene un gran tamaño; los carcinomas microcíticos pueden tener una localización central y gran compromiso ganglionar mediastínico. (16)

I.7.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La Tomografía Computarizada es la técnica radiológica de elección para el diagnóstico de cáncer pulmonar. Aporta datos sobre la localización del tumor primario y su relación con estructuras vecinas como corazón, mediastino, grandes vasos, columna, pared costal, esófago, pleura o pulmón. También ofrece información sobre la posible afectación de los ganglios mediastínicos, si bien su

sensibilidad depende del tamaño de los ganglios. Cuando los ganglios son superiores a 2 cm, la posibilidad de invasión metastásica es alta, pero cuando las adenopatías están entre 1 y 2 centímetros la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). La Tomografía Computarizada, a su vez, permite descartar la existencia de metástasis en hígado, suprarrenal, hueso o ganglios abdominales. Es una herramienta fundamental para obtener un diagnóstico citológico mediante la punción aspiración por aguja fina cuando el tumor es periférico y no accesible al broncoscopio. (15)

I.7.3 FIBROBRONCOSCOPÍA

La fibrobroncoscopía es una técnica fundamental para el diagnóstico de neoplasia pulmonar al cumplir una doble función: aportar la muestra histológica que permite el diagnóstico de certeza del carcinoma pulmonar y aporta información fundamental para localizar el tumor y establecer su extensión a tráquea y mediastino.

Con la broncoscopia se puede obtener material procedente de la biopsia bronquial, el lavado bronquiolar y el cepillado bronquioalveolar que tiene sensibilidad del 74, 48 y 59%, respectivamente (17).

Cuando La broncoscopia no consigue el diagnóstico o no es posible su realización, será preciso realizar una punción transtorácica guiada por Tomografía Computarizada (18). La rentabilidad es superior a la fibrobroncoscopía cuando el tumor es de localización periférica. Sin embargo, tiene una tasa alta de falsos negativos (0.20-0.30), por lo que no será útil en pacientes con una lesión única sospechosa y susceptible de cirugía. La complicación más frecuente es el neumotórax, que tiene un riesgo mayor de ocasionarse si la prueba ha sido traumática o coexiste patología pulmonar subyacente.

I.7.4. CITOLOGÍA DE ESPUTO

En cuanto a métodos diagnósticos no invasivos, se encuentra el análisis de esputo, procedimiento más sencillo sin embargo con una sensibilidad baja de 71% en lesiones centrales y del 49% en periféricas (19). Además del tamaño y localización del tumor, su rentabilidad depende de la obtención y conservación de la muestra y del citólogo que la analiza y, sobre todo, es útil en casos de tumores de localización central y en aquellos que cursan con hemoptisis. Este método no sólo se considera válido en casos donde otras opciones no son posibles.

I.7.5. PUNCIÓN TRANSTORÁCICA CON ASPIRACIÓN PERCUTANEA GUIADA POR TC

Aunque la biopsia obtiene mayor información que la citología, en ciertas circunstancias, la muestra citológica puede ser fundamental. Todo paciente con carcinoma pulmonar no metastásico con derrame pleural, debería someterse a una toracentesis para descartar su malignidad, ya que el hallazgo de células malignas en el líquido pleural condiciona la estadificación y el tratamiento. Si hay síntomas consuntivos o sospecha de afectación específica de órganos puede ser preciso obtener material histológico de la zona mediante biopsia o citología. Por ejemplo, si existe invasión mediastínica, se puede hacer una punción transtraqueal o transbronquial por broncoscopia o una Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) guiada por Tomografía Computarizada. (20)

I.7.6 MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales no son útiles en el carcinoma pulmonar porque no son específicos ni exclusivos de ningún tipo histológico concreto y, por tanto, no deben pedirse de forma rutinaria. La elosa neuronal específica se eleva en los tumores de origen neuroendócrino, por lo que podría ser eficaz para diferenciar el carcinoma microcítico o el carcinoide del resto (10).

I.8. TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico y una estadificación adecuada, se deberá iniciar con tratamiento precoz e individualizado para cada paciente.

I.8.1. ESTADIO 0 Y CARCINOMA *IN SITU*

En pacientes con carcinomas ocultos y en estadio 0, se recomienda realizar resección quirúrgica, permitiendo la extirpación del cáncer y la conservación del parénquima pulmonar. Incluso cuando los bordes bronquiales son positivos para carcinoma *in situ*. Un método novedoso para el tratamiento de los mismos utiliza la hematoporfirina administrada por vía sistémica (que permite localizar los tumores y los sensibiliza a la luz) seguida de fototerapia broncoscópica (8).

I.8.2. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIOS IA, IB Y IIB.

En personas con Cáncer Pulmonar No Microcítico (NSCLC) en estadios IA, IB, NA y IIB que toleran una cirugía, el tratamiento indicado es una extirpación pulmonar. Si es posible la extirpación completa, el índice de supervivencia a 5 años en el caso de enfermedad N0, es de 60-80%, dependiendo del tamaño del tumor. La supervivencia quinquenal disminuye aproximadamente a 50% cuando se identifica N1 (ataque a los ganglios del hilio). Datos de investigaciones clínicas han indicado que la lobectomía es mejor que la extirpación cuneiforme para disminuir la frecuencia de la recidiva local.

La neumectomía se reserva para personas con tumores que abarcan múltiples lóbulos o están en una zona muy central y se realizará únicamente en individuos con reserva pulmonar excelente. Se reserva la ablactación cuneiforme y la segmentectomía para aquellas personas con deficiente reserva pulmonar y pequeñas lesiones periféricas. (21)

En pacientes jóvenes, con función cardiopulmonar estable e índice de Karnofsky de 100 puntos, se considera, después de la extirpación completa, la radioterapia coadyuvante en el posoperatorio no mejora la supervivencia y pudiera ser nociva en el caso de las enfermedades en estadios N0 y N1. (22)

En pacientes en estado I y II que rechazan la cirugía o que no son candidatos para la extirpación pulmonar, habrá que pensar en la radioterapia en un intento curativo (dosis mesoplanares de 60 a 64 Gy). Sin embargo, los pacientes con metástasis a distancia, derrame pleural de origen canceroso o afección del corazón, no son candidatos para la radioterapia curativa. La supervivencia a largo plazo de individuos en todos los estadios del cáncer pulmonar sometidos a radiación en un intento curativo es del 20%, en promedio. La radioterapia, además de la posibilidad de curar, puede mejorar la calidad y la duración de vida al controlar el tumor primario y evitar síntomas que surgen con la recidiva local en el pulmón. (1 y 23)

El principal efecto adverso de la radioterapia es la esofagitis. Otros efectos adversos incluyen fatiga, mielitis pos radiación y neumonitis del mismo origen que a veces evolucionan hasta llegar a la fibrosis pulmonar. El riesgo de estas complicaciones es proporcional a la dosis aplicada y el volumen pulmonar dentro del campo.

La braquiterapia es una forma de aplicar una gran dosis local y al mismo tiempo dejar indemne el tejido local vecino (24).

En la actualidad se recomienda sistemáticamente la quimioterapia complementaria a base de Cisplatino en individuos con NSCLC con un estadio funcional satisfactorio y enfermedad en estadio HA o IIB, aunque los beneficios sean pequeños (25).

Sin embargo existe evidencia del uso de quimioterapia adyuvante a base de cisplatino (luego de tratamiento radical del tumor primario mayor de 4 centímetros de diámetro) siempre con intento curativo. (26)

En pacientes con NSCLC en estadio IA extirpado, no son sometidos a otros tratamientos pero están expuestos a un elevado riesgo de recidiva (2-3% cada año, aproximadamente). Por esto es razonable vigilarlos por medio de TC por 5 años. (27)

I.8.3. SÍNDROME DE PANCOAST

Los carcinomas diferentes del microcítico en el surco pulmonar superior que generan el llamado Síndrome de Pancoast (Mencionado anteriormente) son tratados generalmente por la combinación de radioterapia y cirugía. Los mejores resultados publicados utilizaron radiación concurrente en el preoperatorio (30 Gy en 10 tratamientos) y cisplatino y etopósido, seguidos por extirpación en bloque del tumor y zonas afectadas de la pared torácica. (28)

Esta radioterapia combinada solo se utiliza en pacientes con tumor potencialmente resecable sin N2 o invasión maligna de la primera costilla. (29)

I.8.4. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIOS IIIA Y IIIB

El tratamiento del NSCLC localmente avanzado es uno de los aspectos más controvertidos en el tratamiento de cáncer de pulmón. Las opciones incluyen terapia local (cirugía o radioterapia) en combinación con quimioterapia generalizada para controlar las micro metástasis (8).

En caso de individuos con enfermedad en etapa IIIA, con enfermedad T3N0 o T3N1, la cirugía constituye una posibilidad. En el caso de pacientes que se encuentran en estas categorías y presentan enfermedad residual después de la resección, si también se administra radioterapia y quimioterapia (con ciclofosfamida más doxorubicina más platino) (2), puede lograrse una supervivencia libre de enfermedad significativamente más prolongada que solo con radioterapia postoperatoria. La bibliografía indica que el 70% de los tumores

no extirpables pueden convertirse en resecables con supervivencia a dos años de 34% con aplicación de tratamiento adyuvante (2).

En pacientes que se encuentren en estadio IIIA con presencia de comorbilidades se prefiere la administración de quimioterapia y radioterapia secuencial o preferentemente concurrente, dependiendo de las regiones afectadas (8).

Los pacientes en estadio IIIB, por lo general recibirán tratamiento paliativo y, en casos excepcionales, se considerará la cirugía (9). Algunos tumores en estadio III se consideran en el límite para la indicación quirúrgica. Por ejemplo una invasión localizada en la pared torácica o del pericardio, un tumor en la incisura superior, una afectación ganglionar limitada al mediastino y la afectación al nervio frénico no deben considerarse contraindicaciones absolutas para la cirugía. La existencia de metástasis extra torácicas o a distancia es indicativa de no operabilidad y la cirugía se considera como una contraindicación absoluta, salvo en casos muy determinados con una metástasis cerebral única y un carcinoma de pulmón inicial (3).

I.8.5. CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIO IV

Aquellos pacientes en estadio clínico IV deberán recibir tratamiento paliativo sea con quimioterapia, radioterapia o combinación de ambos (9).

La quimioterapia considerada estándar del NSCLC está basada en doblete con platino más uno de los fármacos considerados de tercera generación como gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel. Ninguno de los esquemas se muestra superior al resto. Recientemente se ha propuesto el posible beneficio de un doblete de cisplatino con pemetrexed, especialmente en pacientes con NSCLC de tipo no epidermoide, superior a un esquema convencional con gemcitabina (4).

Solo en aquellos pacientes que presenten un nódulo pulmonar de pequeñas dimensiones y con metástasis cerebral única, periférica de pequeñas dimensiones, se contemplará la posibilidad de cirugía tanto del tumor primario como de la metástasis cerebral, seguida de radioterapia Holo craneal más quimioterapia

sistémica y sin tumor visible mediante los exámenes por imágenes. El tratamiento paliativo con quimioterapia, radioterapia (50-60 Gy en 5-10 fracciones) o combinación de ambos para estadio IV, incluye tratamiento biológico, paliación con láser, argón plasma, radiofrecuencia, colocación de stent endobronquial, o manejo paliativo y manejo de dolor simplemente (9 y 24)

La radioterapia corporal estereotáctica aumenta las tasas de control local en tumores secundarios en hígado, pulmón y hueso en un 60-90% (25).

I.8.6 CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Durante la última década, la quimioterapia se ha convertido en el tratamiento principal para el cáncer pulmonar de células pequeñas, pero otras opciones terapéuticas (cirugía y radioterapia) desempeñan un importante papel en el control loco regional de la misma. La quimioterapia combinada es el tratamiento aceptado en la actualidad para todos los estadios, sobre todo porque este tumor ya suele estar ampliamente diseminado cuando se produce el diagnóstico. La cirugía no suele estar justificada, salvo en los pacientes con tumores primarios pequeños, sin evidencia clínica de afectación de ganglios linfáticos mediastínicos ni de metástasis a distancia y que han conseguido una respuesta completa con la quimioterapia. En este caso, la quimioterapia seguida de cirugía puede mejorar a largo plazo la supervivencia sin enfermedad (3).

Los fármacos más utilizados en este tipo de tumor son: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, nitrosoureas, etopósido y cisplatino, con tasas de respuesta individuales del 20-40%. Varios regímenes combinados consiguen tasas de respuesta del al menos el 80% (4).

La radioterapia también desempeña una función en el tratamiento de individuos con cáncer pulmonar limitado de células pequeñas. Hay datos claros de que la radioterapia mejora el control local de la enfermedad, así como la supervivencia.

Además la radioterapia profiláctica en la totalidad del encéfalo se ha usado para prevenir recidivas en el sistema nervioso central (2 y 26).

1.9. SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO ACTUAL.

La supervivencia global de todos los pacientes tratados es del 5-10% y ni las nuevas técnicas de detección selectiva, ni los tratamientos multi modalidad más recientes, influyen mucho en el caso de los adenocarcinomas ni CCE más frecuentes (18).

La mortalidad a los 5 años de su presentación está en torno a los 85 a 90%. De cada 100 casos nuevos de cáncer pulmonar, 80 serán inoperables y 20 serán susceptibles de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, solo cinco de cada 10 sobrevivirá a los cinco años (4).

I.10. PREVENCIÓN

La prevención del cáncer de pulmón debe ser uno de los objetivos principales de las investigaciones. Los métodos más sencillos a nivel conceptual serían la reducción o eliminación de los carcinógenos respiratorios. Hay que hacer todos los esfuerzos posibles para convencer a los pacientes de que dejen de fumar y no se debe olvidar la vital importancia que tiene el médico en el control del tabaquismo. Los programas de abandono del tabaco con autoayuda, el asesoramiento y los sustitutos de la nicotina son útiles para dicha meta.

Así mismo es importante detectar a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de carcinoma pulmonar en sus diferentes tipos, para un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno que brinde una mayor tasa de supervivencia y disminución de recaídas en pacientes afectados por la enfermedad. (25)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón es un problema de salud pública enorme y costoso a nivel mundial, tanto en términos económicos como en relación al sufrimiento humano que origina (2).

La estimación de nuevos casos de cáncer en EE.UU. para el año 2000 fue de más de un millón. Los patrones de incidencia y las tasas de mortalidad para la enfermedad tumoral varían según edad, sexo, raza y localización geográfica: los varones muestran un mayor descenso en las tasas de mortalidad, superando a las mujeres con un 4.3% frente a un 1.1% (3).

En 2008, se reportaron en el mundo 7.6 millones de muertes por esta causa, representando el 13% del total de muertes, segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares; se calcula que para el 2030 sean 12 millones por año y ocupe el primer lugar de mortalidad (2).

En México a partir de 1922 a 2001 la mortalidad creció exponencialmente de 0.60 al 13%, ocupando en la actualidad la tercera causa de muerte. En el 2006 el reporte histopatológico de las neoplasias malignas (RHNM), presentó una tasa global de morbilidad por cáncer de 10 por cada 100,000 habitantes (106,238 casos), con mayor incidencia en Nuevo León y el Distrito Federal. En el 2006, en el RHNM las causas de morbilidad por cáncer se distribuyeron de la siguiente forma en orden de frecuencia: cáncer de piel no melanoma (14.68%), de mama (12.9%), del cérvix uterino (7.38%), de próstata (6.97%), linfomas (6.66%), de colon y recto (3.88%), de estómago (3.23%), de vejiga (2.11%), de tiroides (2.22%), de riñón (1.86%), de pulmón (1.67%). La mortalidad por cáncer en México representa el 13% del total de las muertes, ocupando el tercer lugar con una tasa de 62.8 por cada 100,000 habitantes; en orden de frecuencia por localización en ambos sexos, se localiza en pulmón y bronquios, estómago y próstata. El primer lugar en el hombre lo ocupa el cáncer de próstata (8.9 por cada 100,000 habitantes), seguido por el cáncer de pulmón y en tercer lugar el cáncer de estómago. En mujeres, la primer causa de mortalidad es el cáncer de mama

(8.9 por cada 100,000 habitantes), seguido por el cáncer de cérvix uterino (7.4 por cada 100,000 habitantes) y cáncer de estómago. La distribución por sexo en mortalidad en México es mayor en mujeres (50.9%), relación mujer-hombre 1.04-1; la mayoría de los casos a partir de los 35 años de edad, y en hombres a partir de los 45 años (1).

Los datos del SEER indican una supervivencia relativa a los 5 años de 8-10%, y a los 10 años del 5-7%. Existe una pequeña incidencia de desgaste en los pacientes que han sobrevivido 5 años, pero el 68% de los mismos seguirán vivos a los 10 años (3)

Debido a lo anterior y en busca de resaltar la importancia del tratamiento oportuno, con el fin aumentar la sobrevida en pacientes con carcinoma pulmonar, se realiza el siguiente cuestionamiento:

¿Cuál es el estado actual del tratamiento en cáncer de pulmón?

III. JUSTIFICACIÓN

En los umbrales de siglo XX el cáncer de pulmón constituyó una curiosidad médica. Hoy en día resulta la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. El cáncer broncopulmonar causaba el principio del presente siglo el 1% de todas las muertes, pero su frecuencia se ha incrementado progresivamente y actualmente constituye el 3% de todas las defunciones. Igualmente ha aumentado su frecuencia relativa respecto a otras neoplasias, pasando del 3-5% antes de la segunda guerra mundial al 10-15%. (33)

En México, como en muchos otros países, el cáncer pulmonar representa un problema de salud pública. La mayoría de los casos se diagnostica en etapas avanzadas para las que no existen tratamientos con fines curativos; y pese a que existen notables avances en el conocimiento de factores de riesgo, fisiopatología, alteraciones genéticas y tratamiento de quimioterapia citotóxica, así como el desarrollo de nuevas terapias blanco, el beneficio alcanzado en términos de supervivencia a largo plazo es poco satisfactorio.

A nivel de las entidades gubernamentales, se ha subrayado la importancia de un manejo integral del cáncer de pulmón para destinar más y mejores recursos tanto económicos como humanos a la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno, e integrar otras enfermedades respiratorias a la detección a los programas de atención primaria.

De acuerdo con los datos de la OMS, de un total de 7.9 millones de defunciones por cáncer en 2007, 1.4 millones fueron secundarias a carcinoma pulmonar, lo cual representó el 17.7% del total de muertes por cáncer. Para el 2011, se obtuvieron 1,665,300 nuevos casos y 1,378,400 muertes por carcinoma pulmonar a nivel mundial (34).

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en México. En 2008, las muertes por CP en el país fueron 6,697, las cuales excedieron a las

producidas por otros tumores (estómago, próstata, mama e hígado). Las dificultades en la realización de análisis de datos epidemiológicos de cáncer pulmonar en México radican en la ausencia de un registro de cáncer de tipo hospitalario o poblacional; así como en la ausencia de un abordaje protocolizado que permita determinar si se trata de un tumor pulmonar primario o metastásico (17). Entre los diferentes estados de la República Mexicana existen diferencias epidemiológicas. En general, las tasas de mortalidad por cáncer pulmonar tienden a ser mayores en los estados del norte de México que en el sur (18).

El Instituto Nacional de Salud Pública de México realizó un análisis de costos de los servicios relacionados con el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar, reportando que el costo promedio es de 12,673, 33,573, 100,005 y 136,141 dólares en los estadios I, II, III y IV, respectivamente; estudio que demuestra el alto costo de la atención del cáncer pulmonar atribuido al tabaquismo y presenta evidencia científica que apoya las políticas de salud orientadas al control del consumo del tabaco (35).

Como se observa, los costos anuales mencionados anteriormente son directamente proporcionales al estadio clínico en el que se encuentre la enfermedad. En comparación con los países desarrollados, en México los enfermos con cáncer pulmonar se presentan a recibir atención especializada en etapas más avanzadas de la enfermedad. Ello se debe al bajo nivel académico de la mayoría de la población, aunado a la falta de programas de educación para la salud que informen sobre los signos y síntomas característicos del carcinoma pulmonar. En el Instituto Nacional de Cancerología, solo 1.2% de los pacientes se detecta en etapas tempranas, 16% con enfermedad localmente avanzada y hasta 82% con enfermedad metastásica (19). Y si a esta problemática sumamos la baja supervivencia en pacientes con tratamiento en los diferentes estadios de la enfermedad, hace notable la importancia del esclarecimiento del manejo adecuado, oportuno e individualizado de los pacientes.

IV. OBJETIVOS

IV.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar mediante la revisión sistemática de la literatura la efectividad de los esquemas actuales de tratamiento para el manejo de cáncer de pulmón en los diferentes estadios de la enfermedad.

IV.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Precisar si existen definiciones nuevas de “Cáncer de Pulmón”.
- Establecer si se han identificado otros factores de riesgo para la aparición de carcinoma pulmonar.
- Identificar nuevos sistemas de clasificación para este padecimiento.
- Reconocer el medio auxiliar de diagnóstico de mayor utilidad para la enfermedad.
- Determinar el impacto del tratamiento actual en cáncer de pulmón respecto a la sobrevida de los pacientes.

V. MATERIAL Y MÉTODO

- Se formuló el problema de forma clara.
- Se realizó la selección de la literatura disponible.
- Se realizó una revisión sistemática de las evidencias.

V.1 IDENTIFICACIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda intencionada de artículos científicos en los siguientes repositorios documentales del área de las ciencias médicas: Ebsco, Redalyc, Scielo, Imbiomed, Medline y PubMed.

Para la búsqueda automatizada se utilizaron los siguientes términos de la lista “Descriptor en Ciencias de la Salud” (DeCS) y “Encabezados de Temas Médicos” (MeSH, por sus siglas en inglés):

1. Cáncer Pulmonar.
2. Estadísticas en México, Cáncer de pulmón.
3. Métodos diagnósticos de cáncer de pulmón.
4. Tratamiento y sobrevida del cáncer de pulmón.
5. Lung cancer
6. Diagnosis and Treatment for lung cancer.

Para discriminar la selección de las fuentes documentales, se utilizaron los siguientes operadores booleanos: AND, NOT, OR, XOR.

V.2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

El material bibliográfico incluye tres tipos de artículos: de investigación original, reporte de casos y revisiones sistemáticas.

Los estudios seleccionados cumplieron con los siguientes criterios:

- Publicados en el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Junio de 2013.
- Estudios primarios: Epidemiología, diagnóstico, tratamiento (considerando los efectos secundarios), así como sobrevida y pronóstico.
- Estudios integrativos: Revisiones, protocolos terapéuticos, análisis de decisión, análisis económico.

Según el tipo de estudio publicado, se aplicaron los criterios indicados en las “Guías para el usuario de la literatura médica” elaborada por la Evidencie Based Medicine Working Group, en las que a través de una serie de preguntas directas se comprobó si el estudio publicado cumple con los criterios de calidad exigidos.

En lo general, las preguntas para realizar esta valoración se indican a continuación:

1) ¿Son válidos los resultados del estudio?

(a) Criterios Primarios

- (i) ¿Abordó la revisión en conjunto un problema clínico localizado?
- (ii) ¿Fueron apropiados los criterios para la inclusión de los artículos a seleccionar?

(b) Criterios Secundarios

- (i) ¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes importantes?
- (ii) ¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?
- (iii) ¿Fueron reproducibles las evaluaciones de los estudios?

- (iv) ¿Fueron similares los resultados de estudio a estudio?
- 2) ¿Cuáles son los resultados?
 - (a) ¿Cuáles son los resultados globales de la revisión de conjunto?
 - (b) ¿Hasta qué punto fueron precisos los resultados?
- 3) ¿Pueden aplicarse los resultados en la asistencia a los pacientes?
 - (a) ¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes?
 - (b) ¿Los beneficios compensan los inconvenientes y los costes?

V.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Para analizar y evaluar la calidad de cada uno de los artículos seleccionados se utilizaron los niveles de evidencia científica que se presentan en las tablas 7 a 11.

TABLA NO. 7
NIVELES DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado, diseñado de forma apropiada.
II-1	Evidencia obtenida a partir de ensayos controlados no aleatorizados y bien diseñados.
II-2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.
II-3	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guide to the Medical Literature VI. How to use an overview. JAMA; 272 (17): 1367-1371

TABLA NO. 8
CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTIFICA SEGÚN EL RIGOR
CIENTÍFICO

- 1 Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra grande
- 2 Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra pequeña
- 3 Ensayo no aleatorizado con controles coincidentes con el tiempo
- 4 Ensayo no aleatorizado con controles históricos
- 5 Estudio de cohorte
- 6 Estudios de casos y controles
- 7 Estudios transversales
- 8 Vigilancia epidemiológica (bases de datos y registros)
- 9 Serie consecutiva de casos
- 10 Notificación de un caso aislado (anécdota)

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guide to the Medical Literature VI.
How to use an overview. JAMA; 272 (17): 1367-1371

TABLA NO. 9
NIVELES DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis Meta regresión Mega análisis Calidad de los estudios.
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico

		Calidad del estudio
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder Estadístico Calidad del estudio
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico Calidad del estudio
VIII	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, base de datos Comités de expertos	Multicéntrico
IX	Anécdotas o casos únicos	

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guide to the Medical Literature VI. How to use an overview. JAMA; 272 (17): 1367-1371

TABLA NO. 10
IDONEIDAD DE LAS RECOMENDACIONES SEGÚN LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Grado de las recomendaciones	Niveles de calidad
A: Existe ADECUADA evidencia científica para recomendar la	I

adopción de la tecnología	II-1
B: Existe CIERTA evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología	II-1 II-2
C: Existe una INSUFICIENTE evidencia científica, por lo que la decisión de adoptar la tecnología debe basarse en otros criterios	II-3 III
D: Existe CIERTA evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología	II-1 II-2
E: Existe ADECUADA evidencia científica para recomendar la no adopción de la tecnología	I II-1

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guide to the Medical Literature VI. How to use an overview. JAMA; 272 (17): 1367-1371

TABLA NO. 11
RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA Y EL GRADO DE RECOMENDACIÓN

Nivel de calidad de evidencia científica	Grado de recomendación
I: Ensayos aleatorizados con una muestra grande y resultados bien definidos (y un riesgo bajo de error estadístico tipo α y β)	A
II: Ensayos aleatorizados con una muestra pequeña (y un riesgo moderado a alto error estadístico tipo α y β)	B
III: Estudios no aleatorizados, controles concurrentes en el tiempo	C
IV: Estudios no aleatorizados, controles históricos	
V: Estudios no controlados, series clínicas	

Fuente: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guide to the Medical Literature VI. How to use an overview. JAMA; 272 (17): 1367-1371

V.4 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS Y CONTROL DE LOS PROCESOS

Para la recolección de los datos se procedió de la siguiente manera:

- Búsqueda intencionada en las bases de datos señaladas anteriormente.
- Descarga del archivo en formato PDF.
- Revisión de los artículos, aplicando los criterios de selección con lo que se elaboró una lista de los mismos.

V.5. SÍNTESIS DE LOS DATOS

La información obtenida se procesó mediante la elaboración de matrices de resumen de doble entrada en la que se consignó la siguiente información:

1. Clave del artículo
2. Autores
3. Título del artículo
4. Tamaño de la muestra
5. Prueba estadística utilizada
6. Resultados obtenidos

Posteriormente, se determinó el nivel de evidencia de los estudios para agrupar los artículos por nivel de evidencia.

V.6. ESQUEMA DE TRABAJO

Se realizó el análisis de artículos seleccionados, con los criterios mencionados anteriormente, con el fin de encontrar conclusiones en cuanto al adecuado manejo médico y/o quirúrgico en pacientes con cáncer pulmonar.

- 1) CÁNCER
 - (a) Generalidades y definiciones
 - (b) Epidemiología mundial y nacional
- 2) CÁNCER PULMONAR ESTADO ACTUAL

V.7 LÍMITE DE ESPACIO

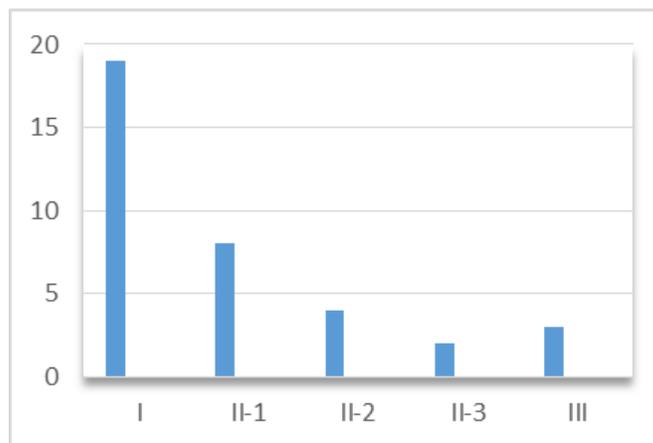
- Biblioteca de Área “Dr. Rafael López Castañares” de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Av. Jesús Carranza esq. Av. Paseo Tolloca S/N Col. Moderna de la Cruz Residencial Colón. Toluca de Lerdo, Estado de México.
- Páginas electrónicas a las que se encontró acceso para centros de información documental.

VI. DESARROLLO DEL ESQUEMA DE TRABAJO

En base a los niveles de evidencia científica, se realizó una selección de artículos, arrojando los siguientes resultados.

CUADRO 1. Clasificación de los artículos según nivel de evidencia		
Nivel	No.	%
I	19	52.77
II-1	8	22.22
II-2	4	11.11
II-3	2	5.55
III	3	8.33
TOTAL	36	100%

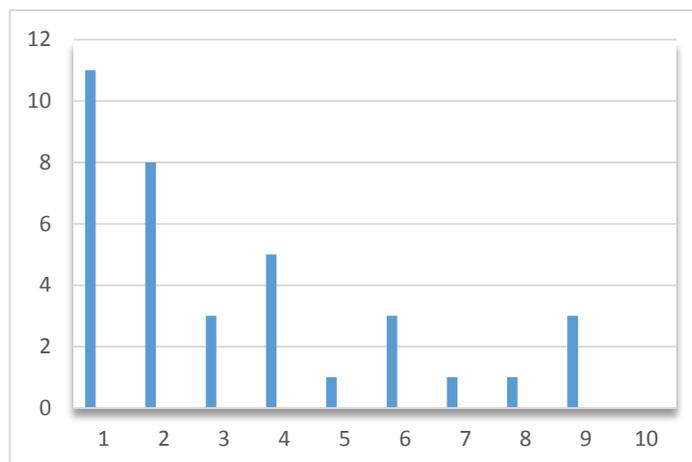
Gráfica 1. Clasificación de los artículos según nivel de evidencia.



Fuente: Cuadro 1

CUADRO 2. Clasificación de los artículos según rigor científico		
Nivel	No.	%
1	11	30.55
2	8	22.22
3	3	8.33
4	5	13.88
5	1	2.77
6	3	8.33
7	1	2.77
8	1	2.77
9	3	8.33
10	0	0
TOTAL	36	100%

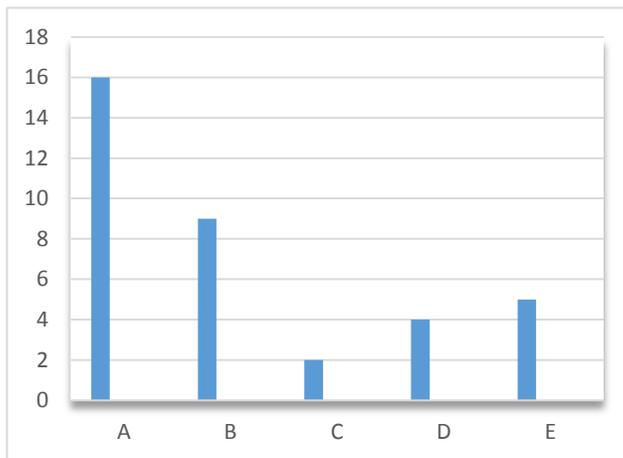
Gráfica 2. Clasificación de los artículos según rigor científico



Fuente: Cuadro 2

Cuadro 3. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendación		
Grado	No.	%
A	16	44.44
B	9	25
C	2	5.55
D	4	11.11
E	5	13.88
TOTAL	36	100%

Gráfica 3. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y grado de recomendación



Fuente: Cuadro 3

VI.1 RESULTADOS

Según la clasificación del nivel de evidencia, el 52.7% de los artículos se encuentra dentro el nivel I, el segundo lugar lo ocupa el nivel II-1 con 22.2%, lo cual indica que la mayoría de la evidencia se conforma por ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados.

Por rigor científico, el nivel 1 que incluye ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande cumple con un 30.5%, seguido por el nivel 2 (aleatorizado de muestra pequeña) con un 22.2%. Los controles históricos fungen un 3º lugar con un 13.8%.

Finalmente, el 44.4% de los artículos cuenta con una adecuada evidencia científica para recomendar la adopción de la tecnología. Mientras que el 25% tienen cierta evidencia científica para considerar los resultados reportados.

Según la evidencia científica revisada respecto a la epidemiología se obtuvo que el cáncer de pulmón representa el 15% de todos los tipos de cáncer en el varón y el 13% en la mujer. Es responsable del 31% de las muertes relacionadas con cáncer en el varón y del 25% en la mujer (36). Además la supervivencia global a los 5 años es inferior al 14%. Solo la tercera parte de los pacientes son subsidiarios de recibir tratamiento quirúrgico con intención curativa y menos de la tercera parte de ellos seguirá vivo a los 5 años de cirugía (37). En cualquier caso todas las disciplinas que participan en el tratamiento del cáncer de pulmón han avanzado de forma notable, lo que se ha traducido en mejoras escasas, pero significativas, de la supervivencia a largo plazo. Sin embargo el actual tratamiento de carcinoma de pulmón exige, más que nunca, la colaboración entre todas las especialidades implicadas en su diagnóstico y tratamiento. (5)

El abordaje de un paciente con neoplasia pulmonar, dependerá, la mayoría de las veces, de dos factores: a) Tipo histológico del tumor; b) Estadificación. (7, 11, 32, 38). Una vez clasificado el paciente con dicho criterios, se procede a cumplir esquemas de primera y segunda línea, discutidos a continuación.

ESTADIO 0 Y CARCINOMA *IN SITU*

En pacientes incluidos en este grupo, se ha comprobado la eficacia de la cirugía con intento curativo, la mayoría de las veces lobectomía que logra una sobrevida a 5 años de aproximadamente 70% (39). Diversas investigaciones remarcan la importancia de controles subsecuentes del paciente posterior a la intervención quirúrgica (40), para diagnosticar tempranamente la recaída de la enfermedad que se presenta de un 20-35% (38). Se menciona en la literatura (17) la aplicación de hematoporfirina por vía sistémica, seguida de fototerapia broncoscópica pero no se lograron localizar datos certeros y con suficiente validez científica para recomendar dicho tratamiento en pacientes que se encuentren en este grupo.

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIOS IA, IB, IIB

En este estadio la cirugía es el abordaje principal, en los pacientes con afectación linfática severa se puede agregar al tratamiento radioterapia o quimioterapia neoadyuvante (38)

La lobectomía pulmonar ha tenido introducción gradual en pacientes hipertensos y con bronquitis crónica así como falla renal crónica. (40)

Actualmente se realizan dos tipos de abordaje quirúrgico con buenos resultados:

1. Cirugía convencional: Con incisión en tórax lateral a la altura del 4º -5º espacio intercostal.
2. Toracoscopía: Con orificio de observación de aproximadamente 1-1.5 cm en 7º y 8º espacio intercostal en línea media axilar; orificio principal de operación de aproximadamente 3-4 centímetros en 4º y 5º espacio intercostal, entre la línea axilar anterior y la media clavicular y un orificio agregado en 7º espacio intercostal línea axilar posterior.

El último, siendo más investigado por causar una pérdida sanguínea menor al paciente, así como descenso de factor de crecimiento angiogénico, menor tasa de complicación, riesgo de recibir transfusión e infección (24).

Ambos abordajes con una tasa de éxito de 55-60% cuando no se localiza afectación pulmonar (23).

La radioterapia solo se reserva para pacientes que no son candidatos a cirugía o aquellos con rechazo a la misma. Se recomienda la aplicación de 50-60 Gy en 5-10 fracciones (24).

El 80-90% de pacientes con enfermedad limitada, responden a la quimioterapia pero pueden presentar recidiva a los 8 meses, en promedio. El 90% de los pacientes tratados con quimioterapia únicamente, presentaran recaída local (31).

El esquema más común de quimioterapia es Etopósido + Carboplastina. Dicho esquema debería combinarse con radioterapia para aumentar tasas de supervivencia a los 5 años. Aunque cabe mencionar que la radioterapia torácica con una aplicación inadecuada puede causar neumonitis hasta en un 18% de pacientes (31).

SÍNDROME DE PANCOAST

Se ha demostrado en múltiples estudios que el tratamiento de elección para este tipo de tumor consiste en quimioterapia neo adyuvante a base de cisplatino y etopósido, previo a la extirpación del tumor. No se encontró evidencia de la tasa de supervivencia con este abordaje. (8, 2, 35)

La radioterapia combinada solo se utiliza en pacientes con tumor potencialmente resecable sin N2 o invasión maligna de la primera costilla. (35)

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIOS IIIA Y IIIB

La primer línea para los pacientes incluidos en este grupo, se basa en quimioterapia con cisplatino adyuvante más resección radical acorde a la clasificación TNM.

La quimioterapia y radioterapia secuencial o preferentemente concurrente, se aplica en pacientes con comorbilidad (enfermedades crónico degenerativas y EPOC, las principales) y depende de las regiones afectadas. La quimioterapia neo adyuvante seguidas de cirugía es la opción estandar en pacientes en estadio III A resecable.

La radioterapia dirigida, con diversas dosis de radiación a distintas partes del tumor, ha mostrado resultados favorables debido a una mayor aplicación de dosis con menor toxicidad (40).

Recientes investigaciones se basan en quimioterapia a base de cisplatino más gemcitabina (con administración de folatos) en pacientes en estadio III B, sin embargo se han presentado reacciones hematológicas, requiriendo, en algunas ocasiones, transfusión en los pacientes. (40)

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIO IV

El 8% del carcinoma de pulmón se encuentra en este estadio al momento del diagnóstico (15).

El tratamiento paliativo en estos pacientes a base quimioterapia, radioterapia o ambos, ha mostrado beneficios en la sobrevida a 5 años (41).

La primera línea en el tratamiento es un doble esquema a base de platino, sin embargo en estadio IV de la enfermedad tiene muy poca respuesta. En ellos se ha investigado la posibilidad de combinar gemcitabina y docetaxel en un ciclo único semanal para disminuir las complicaciones hematológicas y de piel que generalmente provocan estos medicamentos (40), lo que, hasta el momento, promete ser una alternativa importante en estos pacientes. Sin embargo se precisa de más ensayos a largo plazo para obtener una estadística confiable que ofrezca menos complicaciones y más sobrevida con una mejor calidad de vida a estos pacientes.

CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Este grupo representa el 13% de carcinoma de pulmón, tiene rápido crecimiento, diseminación temprana y alta resistencia al tratamiento. La supervivencia es de 2-4 meses desde el diagnóstico.

El tratamiento inicial se basa en etopósido, cisplatino/carboplatino y radioterapia, lo cual brinda una sobrevida de hasta 24 meses.

Diversos artículos refieren una alta respuesta inicial, con posterior recaída acompañada de quimio resistencia. Nuevos fármacos como el Tepotecan, se ha investigado para la mejora del pronóstico de estos pacientes. (41, 34).

NUEVOS TRATAMIENTOS.

La ceramida C2, encargada de la proliferación celular, ha mostrado, en estudios aislados, la génesis de apoptosis en células tumorales. Presenta alteraciones hematológicas mínimas. Por lo que se ha planteado una función importante en el tratamiento adyuvante en un futuro cercano (40).

Anticuerpos monoclonales como Erlotinib y Gefitinib, bloquean la enzima tiroquinasa y por lo tanto el crecimiento tumoral. Se ha utilizado en mujeres sin hábito tabáquico, solos o combinados con agentes angiogénicos como Bevacizumab (26).

La aplicación directa de agentes quimioterapéuticos, representan una gran alternativa, por el gran área de superficie alveolar, bajo espesor de la barrera epitelial y amplia vascularización. En el cáncer de pulmón primario o metastásico, la administración de oncolíticos por inhalación podría aumentar la exposición pulmonar a la droga con menores efectos sistémicos.

Un número de sistema portadores de drogas micrométricas y nanométricas, como liposomas, conjugados poliméricos, micelas poliméricas, micro partículas y nano partículas se han investigado para entregas selectivas de bioactivos.

El avance de las áreas de la biotecnología el diseño del dispositivo y una mayor comprensión de las barreras de entrega en el pulmón, sin duda, dará lugar a la extensión de oportunidades para explotar al máximo la vía pulmonar para la administración de fármacos.

VII. CONCLUSIONES

1. El cáncer de pulmón como entidad, se encuentra con definiciones establecidas en literatura y artículos de revisión. Sin encontrar aspectos que modifiquen la descripción del mismo.
2. Los factores de riesgo para desarrollar carcinoma pulmonar, fueron obtenidos de fuentes bibliográficas con alto nivel de evidencia científica, remarcando la importancia del antecedente de tabaquismo en un 80-90% de los pacientes con esta enfermedad.
3. La clasificación para cáncer de pulmón se basa en 4 tipos histológicos, los cuales se estadifican a través del Sistema TNM.
4. El método de diagnóstico por excelencia continúa siendo la Tomografía axial computarizada con una sensibilidad del 75%. Así mismo permite saber la extensión de la enfermedad y posibles metástasis.
5. La sobrevida a 5 años es de 5-10% en un panorama general. El presente análisis demuestra los esfuerzos por diversas disciplinas para lograr un incremento en este sombrío pronóstico. Con la adopción de nuevas tecnologías, y entendimiento amplificado de la patogenia de la enfermedad, se podrán ofrecer mejores alternativas de tratamiento a los pacientes con carcinoma pulmonar.

En la evidencia actual se pueden encontrar diferencias notables en cuanto al tratamiento médico, en base a nuevos fármacos y en la administración de los mismos, con el objetivo de lograr una mejor sobrevida para los pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, con una menor morbilidad que va aunado a la agresividad de los esquemas de tratamiento de primera línea.

VIII. SUGERENCIAS

A pesar de los esfuerzos en la investigación, por tratamientos efectivos que logren aumentar la sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma pulmonar, no se ha establecido, al momento, un esquema que logre dicho cometido. Debido a la rápida evolución de la entidad, y la falta de una prueba de tamizaje para pacientes con factores de riesgo.

Se considera importante, mantener la actualización del personal de salud de primer contacto referente a este padecimiento, ya que de ellos depende el diagnóstico temprano que permitirá un tratamiento oportuno y por ende un mayor porcentaje de pacientes con tratamiento enfocado a la curación y disminución de aquellos que solo recibirá tratamiento paliativo.

IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

En el presente estudio se llevó a cabo una revisión de literatura actual, con el fin de obtener conclusiones en cuanto a la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en el carcinoma de pulmón, basadas en los estudios y revisiones realizadas anteriormente por diversos autores capacitados en el tema, sin embargo quedará a criterio del lector el hacer uso o no de la información plasmada.

Todas las aportaciones extraídas de bibliografías y bases de datos reservan derechos de autor.

El presente trabajo de investigación. No involucró algún método invasivo, ya que no se trabajó con personas o animales.

X. ORGANIZACIÓN

La investigación se realizó por:

- a) Cynthia Elena Barroso Mercado
Médico Pasante en Servicio Social.
Quien realizó la recolección y procesamiento de la información.
- b) Marco Antonio Mondragón Chimal
Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.
Quien realizó la revisión y supervisión del estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Sosa-Durán, E. E. & García Rodríguez , F. M., 2013. Panorama Epidemiológico del Cáncer en México. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 32(1), pp. S130-S132.
2. R. Weiss, G., 1997. *Oncología Médica*. 1a ed. México D.F.: Manual Moderno.
3. Rubin, P., 2003. *Oncología Médica: Enfoque Multidisciplinario para Médicos y Estudiantes*. 8a ed. Madrid, España: Elsevier Science.
4. González Barón, M., 2010. *Oncología Clínica*. 3a ed. Madrid: Momento Médico Iberoamericana s.l.
5. Diffranchi , S. A. y otros, 2009. N2 disease in T1 non-small cell lung cancer.. *Ann Thorac Surg.*, 88(3), pp. 924-928.
6. Ramón Donado, J. & Paz-Ares, L., 2007. *Cáncer de Pulmón: Diagnóstico y Tratamiento*. 1a ed. Madrid: Fundación Médica Mutua Madrileña.
7. González, C. y otros, 2012. Actualización de la Estadificación del Cáncer de Pulmón. *Revista Argentina de Radiología*, 76(4), pp. 325-330.
8. S. Fauci, A. y otros, 2012. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 18a ed. México D.F.: MacGraw Hill/Interamericana de México.
9. Amorín Kajjat, E., 2013. Cáncer de pulmón: Una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 30(1), pp. 85-92.
10. Lima Guerra, A. y otros, 2012. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. *Revista Cubana de Medicina*, 51(1), pp. 15-24.
11. Tovar Guzmán, V., Lopez-Antuñano, F. & Rodríguez Salgado, N., 2005. Tendencias recientes de la mortalidad por cáncer pulmonar en México. *Revista Panam Salud Pública*, 17(4), pp. 254-262
12. INEGI. Estadísticas Vitales, 2010. Base de datos.
13. Moctezuma Velasco , C. & Patiño Zarco , M., 2009. Cáncer de Pulmón. *Anales de Radiología México*, 4(1), pp. 33-45.
14. Sánchez Enríquez, S., Franco Topete, R., Flores Alvarado, L. J. & Zepeda Moreno , A., 2005. Cáncer Pulmonar (1a de 2 partes). *Rev Fac Med UNAM*, 47(2), pp. 64-68.
15. Monteagudo Campo, A., Salazar Cueto, C. E., Wilson Estévez, G. & Rodríguez Acosta, R., 2004. Epidemiología del Cáncer de Pulmón. Estudio a 5 años.. *Archivo Médico de Camagüey*, 8(1), pp. 12-18.
16. A., J. y otros, 2011. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2), pp. 69-90.
17. Arrieta , O., 2013. Concenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista de Investigación Clínica*, 65(1), pp. s5-s84.
18. Ruiz-Godoy, L. y otros, 2007. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* , 58(1), pp. 184-190.

19. Arrieta , O. y otros, 2012. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non small cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol*, 7(8), pp. 1228-1234.
20. Cicénas, S., 2008. Advanced non-small cell lung cancer treatment: cetuximab treatment in a randomized phase II / III trial in combination with gemcitabine or docetaxel or with carboplatin / gemcitabine (GemTax IV). A preliminary feasibility report on the first data. *ACTA MÉDICA LUTUANICA*, 15(4), pp. 199-205.
21. Wang, Q. y otros, 2011. Alterations of microRNAs in Cisplatin-resistant Human Non-small Cell Lung Cancer Cells (A549/DDP). *Experimental Lung Research*, 37(1), pp. 427-434.
- Bougie-Richardson, É., Masson-Coté, L. & Mathieu, D., 2013. Comparison between surgical resection and stereotactic radiosurgery in patients with a single brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 2(1), pp. 75-76.
22. Li, Z. y otros, 2013. Comparison between traditional open surgery and complete video-assisted thoracoscopic surgery during the treatment of non-small cell lung cancer. *HealthMED*, 7(6), pp. 1849-1853.
23. Cheruvu, P. y otros, 2011. Comparison of outcomes in patients with stage III versus limited stage IV non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology*, 6(80), pp. 1-7.
24. Lima Guerra, A. y otros, 2012. Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. *Revista Cubana de Medicina*, 51(1), pp. 15-24.
25. Yanes Quesada, M. Á. y otros, 2010. Conducta integral en el cáncer de pulmón no microcítico. *Revista Cubana de Medicina*, 49(4), pp. 379-386.
26. Sheetal, S., 2010. Current and emerging therapies for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Health-Syst Pharm*, 67(1), pp. S9-S14.
27. Zidaye, S. y otros, 2013. Determination of standard number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 94(8), pp. 1-8.
28. M. López , J., E. Ensuncho , A. & Robles , J., 2013. Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. *Información Tecnológica*, 24(3), pp. 1-14.
29. Goel, A., Baboota, S., K. Sahni, J. & Ali , J., 2013. Exploring targeted pulmonary delivery for treatment of lung cancer. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 3(1), pp. 8-13.
30. Cai, S., Shi, A., Yu, R. & Zhu, G., 2014. Feasibility of omitting clinical target volume for limited-disease small cell lung cancer treated with chemotherapy and intensity-modulated radiotherap. *Radiation Oncology*, 9(17), pp. 1-17.
31. Kelsey, C., Hggins, K. & Peterson , B., 2013. local recurrence after surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multi-institutional data.. *Journal Thorac Cardiovasc Surg*, 146(1), pp. 768-773.

32. Lui, D. y otros, 2014. Malignant Pleural Effusion Supernatants Are Substitutes for Metastatic Pleural Tumor Tissues in EGFR Mutation Test in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *Plos One*, 9(2), pp. S1-S5.
33. Gómez-Casal, R. y otros, 2013. Non-small cell lung cancer cells survived ionizing radiation treatment display cancer stem cell and epithelial-mesenchymal transition phenotypes. *Molecular Cancer*, 12(94), pp. S1-S13.
34. Gradica , F., 2013. Pancoast tumours: clinical assessment and long- term results of combined radiosurgical treatmen. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8(1), p. 132.
35. Jankilevich, G., 2009. Quimioterapia adyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Medicina: Sección Oncología. Buenos Aires, Argentina*, 69(1), pp. 177-181.
36. C. Scaglia, N. y otros, 2013. Role of gender in the survival of surgical patients with nonsmall cell lung cancer. *Annals of Thoracic Medicine* , 8(3), pp. 142-147.
37. Pérez, L. y otros, 2013. Seguridad del Racotumomab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Centro de Inmunología Molecular*, 22(1), pp. 10-14.
38. Khakwani, A. y otros, 2014. Small-Cell Lung Cancer in England: Trends in Survival and Chemotherapy Using the National Lung Cancer Audi. *PlosOne*, 9(2), pp. S1-S9.
39. Stahel, R. y otros, 2013. Strategies for improving outcomes in NSCLC: A look to the future. *Elsevier Journal*, 82(1), pp. 375-382.
40. Hamilton , G., Klameth, L., Rath , B. & Thalhammer, T., 2014. Synergism of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors with Camptothecin Derivatives in Small Cell Lung Cancer Cell Lines. *Molecules*, 19(1), pp. 2077-2088.
41. Lin, I.-L.y otros, 2014. The antiproliferative effect of C2-ceramide on lung cancer cells through apoptosis by inhibiting Akt and NFkappaB. *Cancer Cell International*, 14(1), pp. S1-S11.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO
"ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO EN CÁNCER DE PULMÓN:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA"

FICHA BIBLIOGRÁFICA
IDENTIFICACIÓN:
TÍTULO:
RESUMEN:

