

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA  
FACULTAD DE FARMACIA



**Hospital Universitario Virgen de las Nieves**  
**SERVICIO DE FARMACIA**  
**Granada**

Estudio de la población de cáncer de  
pulmón en un hospital y adecuación de la  
práctica clínica en el área farmacológica al  
**Proceso Asistencial Integrado**

**Memoria de TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**María Criado Daza**

Para la obtención del Grado de Doctora en Farmacia

**Granada, 2010**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María Criado Daza  
D.L.: GR 2383-2010  
ISBN: 978-84-693-1329-9

Esta tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

**Dña. María José Faus Dáder**, Profesora Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de Granada.

**D. Miguel Angel Calleja Hernández**, Director de la Unidad de Gestión Clínica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

El Dr. D. **Miguel Angel Calleja Hernández**, Director de la Unidad de Gestión Clínica del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y la Dra. Dña. María José Faus Dáder, Profesora Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de Granada.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Estudio de la población de cáncer de pulmón en un hospital y adecuación de la práctica clínica en el área farmacológica al Proceso Asistencial Integrado”, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia Dña. María Criado Daza bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada a 20 de Enero de 2010

Dr. Miguel Angel Calleja Hernández

Dr. María José Faus Dáder

## **AGRADECIMIENTOS**

Doy mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Miguel Angel y María José, por el tiempo dedicado; al Servicio de Metodología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves por su colaboración en el análisis estadístico; al Servicio de Documentación del Hospital Virgen de las Nieves por su asistencia en la obtención de la muestra; a mis compañeros residentes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su ánimo, cariño y ayuda; a Ana Moreno por su cooperación en el incomprensible mundo de la burocracia. Agradezco así mismo a mi familia haberme animado a escribir este trabajo y las aportaciones que a lo largo de su escritura han realizado.

## INDICE

<b>INDICE DE ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>8</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>8</b>
<b>ETIOLOGIA DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>9</b>
<b>CLASIFICACION DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>11</b>
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	11
DIAGNOSTICO DE EXTENSION: ESTADIFICACION	13
<b>FACTORES DE RIESGO DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>19</b>
<b>PREVENCION DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>21</b>
<b>FACTORES PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA</b>	<b>22</b>
<b>DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>25</b>
Síntomas del paciente	25
Métodos de screening o cribado	30
<b>TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO DEL CANCER DE PULMON</b>	<b>32</b>
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO DEL CANCER DE PULMON NO MICROCITICO	35
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO DEL CANCER DE PULMON MICROCITICO	46
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO EN EL PACIENTE ANCIANO	50
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO EN EL PACIENTE CON PERFORMANCE STATUS SUPERIOR A 1	53
<b>TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO</b>	<b>55</b>
<b>PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CANCER DE PULMON</b>	<b>59</b>
<b>NUEVAS DIANAS EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON</b>	<b>69</b>
<b>CANCER DE PULMON: PROBLEMAS ECONOMICOS</b>	<b>75</b>
<b>PLAN DE ATENCION FARMACEUTICA. LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCION MEDICA</b>	<b>76</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>79</b>

<b>OBJETIVOS</b>	<b>81</b>
<b>OBJETIVOS PRINCIPALES</b>	<b>81</b>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<b>81</b>
<b>MATERIAL Y METODO</b>	<b>82</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>82</b>
<b>AMBITO TEMPORAL</b>	<b>82</b>
<b>AMBITO ESPACIAL</b>	<b>82</b>
<b>MUESTRA DE ESTUDIO</b>	<b>84</b>
<b>FUENTES DE INFORMACION</b>	<b>87</b>
<b>VARIABLES ANALIZADAS</b>	<b>92</b>
<b>METODOLOGIA DE TRABAJO</b>	<b>94</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>99</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>102</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>103</b>
<b>TAMAÑO MUESTRAL Y PERDIDAS</b>	<b>103</b>
<b>ANALISIS DE LOS RESULTADOS POR OBJETIVOS</b>	<b>103</b>
ANALIZAR LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CANCER DE PULMON	103
COMPARAR LA TASA Y LA MEDIANA DE LA SUPERVIVENCIA AL AÑO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO	104
ANALIZAR LA POBLACION CON CANCER DE PULMON EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	105
ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA TOTAL	111
REALIZAR UN ESTUDIO DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR TOXICIDAD AL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO	114

REALIZAR UN ANALISIS FARMACO-ECONOMICO DE LA TERAPIA EMPLEADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO	122
--	-----

---

**DISCUSION** **130**

**DISCUSION POR OBJETIVOS** **130**

ANALIZAR LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CANCER DE PULMON	130
--	-----

COMPARAR LA TASA Y LA MEDIANA DE LA SUPERVIVENCIA AL AÑO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO	133
---	-----

ANALIZAR LA POBLACION CON CANCER DE PULMON EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	139
---	-----

ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA TOTAL	144
--	-----

REALIZAR UN ESTUDIO DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR TOXICIDAD AL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO	146
---	-----

REALIZAR UN ANALISIS FARMACO-ECONOMICO DE LA TERAPIA EMPLEADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO	151
--	-----

---

**CONCLUSIONES** **155**

---

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS** **157**

## **INDICE DE ABREVIATURAS**

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión Modificación Clínica

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CPM: Cáncer de pulmón microcítico

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

gl: Grados de libertad

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

i.v: Vía intravenosa

ISS: International Staging System

n: Número de pacientes

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NE= No especificado

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NS: Diferencia estadísticamente no significativa

PAI: Proceso Asistencial Integrado

PS: Performance status

RR: Riesgo relativo

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

Sig: Significación estadística

TAC. Tomografía axial computerizada

VALSG: Veterans Administration Lung Study Group

v.o. Vía oral



## INTRODUCCION

### EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE PULMON

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en varones y la segunda en mujeres (tras el cáncer de mama) en los países de la Unión Europea.<sup>1, 2, 3</sup>

El 85% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mueren a causa del tumor.<sup>1, 4</sup> La incidencia del cáncer de pulmón aumenta con la edad, por lo que a medida que envejece la población cabe anticipar que seguirá aumentando el número de pacientes con este tumor.<sup>5</sup>

Su **incidencia** y **mortalidad** son muy similares, lo que refleja su mal pronóstico. En España, en el año 2000 se diagnosticaron 18.500 nuevos casos y fue responsable de 17.308 muertes. Las cifras en Andalucía en el año 2000 fueron de 3.100 nuevos casos y 2.880 muertes.<sup>6</sup> La incidencia de cáncer de pulmón en mujeres oscila entre 21 y 23 casos por cien mil habitantes al año, cifra que asciende a 39-42 casos por cien mil habitantes al año en varones.<sup>7</sup>

El cáncer de pulmón según la clasificación histopatológica se divide en **cáncer de pulmón microcítico (CPM)** y **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)**.

El CPNM supone el 85% aproximadamente de este tipo de tumor y el CPM el 15%. El CPM crece con más rapidez que el no microcítico.<sup>5, 8</sup> Aunque esta característica hace que el primero sea más susceptible a los fármacos citotóxicos, también conlleva un desarrollo más precoz de metástasis. Los sistemas de estadificación básicos son diferentes para ambos grandes grupos de cáncer y refleja la importancia de la definición del estadio para determinar el pronóstico y el tratamiento.<sup>5</sup>

Los pacientes con CPM y enfermedad limitada que no reciben tratamiento viven 3 meses aproximadamente desde el momento del diagnóstico. En el caso de los pacientes con CPM y enfermedad extendida es de 2 meses.<sup>5</sup> Sin embargo en los pacientes con tratamiento la mediana de supervivencia en pacientes con enfermedad limitada asciende a 16-20 meses con un porcentaje de pacientes vivos a los 5 años del 20-25%, mientras que en los pacientes con enfermedad extendida es de 7-9 meses, con menos del 5% de los pacientes vivos a los 5 años. Entre el 60% y el 70% de los pacientes con CPM tienen enfermedad extendida en el momento del diagnóstico.

Los cortos tiempos de supervivencia mencionados, reflejan el rápido crecimiento y la metástasis asociada a esta histología.<sup>5</sup>

Los pacientes con CPNM tras cirugía poseen una supervivencia a los 5 años para el estadio I de 55-65%, para el estadio II de 40-50% y para el estadio IIIA de 20-25%. La supervivencia global a los 5 años añadiendo quimioterapia puede aumentar hasta el 69%.<sup>5</sup>

En el momento del diagnóstico solo el 20-30% de los pacientes con CPNM poseen estadio localizado.<sup>8, 9</sup> Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan estadio avanzado en el momento del diagnóstico.<sup>10</sup>

## **ETIOLOGIA DEL CANCER DE PULMON**

La susceptibilidad genética resulta determinante para entender por qué siendo el tabaco el responsable de más del 90% del cáncer de pulmón en el hombre y del 80% en la mujer, solo un 11-12% de los fumadores desarrollan este cáncer.<sup>11</sup>

El problema es muy complejo ya que no hablamos de una herencia ligada a un único gen o a unos pocos genes muy dominantes. Al contrario, la investigación ha confirmado que el riesgo viene definido por numerosos polimorfismos y cuando varios de ellos coinciden en un individuo concreto, definen un riesgo cuantitativo. Otra dificultad, es que hasta ahora tampoco se conocen bien los agrupamientos genéticos que pueden definir el riesgo de cada tipo de cáncer de pulmón.<sup>8</sup>

Se cree que la exposición al tabaco, radón o asbesto conlleva a alteraciones genéticas en las células pulmonares. Se ha estimado que cuando el tumor se manifiesta en la clínica, ya se han acumulado unas 10-20 mutaciones genéticas.<sup>12</sup>

Las anomalías genéticas han sido clasificadas en varios grupos:<sup>11</sup>

### **Mutaciones de protooncogenes**

Son genes normales a los que una mutación transforma en oncogenes.

Los mejores estudiados en cáncer de pulmón son el ERBB-1 y ERBB-2. Cuando estos genes resultan activados, codifican ciertas proteínas llamadas factores de crecimiento celular, así como sus receptores específicos. La unión de un factor con su receptor genera focos muy

activos de crecimiento tumoral por un mecanismo autocrino o paracrino. El ERBB-1 se conoce como epidermal growth factor receptor (EGFR) debido a que codifica la proteína receptora del factor de crecimiento epidérmico.<sup>11</sup> Está frecuentemente sobreexpresada en los procesos tumorales.<sup>4</sup>

Otros protooncogenes relacionados con el cáncer de pulmón son los del grupo RAS, cuyo miembro más conocido, el K-RAS está presente en el 15-30% de los adenocarcinomas y confiere mal pronóstico.<sup>4, 11</sup>

EGFR y K-RAS se excluyen mutuamente.<sup>4</sup>

Del grupo MYC, el miembro más conocido es C-MYC que puede expresarse en cualquier cáncer de pulmón, pero sobre todo en el de células pequeñas.<sup>11</sup>

### **Mutaciones sobre genes supresores tumorales**

Estos genes codifican proteínas que actúan de manera fisiológica en el control del crecimiento, en la división celular y en la reparación del ADN aberrante. En este caso, lo patológico no será su expresión aumentada sino su inactivación. Los mejor estudiados son el RB, el P16 y sobre todo el P53. El gen P53 codifica una proteína imprescindible para mantener la integridad genómica. Alteraciones en éste, están presentes en más del 50% de todos los tipos morfológicos. La inactivación del P53 se correlaciona con el tabaquismo y confiere mal pronóstico.<sup>4, 11</sup>

### **Mutaciones de genes encargados de la reparación del ADN**

Se trata de un gran número de genes que codifican proteínas necesarias para la regulación del ciclo celular y sobre todo para reparar el ADN aberrante e impedir su replicación. Las alteraciones del gen FHIT, están presentes en más del 80% de los CPM y guarda estricta relación con el humo del tabaco. Muchos de los genes encargados de la reparación del ADN son los citados como supresores tumorales, sobretodo el P53 al que se ha llamado “el guardián del genoma” debido a que su activación ocurre en respuesta a la presencia de ADN aberrante.<sup>11</sup>

## CLASIFICACION DEL CANCER DE PULMON.

### DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

El cáncer de pulmón se puede dividir en dos grandes grupos por sus características histológicas, curso clínico y respuesta al tratamiento: Carcinoma de Pulmón de Células Pequeñas o microcítico, que representa el 15% del total del cáncer de pulmón, y el Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o no microcítico, que comprende el 85%. El CPNM es un grupo heterogéneo que incluye el carcinoma de células escamosas o epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.<sup>1</sup>

### CANCER DE PULMON NO MICROCITICO

Es de crecimiento más lento que el CPM y menos sensible a la quimioterapia y la radioterapia. Suele dividirse en tres grandes grupos:

#### **Carcinoma epidermoide o escamoso**

Se origina en el epitelio bronquial. Muy relacionado con el tabaco (más del 75% de estos tumores se encuentran en individuos fumadores). En España es el tipo más frecuente. Estos tumores crecen lentamente y tardan 3 o 4 años en evolucionar a tumor claramente establecido.<sup>7</sup>

Presenta una localización preferentemente central. Es una masa que se ubica cerca de los hilios del pulmón. Puede alcanzar un tamaño relativamente grande, y esto se debe a que el carcinoma escamoso tiene una agresividad menor que el adenocarcinoma y hace que el tumor en si mismo pueda alcanzar grandes tamaños.

Otra característica del carcinoma escamoso es que forma perlas córneas que son lesiones relativamente grandes donde se distingue claramente queratinización de las células, y un citoplasma expandido.<sup>13, 12</sup>

La supervivencia a los 5 años si se detecta en estadios tempranos alcanza el 60%.<sup>13</sup>

Supone del 25-40% de los tipos de cáncer de pulmón.<sup>12</sup>

#### **Adenocarcinoma**

Es el subtipo menos relacionado con el tabaco y el más común en mujeres no fumadoras.

Presenta una localización preferentemente periférica. Su crecimiento y su diseminación hematológica son más rápidos que en el cáncer epidermoide y en general tiene peor pronóstico ya que la supervivencia a los 5 años es menor al 60%, y si se detecta en estadios II, III o IV es menor al 30%.<sup>7, 12</sup>

El carcinoma broncoalveolar es un subtipo que está relacionado con mutaciones activadoras del factor de crecimiento epidérmico. Puede presentarse de tres formas distintas: nódulo solitario periférico, nódulo multifocal o forma neumónica rápidamente progresiva (los nódulos solitarios o los multifocales terminan confluyendo para dar paso a una consolidación). La característica de este tipo de tumor es su crecimiento sobre las estructuras preexistentes, sin destrucción alveolar.<sup>7, 12</sup>

Supone del 25-40% de los tipos de cáncer de pulmón. En las últimas dos décadas la incidencia de adenocarcinoma ha aumentado de forma significativa en ambos sexos.<sup>12</sup>

### **Carcinoma de células grandes**

Este es un carcinoma anaplásico (células cancerosas que se multiplican rápidamente y que guardan poco o ningún parecido con las células normales) que se forma de células de mayor tamaño, con núcleos grandes y una cantidad moderada de plasma. Los carcinomas de células grandes corresponden a carcinomas epidermoides y adenocarcinomas tan indiferenciados que no se les puede reconocer. Las células son de un tamaño constante. Se hizo un estudio de microscopía electrónica tomando una serie de carcinomas de células grandes y la mayoría de ellos terminaron siendo adenocarcinomas pobremente diferenciados. Desde el punto de vista práctico tal vez no tiene mucho valor ya que todos los CPNM se tratan con el mismo esquema quimioterápico.<sup>12, 13</sup>

La agresividad es similar a la del adenocarcinoma. Supone del 10-15% de los tipos de cáncer de pulmón.<sup>12</sup>

### **CANCER DE PULMON MICROCITICO**

También denominado carcinoma anaplásico de células pequeñas y carcinoma de células pequeñas indiferenciado, representa cerca del 15% de los cánceres de pulmón.

En un 98% de los casos esta relacionado con el tabaquismo (sólo alrededor del 1% de los casos ocurre en individuos no fumadores).<sup>5, 12</sup>

Este tumor altamente maligno, contiene un tipo peculiar de células, que son más pequeñas de lo habitual, con citoplasma escaso, borde mal definido y ausencia de nucleolos.<sup>12</sup>

En algunos casos cursa con neumonía postobstructiva y con voluminosa linfadenopatía mediastínica.<sup>5</sup>

Pueden existir mezclas de patrones histológicos en el mismo cáncer. Así, en alrededor del 10% de los pacientes se encuentran tipos combinados de adenocarcinoma escamoso o incluso de carcinoma microcítico y escamoso.<sup>12</sup>

## **DIAGNOSTICO DE EXTENSION: ESTADIFICACION**

Una vez realizado el diagnóstico histológico del cáncer de pulmón, es decir diferenciar entre CPM, CPNM y sus diferentes subgrupos, debe realizarse el diagnóstico de extensión.

En el **CPNM** se utiliza el Sistema Internacional de Clasificación o Internacional Staging System (ISS) según lo adoptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer en 1997. Este se basa en la clasificación TNM (Tabla 1). En dicha clasificación T se refiere al tamaño y localización del tumor primario, N al tamaño y distribución de los ganglios afectados por la neoplasia y M a la presencia de metástasis. La clasificación TNM se estableció en el año 1966 siendo su última actualización del año 1997<sup>14</sup>. Su uso se ha generalizado en todo el mundo y es esencial para definir la operabilidad, seleccionar los regímenes de tratamiento, predecir supervivencia, así como para comunicar los resultados a la comunidad científica para su comparación y debate.

### **Categoría T**

**T<sub>x</sub>**: Tumor primario que no puede ser establecido o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o el broncoaspirado, sin evidencia de tumor por radiología o fibrobroncoscopia. No se puede valorar.

**T<sub>0</sub>**: Sin evidencia de tumor primario.

**T<sub>IS</sub>**: Tumor in situ.

**T<sub>1</sub>:** Tumor de 3cm o menos de diámetro, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que bronquio alveolar (es decir no se encuentra en bronquio principal).

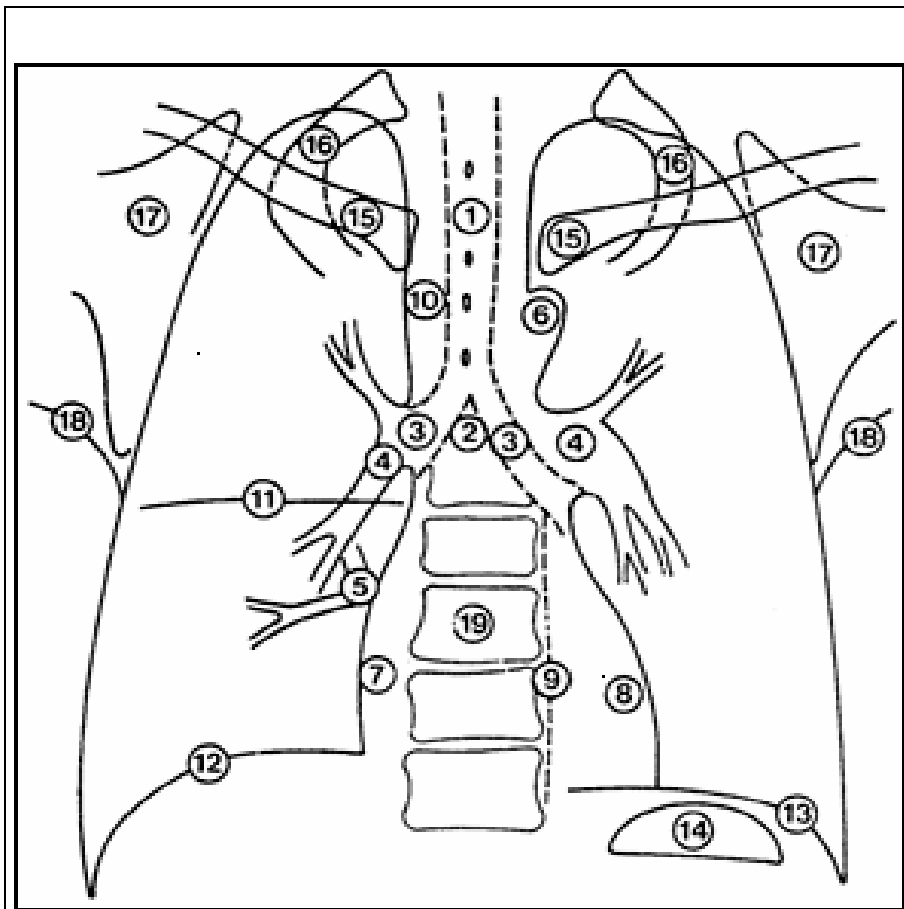
**T<sub>2</sub>:** Tumor con cualquiera de las siguientes características: más de 3cm de diámetro, afecta al bronquio principal a 2cm o más de la carina principal, invade la pleura visceral, asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no afecta al pulmón entero.

**T<sub>3</sub>:** Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las estructuras siguientes: pared torácica (incluye los tumores del sulco superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal, o tumor en el bronquio principal a menos de 2cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma, o atelectasia o neumonía asociada que afecta al pulmón entero.

**T<sub>4</sub>:** Tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o tumor con derrame pleural maligno.

La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, en algunos pacientes la realización de varios estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para células tumorales. En este caso, el derrame no se relaciona con el tumor y se excluye el derrame como elemento de clasificación, de manera que el paciente debería ser considerado como T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> o T<sub>3</sub>.<sup>29</sup>

**Ilustración 1. Radiografía postero-anteriornormal de tórax. Muestra las estructuras principales de los pulmones.**

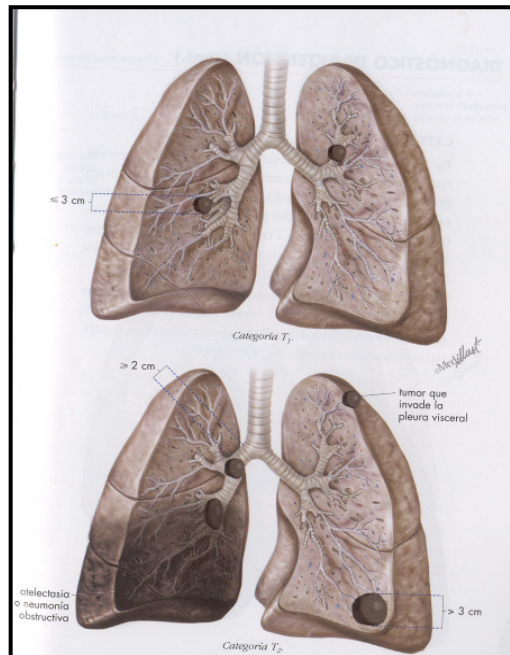


1. Tráquea. 2. Carina traqueal. 3. Bronquios principales. 4. Arterias pulmonares y ramas principales. 5. Venas pulmonares. 6. Botón aórtico. 7. Aurícula derecha. 8. Ventrículo izquierdo. 9. Aorta descendente. 10. Vena cava superior. 11. Cisura menor. 12. Diafragma derecho. 13. Diafragma izquierdo. 14. Burbuja gástrica. 15. Clavículas. 16. 1ª costilla. 17. Escápula. 18. Pliegues axilares.

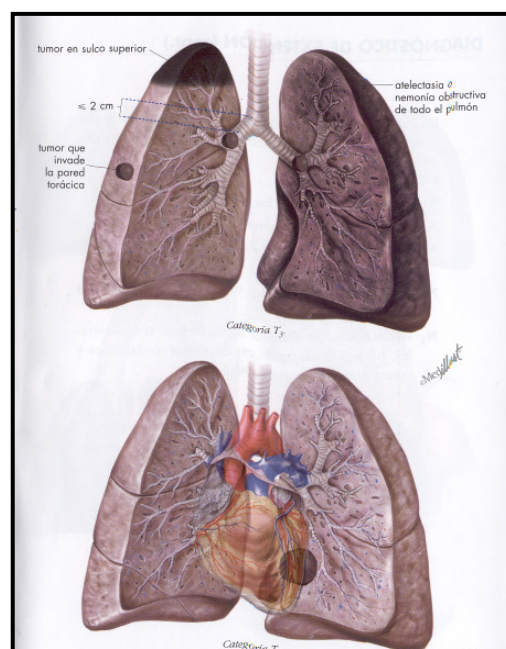
Ref.: [escuela.med.puc.cl/.../22Radiologia.html](http://escuela.med.puc.cl/.../22Radiologia.html)



**Ilustración 2. Categoría T. Estadio T1 y T2:** En la parte superior se muestra un pulmón con un tumor de categoría T1 de 3cm o menos de diámetro y sin invasión del bronquio principal. En la parte inferior se muestran diferentes posibilidades de un pulmón con un tumor de categoría T2, en el que se pueden diferenciar las siguientes características: más de 3cm de diámetro, afectación del bronquio principal a 2cm o más de la carina principal, invasión de la pleura visceral, asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero no afecta al pulmón entero.<sup>15</sup>



**Ilustración 3. Categoría T. Estadio T3 y T4:** En la parte superior se muestran diferentes posibilidades de un pulmón con un tumor de categoría T3, en el que se diferencian las siguientes características: invasión de la pared torácica, tumor en el sulco superior, tumor en el bronquio principal a menos de 2cm de la carina principal pero sin afectación de la misma, o atelectasia o neumonía asociada que afecta al pulmón entero. En la parte inferior se muestran un pulmón con un tumor de categoría T4, que invade el corazón.<sup>15</sup>



## **Categoría N**

**N<sub>x</sub>**: No se pueden valorar los ganglios regionales.

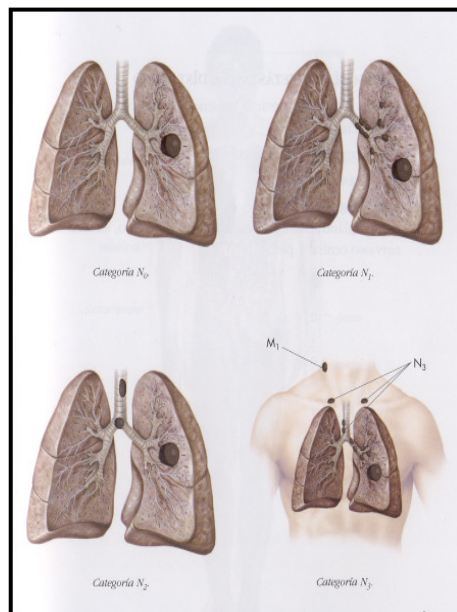
**N<sub>0</sub>**: Sin metástasis ganglionares regionales.

**N<sub>1</sub>**: Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales.

**N<sub>2</sub>**: Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.

**N<sub>3</sub>**: Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales y contralaterales, o supraclaviculares.

**Ilustración 4. Categoría N. Estadio N1-3:** Muestra un pulmón con un tumor de categoría N0 sin metástasis ganglionares regionales; un tumor de categoría N1 con metástasis en los ganglios peribronquiales ipsilaterales; un tumor de categoría N2 con metástasis en los ganglios mediastínicos carinales y un tumor de categoría N3 con metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales escalenos ipsilaterales y contralaterales, o supraclaviculares.<sup>15</sup>



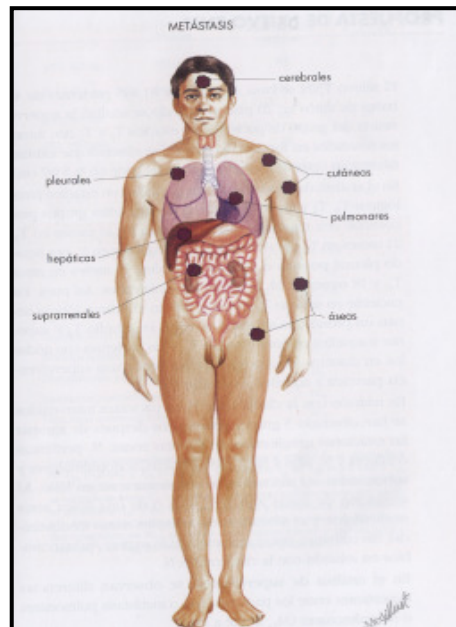
## **Categoría M**

**M<sub>x</sub>**: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.

**M<sub>0</sub>**: Sin metástasis a distancia.

**M<sub>1</sub>**: Metástasis a distancia. Las metástasis más frecuentes se presentan en pleura, glándulas suprarrenales, huesos, hígado, sistema nervioso central y piel.

**Ilustración 5. Categoría M. Metástasis a distancia: Muestra un paciente con cáncer de pulmón y metástasis a distancia en pleura, glándulas suprarrenales, huesos, hígado, sistema nervioso central y piel.<sup>15</sup>**



**Tabla 1. Agrupación del cáncer de pulmón por estadios (sexta edición del manual de estadificación AJCC 2002): Muestra los posibles valores de T, N y M para cada estadio tumoral.<sup>14</sup>**

ESTADIO	TNM
Oculto	TXN0M0
T <sub>is</sub>	TISN0M0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0/T3N0M0
IIIA	T3N1M0/T1-3N2M0
IIIB	T4N0-3M0/T1-3N3M0
IV	Cualquier T, cualquier NM1

De los pacientes con CPNM estadificados, el 25% corresponden al estadio I, el 7% al estadio II, el 32% al estadio III y el 36% al estadio IV.<sup>4</sup>

En el CPM se utiliza la clasificación que propuso Veterans Administration Lung Study Group (VALSG), la cual diferencia entre enfermedad limitada y enfermedad extendida.<sup>7</sup>

### **Enfermedad limitada a tórax**

Está confinada al hemitórax homolateral que puede incluirse en un único puerto de radiación, es decir puede abarcarse en un campo de radiación. Los campos de radiación están diseñados para buscar el área afectada y reducir al mínimo el daño causado en los tejidos normales circundantes.<sup>5</sup>

La clasificación VALSG recoge una serie de controversias para el estadio limitado, pues la indicación de tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia dependerá de la extensión de la enfermedad: de ahí que algunos estudios excluyan de la enfermedad limitada a tórax la afectación ganglionar supraclavicular homolateral y contralateral y la mediastínica contralateral.<sup>7</sup>

La enfermedad limitada a tórax se encuentra aproximadamente en el 40% de los pacientes con CPM.<sup>16</sup>

### **Enfermedad extendida**

Comprende la enfermedad que sale del hemitórax homolateral, el derrame pleural maligno y la metástasis obvia. Puntos habituales de metástasis son el hígado, las glándulas suprarrenales, el tejido óseo, la medula ósea y el cerebro.<sup>5</sup>

La enfermedad extendida se encuentra aproximadamente en el 60% de los pacientes con CPM.<sup>16</sup>

## **FACTORES DE RIESGO DEL CANCER DE PULMON**

### **TABACO**

Existe un paralelismo entre prevalencia de cáncer de pulmón y tabaquismo. Así tanto en EE.UU. como en varios países europeos se ha observado una ligera disminución de la incidencia en varones desde la introducción de las campañas de deshabituación tabáquica. Sin embargo, debido a una incorporación más tardía al tabaquismo, la mortalidad continúa aumentando en mujeres.<sup>2, 7, 10, 12, 17, 18</sup> En las recientes décadas la mortalidad en mujeres por cáncer de pulmón ha aumentado aproximadamente un 1.7 % al año.<sup>2</sup>

El tabaquismo es el principal factor riesgo de cáncer de pulmón. Se estima que está presente en el 85-90 % de los casos de cáncer de pulmón.<sup>2, 4, 7, 8, 12, 19</sup> El riesgo se relaciona tanto con el número de cigarrillos fumados como con la duración del hábito tabáquico<sup>4, 7, 12, 20</sup> de modo

que las posibilidades de sufrir un cáncer de pulmón se multiplica por 10-30 en fumadores (el riesgo llega a ser 60 veces superior en fumadores de más de 40 cigarrillos al día). El cese del tabaquismo se asocia a una disminución del riesgo, que se hace evidente a partir del quinto año. A los 15 años, la reducción del riesgo comparado con la de los individuos que continúan fumando es del 80-90%, si bien este riesgo sigue siendo superior al de los no fumadores.<sup>7, 12, 19, 21</sup>

La exposición pasiva al humo del tabaco aumenta la probabilidad de padecer un cáncer de pulmón.<sup>4, 7, 22</sup> Se ha estimado que hasta un 17% de los cánceres diagnosticados en no fumadores se deben a la exposición pasiva durante la infancia y la adolescencia.<sup>7</sup>

Un 10% de los pacientes con cáncer de pulmón son pacientes no fumadores.<sup>22, 23, 24</sup>

## **SEXO**

Las mujeres presentan un riesgo mayor con niveles comparables de exposición al tabaco en pacientes fumadores. Algunos autores creen que ésto es debido a una mayor susceptibilidad a las sustancias tóxicas del tabaco, mientras que otros piensan que los estrógenos podrían jugar un papel importante.<sup>7, 18</sup>

Como hemos comentado anteriormente un 10% de los pacientes con cáncer de pulmón son pacientes no fumadores y la mayoría de sexo femenino.<sup>23</sup>

## **EDAD**

El pico de incidencia por edad se sitúa entre los 40 y los 75 años, con una media de edad en el diagnóstico de 60 años. Menos del 3% de los casos de cáncer de pulmón se produce en menores de 45 años.<sup>7, 12</sup>

## **FACTORES AMBIENTALES**

El **Radón** es un gas noble, que emite radiación de forma espontánea y se encuentra en tierras de riqueza granítica. De forma general, se recomienda ventilar diariamente las viviendas con paredes de granito.<sup>7</sup>

La exposición laboral a las **fibras de asbesto** aumenta 6 veces el riesgo de cáncer de pulmón. Su efecto carcinogénico es sinérgico con el tabaco. El periodo de latencia hasta desarrollar cáncer de pulmón es de 10 a 30 años. Por todo ello se ha prohibido la utilización de asbesto como aislante en la construcción de edificios y en la industria naval.<sup>7, 12</sup>

## **ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA**

Parece existir un incremento del riesgo en los pacientes con enfermedades pulmonares previas.<sup>7, 10, 17, 24</sup>

Algunos autores afirman que el riesgo aumenta hasta 14 veces en los pacientes que padecen fibrosis pulmonar y que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) aumenta 4 veces el riesgo de cáncer de pulmón, tras ajustar por otras variables como el tabaquismo y la edad.<sup>7, 10</sup>

## **HISTORIA FAMILIAR**

Existe una relación entre la incidencia de cáncer de pulmón y la existencia de este tumor en algún familiar de una generación superior. Incluso se han realizado estudios para analizar este factor de riesgo en pacientes no fumadores con cáncer de pulmón.<sup>21, 25, 26</sup> No obstante, no está claro si el riesgo se debe a factores genéticos o a factores ambientales como al radón, asbesto o al humo del tabaco.<sup>21, 24, 27</sup>

## **PREVENCION DEL CANCER DE PULMON**

### **SUPLEMENTOS**

Aunque ciertas hipótesis muestran que el estrés oxidativo es una posible patogenia de muchas enfermedades crónicas, también puede que la enfermedad sea la causante del estrés oxidativo y que al producir radicales libres se interfiera en algunos mecanismos de defensa como la apoptosis o fagocitosis.

Un metaanálisis realizado a partir de 68 ensayos clínicos aleatorizados de prevención primaria y secundaria con suplementos antioxidantes orales confirma un aumento de la mortalidad en el brazo experimental. En 63 ensayos el grupo control tomaba placebo y en 5 ensayos no tomaba nada. No todos los pacientes padecían cáncer de pulmón, sino que los ensayos que estudiaban la prevención primaria incluían pacientes sanos, y los ensayos que estudiaban la prevención secundaria incluían pacientes con alguna enfermedad (no siempre cáncer). Las dosis y el tiempo de duración del tratamiento fueron diferentes según los ensayos. En los ensayos de prevención primaria se midió la mortalidad y la probabilidad de padecer cáncer. En los estudios de prevención secundaria se midió la progresión de la enfermedad y la mortalidad. Los resultados muestran que el tratamiento con beta-carotenos, vitamina A y

vitamina E en monoterapia o combinados aumentan significativamente la mortalidad, mientras que con la vitamina C y el Selenio los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Por consiguiente no hay quimioprevención conocida. Este estudio contradice a otros estudios observacionales que muestran que los antioxidantes son beneficiosos para la salud y que hacen que del 10 al 20% de la población de Norteamérica y Europa consuman estos suplementos.<sup>28</sup>

## **TABACO**

Como ya se ha comentado, los registros americanos del cáncer recogen un descenso de mortalidad por cáncer de pulmón coincidiendo con la disminución del hábito tabáquico.<sup>28</sup>

Varios autores coinciden en que la mejor prevención sería el abandono del hábito tabáquico, así como evitar la inhalación de humo de tabaco en los espacios públicos.<sup>2, 4, 22, 28</sup>

Este tipo de prevención tiene necesariamente una participación importante del estado, pues sólo tendrá eficacia si se cumplen las medidas de forma universal y estricta.

## **FACTORES PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA**

### **ESTADO FUNCIONAL O PERFORMANCE STATUS**

Como se muestra en la Tabla 2 el estado funcional o performance status (PS) suele medirse usando una escala de 0 a 4 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que también se conoce como la escala de Zubrod. El cero representa la ambulación completa y el 4 la discapacidad completa.<sup>5</sup>

**Tabla 2. Escala del Eastern Cooperative Oncology Group: Muestra la definición de cada grado de estado funcional según la escala del ECOG.<sup>5</sup>**

Grado de estado funcional según el ECOG	Descripción del estado funcional
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades de antes de la enfermedad.
1	Ambulatorio y capaz de realizar tareas ligeras.
2	Capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad o tarea. Despierto y activo, fuera de la cama más del 50% de las horas de vigilia.
3	Capaz únicamente de un autocuidado limitado. Confinado al lecho o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Incapaz de cuidar de sí mismo. Totalmente confinado al lecho o a una silla.
5	Fallecido.

Otra manera de medir el estado funcional es el Índice de Karnofsky (Tabla 3). Este, usa una escala de 10 a 100. El 100 representa la ausencia de enfermedad y el 10 la discapacidad completa en estado moribundo.<sup>29</sup>

**Tabla 3. Escala del Índice de Karnofsky. Muestra la definición de cada grado de estado funcional según el Índice de Karnofsky.<sup>29</sup>**

Grado de estado funcional según el Índice de Karnofsky	Descripción del estado funcional
100	Vida normal, sin evidencia de enfermedad.
90	Capaz de realizar toda la actividad normal. Signos menores de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos de enfermedad.
70	Incapaz de realizar su actividad normal o trabajar, pero puede cuidar de sí mismo.
60	Requiere ayuda ocasional, pero puede atender la mayoría de las necesidades personales.
50	Requiere ayuda considerable y atención médica frecuente.
40	Incapacitado. Requiere atención y ayuda especial.
30	Gravemente incapacitado, indicada su hospitalización. Su muerte no es inminente.
20	Muy enfermo. Es necesaria su hospitalización y que reciba apoyo activo.
10	Moribundo.



Existe una equivalencia representada en la Tabla 4 entre la escala del ECOG y el Índice de Karnofsky.<sup>29</sup>

**Tabla 4. Relación del estado funcional según la escala del ECOG y el Índice de Karnofsky: Muestra la equivalencia de cada grado de estado funcional con la escala del ECOG y la escala del Índice de Karnofsky.<sup>29</sup>**

Grado de estado funcional según el ECOG	Grado de estado funcional según el Índice de Karnofsky
0	100
	90
1	80
	70
2	60
	50
3	40
	30
4	20
	10

A medida que el PS aumenta los pacientes tienen peor pronóstico, es decir, menor supervivencia.<sup>4, 7, 16, 30, 31, 32</sup>

## **CLASIFICACION HISTOLOGICA Y ESTADIO DEL TUMOR**

El CPNM tiene mejor pronóstico que el CPM. Un estadio inicial tiene también mejor pronóstico.<sup>5, 17, 31, 32</sup>

En el CPNM la supervivencia a los 5 años oscila entre el 20-65%, correspondiendo los porcentajes más altos a la enfermedad en estadio más precoz; <sup>5</sup> así la supervivencia a los 5 años será mayor del 65% para el estadio IA, del 60% para el estadio IB, del 50% para el estadio IIA, del 30-40% para el estadio IIB y del 20-25% para el estadio IIIA.

En el momento del diagnóstico solo el 25% de los pacientes con CPNM poseen estadio localizado, <sup>8</sup> mientras que solo el 30-40% de los pacientes con CPM poseen enfermedad limitada.<sup>5, 8, 32</sup>

## **EDAD**

La edad avanzada parece estar relacionada con menor supervivencia.<sup>3, 7, 23, 33</sup>

## TABACO

Varios estudios muestran que existe una correlación entre fumar y menor supervivencia.<sup>34, 35,</sup>

36

## DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PULMON

El diagnóstico del cáncer se realiza mediante la clínica del paciente y diferentes procedimientos de diagnóstico que incluyen técnicas de imagen, estudios histológicos y técnicas invasivas.

## SINTOMAS DEL PACIENTE

**Tabla 5. Síntomas frecuentes en cáncer de pulmón: Muestra la frecuencia de los síntomas más frecuentes en los pacientes con cáncer de pulmón.<sup>29</sup>**

Síntoma	Frecuencia (%)
Tos	8-75
Pérdida de peso	8-68
Disnea	3-60
Dolor torácico	20-49
Hemoptisis	6-35
Dolor óseo	6-25
Acropaquia	0-20
Fiebre	0-20
Debilidad	0-10
Síndrome de la vena cava superior	0-4
Sibilancias y estridor	0-2

Más del 90% de los pacientes son sintomáticos en el momento del diagnóstico. Una minoría presentan síntomas relacionados con la lesión pulmonar primaria, sin embargo la mayoría presentan uno o más síntomas que reflejan la diseminación intratorácica, las metástasis o los síndromes paraneoplásicos.<sup>29</sup>

## **Síntomas debido a un tumor primario**

### **Tos**

Se define como la expulsión súbita, ruidosa, más o menos violenta y repetida del aire de los pulmones. Es el síntoma más frecuente (65% de los pacientes; siendo productiva en el 25%). Su persistencia durante más de tres semanas, el cambio en las características de la misma y un aumento de la expectoración en pacientes con factores de riesgo deben considerarse como síntoma de fuerte sospecha de cáncer de pulmón.<sup>7, 29</sup>

### **Disnea**

Es la percepción desagradable de la dificultad respiratoria. Es una sensación subjetiva que implica tanto la percepción de la falta de aire como la reacción del paciente ante ello. Se desarrolla tempranamente en alrededor del 60% de los pacientes. Esta frecuentemente relacionado con la EPOC subyacente.<sup>7, 29</sup>

### **Hemoptisis**

Es la expectoración de sangre procedente del árbol bronquial o los pulmones.<sup>7, 29</sup>

### **Dolor torácico**

Suele originarse por un derrame pleural. Se presenta en el 50% de los pacientes. En ocasiones es intermitente, de diferente localización. Cuando es severo y persistente puede indicar enfermedad localmente avanzada.<sup>7, 29</sup>

**Respiración sibilante unilateral:** Son sonidos del tracto respiratorio inferior que pueden percibirse en la auscultación del aparato respiratorio.<sup>7, 29, 37</sup>

### **Pérdida de peso**

Puede presentarse en la enfermedad localizada o avanzada y como consecuencia de un síndrome paraneoplásico. Es un factor de pronóstico negativo de cáncer de pulmón.<sup>4, 7, 29, 32</sup>

## **Síntomas relacionados con la diseminación intratorácica**

### **Disfonía**

Se presenta en un 2-18% de los casos. Es más común en el cáncer de pulmón situado en el lado izquierdo y es debido a la afectación del nervio recurrente izquierdo.<sup>7, 29</sup>

### **Estridor respiratorio**

Es un sonido inspiratorio. Está relacionado con la obstrucción de las vías aéreas extratorácicas (traquea y laringe).<sup>37</sup> Es un signo de gravedad.<sup>29</sup>

### **Estertores**

Se denomina estertor al ruido producido por las secreciones respiratorias en el árbol bronquial. Es un síntoma que aparece con mucha frecuencia en el enfermo debilitado con enfermedad avanzada.<sup>29</sup> La explicación los atribuye al burbujeo de aire en el líquido pulmonar.<sup>37</sup>

### **Derrame pleural maligno**

Se define por la presencia de células neoplásicas en la efusión pleural. Puede deberse al desarrollo tumoral en el mediastino, con obstrucción linfática. Se asocia a dolor pleurítico y tos.<sup>7, 29</sup> El pronóstico global de los pacientes con derrame pleural maligno es muy pobre. La media de supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón y derrame pleural maligno es de 3-6 meses.<sup>29</sup>

### **Derrame pericárdico**

Se produce por infiltración linfática directa. Debido al cáncer los ganglios linfáticos no drenan bien y el líquido linfático se acumula en el espacio pericárdico.<sup>7, 29</sup>

### **Síndrome de la vena cava superior**

Es un conjunto de síntomas causados por el deterioro del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior a la aurícula derecha.<sup>38</sup> Se produce por compresión o invasión de la vena cava superior causada por las adenopatías mediastínicas o por el propio tumor. Cursa con cefalea, edema facial y de extremidades superiores, dilatación en las venas del cuello y marcado dibujo en las venas del tronco.<sup>7, 29</sup>

## **Síndrome de Pancoast**

Se presenta en tumores que infiltran el surco superior del pulmón y se caracteriza por miosis y anhidrosis facial ipsilaterales, destrucción costal y vertebral y atrofia de los músculos de la mano del mismo lado del tumor.<sup>7, 29</sup>

## **Síntomas debido a las metástasis a distancia**

Aproximadamente el 60% de los pacientes con CPM y el 40% de los pacientes con CPNM presentan síntomas relacionados con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Estos síntomas dependerán del órgano afectado. El hígado y las cápsulas suprarrenales suelen ser los órganos más afectados pero no suelen causar sintomatología. Las metástasis óseas, cerebrales o pleurales causan una sintomatología llamativa.<sup>7, 29</sup>

### **Hígado**

Cuando están presentes suelen producir debilidad y pérdida de peso. Su presencia conlleva muy mal pronóstico.<sup>7, 29</sup>

### **Hueso**

Puede existir metástasis en cualquier hueso, especialmente en esqueleto axial y regiones proximales de huesos largos. El dolor está presente en más del 25% de los pacientes.<sup>7, 29</sup>

### **Cerebro**

Las metástasis intracraneales suelen estar presentes hasta en un 10% del cáncer de pulmón en el momento de su presentación. Pueden producir cefaleas, náuseas, vómitos, convulsiones y confusión.<sup>7, 29</sup>

### **Linfadenopatías**

El lugar más común es la fosa supraclavicular, que puede verse infiltrada en el 15-25% de los casos durante el curso de la enfermedad. La presencia de linfadenopatías palpables facilita mucho el diagnóstico.<sup>7, 29</sup>

## **Síntomas debidos a un síndrome paraneoplásico**

Estos síntomas se originan debido a las sustancias que genera el propio tumor o es la respuesta de los órganos afectados por él. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes presentaran algún síntoma paraneoplásico. Estos síndromes se abordan tratando la neoplasia subyacente con quimioterapia dirigida al tumor y con tratamiento farmacológico dirigido al síndrome paraneoplásico.

Los más frecuentes son:

### **Síndrome de Cushing**

Se origina por producción ectópica de hormonas adrenocorticotrópicas.<sup>5, 7, 29</sup>

### **Secreción inadecuada de la hormona antidiurética: Hiponatremia**

Se origina por producción excesiva de hormona antidiurética o vasopresina. Se piensa que la razón por la que estas células malignas pueden producir hormonas es porque el tumor procede de células progenitoras neuroendocrinas del tapizado epitelial bronquial.<sup>12</sup> La vasopresina es una hormona liberada principalmente en respuesta a cambios en la osmolaridad sérica o en el volumen sanguíneo que hace que los riñones conserven agua mediante la concentración de orina y la reducción de su volumen, estimulando la reabsorción de agua. La hiponatremia suele tratarse con Demeclociclina que es un antibiótico tetracíclico, que actúa como antagonista de la vasopresina para bloquear su acción en los receptores de los riñones, cuando ha fallado la restricción de fluidos. El tratamiento también incluye quimioterapia y radioterapia para el tumor.<sup>5, 7, 29, 32</sup>

### **Ginecomastia o Galactorrea**

Se producen por secreción de gonadotropina coriónica.<sup>5, 7, 29</sup>

### **Acropaquia**

Es la deformidad de los dedos en maza o palillo de tambor por aumento del tamaño de las falanges. Está presente hasta en el 20% de los pacientes. Es más frecuente en mujeres que en hombres.<sup>5, 7, 29</sup>

### **Osteoartropatía hipertrófica**

Se presenta al menos en el 5% de los pacientes. Se caracteriza por artropatía (enfermedad de

las articulaciones) simétrica y dolorosa de tobillos, muñecas y rodillas, con formación de periostio (membrana fibrosa adherida a los huesos, que sirve para su nutrición y renovación) en los huesos largos.<sup>5, 7, 29</sup>

### **Síndromes neurológicos**

Tienen mediación inmunitaria y son el resultado de anticuerpos creados, dirigidos contra antígenos tumorales que se encuentran exclusivamente en el tejido neuronal. El tratamiento principal es tratar el cáncer de pulmón, lo que elimina la fuente del antígeno. Para los síntomas graves puede usarse la supresión inmunitaria (intercambio de plasma o globulina inmunitaria).

Puede existir neuropatía sensorial que cursa con déficit sensoriales, ataxia, arreflexia y dolor.

El síndrome de Lambert-Eaton es un síndrome neurológico específico que se manifiesta como debilidad de piernas, similar a la miastenia grave. Esta debilidad se produce como resultado de una menor liberación de acetilcolina. El tratamiento del cáncer de pulmón es el tratamiento principal para este síndrome; pero también puede usarse tratamiento farmacológico orientado a aumentar la acción de la acetilcolina. La 3,4-diaminopiridina es un bloqueante de los canales del potasio que aumentan la liberación de acetilcolina. Este compuesto no está autorizado en España para el tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton.<sup>5, 7, 29</sup>

### **Hipercalcemia**

Se presenta con más frecuencia en pacientes con CPNM y concretamente en el subgrupo de células escamosas. Está asociada a la presencia de metástasis óseas. Pueden causar dolor y dar lugar a fracturas patológicas. Los bifosfonatos como el Pamidronato y el Acido zoledrónico se usan para tratar la hipercalcemia. La ventaja del Pamidronato es un tiempo de infusión breve (15 minutos frente a 1.5-3 horas del Zolendronato).<sup>5, 7, 29</sup>

## **METODOS DE SCREENING O CRIBADO**

Los tumores en estadio I tienen una alta tasa de curación, pero su hallazgo es casual, pues son asintomáticos. Alrededor del 40% de los pacientes se diagnostican en estadio IV, con mal pronóstico, por lo que sería conveniente contar con un método de cribado eficaz. Este debería ser sensible, específico, coste-efectivo y tendría que demostrar que la detección precoz aumenta la supervivencia. Hasta el momento, no existen métodos de screening o cribado que

hayan demostrados beneficio para el paciente.

En una revisión de la Cochrane<sup>10</sup> se analizan 6 estudios controlados randomizados y 1 estudio controlado no randomizado que intentan resolver si la citología de esputo y la radiografía son métodos de cribado eficaces. La mayoría de estos estudios no tienen suficiente validez metodológica ya que la randomización no fue homogénea y no se enmascaró.

En uno de estos estudios (North Linton Study) se analiza los efectos de la radiografía de tórax semestral como método de cribado (el grupo intervención recibía una radiografía de tórax semestral y el grupo control solo al principio y final del ensayo). El tiempo de estudio fue de cuatro años.

El Erfurt County Study, otro estudio de la revisión, es un ensayo controlado no randomizado que analiza la eficacia de la radiografía de tórax semestral (grupo intervención) frente a la radiografía anual (grupo control) a lo largo de cinco años.

En el tercer estudio (Czech Study) al brazo intervención se le realizó una citología de esputo y una radiografía de tórax semestral y al brazo control solo al principio y final del estudio. El estudio tuvo una duración de tres años.

Otro de los estudios (Kaiser Foundation) tuvo una duración de 16 años y comparó la radiografía de tórax y espirometría anual (grupo intervención) frente a ninguna intervención (grupo control que podía hacerse chequeos voluntarios).

Mayo Lung Project es otro de los estudios de la revisión. Tuvo una duración de 6 años y comparó la radiografía de tórax y citología de esputo cada cuatro meses (grupo intervención) frente a las recomendaciones de un chequeo anual (grupo control).

En otros dos estudios (John Hopkins Study y Mem Sloan-Kettering) a ambos brazos se les realizó una radiografía de tórax anual y al brazo intervención además se le realizó una citología de esputo tres veces al año. El estudio tuvo una duración de tres años

En todos ellos el objetivo principal fue medir la mortalidad por cáncer de pulmón. Ninguno mostró que en el brazo control se redujera la tasa de mortalidad.



El National Cancer Institute<sup>39</sup> publicó el estudio NLST en 2005 en el que se muestra como el cribado con tomografía axial computerizada (TAC) en pacientes con alto riesgo de sufrir cáncer de pulmón podría evitar la mayoría de las muertes, al conseguir diagnosticar y tratar a los pacientes en un estadio inicial.

En el estudio NELSON<sup>40</sup> se compara la TAC como método de cribado en el brazo intervención frente a la no actuación en el brazo control. Los resultados de este estudio aun no están disponibles.

La guía NCCN no recomienda el uso rutinario del TAC como método de screening.<sup>4</sup>

Hasta el momento no existe ninguna técnica eficaz para poder realizar un screening de los pacientes con cáncer de pulmón.

## **TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO DEL CANCER DE PULMON**

Para facilitar la comprensión de la lectura se han realizado dos tablas con definiciones relativas a la supervivencia y respuesta al tratamiento (Tabla 6) y relativas al tratamiento quimioterapéutico (Tabla 7).

**Tabla 6. Definición de términos referentes a la Supervivencia y Respuesta. Muestra definiciones de términos utilizados frecuentemente en el lenguaje oncológico referentes a la supervivencia y respuesta al tratamiento terapéutico.<sup>1,5</sup>**

<b>Términos referentes a la Supervivencia y Respuesta al tratamiento terapéutico</b>	<b>Definición</b>
Tiempo libre hasta progresión	Es el tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha en que se documenta la progresión de la enfermedad.
Supervivencia global	Es el tiempo entre la fecha de diagnóstico de cáncer y la fecha de fallecimiento o fecha fin de estudio. En un estudio en fase III la supervivencia suele medirse como el tiempo desde la fecha de distribución aleatoria hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa.

<b>Términos referentes a la Supervivencia y Respuesta al tratamiento terapéutico</b>	<b>Definición</b>
Supervivencia a los 1/2/5 años	Se expresa como tasa de supervivencia. Se define como el porcentaje de pacientes que al año/ dos años/ cinco años de la fecha de diagnóstico de la enfermedad siguen vivos.
Supervivencia libre de progresión	Es la supervivencia desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.
Mediana de supervivencia	Es el tiempo (medido en meses) desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad, en el que siguen vivos el 50% de los pacientes.
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones. Como en la práctica no pueden medirse todas las lesiones para determinar si desaparecen se medirán las lesiones diana. En los ensayos clínicos la respuesta completa requiere que desaparezcan todas las lesiones diana durante una duración especificada y con confirmación mediante estudios repetidos.
Respuesta parcial	Reducción al menos del 30% en la suma de los diámetros de todas las lesiones que se están siguiendo para evaluar el estado de la enfermedad (lesiones diana).
Índice de respuesta	Número de respuestas completas más las respuestas parciales
Duración de la respuesta	La duración de la respuesta completa y la respuesta parcial se mide desde el momento en que se documentaron por primera vez y hasta que se documenta la recaída.
Enfermedad progresiva	Aumento de al menos el 20% de la suma de los diámetros más grandes de todas las lesiones que se están siguiendo para evaluar el estado de la enfermedad (lesiones diana) o aparición de nuevas lesiones.
Enfermedad estable	Sin mejora suficiente para considerarlo respuesta completa o parcial y sin empeoramiento suficiente para considerarlo enfermedad progresiva.
Enfermedad locorregional	Se refiere al estadio I, II y III en los que la enfermedad se encuentra confinada a un solo hemitórax.
Enfermedad localmente avanzada	Se refiere al estadio IIIA y al estadio IIIB sin derrame del CPNM.
Enfermedad avanzada	Se refiere al estadio IIIB con derrame y al estadio IV.

**Tabla 7. Definición de términos referentes al tratamiento quimioterapéutico: Muestra definiciones de términos utilizados frecuentemente en el lenguaje oncológico referentes al tratamiento quimioterapéutico.**<sup>1, 5, 12, 29, 41</sup>

<b>Términos referentes al tratamiento quimioterapéutico</b>	<b>Definición</b>
Tratamiento de consolidación o de intensificación	Tratamiento tras la inducción de la máxima respuesta para intentar reforzar esta respuesta.
Tratamiento de mantenimiento	Tratamiento que se administra después del tratamiento de consolidación para mantener la respuesta.
Tratamiento de inducción	Es la quimioterapia administrada para inducir la respuesta. Este tratamiento se suele administrar a los pacientes en estadio IIIA y IIIB que se consideran potencialmente resecables.
Tratamiento neoadyuvante	Es la quimioterapia administrada antes del procedimiento quirúrgico para disminuir el tamaño del tumor. Es el tratamiento que se administra antes de la cirugía a los pacientes con estadio IIIA y IIIB que se saben resecables. Normalmente el termino tratamiento de inducción y tratamiento neoadyuvante se utilizan indistintamente aunque no signifiquen exactamente lo mismo.
Tratamiento paliativo	Es la quimioterapia que se administra para controlar los síntomas sin esperar que reduzca el cáncer de manera significativa.
Tratamiento adyuvante	Es la quimioterapia administrada para destruir las células malignas que pueden haber quedado en el cuerpo una vez extirpado por vía quirúrgica el tumor.

Basándonos en las recomendaciones de los principales grupos de oncología hemos elaborado el siguiente resumen del tratamiento quimioterapéutico en cáncer de pulmón. Los grupos a los que nos referimos son:

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**<sup>4, 32</sup>

La mayoría de las recomendaciones recogidas en las directrices sobre cáncer de pulmón son de categoría 2A, lo que indica que hay consenso uniforme sobre la idoneidad de la recomendación partiendo de datos científicos de bajo nivel (menor que los de la categoría más alta, que es la 1, que se basa en consenso uniforme

partiendo de datos científicos de alto nivel de evidencia).

La categoría 1 se basa en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados. La categoría 2A se basa en estudios controlados, no aleatorizados y bien diseñados (cohortes, casos y controles).

Los datos que mostramos de la guía NCCN son de categoría 2A o superior.

La NCCN apoya decididamente la participación de los pacientes en los ensayos clínicos. Las directrices ofrecen recomendaciones para los pacientes que no participan en ensayos clínicos.

- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>16</sup>**

Es un grupo de trabajo independiente de origen inglés que ha publicado varias guías de práctica clínica, entre ellas de diferentes tipos de tumores. Sus guías se basan en la evidencia National Health System que es una organización formada por una red de hospitales ingleses que cumplen una serie de estándares. El National Health System tiene una web acreditada de libre acceso a información clínica de alta calidad.

- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>42</sup>**

Es el referente de la oncología en España. Es una sociedad científica comprometida en informar y formar a los profesionales sanitarios, pacientes, familiares, industria farmacéutica y administración sanitaria. Elabora guías de práctica clínica de alta calidad científica.

- **American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>43,44</sup>**

Es una organización americana que publica guías de elevada evidencia científica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de cáncer. Los estudios a los que hace referencia son estudios randomizados y controlados.

## **TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO DEL CANCER DE PULMÓN NO MICROCITICO**

En los años 90, los platinos fueron combinados con nuevos agentes quimioterápicos como Vinorelbina, Gemcitabina y taxanos (Docetaxel y Paclitaxel) para el tratamiento del CPNM.

Estos esquemas produjeron mayores tasas de respuesta y mayor supervivencia que las antiguas combinaciones de platinos con Etoposido o la monoterapia con platinos. Por lo tanto comenzaron a emplearse como tratamiento de primera línea en esta enfermedad.<sup>1, 9, 30, 45</sup>

El desarrollo de los taxanos (Docetaxel y Paclitaxel), Vinorelbina y Gemcitabina representó un significativo avance en el tratamiento de tumores sólidos debido a sus propiedades radiosensibilizadoras y a sus efectos sinérgicos con los platinos. Es por ello que las combinaciones de platinos con uno de estos fármacos son usadas habitualmente como agentes de primera línea en el tratamiento del CPNM.<sup>1, 9, 30, 45</sup>

### **Tumores resecables. Estadios I, II, IIIA:**

La supervivencia a los 5 años oscila entre el 20 y 65%, correspondiendo los porcentajes más altos a la enfermedad en estadio más precoz. La supervivencia a los 5 años para el estadio I tras resección es de 55-65%, para el estadio II 40-50% y para el estadio IIIA 20-25%.<sup>5</sup>

Al realizarse la resección del tumor deberá tenerse en cuenta los siguientes criterios:<sup>29</sup>

- El tumor y las adenopatías deben resecarse completamente, siempre que sea posible, generalmente por resección anatómica (lobectomía o neumonectomía). Aunque el tumor sea pequeño la lobectomía es más eficaz.<sup>4, 42</sup>
- Intentar no transgredir el tumor, para evitar la diseminación de células tumorales.
- La resección de las estructuras adyacentes infiltradas se efectuará “en bloque” con el tumor, siempre que sea posible.
- Si existen dudas sobre la infiltración de los bordes de resección se efectuará examen anatomopatológico intraoperatorio y escisión si están infiltrados y es técnicamente factible.
- Todas las estaciones ganglionares deben ser biopsiadas y preferiblemente resecadas.

### **Estadio I**

La cirugía por lobectomía es el tratamiento de elección y puede conseguir la curación. Los pacientes con mala función pulmonar pueden ser considerados para cirugía segmentaria del

tumor primario.<sup>4, 7, 16, 42, 43</sup>

Los pacientes no operables por comorbilidad serán candidatos a radioterapia curativa.<sup>4, 7, 16, 42</sup>

## **Estadio II**

Incluye los estadios IIA y IIB. El tratamiento estándar es la resección completa por lobectomía o neumonectomía y como tratamiento único supone una supervivencia a los 5 años inferior al 50%. La mayoría de los tumores N1 pueden ser resecados mediante lobectomía, aunque un 30% de ellos requerirán neumonectomía por invasión extranodal que afectará al bronquio principal o a la arteria pulmonar.<sup>4, 7, 16, 42, 43</sup>

Los pacientes con mala función pulmonar pueden ser considerados para cirugía segmentaria del tumor primario.<sup>4</sup> Los pacientes no operables por comorbilidad serán candidatos a radioterapia curativa.<sup>4, 7, 16, 42</sup>

El tratamiento auxiliar (posquirúrgico) es el administrado después del tratamiento primario con intención de curación. El tratamiento principal en el estadio II es la cirugía y el auxiliar a menudo es la quimioterapia. La base teórica es que a pesar del uso del tratamiento primario con intención de curar, se sabe que la enfermedad recidiva en un porcentaje significativo de pacientes. El uso de tratamiento posquirúrgico no ha sido aceptado universalmente.<sup>5</sup>

En la Tabla 8 se recogen los principales ensayos donde se compara la quimioterapia adyuvante tras cirugía con solo la observación para estadios resecables.

El papel de la quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino ha sido valorado en el metaanálisis Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation.<sup>46</sup> En él se incluye a 4.584 pacientes correspondientes a cinco ensayos clínicos. El metaanálisis muestra una ventaja significativa en la supervivencia global de los pacientes tratados con una combinación de quimioterapia basada en Cisplatino. El beneficio se produjo en pacientes con CPNM en estadio tumoral II y III tras resección completa, pero no en pacientes con estadio tumoral I.

El metaanálisis no incluye el ensayo CALGB 9633 por haberse realizado con Carboplatino. En el ensayo CALGB 9633, el único diseñado para el estadio IB exclusivamente, la diferencia en la supervivencia no alcanza la significación estadística.

Según las evidencias disponibles la combinación Cisplatino/ Vinorelbina parece la más adecuada, aunque también es cierto que es la mas ensayada y en la que se administran las

dosis de Cisplatino mas elevadas.

Según los ensayos el número de ciclos empleados es 4.<sup>4, 43, 47</sup>

**Tabla 8. Principales estudios de quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón no microcítico en estadio resecable. Se recoge los principales ensayos donde se compara la quimioterapia adyuvante tras cirugía con solo la observación para estadios resecables.**<sup>41, 46</sup>

ENSAYO	AÑO	n	ESTADIOS	TRATAMIENTO ADYUVANTE	Supervivencia global a los 5 años
<b>IALT</b>	2004	1.867	I, II, III	Doblete basado en Cisplatino	44% vs 40% NS en estadio I
<b>ALPI</b>	2003	1.209	I, II, III	Cisplatino/ Vindesina/ Mitomicina C	NS
<b>ANITA</b>	2005	840	IB, II, IIIA	Cisplatino/ Vinorelbina	51% vs. 43%. NS en estadio I
<b>NCI-C(JBR.10)</b>	2004	482	IB, II	Cisplatino/ Vinorelbina	69% vs 54% NS en estadio I
<b>CALGB 9633</b>	2004	344	IB	Carboplatino/ Paclitaxel	NS
n: número de pacientes; NS: diferencia estadísticamente no significativa					

La guía de la SEOM defiende el uso de Cisplatino/ Vinorelbina como tratamiento adyuvante posquirúrgico en estadios I y II.<sup>42</sup>

La guía NCCN para CPNM afirma que el uso de quimioterapia adyuvante tras resección quirúrgica en pacientes con estadio I tiene baja evidencia científica; pero defiende el uso en el estadio II.<sup>4</sup>

La guía de la ASCO no recomienda la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio I, pero si en pacientes con estadio II y márgenes negativos.<sup>43</sup>

En los estadios I y II la linfadenectomía mediastínica radical es controvertida, aunque la mayoría de los autores la defienden, ya que así se podrá verificar con la anatomía patológica que realmente eran estos estadios.<sup>4, 16, 42</sup>

### **Estadio IIIA y IIIB resecable o potencialmente resecable**

Es un estadio en el que el cáncer se ha diseminado localmente.

Requiere cirugía, radioterapia y quimioterapia. La mayor parte de los tumores se pueden resear, pero el resultado solo con cirugía es pobre. La gran heterogeneidad de presentaciones impide conocer el tratamiento óptimo.<sup>7, 16, 42</sup>

Los pacientes T3N1 son un subgrupo de pacientes con un buen pronóstico y si la cirugía es factible, ésta será el tratamiento de elección seguida de quimioterapia y radioterapia concomitante.<sup>7, 16, 42</sup>

Un grupo especial son los del surco pulmonar superior con un estadio T3-4,N0-1, que se caracterizan por invadir la pared torácica en el ápex. Debido a la proximidad y rapidez afectación del plexo branquial y la columna frecuentemente no es posible la resección completa inicial; por ello se administra un tratamiento neoadyuvante de quimioterapia y radioterapia concomitante para reducir el tumor y conseguir una resección completa después con la cirugía. Tras la cirugía recibirán quimioterapia.<sup>4, 7, 42</sup>

La quimioterapia y radioterapia administrada concomitante es más eficaz que la secuencial, pero provoca más efectos adversos.<sup>4, 42</sup>

También algunos pacientes en estadio IIIB (T4,N0-1) se consideran quirúrgicos. Para éstos el tratamiento sería cirugía seguida de quimioterapia (si el cáncer es resecable). La quimioterapia o radioquimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía y seguido de quimiorradioterapia o quimioterapia se recomienda si el cáncer es potencialmente resecable.<sup>4</sup>

Los pacientes no operables o no candidatos a quimioterapia y radioterapia concomitante por comorbilidad serán candidatos a radioterapia.<sup>4, 16</sup>

En los tumores resecables la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante juegan un papel fundamental:



### Quimioterapia adyuvante en estadios IIIA/ IIIB resecables o potencialmente resecables:

La guía NCCN para CPNM defiende el uso de los siguientes esquemas como quimioterapia adyuvante: Cisplatino/ Vinorelbina, Cisplatino/ Vinblastina y Cisplatino/ Etopósido. En el caso de que el paciente no tolere Cisplatino recomienda el uso de Carboplatino/ Paclitaxel, Carboplatino/ Gemcitabina, Carboplatino/ Docetaxel o Docetaxel/ Gemcitabina.<sup>4</sup>

Si la quimioterapia va a ser aplicada junto a radioterapia los regímenes recomendados son Cisplatino/ Etopósido y Cisplatino/ Vinblastina.<sup>4</sup>

Si la quimioterapia y radioterapia adyuvante van a ser aplicados de manera secuencial recomienda Cisplatino/ Vinblastina o Carboplatino/ Paclitaxel.<sup>4</sup>

La guía de la ASCO recomienda una quimioterapia basada en Cisplatino. Carboplatino no debe ser administrado de manera rutinaria.<sup>43</sup>

La guía NCCN recomienda administrar la quimioterapia adyuvante junto a radioterapia si los márgenes son positivos o si no se administró radioterapia en la terapia neoadyuvante y sin radioterapia si son negativos.<sup>4</sup>

La guía NICE recomienda que se administre la quimioterapia adyuvante junto a radioterapia si los márgenes son positivos y sin radioterapia si los márgenes son negativos.<sup>16</sup>

La guía de la ASCO recomienda la quimioterapia en monoterapia si los márgenes son negativos.<sup>43</sup>

### Quimioterapia neoadyuvante en estadio IIIA/ IIIB potencialmente resecables:

Los regímenes recomendados son los mismos que los de la quimioterapia adyuvante.<sup>4, 16</sup>

Sin embargo está por demostrar si la quimiorradioterapia concomitante es superior a la quimioterapia.<sup>4</sup>

La guía NICE defiende la quimioterapia neoadyuvante (sin radioterapia).<sup>16</sup>

### **Tumores no resecables: IIIA irresecable y IIIB irresecable:**

En general se consideran irresecables los estadios IIIB (T4-N2-3) y los IIIA con adenopatías de tamaño superior a 3cm, con afectación multinodal y de la cápsula ganglionar.

### **Estadio IIIA irresecable**

Esta comprendido por los pacientes con tumores en estadio N2 irresecable diagnosticado mediante TAC y pacientes con adenopatías mediastínicas *bulky* o irresecables.

Actualmente en pacientes diagnosticados de cáncer en estadio IIIA irresecable no parece que la cirugía tenga un papel después del tratamiento neoadyuvante. Por eso el tratamiento de elección es quimioterapia y radioterapia concomitante.<sup>4, 16, 42, 44, 48, 49</sup>

Los pacientes no operables o no candidatos a quimioterapia y radioterapia concomitante por comorbilidad serán candidatos a radioterapia paliativa.<sup>4, 16, 44</sup>

### **Estadio IIIB**

Se considera que el tratamiento estándar es la quimioterapia y radioterapia concomitante.<sup>4, 16, 42, 44, 48, 49</sup>

Los pacientes no operables o no candidatos a quimioterapia y radioterapia concomitante por comorbilidad serán candidatos a radioterapia paliativa.<sup>4, 16, 44</sup>

Actualmente el tratamiento estándar de los pacientes en estadio III irresecables es quimiorradioterapia concomitante. Parece que la inducción y consolidación no aportan ningún beneficio.<sup>4, 42</sup>

### **Regímenes de quimioterapia y radioterapia concomitante en estadios IIIA y IIIB potencialmente resecables e irresecables**

La guía NCCN para CPNM considera los regímenes de Cisplatino/ Etoposido y Cisplatino/ Vinblastina los estándar. La combinación Carboplatino/ Paclitaxel la considera de menor evidencia científica.<sup>4</sup>

Las guías de la ASCO y NICE recomienda un doblete de fármacos basado en Cisplatino.<sup>16, 44</sup>

Los pacientes que reciban quimioterapia y radioterapia concomitante con intención curativa deben evitar reducir o interrumpir las dosis a pesar de las toxicidades.<sup>4</sup>

## **Estadio IV**

El tratamiento de la enfermedad diseminada es paliativo. La quimioterapia consigue alargar la vida de los pacientes y mejorar la sintomatología, aunque solo en aquellos en un estado general conservado.<sup>16, 42</sup>

El tratamiento estándar es una combinación de Cisplatino o Carboplatino junto a otro fármaco de tercera generación (Gemcitabina/ Vinorelbina/ Paclitaxel/ Docetaxel).<sup>4, 16, 42, 44</sup>

No se ha demostrado que ninguno de estos regímenes sea superior a los demás. La elección de uno de los dobles se individualizará en función de factores como la comorbilidad, el perfil de toxicidad o la relación coste-efectividad. Lo que sí se sabe es que usar menos de dos fármacos no es tan útil y que si se usan más de dos fármacos, no se obtiene mayor beneficio, pero sí más efectos secundarios.<sup>4, 16, 42, 44</sup>

La guía NCCN recomienda el uso de Bevacizumab junto a Carboplatino/ Paclitaxel en pacientes con PS 0-1 si el paciente sigue los criterios para poder recibir Bevacizumab (ausencia de hemoptisis, no padecer histología de cáncer escamoso, metástasis cerebrales o recibir terapia de anticoagulación). Si no cumple los criterios recomienda quimioterapia basada en un doblete de platinos.<sup>4</sup>

La guía NCCN también recomienda el uso de Erlotinib en primera línea si el paciente tiene mutaciones en el EGFR y no ha sido fumador.<sup>4</sup>

La guía NICE considera que Carboplatino y Cisplatino tienen similares tasas de respuesta y de supervivencia pero diferente perfil de seguridad.<sup>16</sup>

Con estos esquemas se consigue una respuesta del 20-40%, una mediana de supervivencia de 8-10 meses y una supervivencia al año del 40%.<sup>4</sup>

Los pacientes no candidatos a quimioterapia por comorbilidad recibirán radioterapia.<sup>4, 16, 44</sup>

La radioterapia además se utiliza con intención paliativa en pacientes con hemoptisis o dolor secundario a metástasis, ya sean óseas o en otras localizaciones.<sup>4, 16, 42, 44</sup>

Los pacientes con metástasis solitarias en el pulmón contralateral serán tratados como tumor primario en el caso de que se consideren curables.<sup>4</sup>

## **Tratamiento en segunda línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico**

Para pacientes con progreso de la enfermedad durante la quimioterapia de primera línea o después de ésta, la guía de la SEOM y la guía NCCN para CPNM defienden el uso de Docetaxel, Pemetrexed o Erlotinib como fármacos únicos.<sup>4, 42</sup>

La guía NICE defiende solo el uso de Docetaxel como fármaco de segunda línea.<sup>16</sup>

La guía de la ASCO defiende el uso de Docetaxel y Gefitinib (no comercializado en España en el momento de la escritura de este trabajo) como fármacos de segunda línea.<sup>44</sup>

En un ensayo en fase III, Pemetrexed demostró la misma eficacia en términos de respuesta y supervivencia al año que Docetaxel, pero con menos toxicidad, alopecia e ingresos relacionados con el tratamiento. Con ambos fármacos se obtienen tasas de respuesta cercanas al 10%, medianas de supervivencia de 8 meses y supervivencia global al 1 año del 30%.<sup>4</sup>

Ambos fármacos están aprobados en España para el tratamiento de CPNM en segunda línea.

## **Situaciones especiales: Síndrome de Compresión de la Vena Cava Superior**

Un paciente con flujo colateral suficiente de sangre y síntomas mínimos podría no necesitar tratamiento. Si el comienzo de la oclusión es tan lento que permite la circulación colateral, es posible que los síntomas y signos se estabilicen y que el paciente esté cómodo y no sea necesario proceder con terapia adicional. La paliación a corto plazo de un paciente sintomático que no quiere un tratamiento agresivo puede lograrse elevando la cabeza y usando corticoesteroides y diuresis. Los esteroides son potencialmente útiles para tratar la afección respiratoria. Los diuréticos pueden proporcionar alivio sintomático del edema pero pueden terminar causando complicaciones sistémicas, como la deshidratación.<sup>50, 51</sup>

La opción principal sería el tratamiento del tumor con quimiorradioterapia para reducir su tamaño.<sup>52</sup> Si la obstrucción de la vena cava superior es causada por un tumor que no es sensible a la quimioterapia, se deberá administrar solo radioterapia.<sup>4, 16, 52</sup> Alrededor del 46% de los pacientes experimentan alivio sintomático.<sup>52</sup>

El síndrome de compresión de la vena cava superior también se presenta cuando un trombo se forma en la vena; por ello en pacientes que tienen un trombo documentado, el tratamiento puede incluir agentes trombolíticos como la Estreptoquinasa o Uroquinasa<sup>38</sup> o incluso un stent.<sup>4, 16</sup>

## Situaciones especiales: Metástasis cerebrales

Los agentes quimioterápicos no siempre penetran en el cerebro debido al fuerte filtro que supone la barrera hematoencefálica. Por ello, el cáncer de pulmón que se ha diseminado al cerebro se trata con radioterapia, cirugía o una combinación de ambas.

La guía de la SEOM y la guía NCCN de CPNM recomiendan que las metástasis cerebrales se extirpen quirúrgicamente si es el único lugar donde se ha diseminado el cáncer.<sup>4, 42</sup> La guía NCCN y la guía de la ASCO, incluyen radioterapia craneal al tratamiento quirúrgico.<sup>4, 44</sup>

La radioterapia también se puede utilizar como medida paliativa para el tratamiento de metástasis únicas, por ejemplo en el cerebro, o bien en otras localizaciones del cuerpo con dolor debido a compresión o infiltración del tumor.<sup>4, 42</sup>

**Tabla 9. Recomendaciones del tratamiento en primera línea para cáncer de pulmón no microcítico. Muestra las recomendaciones realizadas por diferentes autores para el tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico.**<sup>4, 5, 8, 16, 29, 41, 42, 43</sup>

Estadio tumoral	Recomendación
Estadio I reseçada	No quimioterapia
Estadio II reseçada	Quimioterapia posquirúrgica
Estadio IIIA/ IIIB reseçada	Quimioterapia posquirúrgica/ Quimiorradioterapia posquirúrgica
Enfermedad localmente avanzada: IIIA/ IIIB no reseçable	Combinación simultanea de quimiorradioterapia
Estadio IIIB con derrame pleural y PS 0-1	Quimioterapia combinada
Estadio IV con PS 0-1	Quimioterapia combinada
PS 2	Plantear uso de quimioterapia con un único fármaco
PS 3 o 4	Control óptimo de los síntomas
PS: Performance status	

**Tabla 10. Principales esquemas quimioterapéuticos utilizados en cáncer de pulmón no microcítico. Muestra los esquemas de quimioterapia frecuentemente utilizados en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.<sup>41</sup>**

Indicación	Esquemas	Frecuencia y Duración
Adyuvante en estadios II y III resecables	Cisplatino: 50mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Vinorelbina: 25 mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15,22	Cada 28 días 4-6 ciclos
	Cisplatino: 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vinorelbina: 30mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15,22	Cada 28 días 4-6 ciclos
	Carboplatino: AUC 6 día 1 Paclitaxel: 200mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
Neoadyuvante en estadios III potencialmente resecables-> Quimiorradioterapia concomitante	Cisplatino: 80 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 22 Vinorelbina: 25mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15,22 y 29	Cisplatino: 80 mg/m <sup>2</sup> días 43 y 64 Vinorelbina: 15mg/m <sup>2</sup> días 43,50,64 y 71 Radioterapia desde el día 43
	Cisplatino: 80mg/m <sup>2</sup> días 1 y 22 Paclitaxel: 225mg/m <sup>2</sup> día 1 y 22	Cisplatino: 80mg/m <sup>2</sup> días 43 y 64 Paclitaxel: 135mg/m <sup>2</sup> días 43 y 64 Radioterapia desde el día 43
	Cisplatino: 80mg/m <sup>2</sup> días 1 y 22 Gemcitabina: 1.250mg/m <sup>2</sup> días 1,8,22 y 29	Cisplatino: 80mg/m <sup>2</sup> días 43 y 64 Gemcitabina: 600mg/m <sup>2</sup> días 43,50,54 y 71 Radioterapia desde el día 43
	Carboplatino: AUC 6 días 1 y 22 Paclitaxel: 200mg/m <sup>2</sup> día 1 y 22	Carboplatino: AUC 2 semanal desde el día 43 Paclitaxel: 50mg/m <sup>2</sup> semanal desde el día 43 Radioterapia desde el día 43
Quimiorradioterapia concomitante en estadios IIIA y IIIB irresecables	Cisplatino: 50mg/m <sup>2</sup> días 1,8,29 y 36 Etopósido: 50 mg/m <sup>2</sup> días 1-5 y 29-33	Radioterapia
	Cisplatino: 10mg/m <sup>2</sup> días 1 y 29 Vinblastina: 5 mg/m <sup>2</sup> semanal X 5	Radioterapia
	Carboplatino:AUC 2 semanal Paclitaxel: 45-50mg/m <sup>2</sup> semanal	Radioterapia

Indicación	Esquemas	Frecuencia y Duración
Enfermedad avanzada (estadios IIIB con derrame pleural y estadio IV) ECOG PS 0-1	Cisplatino: 75-80mg/m <sup>2</sup> día 1 Vinorelbina: 25mg/m <sup>2</sup> iv días 1 y 8 o Vinorelbina: 60-80mg/m <sup>2</sup> oral días 1 y 8	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Cisplatino: 75-80mg/m <sup>2</sup> día 1 Gemcitabina: 1.250mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Carboplatino:AUC 5-6 día 1 Paclitaxel: 175-225mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Cisplatino: 75mg/m <sup>2</sup> día 1 Docetaxel: 75mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Carboplatino/ Paclitaxel+ Bevacizumab 15mg/kg	Cada 3 semanas Salvo en tipo histológico escamoso
	Cisplatino: 75mg/m <sup>2</sup> día 1 Pemetrexed: 500mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 3 semanas Salvo en tipo histológico escamoso
	Enfermedad avanzada. Segunda línea	Docetaxel: 75mg/m <sup>2</sup> día 1
Erlotinib 150mg v.o/ día		Puede utilizarse en tercera línea
Pemetrexed: 500mg/m <sup>2</sup> día 1		Cada 21 días 4-6 ciclos
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; i.v: vía intravenosa; v.o: vía oral.		

## TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO DEL CANCER DE PULMON MICROCITICO

Se trata de un tumor muy sensible a la quimioterapia y radioterapia, por lo que la mayoría de los pacientes fallecen por enfermedad refractaria o recaída sensible.<sup>32</sup>

Los campos de radiación están diseñados para buscar el área afectada y reducir al mínimo el daño causado en el tejido sano circundante. Si la enfermedad está demasiado extendida, la cantidad requerida de radiación no podrá administrarse sin riesgo para el tejido normal. Por definición, la enfermedad extensa no puede abarcarse en un único campo de radiación sin efectos secundarios inaceptables en el tejido normal circundante, por lo que los pacientes con enfermedad extensa son tratados únicamente con quimioterapia.<sup>5</sup>

## **Cáncer de pulmón microcítico limitado**

La supervivencia sin tratamiento es de 11 semanas. En este caso hablamos de un tratamiento potencialmente curativo, ya que el 40% de los pacientes siguen vivos a los 2 años, con una mediana de supervivencia en torno a los 16-20 meses.<sup>5,7</sup>

El tratamiento estándar para los pacientes con PS 0-2 es la quimioterapia y radioterapia concomitante, que mejora el control de la enfermedad local y la supervivencia. La quimioterapia y radioterapia simultánea es preferible a la secuencial y la mayoría de los regímenes incorporan la radiación a partir del primer o segundo ciclo de quimioterapia.<sup>5, 7, 16, 32, 42</sup>

El régimen de quimioterapia inicial más utilizado es el de Cisplatino/ Etopósido ya que causa menos efectos secundarios asociados a la quimioterapia y radioterapia combinada que otros regímenes.<sup>5, 7, 16, 32, 42</sup>

Con este esquema de quimioterapia y radioterapia es posible obtener tasas de respuesta del 70-90%, la mediana de supervivencia es de unos 18 meses y la mediana de la duración de la respuesta está en torno a los 6-8 meses.<sup>5, 7, 32</sup>

El citado esquema administrado junto a radioterapia aumenta el riesgo de esofagitis, toxicidad pulmonar y hematológica. Esta última se puede manejar empleando factores estimulantes del crecimiento hematopoyético.<sup>7, 32</sup>

En la práctica clínica Cisplatino puede sustituirse por Carboplatino, para reducir la incidencia de náuseas, vómitos, neuropatía, ototoxicidad y nefrotoxicidad. No obstante el Carboplatino se asocia a una mayor mielosupresión. La sustitución de Carboplatino por Cisplatino en pacientes con CPM en estadio limitado no ha sido evaluada adecuadamente; por lo que solo se realizará en pacientes con contraindicaciones a Cisplatino.<sup>5, 32</sup>

La guía NCCN apoya el uso de cirugía en pacientes con estadio I (T1-2 N0) para resección completa del tumor (el estadio I en el momento del diagnóstico está presente en el 5 % de los pacientes) junto a quimioterapia y radioterapia adyuvante.<sup>32</sup>



## **Cáncer de pulmón microcítico extendido**

En este tipo de CPM la posibilidad de curar es prácticamente nula. La supervivencia sin tratamiento es de 2 meses y con tratamiento quimioterápico la mediana de supervivencia aumenta a 7-9 meses y el porcentaje de pacientes que sobreviven a los 5 años es del 2% y del 1% a los 10 años.<sup>5, 7, 32</sup>

El tratamiento estándar es la quimioterapia sola, sin radiación, cuya finalidad es paliativa.<sup>42</sup>

La guía NICE defiende el uso de radioterapia torácica tras la quimioterapia en el caso de que la respuesta de las metástasis a distancia haya sido completa y de las intratorácicas haya sido parcial.<sup>16</sup>

El esquema de elección es de 4 ciclos de Cisplatino/ Etopósido. Las guías de la SEOM y la NCCN además recomiendan la combinación de Cisplatino o Carboplatino junto a Etopósido o Irinotecán.<sup>32, 42</sup>

La sustitución de Carboplatino por Cisplatino es más aceptada en el estadio extendido que limitado ya que en estos pacientes la quimioterapia no se considera curativa.<sup>16, 32, 42</sup>

La radioterapia también puede ser útil para paliar síntomas como el dolor de las metástasis óseas.<sup>7, 32</sup>

## **Tratamiento en segunda línea para pacientes con cáncer de pulmón microcítico**

Después de finalizar la primera línea de quimioterapia, aproximadamente en el 80% de los pacientes con enfermedad limitada y prácticamente en la totalidad de los pacientes con enfermedad extendida el cáncer progresa. En estos pacientes la supervivencia es muy pobre, aproximadamente de 4-5 meses.<sup>32</sup>

Al planificar una quimioterapia de segunda línea hay que tener en cuenta el estado general, las comorbilidades, las toxicidades al tratamiento previo y en especial distinguir entre la **recaída sensible** (pacientes con respuesta a la primera línea y un intervalo libre de progresión de 3 meses desde el final de la quimioterapia) y **enfermedad refractaria** (pacientes sin respuesta o con recaída en los siguientes 3 meses desde el final de la quimioterapia).<sup>16</sup>

Recaída sensible: Si el intervalo libre de progresión es mayor de 3 meses se recomienda volver a administrar el esquema de quimioterapia inicial administrándose en 4 ciclos. En pacientes que han respondido a una primera línea de tratamiento, la probabilidad de responder a una segunda línea es del 20-30%.<sup>7</sup>

Enfermedad refractaria: En caso de progresión de la enfermedad durante la primera línea o antes de 3 meses de terminado el último ciclo se recomienda esquemas con fármacos nuevos. En estos pacientes resistentes a la quimioterapia inicial la supervivencia será inferior al 10%.<sup>7</sup>

El Topotecán es el único fármaco aprobado tras fracaso en primera línea de la quimioterapia (enfermedad refractaria) o cuando no se considera apropiado el retratamiento con el esquema de primera línea en la recaída sensible.<sup>32, 42</sup>

La guía NCCN apoya la entrada en ensayos clínicos tras fracaso a la primera línea de tratamiento.<sup>32</sup>

**Tabla 11. Principales esquemas quimioterapéuticos utilizados en cáncer de pulmón microcítico. Muestra los esquemas de quimioterapia frecuentemente utilizados en pacientes con cáncer de pulmón microcítico.<sup>41</sup>**

Indicación	Esquemas	Frecuencia y Duración
Enfermedad limitada	Cisplatino: 60-100 mg/m <sup>2</sup> día1	Cada 21 días
	Etopósido: 100-120 mg/m <sup>2</sup> días 1-3	4-6 ciclos Radioterapia precoz
Enfermedad extensa	Cisplatino: 75-100 mg/m <sup>2</sup> día1	Cada 21 días
	Etopósido: 100mg/m <sup>2</sup> días1-3	4-6 ciclos
Recaída sensible	Carboplatino: AUC 5-6 día 1	Cada 21 días
	Etopósido: 100mg/m <sup>2</sup> dia 1-3	4-6 ciclos
Enfermedad refractaria	Topotecán 1,5mg/m <sup>2</sup> i.v días 1-5 o Topotecán 2,3 mg/m <sup>2</sup> v.o 1-5	Cada 21 días 4-6 ciclos

i.v: vía intravenosa; v.o: vía oral.

### **Situaciones especiales: Síndrome de Compresión de la Vena Cava Superior**

Como en el caso de los pacientes con CPNM la paliación a corto plazo de un paciente sintomático que no quiere un tratamiento agresivo puede lograrse elevando la cabeza y usando corticoesteroides y diuresis.<sup>50, 51</sup>

La quimioterapia es la principal opción para disminuir el tumor que puede estar obstruyendo la vena y la radioterapia para paliar los síntomas. Si la obstrucción de la vena cava superior es causada por un tumor que no es sensible a la quimioterapia, se deberá administrar solo radioterapia.<sup>16, 32, 52</sup>

### **Situaciones especiales: Metástasis cerebrales**

Las metástasis cerebrales pueden aparecer en más del 50% de los pacientes con CPM limitado. Un metaanálisis de varios estudios de irradiación craneal profiláctica demuestra un descenso del 25% en la incidencia de metástasis cerebrales a los 3 años y un aumento de la supervivencia global a los 3 años del 5.4%. En base a este estudio los pacientes con CPM limitado o extendido que logran una respuesta completa con la quimioterapia y radioterapia, reciben radiación craneal profiláctica (se plantea en pacientes con PS 0-1 y sin otras copatologías ni deterioro de la función mental).<sup>5, 7, 32, 42</sup>

En los pacientes con CPM extendido que presentan metástasis cerebrales, se recomienda irradiación craneal completa previa a la quimioterapia si dichas metástasis son sintomáticas, y posteriores a la quimioterapia en caso de que no causen síntomas (la radioterapia craneal y la quimioterapia no deben ser administradas concomitantemente por el riesgo de neurotoxicidad). Si el paciente con CPM extendido no presenta metástasis cerebrales y logra una respuesta completa también recibirá radiación craneal profiláctica.<sup>5, 7, 32, 42</sup>

La guía NCCN menciona que la radioterapia profiláctica craneal puede ser considerada en pacientes que no han tenido respuesta completa.<sup>32</sup>

La guía NICE es más estricta y solo recomienda la irradiación craneal profiláctica en pacientes con estadio limitado y respuesta completa o parcial al tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Los pacientes con estadio extendido deberán participar en ensayos clínicos para recibir irradiación craneal profiláctica.<sup>16</sup>

## **TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO EN EL PACIENTE ANCIANO**

Más del 50% de los diagnósticos de cáncer de pulmón se dan en pacientes mayores de 65 años. Desafortunadamente, a pesar de ser el mayor porcentaje de población afectada, son los menos estudiados.<sup>53, 54, 55</sup>

La media de edad de los pacientes que participan en un ensayo clínico es de aproximadamente 60 años. Esto se debe a los estrictos criterios de inclusión, que no permiten la participación de pacientes con comorbilidades o por el miedo de incrementar la toxicidad.

Por temor a los efectos secundarios de los regímenes de quimioterapia basados en platinos, en esta población se suele administrar regímenes de un solo fármaco o regímenes sin platinos.<sup>5, 56</sup>

### **Estadio reseccable**

Pepe C. et al.<sup>53</sup> realizaron un ensayo randomizado en fase III en pacientes con CPNM en estadio IB-II tras resección. El brazo en estudio recibió tratamiento con Cisplatino/Vinorelbina y el brazo control terapia de soporte. El objetivo fue comparar si la quimioterapia suponía un aumento en la supervivencia global. La muestra se estratificó según la edad para así poder comparar la supervivencia según la edad (población joven: igual o menor de 65 años, población anciana: mayor de 65 años). El tiempo de estudio fue de 6 años. De 482 pacientes, 327 eran menores o igual a 65 años y 155 pacientes eran mayores de 65 años. El PS 0 en la población joven correspondía al 57% y en la población anciana al 36% ( $p=0.004$ ). La supervivencia global fue similar en ambos grupos de edad que recibieron quimioterapia (el grupo joven tenía tendencia a vivir más tiempo, pero no fue estadísticamente significativo). De los 155 pacientes ancianos, 77 recibieron quimioterapia y 78 tratamiento de soporte. La quimioterapia supuso un aumento de la supervivencia global ( $p=0.04$ ) en ambos grupos. La población anciana recibió menores dosis de Cisplatino y Vinorelbina que la población joven ( $p=0.006$  y  $p=0.01$  respectivamente). Un mayor porcentaje de población anciana abandonó el tratamiento ( $p=0.01$ ). Las reacciones hematológicas fueron similares en ambos grupos. Las náuseas, anorexia, vómitos y neuropatías se dieron con mayor frecuencia en los pacientes jóvenes, lo cual puede deberse a que recibieron mayores dosis de quimioterapia.

Siu LL et al.<sup>57</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo similar para comparar la supervivencia global en los pacientes con CPNM reseccable, mayores o menores de 70 años que recibieron quimiorradioterapia. En ambos grupos la supervivencia global fue similar, así como el perfil de seguridad. El grupo anciano en este estudio también recibió menores dosis de quimioterapia y radioterapia.

En el estudio IALT<sup>47</sup> queda demostrado que los pacientes mayores de 65 se benefician de la quimioterapia adyuvante.

Según estos estudios y debido a que en los estadios resecables la cirugía junto a la quimioterapia es considerada curativa, puede afirmarse que la quimioterapia adyuvante tras resección en estos estadios aumenta la supervivencia y que por ello los pacientes ancianos deberían ser considerados como candidatos a recibir quimioterapia adyuvante, y no serla denegado solo por la edad. En los estudios a pesar de una disminución de la dosis de quimioterapia puede observarse un aumento de la supervivencia global con un aceptable perfil de seguridad.

### **Estadio metastásico**

En un ensayo fase II<sup>34</sup> se estudio el beneficio en la supervivencia global en 80 pacientes mayores de 70 años con CPNM en estadio III-IV y PS 0-2, que no habían recibido quimioterapia anteriormente. Los pacientes fueron tratados con Erlotinib 150mg/día. La mediana de la supervivencia fue de 10.9 meses. La supervivencia global al año y a los 2 años fue de 46% y 19% respectivamente. Las toxicidades más frecuentes fueron rash (79%) y diarrea (69%).

Otros estudios mostraron una mediana de supervivencia de 7-9 meses para pacientes igual o mayores de 70 años, PS menor a 2 y con CPNM en estadio III-IV que recibieron Vinorelbina en monoterapia<sup>56, 58</sup>; 7 meses en pacientes tratados con Gemcitabina<sup>56</sup>; 5.8 meses en pacientes que recibieron Paclitaxel<sup>45</sup> y 8.5 meses en pacientes que recibieron un régimen basado en platino (en este estudio el PS permitido fue 0-1).<sup>55</sup>

Wiess, GJ et al.<sup>54</sup> muestran en su estudio retrospectivo de un ensayo anterior fase III (en pacientes con CPNM estadio III-IV randomizados a recibir tratamiento con Pemetrexed o tratamiento con Docetaxel) como la supervivencia global y la mediana de la supervivencia es similar en los pacientes una vez que la muestra es estratificada según la edad. El grupo anciano (mayores de 70 años) en tratamiento con Pemetrexed y Docetaxel tuvieron una mediana de supervivencia de 9.5 y 7.7 meses respectivamente. En el grupo joven fue de 7.8 y 8 meses. La supervivencia al año en el grupo anciano fue del 20% con Pemetrexed y del 23.1% con Docetaxel. En el grupo joven fue de 30.8% con ambos tratamientos. Tanto las diferencias de toxicidad como de supervivencia entre ambos grupos de edad no fueron estadísticamente significativas.

Estos resultados son similares a los obtenidos con pacientes menores de 70 años en estadio III-IV que reciben quimioterapia estándar. Es por ello, que siguiendo la guía clínica de la ASCO 2004<sup>44</sup> (basada en estudios prospectivos) se establece para ancianos (>65 años), con CPNM en estadio III-IV y estado funcional PS 0-2, un tratamiento basado en monoterapia con fármacos de tercera generación (Vinorelbina, Gemcitabina, Docetaxel o Paclitaxel).

En el caso de paciente con cáncer de pulmón microcítico y PS 0-2 la guía NCCN recomienda el tratamiento con 4 ciclos de Carboplatino/ Etopósido.<sup>32</sup>

Por todo esto parece razonable afirmar que la edad no debe determinar el régimen a utilizar en los pacientes con cáncer de pulmón, sino el PS y la capacidad para tolerar la quimioterapia combinada.<sup>45</sup>

## **TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO EN EL PACIENTE CON PERFORMANCE STATUS SUPERIOR A 1**

Al igual que ocurre en los pacientes ancianos, faltan estudios prospectivos y aleatorizados específicos para pacientes con PS 2. Estos pacientes no se consideran candidatos adecuados para participar en los ensayos clínicos, ya que tienden a evolucionar peor y a presentar un aumento de los efectos secundarios.<sup>5, 45, 54, 55, 56</sup>

El estándar de tratamiento para estos pacientes continúa siendo objeto de discusión. La evidencia disponible como el metaanálisis Non-Small Cell Lung Cancer<sup>30</sup> del Collaborative Clinical Trials Cooperative Group, apoya el uso de quimioterapia con agentes en monoterapia (taxanos, Gemcitabina, Vinorelbina) o bien con dobletes asociados a platinos en dosis bajas en pacientes con CPNM.

Las guías de la SEOM y de la ASCO defienden el tratamiento con un solo fármaco, generalmente Gemcitabina, Vinorelbina o Docetaxel para pacientes con CPNM y PS mayor de 1.<sup>42, 44</sup>

La guía NCCN para CPNM recomienda el uso de quimioterapia de un solo fármaco (Docetaxel, Pemetrexed o Erlotinib) para pacientes con PS 2.<sup>4</sup>

Los pacientes con PS 3-4 y CPNM no parecen beneficiarse del tratamiento con quimioterapia.<sup>4, 8, 42</sup>

La guía NCCN para CPM defiende el tratamiento con quimioterapia estándar (Cisplatino/ Etopósido) junto a radioterapia para pacientes con estadio limitado y PS 3-4 si este estado funcional es debido al tumor. Si no es debido al tumor o el paciente tiene estadio extendido se recomienda terapia de soporte.<sup>32</sup>

La guía NICE defiende el tratamiento con quimioterapia estándar (Cisplatino/ Etopósido) para pacientes con CPM con pobre PS.<sup>16</sup>

En el caso de los pacientes con CPM limitado con un PS superior a 2, derrame pleural, afectación supraclavicular, gran volumen tumoral o edad superior a 75 años, se puede valorar la radioterapia secuencial, en vez de concomitante.<sup>7</sup>

**Tabla 12. Principales esquemas quimioterapéuticos utilizados en cáncer de pulmón no microcítico con Performance Status superior a 1. Muestra los esquemas frecuentemente recomendados para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con Performance Status superior a 1 y enfermedad avanzada.<sup>41</sup>**

Indicación	Esquemas	Frecuencia y Duración
Enfermedad avanzada ECOG PS 2	Vinorelbina: 25mg/m <sup>2</sup> iv día 1 y 8 o Vinorelbina: 60-80mg/m <sup>2</sup> v día 1 y 8	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Gemcitabina: 1250mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Paclitaxel: 175-225mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Docetaxel: 75mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Carboplatino: AUC 4-6 día 1 Paclitaxel: 175mg/m <sup>2</sup> día 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
	Docetaxel: 85mg/m <sup>2</sup> día 8 Gemcitabina: 1000mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8	Cada 21 días 4-6 ciclos
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; i.v: vía intravenosa; v.o: vía oral.		

## TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO

Los fármacos antineoplásicos presentan sólo relativa especificidad de acción sobre las células tumorales, por lo que tienen capacidad de provocar efectos adversos debidos a la lesión de los tejidos sanos, especialmente aquellos con índices de proliferación altos.

Los efectos adversos pueden presentarse en el paciente oncológico y afectar a su calidad de vida y a la continuidad del tratamiento antineoplásico, con la consiguiente repercusión en la efectividad del mismo. La aparición de efectos adversos depende de factores relacionados con los fármacos (dosis, vía, sinergismo entre fármacos) y de factores relacionados con el paciente (estado funcional, tratamientos previos y estado de los órganos implicados en el metabolismo y excreción del fármaco).<sup>59</sup>

Estos factores deben ser considerados a la hora de decidir los fármacos y las dosis más adecuadas para cada enfermo.

Según la definición del National Cancer Institute, un efecto adverso es:

*"Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia. La causa de los efectos adversos no es necesariamente el medicamento o el tratamiento; ellos pueden ser leves, moderados o graves. También se llama fenómeno adverso".*<sup>60</sup>

La toxicidad de la quimioterapia se gradúa con diferentes clasificaciones. La clasificación **CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)** es una de las más empleadas y es reevaluada periódicamente. La última versión en el momento de la escritura de esta tesis es la versión CTCAE v3.0. Contiene 28 categorías de efectos adversos (Tabla 13), basándose en aspectos fisiopatológicos y anatómicos, para facilitar su localización. Para cada uno de los 28 efectos adversos se asigna un grado de gravedad utilizando una escala del 1 a 5 como se muestra en la Tabla 14.<sup>61</sup>



**Tabla 13. Categorías de los efectos adversos definidos en la clasificación CTCE v3.0. Muestra las 28 categorías de efectos adversos basándose en aspectos fisiopatológicos y anatómicos.<sup>61</sup>**

Alergia/ Inmunología	Infección
Auditivo	Linfática
Sangre/ Médula ósea.	Metabólica
Cardiovascular (arritmias)	Musculoesquelética y tejidos blandos
Cardiovascular (general)	Neurológica
Coagulación	Ocular/ Visual
Síntomas constitucionales	Dolor
Muerte	Pulmonar
Dermatología/ Piel	Renal/ Genitourinaria
Endocrino	Cánceres secundarios
Gastrointestinal	Función sexual/ reproductiva
Crecimiento y desarrollo	Cirugía daño intraoperatorio
Hemorragia	Síndromes
Función hepática y pancreática	Vascular

**Tabla 14. Escala de gravedad de los efectos adversos. Para cada una de las 28 categorías de efectos adversos se asigna un grado de gravedad utilizando una escala del 1 a 5 que se muestra en la tabla.<sup>61</sup>**

Grado	Definición
1	Leve
2	Moderado
3	Grave
4	Amenazante para la vida del paciente o discapacitante
5	Ocasiona la muerte del paciente

Los principales fármacos utilizados en los esquemas de cáncer de pulmón son Cisplatino, Carboplatino, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabina, Vinorelbina y Etopósido. En líneas secundarias también son administrados Topotecán, Erlotinib y Pemetrexed. A continuación haremos un resumen de las principales reacciones adversas de cada uno de estos fármacos.

El perfil de seguridad de **Cisplatino** y **Carboplatino** es similar, pero la frecuencia de nefrotoxicidad con Cisplatino es algo mayor. La mielotoxicidad es mayor con el Carboplatino. Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis de Cisplatino superiores a 50 mg/m<sup>2</sup> y con dosis de Carboplatino superiores a 400 mg/m<sup>2</sup>.

Las reacciones más características y frecuentes son las reacciones alérgicas (1-9%), náuseas y vómitos (10-25%) que requieren a veces interrumpir el tratamiento o incorporar terapia antiemética, toxicidad renal (25% con Carboplatino y 28-36% con Cisplatino) que es un factor limitante de la dosis de Cisplatino, neuropatías periféricas (1-9%), tinnitus con o sin sordera (1-9%), aplasia medular (25-30%) con leucopenia, trombocitopenia y anemia.<sup>62, 63</sup>

El Cisplatino puede ser sustituido por Carboplatino para evitar el riesgo de emesis, neuropatía y nefropatía. No obstante el uso de Carboplatino conlleva un alto riesgo de mielosupresión.<sup>64, 65</sup>

El Cisplatino sin reducción de dosis se ha usado sin riesgo en pacientes en hemodiálisis, sin embargo los pacientes con insuficiencia renal que no reciben hemodiálisis podrían no ser capaces de tolerar este tratamiento.<sup>5</sup>

Con la administración de **Paclitaxel** y **Docetaxel** prácticamente el 100% de los pacientes experimentan algún tipo de efecto adverso, aunque la incidencia de efectos adversos graves es del 10%.

Los efectos secundarios más característicos de Paclitaxel son la anorexia (25%), diarrea (25%), estreñimiento (18%), mucositis (20%), náuseas y vómitos (20-50%), alopecia (100%), erupciones exantemáticas (20%), anemia (60-65%), neutropenia (20-50%, grave en el 5-10%), trombocitopenia (5-10%, grave en el 1%), arritmia cardíaca (15-20%), bradicardia (10%), hipotensión (20-25%), taquicardia (10-15%), neuropatía periférica (55-65%, grave en el 2-5%), artralgia y mialgia (50-60%).<sup>66</sup>

Los trastornos hematológicos comunicados con Docetaxel dependen de la combinación quimioterapéutica que se haga. La supresión de la médula ósea es muy frecuente. Los casos de alopecia son muy frecuentes en monoterapia. Las náuseas, vómitos, hemorragia digestiva, neuropatía periférica y trastornos cardiovasculares son frecuentes.<sup>67</sup>

Los efectos adversos de la **Vinorelbina** son frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas más características son neutropenia, anemia y trombopenia. La neutropenia es la toxicidad que limita la dosis. Frecuentemente aparece parestesia, hiperestesia, pérdida de los reflejos tendinosos y estreñimiento neurógeno, náuseas, vómitos, diarrea y anorexia.<sup>68</sup>

Con la administración de **Gemcitabina**, las erupciones exantemáticas se dan en el 15% de los pacientes, la elevación de transaminasas en el 75% y la proteinuria y hematuria en el 50%.

Las reacciones cardiovasculares, las náuseas, vómitos, diarrea y disnea son frecuentes. Así mismo la leucopenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia febril son frecuentes.<sup>69</sup> La Gemcitabina es uno de los citostáticos más usados en pacientes con el estado funcional afectado al ser uno de los fármacos que menor toxicidad produce.<sup>5, 41, 56</sup>

Los efectos adversos del **Etopósido** son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas más características son la alopecia reversible, las náuseas y vómitos (31-43%), anorexia (10-33%) y la anemia aplásica con leucopenia como factor limitante de la dosis que aparece a los 7-14 días después de la administración.<sup>70</sup>

Los efectos adversos del **Topotecán** son frecuentes y moderadamente importantes. Las reacciones adversas más frecuentes son: neutropenia (60-90%), alopecia (50-80%), náuseas (60-80%), vómitos (50-60%), diarrea (10-40%), hematuria (20-25%), estreñimiento (10-20%), esofagitis y estomatitis (10-20%), hipotensión (15%), trombocitopenia (2-10%) y anemia (2-14%).<sup>71</sup>

En los pacientes con CPNM en tratamiento con **Pemetrexed** se observó disminución de la hemoglobina (19%), disminución de leucocitos (12%), disminución de neutrófilos/granulocitos (10%), disminución de plaquetas (8%), náuseas (31%), anorexia (22%), vómitos (16%), estomatitis/ faringitis (15%) y diarrea (13%). Se han asociado algunos efectos adversos del Pemetrexed (neutropenia y diarrea) a niveles altos de homocisteína y de ácido metilmalónico. Por ello los pacientes en tratamiento con Pemetrexed reciben un complemento de ácido fólico (1mg/ día) y de Vitamina B12 (1000 mcg por vía intramuscular cada 9 semanas). La eliminación de Pemetrexed puede resultar retardada en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con derrames (puede acumularse en terceros espacios para salir posteriormente a la circulación sistémica).<sup>72</sup>

En los estudios clínicos realizados con **Erlotinib** los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea y erupciones cutáneas.<sup>73</sup>

Los efectos secundarios habituales asociados a la **radiación torácica** comprenden esofagitis, neumonitis, náuseas, vómitos, cansancio y mielosupresión. Hay que considerar estos efectos secundarios en el momento de elegir la quimiorradioterapia combinada. Los efectos secundarios más prominentes de la quimiorradioterapia combinada son la mielosupresión y la

esofagitis.<sup>5</sup>

En la práctica clínica es frecuente la sustitución de Cisplatino por Carboplatino, ya que el Carboplatino se asocia a menos náuseas, vómitos, neuropatía, ototoxicidad y nefrotoxicidad. No obstante el Carboplatino produce mayor mieolopresión que el Cisplatino.<sup>5</sup>

El Cisplatino/ Etopósido (régimen estándar en CPM) administrado junto a radioterapia aumenta el riesgo de esofagitis y toxicidad pulmonar y hematológica. La toxicidad hematológica se puede manejar con reducciones de dosis o empleando factores estimulantes del crecimiento hematopoyético.<sup>7, 16</sup>

Los factores estimuladores de colonias hematopoyéticas, como el Filgastrim se usan a menudo para evitar la reducción de las dosis o para garantizar la administración del tratamiento en el momento adecuado. Esto se debe a que el índice de respuesta de un tratamiento recogido en los estudios, hace referencia a una dosis y a una pauta específica. Al reducir o retrasar las dosis no se seguiría el protocolo seguido en esos estudios. Por ello se recomienda evitar las interrupciones del tratamiento o las modificaciones de las dosis al aparecer efectos secundarios controlables en los pacientes en los que la quimioterapia tiene un fin curativo. Estas reducciones o retrasos si serían apropiados cuando la intención es paliativa.<sup>5</sup>

Con la quimioterapia paliativa, cuando se reconoce que la curación no es posible, puede ser más apropiado reducir o retrasar las dosis para minimizar la neutropenia y ganar calidad de vida.<sup>5</sup>

Los pacientes que esperan la curación normalmente están mas dispuestos a aceptar mayores efectos adversos que los pacientes cuya expectativa es la de sentirse mejor o tener menos molestias.

## **PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO DE CANCER DE PULMON**

Desde hace varias décadas, los servicios sanitarios se han preocupado por optimizar sus resultados y aproximarse a las necesidades de los pacientes y usuarios del sistema, así como a las de las personas que desarrollan su labor profesional prestando servicios de salud.

La calidad de la atención de un sistema sanitario debe entenderse como la óptima integración y aplicación de los recursos disponibles, para obtener las mejores cotas posibles de salud de los usuarios del sistema, al menor coste, y con los menores riesgos y efectos adversos en los individuos. Para conseguir estos objetivos surgen las guías de práctica clínica y los protocolos asistenciales. Según la definición del Institute of Medicine, las guías de práctica clínica se definen como *“las recomendaciones sistemáticamente desarrolladas, basadas en la evidencia científica, para ayudar a los efectores sanitarios en la toma de las mejores decisiones con los problemas de los pacientes”*<sup>74</sup>

El desarrollo de un modelo de Gestión por Procesos Asistenciales Integrados (PAI) constituye una estrategia central del Plan de Calidad Andaluz. Así, la gestión por procesos se conforma como una herramienta encaminada a asegurar de forma rápida, ágil y sencilla el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en las personas que prestan los servicios, y en el proceso asistencial en sí mismo. Los procesos asistenciales no son exactamente lo mismo que las guías de práctica clínica. Un protocolo asistencial puede definirse *como una secuencia lógica de actividades a desarrollar frente a un problema de salud*. Es de tipo más normativo que las guías de práctica clínica, surgen del consenso y tienen en cuenta los recursos del centro en que se va a aplicar.<sup>75</sup>

El Procesos Asistencial Integrado de Cáncer de Pulmón<sup>29</sup> es un protocolo asistencial en Andalucía.

Una vez que el cáncer se ha desarrollado es preciso que el sistema sanitario en su conjunto se oriente hacia la mejor atención posible, que garantice un tratamiento de elevada calidad científica y técnica, administrado sin demora y que considere al paciente y a su medio social. Un abordaje multidisciplinario es capaz de ofrecer las mejores opciones para los pacientes, y por tanto alcanzar la organización asistencial que éste requiere permite minimizar las molestias para el paciente y hacer un uso eficiente de los recursos. La aproximación a esta organización multidisciplinar es el objetivo que el PAI persigue.

La mejor atención al paciente de cáncer, no depende solamente de la preparación y destreza de un determinado profesional o equipo de profesionales. Se precisa de una sistemática de trabajo adecuada, así como del uso de instrumentos de gestión clínica (historias clínicas, protocolos, registros, comités) adecuada.

Para conseguir este objetivo, la elaboración del PAI representa una oportunidad de gran importancia y muestra las siguientes estrategias:

- Definición de flujos de pacientes.
- Consensuar los protocolos de diagnóstico de tratamiento y de seguimiento más adecuado a las necesidades del enfermo.
- Establecer las líneas prioritarias que delimiten con claridad los tratamientos estándar de los tratamientos de eficacia no probada.

La definición del PAI de cáncer de pulmón viene definida como el *”Conjunto de actividades, ordenadas de manera apropiada, que permitan que cualquier persona con sospecha o confirmación de padecer un cáncer de pulmón, desde cualquier nivel asistencial, con independencia del lugar de residencia, reciba la información adecuada, sea sometida con garantías a los procedimientos diagnósticos pertinentes, y se le proporcione el mejor tratamiento disponible (quirúrgico, médico, radioterápico y de soporte), así como las medidas paliativas y de seguimiento más adecuadas, de acuerdo con los diferentes momentos del curso de la enfermedad”*.

### **Límite de entrada en el PAI de cáncer de pulmón**

Pacientes con semiología clínica y/ o de imagen, compatible con cáncer de pulmón, o con certeza diagnóstica de cáncer de pulmón, incluidos los casos con metástasis extra-torácica en el momento del diagnóstico, provenientes de cualquier nivel asistencial, tanto programado como urgente.

### **Límite final en el PAI de cáncer de pulmón**

Pacientes tratados con intención curativa que han finalizado el periodo de seguimiento sin evidencias de recaídas de la enfermedad y sin efectos secundarios a los tratamientos considerados específicos (cirugía, quimioterapia y radioterapia).

Pacientes con sospecha clínica o de imagen, en los que se descarta la presencia de cáncer de pulmón tras las pruebas diagnósticas adecuadas.

Pacientes con cáncer de pulmón en situación avanzada y terminal solo susceptibles de cuidados paliativos no específicos (la situación terminal viene definida por cinco características: enfermedad avanzada, progresiva y sin posibilidades razonables de respuesta a tratamiento específico; síntomas multifactoriales, cambiantes y de intensidad variable; gran impacto emocional o sufrimiento sobre el paciente, la familia y el personal sanitario; pronóstico de vida limitada a 6 +/- 3 meses; presencia de muerte próxima).

## **Expectativas que persigue el PAI de cáncer de pulmón**

### Expectativas del paciente

Algunas expectativas del PAI respecto al paciente son:

- Los tiempos de espera para consultas, pruebas diagnósticas y tratamientos deben estar dentro de los plazos de seguridad recomendados.
- Acceso a una atención continuada por los diferentes dispositivos asistenciales y que, cuando el paciente esté imposibilitado o sea de difícil desplazamiento, se ponga en marcha un programa de atención domiciliaria adecuado a sus necesidades.
- Ofrecer la posibilidad de obtener una segunda opinión.
- Recibir una atención sanitaria ordenada en la que los circuitos administrativos sean sencillos y estén pensados para el beneficio del paciente.
- Recibir una atención en la que se respete su autonomía en la toma de decisiones tanto en las pruebas complementarias y tratamiento como en las intervenciones de reanimación o soporte vital, y en caso de rechazarlos no suponga un cambio en la calidad de la atención recibida.

### Expectativas profesionales

Algunas expectativas respecto a los profesionales son:

- Coordinación entre atención primaria y especializada (neumólogo, anatomopatólogo, cirujano, oncólogo médico, oncólogo radioterapéutico, médico de cuidados paliativos, enfermería) para el tratamiento y seguimiento del paciente.
- Disponer y participar en la elaboración de protocolos asistenciales de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, multidisciplinarios y coordinados, que se revisen periódicamente.
- Disponer en el menor tiempo posible de las pruebas complementarias necesarias para la evaluación inicial del paciente.
- Disponer de una historia clínica única (aplicación informática) a disposición de los profesionales que atienden al paciente independientemente del lugar donde se preste la asistencia.
- Monitorización periódica de indicadores de actividad: demoras diagnósticas y terapéuticas, grado de cumplimiento de los protocolos, test de calidad de vida,

toxicidad y supervivencia y que se desarrollen sesiones periódicas multidisciplinarias para análisis de resultados.

- Disponer de circuitos administrativos ágiles que permitan que las solicitudes de pruebas diagnósticas y consultas a otros profesionales se realicen de manera rápida.

## **Objetivos del PAI de cáncer de pulmón**

### Características de calidad:

- Presentación e identificación de los profesionales que asisten al paciente.
- Respeto a la intimidad en la realización de exploraciones y pruebas diagnóstico-terapéuticas; proporcionar al paciente información completa y comprensible que posibilite la participación del paciente en la toma de decisiones.
- Establecer criterios de prioridad en la planificación de horarios para el tratamiento (quimioterapia y radioterapia) teniendo en cuenta la distancia del domicilio del paciente al hospital, el uso de transporte sanitario y la autonomía del paciente.
- Elaboración y emisión del informe por parte del profesional tras cada episodio asistencial.
- El tiempo de respuesta desde el inicio de la sospecha de cáncer de pulmón hasta el inicio del tratamiento, cuando no sea necesario ampliación de estudio, no será superior a un mes.
- Una vez establecida la sospecha clínica de cáncer de pulmón por el médico de atención primaria, se realizará una radiografía de tórax que estará disponible en 24 horas.
- Respecto a la quimioterapia el PAI se plantea que en la primera visita al oncólogo médico:
  - Se dispondrá de las pruebas realizadas para evaluación y se solicitarán las pruebas complementarias necesarias para completar la estadificación evitando duplicidades.
  - Se clasificará el estadio TNM.
  - Se planificará el tratamiento y seguimiento.
  - Se informará al paciente y familiares sobre el tipo de tratamiento quimioterapéutico y duración del mismo, cuando esté indicado, explicando las ventajas del mismo, las



toxicidades inmediatas o tardías y su manejo, para que pueda otorgar su consentimiento informado.

- Se proporcionarán consejos sobre alimentación, actividad física, ritmo de vida, que incidan en la mejora de la calidad de vida del paciente.
- La derivación al Hospital de Día de Oncología para el tratamiento se realizará coordinando y gestionando la cita con los servicios implicados (Anestesia, Radioterapia, Cirugía) para evitar demoras.
- Se informará del plan de cuidados de enfermería. Incluirá medidas de asesoramiento y apoyo emocional a los familiares que les facilitará afrontar su nuevo papel de cuidador.

En el PAI existe una descripción general de las funciones de cada profesional (médicos, enfermería, farmacéuticos, administrativos) y de los pasos a seguir desde que el paciente entra en el proceso, hasta que sale (especificando tiempos de espera permitidos para considerar una atención de calidad), que abarca los 22 pasos que a continuación se mencionan:

Valoración en atención primaria ante sospecha de cáncer de pulmón. Ante sospecha clínica o radiológica de cáncer de pulmón (fumadores que presenten una radiografía de tórax compatible con este tumor, se acompañe o no de sintomatología, o con sintomatología típica aunque la radiografía sea normal) se remitirá al paciente al neumólogo para valoración especializada.

Valoración por especialista neumólogo: 1ª consulta. La valoración inicial debe realizarse en las 72 horas desde la solicitud de la consulta.

Realización de pruebas complementarias. El objetivo es alcanzar el diagnóstico anatomopatológico de certeza y diferenciar a los pacientes que no serían candidatos a cirugía de aquellos que podrían serlo. Las pruebas complementarias son la analítica (hemograma, bioquímica sanguínea y coagulación), TAC y resonancia magnética, pruebas de función respiratoria y realización de exploraciones para la obtención de muestras para conseguir el diagnóstico histológico de certeza. Los resultados deben estar disponibles en el plazo de dos semanas.

Informe anatomopatológico. El patólogo usará en el diagnóstico la clasificación TNM.

Valoración por especialista neumólogo: 2ª consulta. Evolución de las pruebas complementarias. Los casos con estudio básico completo que concluyan con el diagnóstico de certeza de extensión pasarán a sesión clínica multidisciplinaria.

Ampliación de estudio. Para los casos en los que con el estudio realizado no permita el diagnóstico histológico se realizaran nuevas pruebas. Para los casos con estudio completo concluido se harán pruebas de resecabilidad del tumor, exámenes básicos de espirometría, gasometría arterial y pruebas de esfuerzo.

Respuesta multidisciplinaria (neumólogo, cirujano torácico, oncólogo médico, oncólogo radioterápico, radiólogo, médico nuclear). Presentación del caso para discusión y propuesta terapéutica. La propuesta de tratamiento puede ser: cirugía (para estadificación intratorácica invasiva o tratamiento quirúrgico), tratamiento oncológico de inducción o definitivo (según protocolo) o cuidados paliativos. Los pacientes operables se citarán para anestesia e incluirán en la lista de espera quirúrgica.

Tratamiento quirúrgico. Evaluación anestésica.

Tratamiento quirúrgico. Hospitalización. Información al paciente.

Tratamiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico. Control postoperatorio. El anestesiólogo indicará los criterios de monitorización y oxigenoterapia que deben seguirse.

Tratamiento quirúrgico. Control en planta. Evaluar al paciente diariamente y siempre que exista cualquier circunstancia clínica que lo aconseje.

Tratamiento quirúrgico. Informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica. El informe debe estar disponible en los siete días siguientes a la recepción.

Tratamiento quirúrgico. Alta de hospitalización. El cirujano emitirá un informe clínico completo con instrucciones claras y precisas, tanto para el paciente como para el médico de familia, realizando la prescripción de los medicamentos necesarios para el tratamiento al alta. En el caso de derivación a Oncología Médica o a Radioterapia se facilitará igualmente el informe de alta.

Tratamiento quimioterapéutico. El oncólogo médico realizará una revisión de la historia clínica y actualizará la anamnesis en búsqueda de signos de nueva aparición. Se planificará el tratamiento y seguimiento. Se derivará el paciente al Hospital de Día de Oncología.

Tratamiento radioterápico. El oncólogo radioterapeuta realizará una revisión de la historia clínica y actualizará la anamnesis en búsqueda de signos de nueva aparición. Se planificará el tratamiento y seguimiento.

Cuidados enfermeros. Valoración de necesidades. Información sobre el procedimiento del tratamiento. Control de efectos secundarios.

Seguimiento. Gestión de cita para consulta de seguimiento.

Seguimiento. Seguimiento por especialista. Todos los pacientes serán revisados al mes de finalizado el tratamiento específico. Las actividades básicas del seguimiento incluyen valoración clínica (síntomas, toxicidad a los tratamientos), situación de los factores pronóstico, pruebas complementarias básicas (radiografía y analítica). Ante la sospecha de recidiva se realizará una nueva valoración por el equipo multidisciplinario. Se informará al paciente sobre su situación y pronóstico en cada consulta de seguimiento.

Tratamiento paliativo. Solicitud de consulta para cuidados paliativos. Se solicitará consulta a Cuidados Paliativos ante situación clínica de enfermedad activa no tributaria de tratamiento específico.

Tratamiento paliativo. Se realizará una valoración inicial integral y discusión del caso por el Grupo de Coordinación de Cuidados Paliativos. La demora máxima tras la demanda será de siete días.

Tratamiento paliativo. Plan de asistencia compartida entre centro de salud, domicilio y hospital.

## **Protocolo de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico**

### Tumores resecables. Estadios I, II, IIIA

- La cirugía es el tratamiento de elección.
- Quimioterapia adyuvante para tumor completamente resecado basado en 4 ciclos con Cisplatino/ Vinorelbina o Carboplatino/ Paclitaxel.
- Radioterapia adyuvante en resección incompleta o bordes afectados.
- La radioterapia radical es la alternativa terapéutica a la cirugía en caso de contraindicación o negativa del paciente. El paciente no debe tener infección pulmonar, debe tener una adecuada reserva funcional respiratoria y un buen estado de Karnofsky (superior a 70%).
- La radioterapia preoperativa no está indicada.
- Tratamiento paliativo en caso de contraindicación o negativa del paciente.

### Estadio IIIA potencialmente resecable

- Quimioterapia neoadyuvante: 3 ciclos con un esquema basado en platino seguido de tratamiento quirúrgico y posterior valoración para tratamiento adyuvante.
- La radioterapia radical es la alternativa terapéutica a la cirugía en caso de contraindicación o negativa del paciente. El paciente no debe tener infección pulmonar, debe tener una adecuada reserva funcional respiratoria y un buen estado de Karnofsky (superior a 70%).
- Tratamiento paliativo en caso de contraindicación o negativa del paciente.

### Estadios IIIA y IIIB irresecables

- Quimioterapia y radioterapia: En pacientes con buen estado general, aceptables pruebas funcionales respiratorias y pérdida de peso menor del 5%, el tratamiento de elección será quimiorradioterapia concomitante, con esquemas de quimioterapia basados en platino. En el resto de pacientes se valorará el tratamiento de quimioterapia (3 ciclos) seguido de radioterapia de forma secuencial.
- La radioterapia es la alternativa terapéutica a la quimiorradioterapia en caso de contraindicación o negativa del paciente.
- Tratamiento paliativo en caso de contraindicación o negativa del paciente.
- Excepcionalmente algunos pacientes en estadio IIIB (T<sub>4</sub>,N<sub>0-1</sub>) se consideran quirúrgicos.

### Estadio IV

- Quimioterapia paliativa: El tratamiento de elección en pacientes con buen estado general consiste en 4-6 ciclos de una combinación de dos agentes citostáticos basada en platino. Los regímenes sin platino se podrían usar como una alternativa.
- Si hay progresión radiológica se valorará tratamiento de segunda línea.
- Se valorará cirugía de una metástasis única y accesible, siempre que el tumor esté controlado y la metástasis sea cerebral, suprarrenal o pulmonar.
- Radioterapia paliativa para pacientes no tributarios a quimioterapia, con síntomas paliables y una esperanza de vida superior a 6 meses.

### Situaciones especiales: Síndrome de Compresión de la Vena Cava Superior

- Nada más conocerse el diagnóstico el paciente debe ser remitido a radioterapia para poder iniciar tratamiento antes de las siguientes 24 horas. Debe ser tratado con corticoides a dosis altas y radioterapia.
- Con posterioridad se valorará quimioterapia, stent venoso o fibrinolíticos.

### Situaciones especiales: Metástasis cerebrales

- Valoración por el neurocirujano para su resección, si la lesión es única (por resonancia magnética), potencialmente resecable, no hay otras metástasis y el paciente tiene buen estado funcional (Karnofsky superior a 70%).
- Radioterapia si no es posible cirugía.

## **Protocolo de tratamiento del cáncer de pulmón microcítico**

### Enfermedad limitada a tórax

- Cirugía en casos muy limitados: (T1-2N0M0) y con buen estado funcional (Karnofsky superior a 70%).
- Quimioterapia basada en 4 ciclos de Cisplatino/ Etopósido (además de cirugía si es posible).
- Radioterapia concomitante o secuencial (según estado funcional del paciente).
- Radioterapia craneal profiláctica si se obtiene una remisión clínica completa en tórax.
- Tratamiento paliativo en caso de contraindicación o negativa del paciente.

### Enfermedad extendida

- Quimioterapia con esquemas de platino/ Etopósido cada 3 semanas.
- Tratamiento paliativo en caso de contraindicación o negativa del paciente.

### Situaciones especiales: Síndrome de Compresión de la Vena Cava Superior

- Nada más conocerse el diagnóstico el paciente debe ser remitido a radioterapia para poder iniciar tratamiento antes de las siguientes 24 horas.
- Debe ser tratado con corticoides a dosis altas y radioterapia.

### Situaciones especiales: Metástasis cerebrales

- Radioterapia paliativa

## **NUEVAS DIANAS EN EL TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON**

Los nuevos fármacos para el cáncer se evalúan inicialmente mediante estudios en fase I cuyo objetivo es determinar la dosis máxima tolerada. Representa la primera administración en humanos, generalmente en un pequeño número que rara vez es mayor de 100.

Cuando se observa respuesta se pasa a los ensayos en fase II para estudiar la eficacia. Este grupo de pacientes debe ser relativamente homogéneo en sus características basales (presentar solo la enfermedad en cuestión) y no se suelen incluir más de 100 a 200 individuos. Dado que en muchas enfermedades el índice de respuesta al tratamiento de segunda línea o a posteriores tratamientos es mucho menor que el índice de respuesta al tratamiento de primera línea, se argumenta que los pacientes no deben haber recibido ningún tratamiento previo, lo que daría al nuevo fármaco o régimen mayores probabilidades de funcionar. Por otro lado, si hay un tratamiento estándar para una enfermedad sensible a la quimioterapia o si hay probabilidades de curación, podría estarse generando riesgo para los pacientes previamente no tratados, porque no estarían recibiendo el tratamiento de eficacia conocida y el nuevo tratamiento todavía no tiene eficacia probada. Un nuevo fármaco que tiene actividad debería dar lugar a un índice de respuesta de al menos 20% cuando se prueba en población previamente pretratada y con recidiva. Entonces la actividad se documenta y puede incorporarse el nuevo fármaco para probarlo en pacientes no tratados. No todos estos ensayos clínicos son controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.<sup>5</sup>

Una vez que se ha ajustado la dosis, se ha comprobado que el fármaco es eficaz y que no hay efectos secundarios graves en la fase II, se inicia la fase III. Los estudios en fase III son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando

reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.<sup>76</sup>

Las células tumorales, son células con mecanismos alterados. Gracias al conocimiento de estas alteraciones, se han podido diseñar nuevos fármacos dirigidos específicamente contra estos mecanismos, de manera que la diana del fármaco será solo las células tumorales y no las células sanas. Por esta misma razón estos fármacos presentan efectos adversos, que son diferentes a los de la quimioterapia.

Desde que se comprobó que el EGFR forma parte de la compleja señal de transducción celular y que mutaciones en éste se encontraban en la mayor parte de las células de los pacientes con CPNM, ha sido el foco de los esfuerzos para desarrollar nuevos agentes anticancerígenos.

## **ERLOTINIB**

Es un citostático inhibidor selectivo de la tirosina-cinasa acoplado al EGFR, indicado en el tratamiento del CPNM metastásico, tras fallo a otra línea de tratamiento. En los pacientes EGFR negativos no se ha demostrado aumento en la supervivencia.<sup>73</sup>

En el ensayo BR.21<sup>77</sup> aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con CPNM en estadio III-IV y PS menor o igual a 3, se observó que Erlotinib prolongaba la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de forma significativa en pacientes en los que había fracasado una primera o segunda línea de quimioterapia basada en platino. La supervivencia global era de 6.7 meses en los pacientes del brazo en tratamiento y de 4.7 en los pacientes del brazo control, y la supervivencia libre de progresión era de 2.2 meses y 1.8 meses respectivamente.

En cambio, en los ensayos en fase III, aleatorizados, doble ciego, TRIBUTE<sup>35</sup> y TALENT<sup>36</sup> en pacientes con CPNM en estadio III-IV, Erlotinib fue utilizado de forma concomitante con dos esquemas de quimioterapia basados en platino (Carboplatino/ Paclitaxel en el ensayo TRIBUTE y Cisplatino/ Gemcitabina en el ensayo TALENT) en primera línea de tratamiento y no mejoró los resultados en relación con los mismos esquemas de tratamiento sin Erlotinib.

Estos resultados fueron inesperados, dado que los estudios preclínicos habían sugerido que Erlotinib sería al menos aditivo. Esto puede deberse a las interacciones entre los fármacos; Erlotinib tiene acción citostática (inhibe el crecimiento celular) y Cisplatino/ Gemcitabina o Carboplatino/ Paclitaxel tienen acción citotóxica (matan las células), por lo que la acción antiproliferativa de Erlotinib hace que las células tumorales sean menos sensibles a la acción de los agentes citotóxicos al haber menos.

Varios estudios, incluido el BR.21<sup>34, 35, 36, 77</sup> sugieren la importancia de determinados factores clínicos en la predicción del beneficio terapéutico de Erlotinib como el sexo femenino, histología de adenocarcinoma, ausencia de hábito tabáquico y raza oriental. Estos factores clínicos parecen estar relacionados con la sobreexpresión de EGFR por mutaciones en el mismo. No obstante el nivel de expresión de EGFR no se correlaciona con la respuesta clínica a Erlotinib.

El estudio TRUST<sup>78</sup> (ensayo en fase IV, no controlado y abierto) recoge la experiencia en más de 7.000 pacientes con CPNM en estadio III-IV, y también muestra un beneficio real, aunque menor, en los pacientes en los que se suponía una evolución negativa, como los fumadores o pacientes con cáncer epidermoide. Por ello en la actualidad, no existe ninguna característica clínica, que obligue a considerar a un paciente como no candidato a Erlotinib tras fracaso de una o varias líneas de quimioterapia.

## **GEFITINIB**

Es un citostático inhibidor selectivo de la tirosina-cinasa acoplado al EGFR. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico.<sup>79</sup> En la práctica clínica se utiliza cuando los tratamientos con derivados de platino y Docetaxel han fracasado (criterios de inclusión en los ensayos precomercialización).

Los estudios doble ciego y aleatorizados en fase II, IDEAL-1<sup>80</sup> e IDEAL-2<sup>81</sup> en pacientes con CPNM en estadio IIIB-IV mostraron un porcentaje relevante de respuesta y de beneficio clínico administrando 250 mg de Gefitinib al día. En ambos ensayos se comparaba las dosis de 250mg o 500mg de Gefitinib al día.

El objetivo del ensayo IDEAL-1 fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de Gefitinib, mientras que en el ensayo IDEAL-2 el objetivo era evaluar las diferencias en la respuesta sintomática. En IDEAL-1 los pacientes habían sido tratados previamente por lo menos con dos regímenes que incluyeran platinos y Docetaxel. En el estudio IDEAL-2, el 60% de los pacientes habían recibido tres o más regímenes de quimioterapia. En el estudio IDEAL-1 solo el 65% de los



pacientes eran sintomáticos a la entrada en el ensayo frente a la totalidad de los pacientes en el ensayo IDEAL-2. La respuesta al tratamiento, la mejora de los síntomas y de la calidad de vida fueron similares en ambos brazos de los estudios, sin embargo los pacientes tratados con 500mg al día presentaron más reacciones adversas. El 18.4% y 11.8% de los pacientes tratados con 250mg de Gefitinib al día presentaron respuesta al tratamiento en IDEAL-1 e IDEAL-2 respectivamente. En el 54.4% y 42.2% de los pacientes hubo control de la enfermedad y en el 40.3 % y 43.1% hubo mejora de los síntomas respectivamente. La duración media de la respuesta fue de 13 y 7 meses respectivamente. El nivel de expresión de EGFR no se correlacionó con la respuesta clínica a Gefitinib.<sup>80, 81, 82</sup>

Tras este alentador hallazgo se siguió evaluando Gefitinib en dos estudios aleatorizados, doble ciego, en fase III, llamados INTACT-1<sup>83</sup> e INTACT-2<sup>84</sup>, en los que se comparaba Gefitinib frente a placebo en pacientes con CPNM en estadio III-IV.

En el estudio INTACT-1 se comparaba 6 ciclos de Cisplatino/ Gemcitabina/ Gefitinib 500mg al día frente al mismo régimen pero con Gefitinib 250mg al día o con placebo. En el estudio INTACT-2 se comparaba el régimen Carboplatino/ Paclitaxel/ Gefitinib 500mg al día frente a Carboplatino/ Paclitaxel/ Gefitinib 250mg al día y Carboplatino/ Paclitaxel/ placebo. En ninguno de los ensayos se observó ventajas en la supervivencia, en la tasa de respuesta o en el tiempo hasta progresión de la enfermedad a favor de los grupos en tratamiento con Gefitinib.<sup>83, 84</sup>

El estudio abierto en fase III, INTEREST<sup>85</sup> se realizó en pacientes con CPNM en estadio III-IV que fueron aleatorizados para recibir Gefitinib 250mg al día o Docetaxel 75 mg /m<sup>2</sup> cada 3 semanas. El ensayo demuestra la no inferioridad de Gefitinib.

Los estudios mencionados<sup>80-85</sup> sugieren la importancia de determinados factores clínicos en la predicción del beneficio terapéutico de Gefitinib como el sexo femenino, raza oriental, no fumador e histología de adenocarcinoma, pero no aconsejan discriminar al resto de los pacientes en el momento de prescribir el fármaco, por no cumplir estos criterios.

## **BEVACIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular que interviene en el crecimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos (angiogénesis). En el tejido normal existe un equilibrio entre los factores que promueven e inhiben la angiogénesis, mientras que en los tumores, debido a un aumento del factor de crecimiento del endotelio

vascular hay una excesiva angiogénesis, siendo estos vasos producidos por el tumor más tortuosos. La administración de Bevacizumab disminuye la formación de nuevos vasos. Bevacizumab está indicado en primera línea asociado a quimioterapia basada en platino en CPNM avanza y no resecable o metastásico, salvo en pacientes con tipo histológico escamoso, pacientes con metástasis cerebrales, PS superior a 1 o antecedentes de hemoptisis, ya que por su toxicidad puede producir hemorragias.<sup>86</sup>

El ensayo aleatorizado, controlado con placebo, en fase III ECOG 4599 demostró que la adición de Bevacizumab a la combinación Carboplatino/ Paclitaxel mejoraba de forma significativa tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global en pacientes con CPNM, estadio III-IV, sin metástasis cerebrales, con PS 0-1, sin tipo histológico escamoso y sin antecedentes de hemoptisis.<sup>87</sup>

En el ensayo AVAIL<sup>88</sup> la adición de Bevacizumab a Cisplatino/ Gemcitabina demostró una eficacia en la supervivencia libre de progresión, pero no demostró un beneficio significativo de la supervivencia global.

En ambos ensayos el grupo con Bevacizumab estuvo acompañado de mayor neutropenia grado 4, hipertensión, proteinuria y episodios hemorrágicos mayoritariamente pulmonares.

## **CETUXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR y está indicado en el carcinoma colorrectal con metástasis y en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.<sup>89</sup>

En ASCO 2008 se presentaron los resultados del estudio aleatorizado, abierto y controlado frente a placebo, FLEX<sup>90</sup> en el que se incluyeron pacientes con CPNM en estadio IIIB-IV, PS 0-2, sin metástasis cerebrales ni tratamiento previo y con expresión de EGFR para recibir quimioterapia con Cisplatino/ Vinorelbina con o sin Cetuximab. La supervivencia global aunque levemente, fue estadísticamente superior con la combinación de Cetuximab (mediana de supervivencia 11.3 frente a 10.1 meses). Por el contrario el grupo con Cetuximab presentó mayor incidencia de fiebre neutropénica grado 3-4 y episodios de rash acneiforme grado 2.

Actualmente Cetuximab no está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios en el tratamiento de cáncer de pulmón.

## **DIRECCIONES FUTURAS DE LA BIOLOGIA MOLECULAR A LA MEDICINA PERSONALIZADA**

La interrelación entre la exposición a carcinógenos ambientales y la susceptibilidad individual, determinada genéticamente, se ha postulado como la causa del cáncer de pulmón. Los cambios genéticos en los individuos con esta enfermedad son potenciales dianas terapéuticas para la quimioprevención y el tratamiento.<sup>11</sup>

De hecho, la investigación de dianas moleculares ha propiciado la aprobación de Erlotinib como inhibidor del EGFR y de Bevacizumab como anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular.<sup>73, 86</sup>

El perfil genético permitirá seleccionar pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento, o pacientes que no se beneficiarán en absoluto, y también posibilitará el desarrollo de agentes más efectivos y ofrecerá una medicina personalizada en el tratamiento de cáncer de pulmón.

La **farmacogenética** estudia la relación entre los genes y la variabilidad en la respuesta a los fármacos, tanto en términos de eficacia como de toxicidad. Los estudios de dobletes de platino en primera línea de la enfermedad avanzada solo consiguen una tasa de respuesta del 20-35%. Se han estudiado las causas de resistencia a platinos, taxanos y Gemcitabina y se han identificado retrospectivamente ciertos polimorfismos en genes implicados en la acción de estos fármacos; sin embargo no se han validado prospectivamente para que tengan una utilidad real que permita elegir el esquema terapéutico con mayor probabilidad de eficacia.<sup>11</sup>

91

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón, realizó un ensayo donde se seleccionó previamente a los pacientes por el estatus mutacional del EGFR. A 37 pacientes con mutaciones conocidas en los exones 19 y 21 se les trató en primera línea con Erlotinib y se obtuvo un 82% de respuesta total. A pesar de tratarse de una muestra muy pequeña, los resultados son esperanzadores.<sup>11</sup>

Varios estudios retrospectivos muestran que las mutaciones en los exones 19 y 21 de EGFR están relacionadas con una mejor respuesta a Erlotinib y Gefitinib.<sup>4, 92, 93</sup>

En el estudio retrospectivo de Tsao MS et al.<sup>91</sup> la presencia de mutaciones en los exones 5 y 9 del gen p53 mostraron ser factores pronóstico de buena respuesta a la quimioterapia basada en platinos.

La presencia del gen K-RAS mutado es un factor pronóstico negativo de supervivencia para cualquier quimioterapia administrada y de la respuesta a Cisplatino/ Vinorelbina y Erlotinib o Gefitinib.<sup>4, 11</sup>

Los pacientes con tumores que no sobreexpresan el gen p27 se benefician más de la quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino tras resección completa.<sup>43</sup>

La sobreexpresión del gen ERCC está asociada con resistencia al Cisplatino.<sup>43</sup>

## **CANCER DE PULMON: PROBLEMAS ECONOMICOS**

El cáncer de pulmón es una preocupación para el sistema sanitario, ya que es una patología con alta tasa de mortalidad, tarda mucho tiempo en diagnosticarse, conlleva un importante gasto sanitario, y en el momento del diagnóstico suele estar en estadios avanzados.

En dos estudio de 2002 y 2006 se estima que el cáncer de pulmón supone un gasto anual de 4.7 billones de dólares en Estados Unidos<sup>94</sup> y representa el 11% del coste sanitario en la Unión Europea.<sup>95</sup>

Estos costes no cesan de aumentar como consecuencia del envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de la enfermedad y el precio de los nuevos fármacos y las más recientes modalidades terapéuticas.<sup>16</sup>

Al considerar los esquemas de quimioterapia estándar en CPNM, Cisplatino/ Vinorelbina, Cisplatino/ Gemcitabina y Carboplatino/ Paclitaxel, no se han encontrado diferencias significativas en la tasa de respuesta, sin embargo el tratamiento Carboplatino/ Paclitaxel es el menos coste-efectivo debido al coste directo del taxano. El esquema de tratamiento con Cisplatino/ Gemcitabina produce más trombocitopenia grado 3-4, anemia y toxicidad renal

que el esquema de Carboplatino/ Paclitaxel. De modo que el menor coste del tratamiento de Cisplatino/ Gemcitabina quedaría condicionado por el eventual ingreso del paciente como consecuencia de la toxicidad.<sup>1</sup> Por otro lado la administración de Carboplatino supone una menor estancia hospitalaria ya que no precisa prehidratación.<sup>16</sup>

Debido a que la diferencia en el coste de los medicamentos es el principal componente en las diferencias de costes entre las terapias, un aspecto a tener en cuenta sería el uso de fármacos genéricos, lo que disminuiría el precio de algunos esquemas.<sup>16, 94</sup>

## PLAN DE ATENCION FARMACEUTICA. LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCION MEDICA

El **uso correcto de los medicamentos** se ha convertido en los últimos años en nuestro país, en uno de los temas más debatidos. Desde las instancias gestoras del Sistema Nacional de Salud se ha insistido en la necesidad de moderar y reducir la importante factura económica generada por el gasto farmacéutico, circunstancia que debería ir inevitablemente asociada a un mejor uso de los medicamentos disponibles. Quizá, si no se hubiese producido en los últimos años el importante incremento económico del gasto farmacéutico (13.81% interanual) no se analizarían las medidas necesarias para mejorar la calidad de la prescripción de medicamentos.

Su evaluación no es una tarea fácil; a pesar de ello, desde los sistemas de salud se emiten juicios sobre la calidad y la adecuación de la prescripción mediante la utilización de indicadores.<sup>96, 97</sup>

Los **indicadores de calidad de la prescripción** son una herramienta que permite medidas parciales de una realidad muy compleja, como es el acto de prescribir. Los indicadores que reflejan el coste de la prescripción difícilmente son aceptados por los médicos prescriptores, pero son necesarios para una gran variedad de políticas económicas y formativas.<sup>96</sup>

La **calidad de la prescripción** tiene una difícil definición, al ser un concepto abstracto que incluye de forma simultánea aspectos farmacológicos, clínicos, sociales y económicos.

El concepto tradicional de **buena prescripción clínica** se basaba en que el fármaco prescrito fuera adecuado, seguro, efectivo y económico. El término *adecuado*, es decir que convenga al

paciente es una definición ambigua que puede admitir distintas interpretaciones. Los términos *seguro*, *efectivo* y *económico* son términos absolutos y la medida de cada uno por separado es inadecuada para una prescripción de calidad. El médico debe prescribir una medicación que beneficie al paciente, pero si el fármaco no es coste/ efectivo significará que se están utilizando los recursos que podrían producir un beneficio mayor en otros pacientes. Si una medicación cara se utiliza pero es coste/ efectiva su uso queda justificado por el beneficio que supone para el paciente.<sup>98, 99</sup>

Por ello Barber et al. matizaron esta definición; añadiendo cuatro nuevos conceptos: maximizar la efectividad, minimizar los riesgos, minimizar los costes y respetar la opinión del paciente.<sup>97, 99</sup>

**Maximizar la efectividad:** Éste es el objetivo básico y central del uso de los fármacos; modificar el curso natural de la enfermedad disminuyendo su morbimortalidad. Conseguir este objetivo con las máximas garantías de éxito, usando medicamentos eficaces, desterrando todos aquellos medicamentos de eficacia no probada o no contrastada de una forma unánime por la comunidad científica, supone el fin último de esta actuación.

**Minimizar los riesgos:** Es necesario considerar en cada individuo, los efectos adversos que pueden influir en el cumplimiento terapéutico y ser causa de abandono de medicamentos necesarios y adecuados. Acercarse al nivel del usuario concreto es una forma de mejorar la calidad de prescripción.

**Minimizar los costes:** Los aspectos económicos del uso de los medicamentos, sobre todo en un sistema de protección social como el nuestro, donde la factura pública supone una importante proporción del gasto sanitario, constituye un dato de enorme interés. La utilización de las alternativas más económicas entre fármacos bioequivalentes, el fomento del uso de los fármacos genéricos, la prescripción ajustada a las necesidades del paciente y no a sus “gustos” constituyen compromisos básicos con la población.

**Respetar la opinión del paciente:** Una actitud de coparticipación tiene un impacto positivo en los resultados finales sobre el cumplimiento terapéutico y, por añadidura, sobre la efectividad del tratamiento.

Por esta razón y por la necesidad de considerar el uso de los medicamentos un aspecto relevante de salud pública, resulta enormemente positivo el desarrollo de una conciencia colectiva entre los profesionales sanitarios.

Las actividades relacionadas con los estudios de utilización de medicamentos, la formación continuada, la farmacovigilancia, promover el uso de guías de práctica clínica, documentos de consenso y protocolos, mejorará el uso de los medicamentos y proporcionará mayor calidad asistencial.<sup>100</sup>

Los gobiernos han reconocido la importancia de los análisis económicos para contener el gasto y promover mayor eficacia en el uso de los recursos. El presupuesto de las prescripciones es considerado un área donde se puede alcanzar un considerable ahorro con una mejor relación coste/ efectividad.<sup>98, 99, 100, 101, 102</sup>

## **JUSTIFICACION**

Centrándonos en el área farmacológica, el Proceso Asistencial Integrado de cáncer de pulmón es un protocolo que responde a la necesidad de acometer con rigor estrategias encaminadas a garantizar un tratamiento de elevada calidad científica y a hacer un uso eficiente de los recursos farmacológicos.

El cáncer de pulmón es una patología con discretas posibilidades de éxito en términos de curación, por lo que estamos ante una enfermedad en la que es muy importante tener presente el tipo y la orientación del tratamiento precoz.

El tratamiento farmacológico descrito en el Proceso Asistencial Integrado de cáncer de pulmón se ha realizado por expertos en el área oncológica basándose en los tratamientos más efectivos que muestra la bibliografía y es por ello que consideramos que deben ser los protocolos a seguir en los hospitales; no obstante se desconoce el grado de seguimiento de estas recomendaciones en nuestro medio.

Por ello, y siempre encaminado hacia la mejora continua de la actividad sanitaria, este trabajo pretende estudiar la calidad de la prescripción en cuanto al grado de adecuación a las recomendaciones del tratamiento quimioterapéutico del Proceso Asistencial Integrado de cáncer de pulmón se refiere.

Este estudio nos ayudará a valorar si en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) se tiene en cuenta este protocolo en el momento de prescribir los tratamientos, además de poder, según los resultados que obtengamos poner medidas de mejora para la adecuación de la prescripción en la práctica clínica al Proceso Asistencial Integrado.

Así mismo, este trabajo pretende comprobar que los pacientes que siguen las recomendaciones del PAI en cuanto a tratamiento quimioterapéutico se refiere, tienen una supervivencia mayor que los pacientes que no las siguen, al estar siendo tratados con los tratamientos de mayor evidencia científica.

Debido a la frecuencia de reacciones adversas a los fármaco citostáticos que se describe en la bibliografía nos resultó interesante hacer un estudio de las mismas en el ámbito hospitalario, fuera de las condiciones de ensayo clínico.



Dado que el cáncer de pulmón conlleva un importante gasto sanitario, se quiso estudiar si el hecho de recibir un tratamiento quimioterapéutico que sigue las directrices del PAI supone un ahorro estadísticamente significativo para el sistema sanitario público español. Nuestra hipótesis es que la terapia empleada en el PAI es la de mejor relación coste-efectividad en comparación con los tratamientos alternativos a éste.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos principales**

1. Analizar la adecuación del tratamiento farmacológico al Proceso Asistencial Integrado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón.
2. Comparar la tasa y la mediana de la supervivencia en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado.

### **Objetivos secundarios**

3. Analizar la población con cáncer de pulmón en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
4. Estudiar la influencia de los factores pronóstico en la supervivencia total.
5. Realizar un estudio de los pacientes ingresados por toxicidad al tratamiento quimioterápico.
6. Realizar un análisis fármaco-económico de la terapia empleada en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado.

## **MATERIAL Y METODO**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional ambispectivo descriptivo con componentes analíticos.

### **ÁMBITO TEMPORAL**

El periodo de estudio comprende del 1 de Enero de 2007 al 10 de Octubre de 2008.

### **ÁMBITO ESPACIAL**

El estudio fue realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

El HUVN es un hospital de tercer nivel organizado espacialmente en seis áreas:

- Hospital General
- Hospital Materno-Infantil
- Hospital de Rehabilitación y Traumatología
- Consultas Externas Licinio de la Fuente
- Centro Periférico de Especialidades de Cartuja
- Hospital San Juan de Dios
- Comunidad Terapéutica de Granada Norte

El hospital da cobertura al área norte de la provincia, con una población de 439.035 personas. Es hospital de referencia de la Comunidad Autónoma de Andalucía en distintas áreas de conocimiento, lo que hace que la población a la que da cobertura sea mayor debido a que numerosas personas de fuera de esta área hospitalaria, haciendo uso del decreto de libre elección de centro, elijan el Hospital Virgen de las Nieves para una interconsulta o

intervención quirúrgica.

El HUVN, de acuerdo a su nivel asistencial de hospital de tercer nivel dispone de una cartera de servicios de alta complejidad. Esta puede consultarse en la Tabla 15.

**Tabla 15. Cartera de servicios del HUVN. Muestra la cartera de servicios del HUVN, figurando en *itálica* los servicios de referencia regional.<sup>103</sup>**

Análisis Clínicos e Inmunología	Microbiología y Parasitología
Anatomía Patológica	Nefrología
Angiología y Cirugía Vasculat	<i>Neumología</i>
Anestesia y Reanimación	Neurocirugía
Aparato Digestivo	Neurología
<i>Cirugía Cardiovascular</i>	Neurofisiología Clínica
Cirugía General	Nutrición Clínica y Dietética
<i>Cirugía Oral y Maxilofacial</i>	Obstetricia y Ginecología
<i>Cirugía Pediátrica</i>	Oftalmología
<i>Cirugía Plástica y Reparadora</i>	Oncología Médica
<i>Cirugía Torácica</i>	Oncología Radioterápica
Cuidados Críticos y Urgencias	Otorrinolaringología
Dermatología	Pediatría
Diagnóstico por la Imagen	<i>Rehabilitación</i>
Endocrinología	Reumatología
Farmacia Hospitalaria	Salud Mental de Agudos
Física y Protección Radiológica	Salud Mental Comunidad Terapéutica
Hematología y Hemoterapia	Urología
Medicina Interna	Traumatología y Cirugía Ortopédica
<i>Medicina Nuclear</i>	
Medicina Preventiva	

El hospital tiene una de las mayores tasas de frecuentación de urgencias de toda la Comunidad Autónoma, siendo ésta de 5,91 por cada 1.000 habitantes al año.

El porcentaje de urgencias que ingresan es de 8,07%.

Los ingresos desde urgencias suponen un 47,91% del total de ingresos del hospital.

La frecuentación de consultas externas en el año 2003 fue de 1.367 consultas de asistencia especializada por cada 1.000 habitantes.

El hospital dispone de 1.200 camas instaladas, es decir 2,73 camas por cada 1000 habitantes. La estancia media actual es de 6,22 días.<sup>103</sup>

## MUESTRA DE ESTUDIO

### **Selección de la muestra**

La población está constituida por todos los pacientes que ingresaron en el Hospital de Día de Oncología del HUVN para administración de tratamiento quimioterapéutico de cáncer de pulmón durante el año 2007, así como todos los pacientes que ingresaron en el HUVN en cuyo informe de alta consta como diagnóstico (principal o secundario) “cáncer de pulmón” a lo largo del año 2007.

### **Procedimiento de muestreo**

- Todas las preparaciones de medicamentos citostáticos están centralizadas en la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia. Por ello, mediante la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia del HUVN se obtuvo el número de pacientes con cáncer de pulmón que acudieron al Hospital de Día de Oncología durante el año 2007 para recibir tratamiento quimioterapéutico.

Ésta es una base de datos Microsoft Acces® creada por un farmacéutico del propio Servicio de Farmacia en la que se pueden filtrar los pacientes con diagnóstico principal de cáncer de pulmón, limitando la búsqueda con las fechas deseadas.

- Gracias a la codificación de los diagnósticos y procedimientos de las altas hospitalarias con la **Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC)** el Servicio de Documentación del HUVN realizó un listado de todos los episodios del año 2007 cuya variable *diagnóstico principal* o

*diagnóstico secundario* se habían codificado con los dígitos CIE.162.3 - 162.9, que son los dígitos que abarcan el cáncer de pulmón.

La codificación clínica de diagnósticos y procedimientos se realiza con la CIE-9-MC, que es actualizada bianualmente.

La CIE-9-MC está diseñada para clasificar los datos sobre morbilidad y mortalidad recogidos con fines estadísticos y para la clasificación de las historias clínicas por enfermedades y operaciones, con objeto de facilitar el almacenamiento y recuperación de dichos datos.<sup>104</sup>

Para utilizar la CIE-9-MC es imprescindible conocer y aplicar la normativa de codificación vigente, publicada por las organizaciones responsables de los registros clínico-asistenciales. En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo y las Consejerías de Sanidad de varias Comunidades Autónomas publican regularmente normas de indexación y codificación para el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los centros asistenciales.<sup>104</sup>

En la Codificación CIE-9-MC cada evento está dividido en categorías y éstas en subcategorías. Cada categoría está identificada con un código de tres dígitos. Las subcategorías están identificadas con el código de la categoría principal a la que se le añade un cuarto dígito. Pueden existir incluso subclasificaciones de estas subcategorías las cuales estarían identificadas con 5 dígitos (tres dígitos de la categoría principal, un cuarto dígito de la subcategoría y un quinto dígito para identificar la subclasificación).

**Ilustración 6. Codificación CIE-9-MC para cáncer de pulmón. Ejemplo de codificación en categorías/subcategorías. Muestra los códigos de las categorías y subcategorías de cáncer de pulmón.**<sup>104</sup>

The screenshot shows the eCIE9MC search interface. At the top, there are navigation tabs: Principal, Contenido, Buscador, Consultar, Normativa, Documentos, Sesión, Accesibilidad, Contacto, and Ayuda. Below the tabs, the text 'eCIE9MC © Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008' is displayed. A search bar contains the text '162.3' and a 'Borrar' button. Below the search bar, there are buttons for 'Indice alfabético' (Enfermedades+V+M, Procedimientos, Causas externas, Fármacos/P. Químicos) and 'Lista tabular' (Enfermedades+V+M, Procedimientos, Códigos E, Definiciones). There is also a 'Otros:' button labeled 'Normativa'. The main content area displays a hierarchical list of categories and subcategories for lung cancer, starting with '161.8 Otros sitios especificados de laringe' and ending with '163.9 Pleura, parte no especificada'. The list includes descriptions for each category, such as 'Neoplasia maligna que afecta a localizaciones en contigüidad de laringe cuyo lugar de origen no puede determinarse'.

- De esta manera se obtuvo el número total de pacientes con cáncer de pulmón en el año 2007 (habían sido diagnosticado de cáncer de pulmón antes o en el año 2007), tanto de los pacientes que ingresaron en alguna planta clínica, así como de los que no ingresaron y recibieron el tratamiento quimioterapéutico en el Hospital de Día de Oncología.

## **FUENTES DE INFORMACION**

Las fuentes de información utilizadas fueron:

### **1-Los datos digitales de CMBD de los registros correspondientes a las historias clínicas de los pacientes**

El CMBD es una base de datos clínicos y administrativos que proceden de la historia clínica y se obtienen al alta del paciente. Esto hacen del mismo un núcleo de información mínimo y común sobre los episodios de hospitalización y una herramienta con gran utilidad.

Los médicos y administrativo son responsables de la información contenida en el informe de alta hospitalaria.

Tal como dispone el capítulo V de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud *“el Conjunto Mínimo Básico de Datos debe recoger un conjunto de datos administrativos y clínicos de manera estandarizada por cada episodio asistencial que permita conocer la morbilidad atendida en los hospitales públicos y privados de manera sistemática, determinante para la toma de decisiones de gestión, planificación y evaluación”*

**Tabla 16. Datos contenidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos.<sup>104</sup>**

-Ámbito de procedencia	-Circunstancias del alta
-Área hospitalaria de procedencia	-Área hospitalaria de traslado
-Número de usuario de la seguridad social	-Diagnóstico principal
-Área hospitalaria	-Diagnósticos secundarios
-Número único de historia de salud de Andalucía	-Causa externa 1
-Identificador del registro	-Causa externa 2
-Fecha de nacimiento	-Causas externas 3 y 4
-Sexo	-Procedimiento quirúrgicos / diagnósticos / terapéuticos 1
-Residencia	-Procedimientos quirúrgicos / diagnósticos / terapéuticos 2 a 15
-Ocupación	-Fecha de la intervención quirúrgica
-Financiación	-Fecha de parto
-Fecha del ingreso o contacto	-Tiempo de gestación
-Circunstancias del ingreso o contacto	-Peso de los recién nacidos 1 a 3
-Servicio responsable del ingreso o contacto	-Sexo de los recién nacidos 1 a 3
-Servicio responsable del alta	-Días de estancia en UCI
-Fecha de alta	-Días de permanencia en urgencias



Como se ha comentado en el apartado *Procedimiento de muestreo*, el Servicio de Documentación del hospital realizó un listado de todos los episodios del año 2007 cuya variable *diagnóstico principal* o *diagnóstico secundario* habían sido codificados en el CMBD como cáncer de pulmón. En este listado aparecían los números de historia clínica de cada uno de los pacientes. Estos números de historia clínica correspondían a los pacientes que habían estado ingresados en el hospital.

Los números de historia clínica de los pacientes que no habían estado ingresados en algún servicio del hospital, pero que habían sido diagnosticados de cáncer de pulmón se obtuvieron de la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia, ya que a estos pacientes se les administró alguna preparación citostática elaborada en esta Unidad.

Una vez conocidos los números de historia clínica de todos los pacientes que componen la muestra, se consultó la historia clínica digital y se accedió a los datos de las variables buscadas.

Algunos datos de las variables buscadas no se encontraron en las historias clínicas digitales por lo que se acudió a las historias clínicas manuales de los pacientes, a la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia, al Registro del Instituto Nacional del Cáncer, al Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y al Programa de Gestión Clínica HPISC - Version 3.12 Hewlett-Packard Española®.

## **2-Historias clínicas manuales de los pacientes**

Las historias clínicas manuales se pueden consultar en el Archivo del Servicio de Documentación en la planta Sótano del Hospital Materno-Infantil.

La historia clínica manual está formada por todos los registros en papel que a lo largo de la estancia del paciente en el hospital se realizan. Entre otros se encuentran las pruebas diagnósticas como radiografías, informes anatomopatológicos, informes de resultados bioquímicos, informes de concentración de fármacos en sangre, registros de enfermería, y todo los comentarios que el médico deja registrado en el pase de visita. También incluye resultados de pruebas solicitadas durante las consulta externas (sin necesidad de ingreso).

Tras el alta del paciente los nuevos registros manuales son incluidos en la historia clínica y enviados al Servicio de Documentación donde son archivados en un orden específico, de manera que si una historia clínica manual es solicitada con fines de investigación o porque el paciente vuelve a ser ingresado y se necesita en un servicio, está pueda ser identificada en el menor tiempo posible.

En el apartado *Metodología de Trabajo* se detalla el acceso y forma de explotación de datos de las historias clínicas manuales.

### **3-La base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia**

Gracias a que todas las preparaciones citostáticas se preparan en la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia, conociendo el nombre del paciente objeto de estudio podemos tener acceso a su historia farmacológica y conocer datos de fechas y dosis del tratamiento quimioterapéutico recibido.

Cuando es necesario realizar una preparación citostática, el médico prescriptor envía telemáticamente la petición a la Unidad de Citostáticos. En ésta petición se incluye el nombre, apellidos, fecha de nacimiento e historia clínica del paciente, datos del médico y del servicio que lo solicita, datos de los fármacos con las dosis requeridas y los días de administración. Esta información es validada e incorporada a la base de datos por el farmacéutico responsable. A continuación se imprime una hoja de trabajo para que enfermería realice la preparación. En ésta, además de aparecer el nombre, apellidos, fecha de nacimiento e historia clínica del paciente, puede leerse el material que se utilizará en la preparación y la forma de operar una vez el personal esté en la campana de flujo laminar vertical (diluyente a utilizar, cantidad de fármaco a extraer del vial una vez reconstituido, suero en el que se incluirá éste etc.).

Todas las preparaciones dispensadas deben ir correctamente identificadas con los datos del paciente, de la preparación, del servicio al que se envía, estabilidad y conservación de la preparación.

Todos estos datos quedan automáticamente registrados en el programa por lo que serán de gran utilidad para futuras consultas.

En el apartado *Metodología de Trabajo* se detalla el acceso y forma de explotación de la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia.

#### **4- Registro del Instituto Nacional del Cáncer**

El Instituto Nacional del Cáncer<sup>105</sup> es la agencia principal del gobierno de Estados Unidos para la investigación del cáncer. El Congreso de Estados Unidos fundó el Instituto Nacional del Cáncer como resultado de la Ley del Instituto Nacional del Cáncer del 5 de agosto de 1937.

El Instituto Nacional del Cáncer apoya y coordina proyectos de investigación que llevan a cabo universidades, hospitales, fundaciones de investigación y empresas de todo Estados Unidos y extranjeras, por medio de subvenciones para la investigación y convenios de cooperación, lleva a cabo investigaciones en sus propios laboratorios y clínicas, apoya la educación y capacitación de disciplinas clínicas para la participación en programas básicos y de investigación clínica y programas de tratamiento relacionados con el cáncer por medio de premios profesionales, subvenciones de capacitación y becas posdoctorales, apoya proyectos de investigación de control del cáncer, apoya una red nacional de centros oncológicos, colabora con instituciones nacionales y extranjeras que se dedican a la investigación del cáncer y a actividades de capacitación, recopila y disemina información sobre el cáncer, apoya la construcción de laboratorios, clínicas e instalaciones afines necesarias para la investigación de cáncer por medio de premios de subvención de construcción.

La institución posee un pagina web en español (<http://www.cancer.gov/espanol>) que ofrece información en una variedad de temas relacionados con el cáncer, para el público en general y para pacientes y profesionales sanitarios.

El Registro del Instituto Nacional del Cáncer en España depende de esta institución y se contactó con ella para obtener las fechas de éxitus de los pacientes fallecidos de la muestra.

## **5- Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**

Se consultó el Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos versión 32 bits de Diciembre 2007 para obtener los precios de venta de los fármacos citostáticos del estudio.

Este catalogo es una aplicación informática que permite de manera sencilla tener acceso a la información de los medicamentos comercializados en España. La pantalla principal tiene varios iconos. Con el icono *nombre y código* se puede buscar un fármaco en cuestión escribiendo su nombre (marca comercial o principio activo) o el código nacional. Otro icono llamado *laboratorio* posibilita la búsqueda de todas las presentaciones que un laboratorio comercializa. Con el icono *grupo terapéutico* se buscan los fármacos según la clasificación anatómica, terapéutica y química. Con el icono *forma farmacéutica* puede encontrarse todos los fármacos comercializados en España con una forma farmacéutica específica. El icono *actividad farmacológica* tiene la utilidad de poder hacer la búsqueda según la actividad de cada fármaco. Las búsquedas también se pueden hacer escribiendo solo unas letras del nombre del medicamento en el icono *búsquedas libres*.

De esta manera se tiene acceso al medicamento deseado. La pantalla que muestra el fármaco buscado se acompaña de una gran cantidad de posibilidades. Según la viñeta que se seleccione se puede tener acceso a una página general en la que se muestra el código nacional, grupo terapéutico y laboratorio al que pertenece el fármaco, así como el precio de venta al público, condiciones de dispensación, características hospitalarias, fecha de alta etc. En la viñeta *descripción y consejos* se tiene acceso a la acción y mecanismo, indicaciones, posología, reacciones adversas, contraindicaciones, precauciones y uso en condiciones especiales.

Este programa también oferta la posibilidad de buscar interacciones entre varios fármacos e interferencias de medicamentos en analíticas.

Por todo ello puede afirmarse que es un catalogo de gran utilidad para los profesionales sanitarios.

## **6- Programa de Gestión Clínica HPISC - Version 3.12 Hewlett-Packard Española®**

Se consulto el programa de Gestión Clínica HPISC - Version 3.12 Hewlett-Packard Española® para obtener los precios de compra de los fármacos citostáticos del estudio.

Es un programa propio del HUVN que tiene diferentes aplicaciones según el servicio clínico

que lo utilice. El mantenimiento lo realiza el Servicio de Informática del HUVN.

Permite la citación de pacientes, la prescripción de las dietas y nutrición de los pacientes, la validación de la prescripción de dosis unitaria, la realización de listados de todos los fármacos del hospital que caduquen en el próximo mes etc.

En el caso concreto de nuestro estudio hicimos uso de este programa para acceder a las fichas de compra de los fármacos citostáticos.

En el apartado *Metodología de Trabajo* se detalla el acceso y forma de explotación del programa de Gestión Clínica HPISC - Version 3.12 Hewlett-Packard Española®.

## **VARIABLES ANALIZADAS**

### **Variables independientes**

#### **1-Variables demográficas**

- Número de historia clínica: Variable categórica nominal.
- Edad: Variable categórica nominal que toma los valores Menor de 65 años/ Mayor o igual de 65 años. Esta variable está definida como la diferencia en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de diagnóstico de la enfermedad.
- Sexo: Variable categórica nominal que toma los valores Hombre/ Mujer.
- Habito tabáquico: Variable categórica nominal que toma los valores Si/ No. Los pacientes exfumadores también se consideraron fumadores si hacía menos de 15 años que habían dejado de fumar.
- Enfermedad pulmonar previa: Variable categórica nominal que toma los valores Si/ No.

#### **2-Variables relativas a la enfermedad**

- Clasificación histológica: Variable categórica nominal que toma los valores: Cáncer de pulmón microcítico/ Cáncer de pulmón no microcítico.

- Estadio del cáncer: Variable categórica ordinal que toma los valores Oculto/ 0/ IA/ IB/ IIA/ IIB/ IIIA/ IIIB/ IV/ Enfermedad limitada a tórax/ Enfermedad extendida. También toma valores de estadios dudosos: IIB-III A/ III A-IIIB/ IIIB-IV.

### **3-VARIABLES RELATIVAS AL TRATAMIENTO**

- Tratamiento prescrito: Variable categórica ordinal que toma los valores de todas las posibles combinaciones de los fármacos Cisplatino/ Carboplatino/ Paclitaxel/ Docetaxel/ Vinorelbina/ Gemcitabina/ Etopósido/ Irinotecán/ Topotecán/ Pemetrexed/ Erlotinib/ Radioterapia.
- Fármaco causante de la toxicidad: Variable categórica ordinal que toma los valores Cisplatino/ Carboplatino/ Paclitaxel/ Docetaxel/ Vinorelbina/ Gemcitabina/ Etopósido/ Irinotecán/ Topotecán/ Pemetrexed/ Erlotinib/ Radioterapia.
- Paciente que sufre toxicidades al tratamiento quimioterapéutico: Variable categórica nominal que toma los valores Si/ No.
- Tipo de toxicidad: Variable categórica ordinal. Para la valoración del tipo de toxicidad se siguen los Criterios de Toxicidad Común del NCI-CTCAE vs. 3.0. (Tabla 13)
- Grado de toxicidad: Variable categórica ordinal que toma los valores 1/ 2/ 3/ 4/ 5 (Tabla 14)
- Adecuación al Proceso Asistencial Integrado: Variable categórica nominal que toma los valores Si/ No.

### **4- VARIABLES ECONÓMICAS**

- Coste total por tratamiento quimioterapéutico de cada paciente con el precio de venta del laboratorio: Variable cuantitativa discreta.
- Coste total por tratamiento quimioterapéutico de cada paciente con el precio de venta final, incluyendo las bonificaciones que el proveedor realiza al hospital: Variable cuantitativa discreta.

### **5-VARIABLES RELATIVAS A OTROS EVENTOS**

- Fecha de diagnóstico de la enfermedad: Variable cuantitativa discreta.
- Fecha de fallecimiento: Variable cuantitativa discreta.

- Exitus: Variable categórica nominal que toma los valores Si/ No.

### **Variables dependientes**

- Tasa de la supervivencia total según el tratamiento seguido. Variable cuantitativa continua. La tasa de supervivencia total se define como “el % de pacientes que al año del diagnóstico de la enfermedad siguen vivos”.
- Mediana de supervivencia según el tratamiento seguido. Variable cuantitativa continua. La mediana de supervivencia total se define como “el tiempo (medido en meses) desde el diagnóstico, en el que siguen vivos el 50% de los pacientes ”

## **METODOLOGIA DE TRABAJO**

### **Hoja de recogida de datos**

Se realizó una hoja de recogida de datos en el programa Microsoft Excell ® que se alimentó a partir de los datos extraídos de las fuentes de información. Estos valores sirvieron posteriormente para el análisis estadístico llevado a cabo por la Unidad de Apoyo Metodológico de la Subdirección de Investigación y Docencia del Hospital Virgen de las Nieves.

### **Obtención de los números de las historias clínicas de los pacientes**

Como se ha comentado en el apartado *Procedimiento de Muestreo*, gracias al Servicio de Documentación del HUVN se obtuvo un listado con el número de historia clínica de todos los pacientes que en el año 2007 ingresaron en el hospital y en cuyo informe al alta, el diagnóstico principal o secundario fue cáncer de pulmón.

Los números de historia clínica de los pacientes que no habían estado ingresados en el hospital, pero que habían acudido al hospital diagnosticados de cáncer de pulmón se obtuvieron de la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia (ya que estos pacientes habían recibido alguna preparación citostática elaborada en esta Unidad) filtrando en la aplicación informática por diagnóstico y fecha.

## **Consulta de las historia clínica digital**

Una vez conocido el número de historia clínica de todos los pacientes que componen la muestra, se consultó la historia clínica digital de cada uno de ellos.

El acceso a la historia clínica digital de un paciente se realiza desde la aplicación informática del hospital llamada *Estación clínica*.

Mediante identificación (usuario y clave) del profesional sanitario se pueden consultar las historias clínicas digitales de los pacientes.

Al acceder a la historia clínica digital aparece un árbol ramificado con el histórico del paciente (Ilustración 7), ordenado cronológicamente.

Según el símbolo se puede identificar la información incluida en cada ramificación o subramificación.

Se accedió a cada una de las ramificaciones y subramificaciones para obtener los datos de interés:

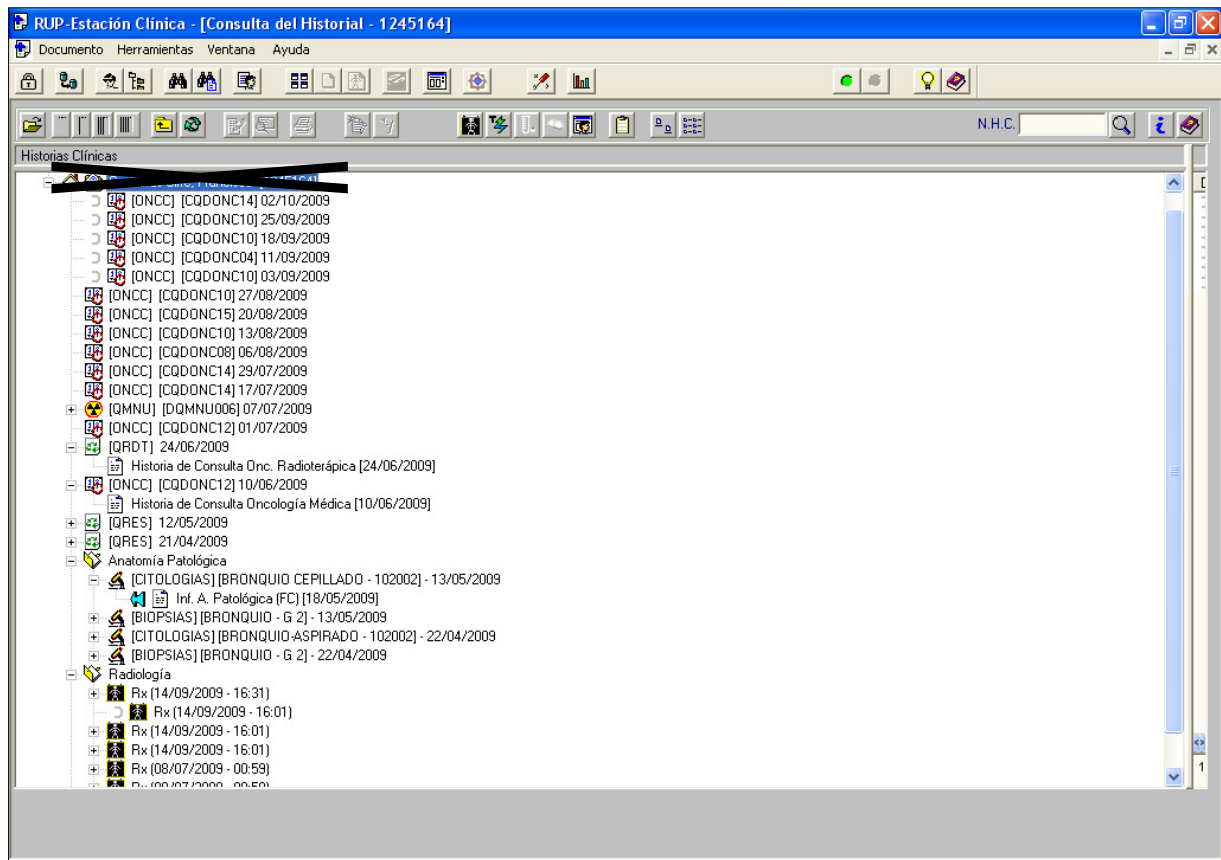
Ramificación ingreso en plata: para obtener datos de las variables demográficas, de las variables relativas a la enfermedad, y de las variables relativas al tratamiento.

Ramificación estancia en urgencias: para obtener datos de las variables relativas a la enfermedad.

Ramificación pruebas diagnósticas para obtener datos de las variables relativas a la enfermedad.



**Ilustración 7. Aplicación informática de *Estación Clínica*. Muestra el árbol ramificado con el histórico de un paciente, ordenado cronológicamente dentro de cada ramificación. Cada ramificación se refiere a un servicio e incluye los informes y resultados en sus subramificaciones.**



### Consulta de la historia clínica manual

Los datos que no pudieron ser obtenidos de las historias clínicas digitales fueron consultadas en las historias clínicas manuales de los pacientes.

Completando una hoja con el nombre y apellidos del investigador, número de historia clínica de los pacientes de los que se desea obtener la información y motivo de la petición, en el plazo de una semana las historias clínicas solicitadas están a disposición del profesional sanitario. Estas historias clínicas no pueden ser sacadas del Archivo del Servicio de Documentación, pero pueden ser consultadas durante las veinticuatro horas del día.

## Consulta de la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia

Los datos de las variables relativas al tratamiento quimioterapéutico que no fueron encontrados en las historias clínicas se buscaron en la base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia.

Como se ha comentado con anterioridad, ésta es una base de datos Microsoft Acces® creada por un farmacéutico del propio servicio. Escribiendo el nombre y apellido del paciente del que se desea extraer información se tiene acceso a toda su historia farmacológica (referente a la quimioterapia). Esta información esta ordenada cronológicamente.

De esta manera se obtuvieron los datos que faltaban referentes a las variables relativas al tratamiento farmacológico.

**Ilustración 8. Base de datos de la Unidad de Citostáticos del Servicio de Farmacia. Aparecen los datos referentes al tratamiento recibido por un paciente (fármaco, diluyente de la mezcla, número interno de la preparación, dosis, fecha de prescripción y estabilidad).**

The screenshot displays the 'Prescripciones' window within the UCMC by HM&HS application. The interface includes a menu bar at the top with options like 'Archivo', 'Edición', 'Ver', 'Insertar', 'Formato', 'Registros', 'Herramientas', 'Ventana', and 'PDF de Adobe'. Below the menu, there are search and navigation controls. The main area is divided into several sections:

- Paciente Information:** Includes fields for 'N° Prescripción' (23312), 'Fecha' (11/09/2009), 'Servicio' (HOSPIT.DE DIA ONCOLOG. S.SOTAN), 'Paciente' (partially redacted), and 'Medico' (VALDIVIA BAUTISTA, JAVIER).
- Personal Data:** Fields for 'NHC', 'FN' (22071943), 'Cama', 'Peso' (0), 'Superf.corporal' (0), and 'Edad' (66).
- Medical Information:** 'Diagnóstico' (Ca Pulmon) and 'Estadio' (IV).
- Protocol and Dates:** 'Nombre protocolo', 'NSS', 'Fecha de inicio' (23/12/2008), and 'Prescripción por protocolo'.
- Mezclas (Mixtures):** A section showing 'Mezcla IV' with 'N°' 23312/33 and 'CISP + SF'. It includes a 'Componentes' table and 'Estabilidad' settings.

Componente	csp	Cantidad	udes	Dosis Teórica
CISPLATINO	<input type="checkbox"/>	128	mg	0
FISIOLOGICO, SUERO	<input type="checkbox"/>	500	ml	500

At the bottom, there are navigation buttons and page numbers: 'Prescripciones', '21124', and 'de 21139'. The status bar at the very bottom shows 'Vista Formulario', 'FILT', and 'NUM'.

### **Consulta de las fechas de éxitus en el Registro del Instituto Nacional del Cáncer**

Los datos de fechas de fallecimiento que no pudieron ser obtenidas mediante las historias clínicas fueron consultadas en el Registro del Instituto Nacional de Cáncer.

Mediante la puesta en contacto telefónico con una farmacéutica trabajadora en el Registro del Instituto Nacional del Cáncer se facilitaron por comunicación electrónica las fechas de éxitus de los pacientes de la muestra que habían fallecido.

### **Consulta del Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.**

Para obtener los precios de venta del laboratorio de los fármacos citostáticos del estudio se consultó el Catálogo de Medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

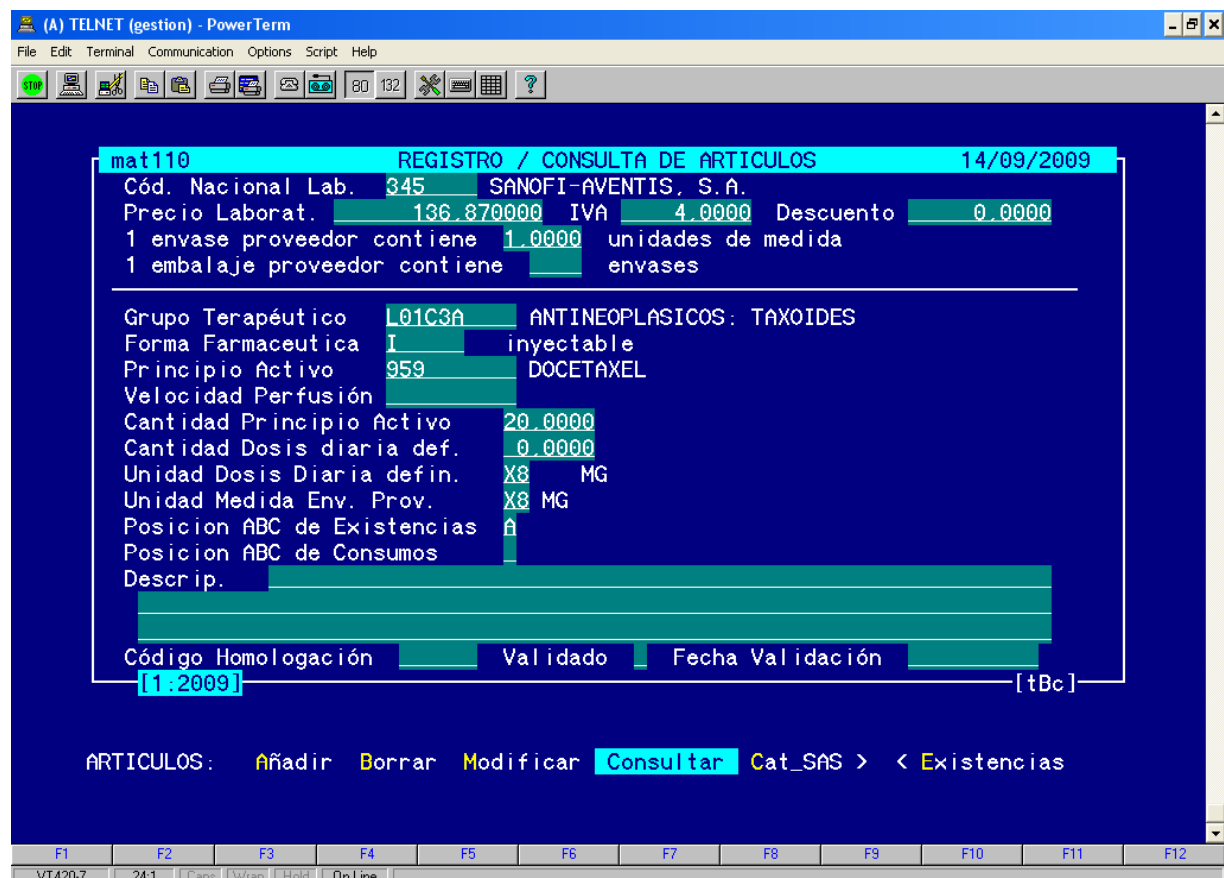
### **Consulta del Programa de Gestión Clínica HPISC - Versión 3.12 Hewlett-Packard Española®**

Para completar los datos de la variable *coste del tratamiento*, se consultó una aplicación propia del Servicio de Farmacia del programa de Gestión Clínica HPISC - Versión 3.12 Hewlett-Packard Española®

El acceso a este programa requiere una identificación y contraseña propias de cada profesional sanitario autorizado. Al acceder a la aplicación se pueden consultar los datos de los fármacos que existen en el Servicio de Farmacia. Al seleccionar un fármaco en cuestión, se observan datos relacionados con la fecha de alta del fármaco, laboratorio que lo suministra, precio de venta del laboratorio, ofertas y precios de compra etc.

Se obtuvieron los precios de compra de los fármacos citostáticos objeto de estudio, con las bonificaciones que el proveedor hacía al HUVN. Se consideraron los precios del año 2008.

**Ilustración 9. Programa de Gestión Clínica HPISC - Versión 3.12 Hewlett-Packard Española®. Muestra la ficha de un medicamento citostático con los datos referentes al laboratorio, al embalaje, la presentación y al precio de venta del laboratorio con la bonificación que el proveedor hace al HUVN.**



## ANALISIS ESTADÍSTICO

A partir del SPSS 15.0 para Windows se realizó según cada objetivo el siguiente análisis estadístico:

### **Analizar la adecuación del tratamiento farmacológico al Proceso Asistencial Integrado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón**

Al ser una variable cualitativa se hallaron frecuencias y porcentajes.

Los pacientes que participaron en algún ensayo clínico fueron considerados como pacientes que no adecuaban su tratamiento quimioterapéutico a las recomendado del PAI.

Los pacientes que no recibieron tratamiento quimioterapéutico por decisión propia, sí adecuaban su tratamiento al PAI.

### **Comparar la tasa y la mediana de la supervivencia en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado**

Se calculó la mediana y la tasa de supervivencia al año con el tratamiento recomendado en el PAI y la mediana y la tasa de supervivencia total con el tratamiento alternativo mediante un análisis bivariante con el método de Kaplan-Meier.

Se hallaron los límites inferiores y superiores para un intervalo de confianza de 95%.

Se compararon los resultados obtenidos con el estadístico Log-Rank del test Chi-cuadrado.

Se consideró  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### **Analizar la población con cáncer de pulmón en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves**

Se realizó mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas *sexo, hábito tabáquico, enfermedad pulmonar previa, clasificación histológica y estadio del cáncer*.

Se hallaron media, mediana, valor mínimo y máximo de la variable *edad*.

Se halló el porcentaje de las diferentes enfermedades pulmonares que tomo la variable *enfermedad pulmonar previa*.

### **Estudiar la influencia de los factores pronóstico en la supervivencia total**

Se realizó un análisis bivariante mediante el método de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia total con las variables *edad, hábito tabáquico y enfermedad pulmonar previa*.

Se hallaron los valores para un intervalo de confianza de 95%.

Después se analizó mediante un análisis multivariante a partir de una regresión de Cox la influencia de las variables mencionadas y de la variable *adecuación al PAI* (hallado en el apartado anterior) sobre la variable mediana de la supervivencia total.

Se consideró  $p < 0.10$  como estadísticamente significativa.

### **Realizar un estudio de los pacientes ingresados por toxicidad al tratamiento quimioterapéutico**

Se hizo un cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas *pacientes que habían presentado toxicidad al tratamiento quimioterapéutico, tipo de toxicidad, gravedad de la toxicidad, fármaco causante de la toxicidad.*

Se estratificaron los tipos de toxicidad según el fármaco causante.

Así mismo se estratificó la gravedad de las reacciones según el estadio tumoral.

### **Realizar un análisis fármaco-económico de la terapia empleada en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado**

Se comparó el coste de la terapia quimioterapéutica de los pacientes que adecuaban su tratamiento al PAI de los que no lo hacían mediante el test U de Mann-Whitney, ya que es el test elegido para comparar dos variables cuantitativas.

Se halló el coste total por tratamiento completo en cada paciente. Los costes a tener en cuenta, fueron los costes directos de los medicamentos y no se consideraron los costes de los sueros y del material fungible ya que suponen un tanto por ciento mínimo.

En los pacientes que no habían fallecido o terminado el tratamiento quimioterapéutico a fecha 10 de Octubre del 2008 se consideró para el cálculo económico la quimioterapia administrada hasta el 10 de Octubre de 2008.

A los pacientes que participaban en algún ensayo clínico con Pemetrexed o Erlotinib se les considera un coste por tratamiento de cero euros, ya que el laboratorio promotor pagó el gasto de la medicación y no supuso un gasto para el Sistema Sanitario.

Este análisis se realizó dos veces. En la primera, en el coste de los fármacos se tuvo en cuenta el precio de venta del laboratorio, en la segunda se tuvo en cuenta el precio de venta final que incluye las bonificaciones que el proveedor realiza al hospital.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las fuentes de información principales son las historias clínicas, lo que supone una limitación en el estudio al faltar datos requeridos debido a la existencia de un sesgo de infrarregistro.

Otra limitación es la pérdida de varios pacientes de la muestra que no acudieron al hospital para comenzar o continuar el tratamiento quimioterapéutico sin haber fallecido. En la historia clínica de varios de estos pacientes puede leerse que fueron enviados a otros hospitales para comenzar el tratamiento. En estos casos la información de la quimioterapia no se pudo obtener y estos pacientes son considerados como pérdidas.

En nuestro estudio los pacientes seleccionados fueron los pacientes que acudieron al hospital en el año 2007. El seguimiento se realizó hasta el 10 de Octubre de 2008. Algunos de estos pacientes a fecha 10 de Octubre de 2008 no habían fallecido, lo que suponía una limitación para hallar la tasa de supervivencia. En estos casos los pacientes se consideraron con fecha de éxitus 10 de Octubre de 2008 , ya que de otra manera, en el análisis estadístico se les consideraría una supervivencia igual a cero.

Con los pacientes que no habían fallecido o terminado el tratamiento quimioterapéutico a fecha 10 de Octubre del 2008 se tuvo que considerar para el cálculo económico la quimioterapia administrada hasta el 10 de Octubre de 2008.

## **RESULTADOS**

### **TAMAÑO MUESTRAL Y PERDIDAS**

El tamaño muestral es de **188** pacientes que fueron diagnosticados en el año 2007 de cáncer de pulmón en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

De estos 188 pacientes, 47 no acudieron al hospital para comenzar o continuar el tratamiento quimioterapéutico sin haber fallecido. En estos casos la información de la quimioterapia no se pudo obtener y estos pacientes son considerados pérdidas para todos los objetivos, excepto para el objetivo *analizar la población con cáncer de pulmón en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves*.

Para el objetivo *analizar la población con cáncer de pulmón en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves* se consideró una muestra de **188** pacientes.

Para el resto de los objetivos se consideró una muestra de **141** pacientes.

### **ANALISIS DE LOS RESULTADOS POR OBJETIVOS**

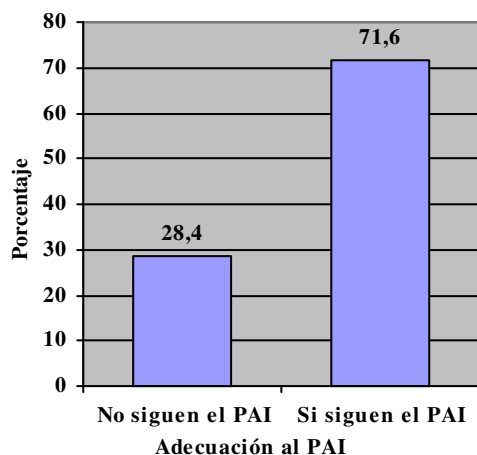
#### **ANALIZAR LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CANCER DE PULMON**

Al ser una variable cualitativa se hallaron frecuencias y porcentajes.

Como se observa en la Grafica 1, en el 71.6% de los pacientes se adecuaba el tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI, mientras que en el 28.4% de los pacientes se administró otro tratamiento quimioterapéutico.



**Gráfica 1. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Adecuación al Proceso Asistencial Integrado*. Se muestra el porcentaje de pacientes que adecuan su tratamiento quimioterapéutico a lo recomendado en el Proceso Asistencial Integrado.**



Variable Adecuación al PAI		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	No adecuación al PAI	40	28,4
	Si adecuación al PAI	101	71,6
Total		141	100,0
Perdidos	Sistema	47	
Total		188	

## COMPARAR LA TASA Y LA MEDIANA DE LA SUPERVIVENCIA AL AÑO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO

Como se muestra en la Tabla 17, a los 8 meses el 50% de los pacientes que no siguen el tratamiento recomendado en el PAI han fallecido y a los 13 meses los pacientes que sí adecuan su tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI.

**Tabla 17 Medianas del tiempo de supervivencia: Muestra los valores que toma la mediana de supervivencia y el límite inferior y superior según la adecuación de los pacientes al tratamiento recomendado por el PAI.**

Adecuación al Proceso Asistencial Integrado	Mediana		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
No adecuación al PAI	8,000	6,229	9,771
Sí adecuación al PAI	13,000	8,480	17,520
Global	12,000	9,315	14,685

La tasa de supervivencia al año es del 35,2% para el grupo de pacientes que siguen el tratamiento recomendado en el PAI, mientras que sólo es del 16% para los que no las siguen.

El estadístico Log-Rank muestra si las diferencias encontradas en la supervivencia son estadísticamente significativas. Como se observa en la Tabla 18, p toma un valor de 0.056, está rozando la significación, pero no llega a serlo.

**Tabla 18. Comparación de la supervivencia: Muestra el valor de la significación al comparar los valores de medianas de supervivencia entre los pacientes de la muestra que adecuan su tratamiento al PAI y los que no lo hacen.**

Estadístico	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank	3,639	1	,056
gl: grados de libertad, Sig: significación			

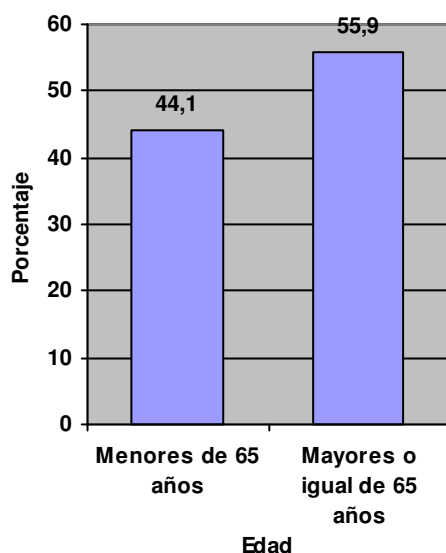
## ANALIZAR LA POBLACION CON CANCER DE PULMON EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

### EDAD

El 44,1% de la muestra corresponde al total de pacientes menores de 65 años. El 55,9% de la muestra son pacientes mayores o igual a 65 años (Gráfica 2).

La media de edad fue de 64,5 años y la mediana de 66 años. El máximo y mínimo de edad fueron de 24 y 82 años respectivamente (Tabla 19).

**Gráfica 2. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Edad*. Se muestra el porcentaje de pacientes que al diagnóstico del cáncer son menores, mayores o igual a 65 años.**



Variable Edad		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	< 65 años	83	44,1
	>= 65 años	105	55,9
	Total	188	100,0

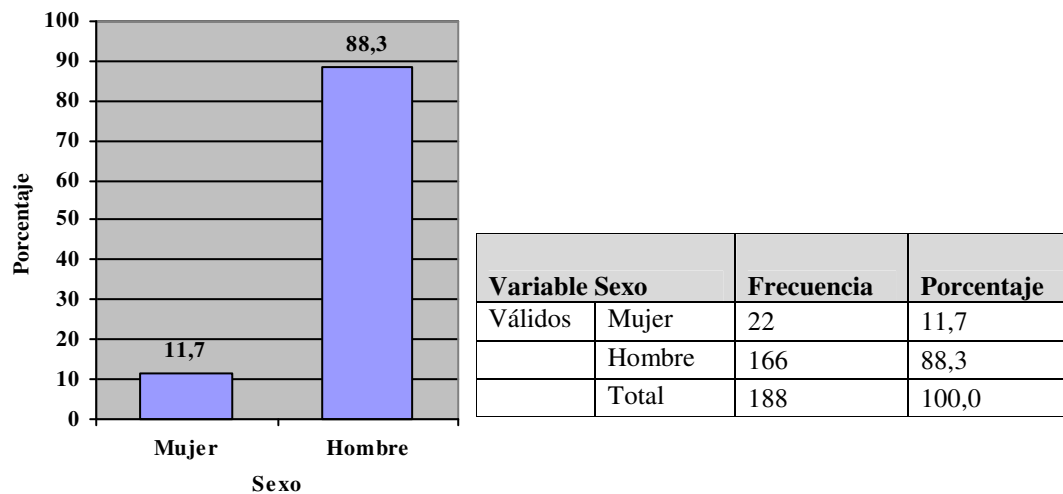
**Tabla 19. Distribución para la variable cualitativa *Edad*. Se muestra media, mediana, valor máximo y mínimo de la variable *Edad*.**

Variable Edad	Valor
N Validos	188
Perdidos	0
Media	64.5
Mediana	66
Mínimo	24
Máximo	82

## SEXO

El 88,3 % de la muestra son hombres y el 11,7% mujeres (Gráfica 3).

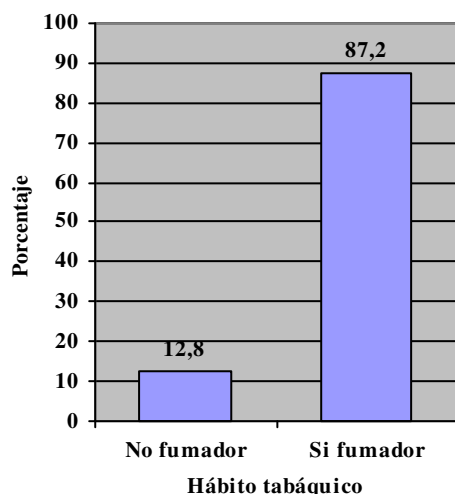
**Gráfica 3. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Sexo*. Se muestra el porcentaje de hombres y mujeres con cáncer de pulmón.**



## HÁBITO TABÁQUICO

El 87,2% de la muestra son fumadores o exfumadores de menos de 15 años, mientras que el 12,8% de la muestra corresponde a pacientes no fumadores (Gráfica 4).

Gráfica 4. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Hábito tabáquico*. Muestra el porcentaje de pacientes fumadores y no fumadores.

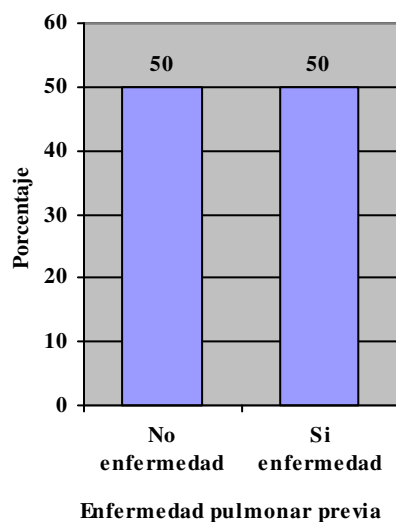


Variable hábito tabaquico		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No fumador	24	12,8
	Si fumador	164	87,2
	Total	188	100,0

## ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA

El 50% de la muestra había tenido alguna enfermedad pulmonar anterior al diagnóstico del cáncer de pulmón.

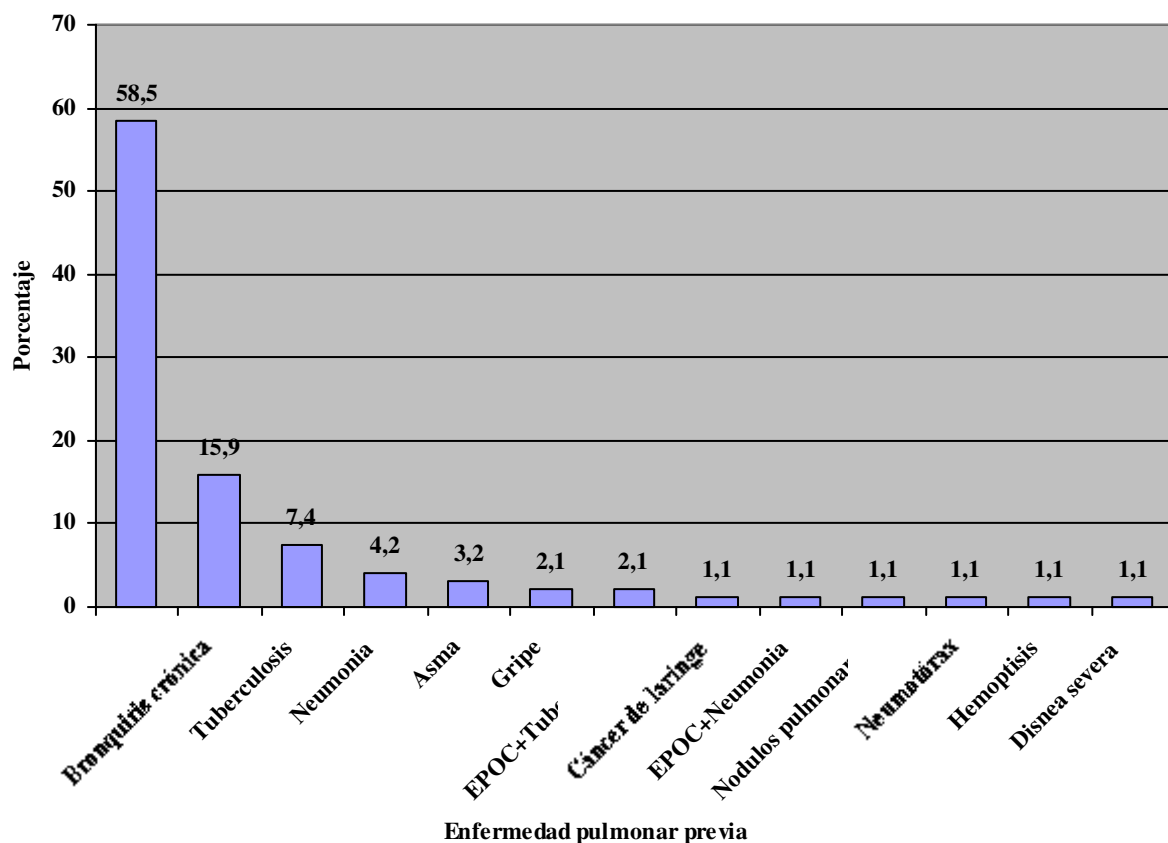
Gráfica 5. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Enfermedad pulmonar previa*. Muestra el porcentaje de pacientes con alguna enfermedad pulmonar previa al diagnóstico de cáncer de pulmón.



Variable enfermedad pulmonar previa		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No enfermedad pulmonar previa	94	50,0
	Si enfermedad pulmonar previa	94	50,0
	Total	188	100,0

Del los 94 pacientes que habían tenido una enfermedad respiratoria previa al cáncer de pulmón el 58,5% (55 pacientes) corresponde a EPOC, el 15,9% (15 pacientes) a bronquitis crónica, el 7,4% (7 pacientes) a tuberculosis, el 4,2% (4 pacientes) a neumonía, el 3,2% (3 pacientes) a asma, el 2,1% (2 pacientes) a gripe, el 2,1% (2 pacientes) a EPOC y tuberculosis, el 1,1% (1 paciente) a cáncer de laringe, el 1,1% (1 paciente) a EPOC y neumonía, el 1,1% (1 paciente) a nódulos pulmonares, el 1,1% (1 paciente) a neumotórax, el 1,1% (1 paciente) a hemoptisis y el 1,1% (1 paciente) a disnea severa.(Gráfica 6)

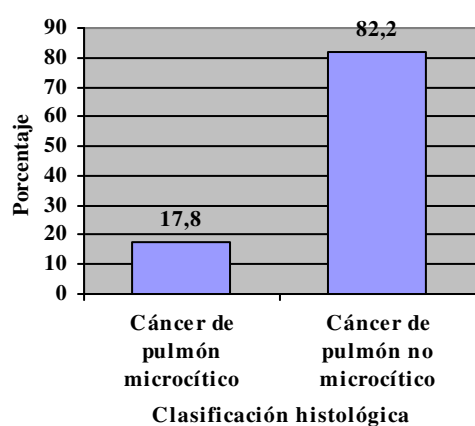
**Gráfica 6. Histograma de distribución de los valores adoptados por la variable *Enfermedad pulmonar previa*. Muestra el porcentaje del tipo de enfermedad pulmonar previa.**



## CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA

De los 188 pacientes que componen la muestra en 14 no se especifica la clasificación histológica del tumor. Del resto, el 17,8% de los pacientes son diagnosticados con cáncer de pulmón microcítico, mientras que el 82,2% padecen cáncer de pulmón no microcítico (Gráfica 7).

**Gráfica 7. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Clasificación histológica*. Muestra el porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico.**



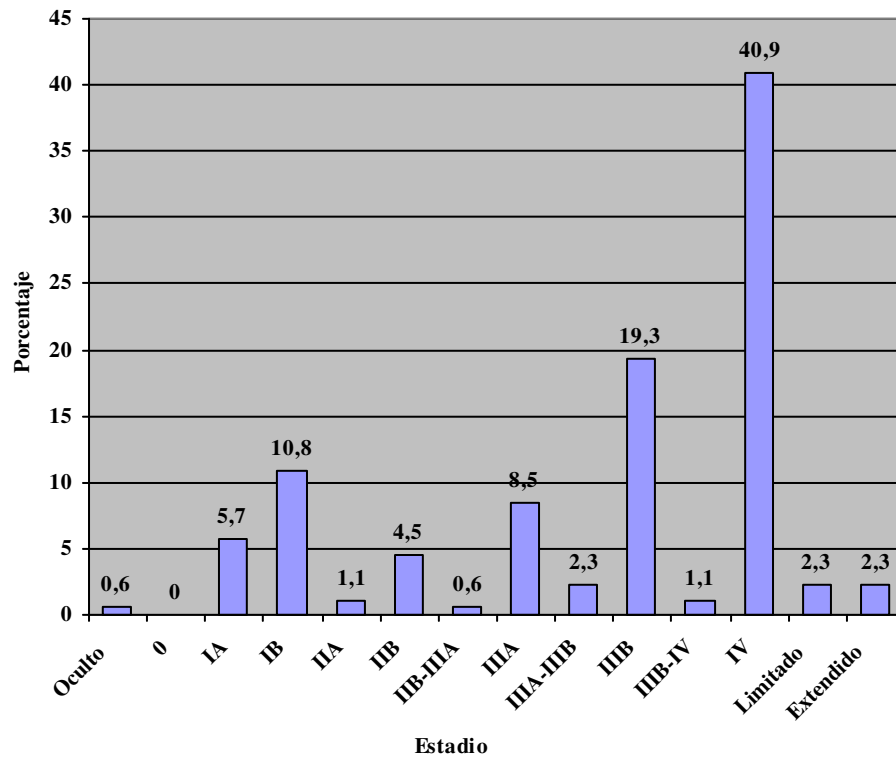
Variable clasificación histológica		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Cáncer de pulmón microcítico	31	17.8
	Cáncer de pulmón no microcítico	143	82.2
	Total	174	100,0
Perdidos	Sistema	14	
Total		188	

## ESTADIO DEL CANCER

De los 188 pacientes de la muestra, en 12 pacientes no se especifica el estadio del cáncer. El 40,9% de los estadios corresponden al IV y el 19,3% al estadio IIIB; el 10,8% al estadio IB, el 8,5% al estadio IIIA, el 5,7% al estadio IA, el 4,5% al estadio IIB. Los estadios limitado, extendido y IIIA-IIIB se dan en el 2,3% de los pacientes. Tanto el estadio IIA como IIIB-IV aparecen en el 1,1.% de los pacientes. Los estadios oculto y IIB-IIIA se dan en el 0,6% de los pacientes. Ningún paciente padece cáncer en estadio 0.

En la Gráfica 8 puede verse la distribución por estadios.

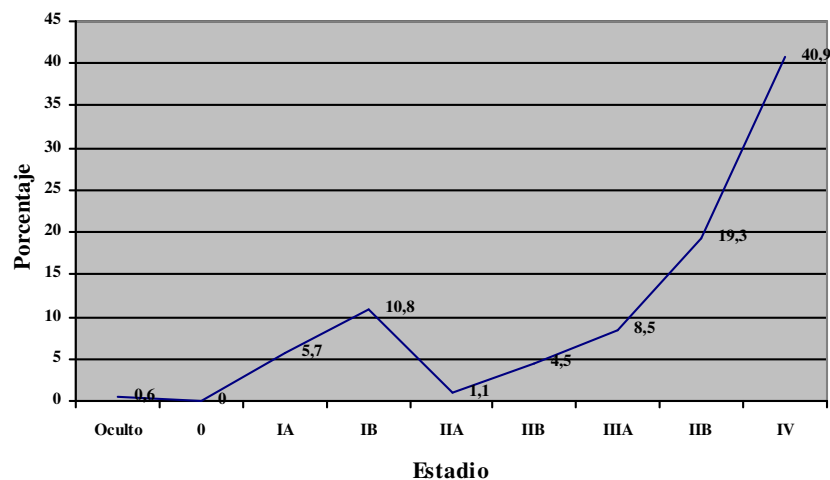
**Gráfica 8. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Estadio del cáncer*. Muestra el porcentaje de cada estadio de cáncer de pulmón.**



Variable estadio del cáncer		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Oculto	1	0.6
	0: Tis	0	0
	IA	10	5.7
	IB	19	10.8
	IIA	2	1.1
	IIB	8	4.5
	IIB-IIIA	1	0.6
	IIIA	15	8.5
	IIIA-IIIB	4	2.3
	IIB	34	19.3
	IIB-IV	2	1.1
	IV	72	40.9
	Limitado	4	2.3
	Extendido	4	2.3
	Total	176	100,0
Perdidos	Sistema	12	
Total		188	

Al eliminar de la Gráfica 8 los datos referentes a estadios dudosos (los cuales realmente pertenecerían a alguno de los estadios a los que hace referencia su nombre), se obtiene una nueva gráfica (Gráfica 9) en la que se observa una mayor proporción de pacientes que son diagnosticados en estadios avanzados.

**Gráfica 9. Distribución de los valores adoptados por la variable cualitativa *Estadio del cáncer*. Muestra los valores adoptados por la variable *Estadio del cáncer* sin tener en consideración los estadios dudosos.**



## ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA TOTAL

### *A-Kaplan-Meier. Supervivencia por variable*

#### **EDAD**

La mediana de supervivencia toma un valor de 14 meses en los pacientes menores de 65 años y de 12 meses en los pacientes mayores o igual a 65 años, es decir, la mediana de la supervivencia es mayor en los pacientes menores de 65 años (Tabla 20). Este resultado no es estadísticamente significativo (Tabla 21).



**Tabla 20. Medianas del tiempo de supervivencia respecto a la variable *Edad*.**

<b>Edad</b>	<b>Mediana</b>		
	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
< 65 años	<b>14,000</b>	6,592	21,408
>= 65 años	<b>12,000</b>	9,572	14,428
Global	12,000	8,608	15,392

**Tabla 21 Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de *Edad*.**

<b>Estadístico</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>
<b>Log Rank</b>	,417	1	<b>,518</b>
gl: grados de libertad, Sig: significación			

## HABITO TABAQUICO

Como muestra la Tabla 22 la mediana de supervivencia es de 13 meses para los pacientes no fumadores y de 12 meses para los pacientes si fumadores. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 23).

**Tabla 22. Medianas del tiempo de supervivencia respecto a la variable *Hábito tabáquico*.**

<b>Hábito tabáquico</b>	<b>Mediana</b>		
	<b>Estimación</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
No fumador	<b>13,000</b>	.	.
Sí fumador	<b>12,000</b>	8,810	15,190
Global	12,000	8,608	15,392

**Tabla 23. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de la variable *Hábito tabáquico*.**

<b>Estadístico</b>	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>
<b>Log Rank</b>	,340	1	<b>,560</b>
gl: grados de libertad, Sig: significación			

## ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA

La mediana de supervivencia para los pacientes con enfermedad pulmonar previa toma un valor de 9 meses, y la de los pacientes sin enfermedad pulmonar previa es de 20 meses (Tabla 24). Estos resultados son estadísticamente significativos (Tabla 25).

**Tabla 24. Medianas del tiempo de supervivencia respecto a la variable *Enfermedad pulmonar previa*.**

Enfermedad pulmonar previa	Mediana		
	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Si enfermedad pulmonar previa	9,000	5,941	12,059
No enfermedad pulmonar previa	20,000	10,311	29,689
Global	12,000	8,608	15,392

**Tabla 25. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de la variable *Enfermedad pulmonar previa*.**

Estadístico	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank	4,338	1	,037
gl: grados de libertad, Sig: significación			

### **B- Regresión de Cox. Supervivencia multivariante**

En el análisis multivariante las variables que se encuentran explicando la supervivencia son la adecuación al PAI y la presencia de enfermedad pulmonar previa.

Ambas aparecen como factores protectores, ya que el riesgo relativo (RR) es menor a 1 (Tabla 26).

**Tabla 26. Resultados de la Regresión de Cox. Supervivencia multivariante: Muestra los valores de significación estadística y riesgo relativo para las variables *Adecuación al PAI, Edad, Hábito tabáquico y Enfermedad pulmonar previa* respecto a la supervivencia.**

Variabes de la ecuación	gl	Sig.	RR
Adecuación al PAI	1	,065	,648
Edad	1	,821	1,054
Hábito tabáquico	1	,245	1,716
Enfermedad pulmonar previa	1	,079	,671
gl: grados de libertad, Sig: significación, RR: riesgo relativo			

## **REALIZAR UN ESTUDIO DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR TOXICIDAD AL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO**

De 141 pacientes que forman la muestra, solo 34 (24,1%) presentaron alguna reacción adversa al tratamiento quimioterapéutico.

### **TIPO DE REACCION ADVERSA**

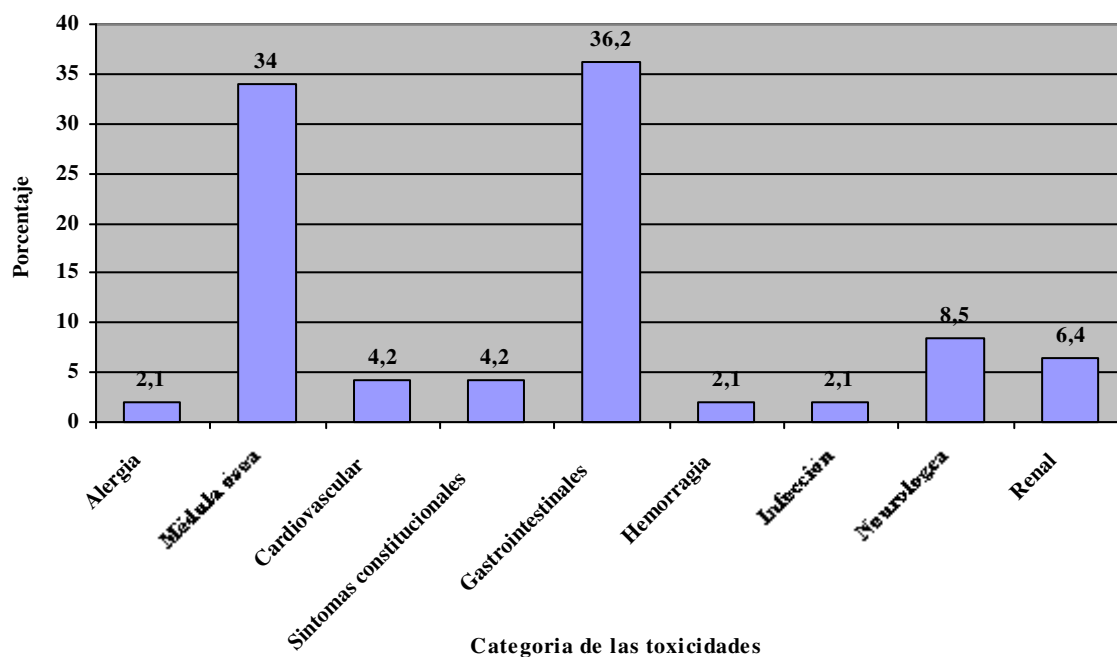
En total se presentaron 47 reacciones adversas, de las cuales el 34% corresponden a efectos adversos relacionados con la médula ósea y el 36,2% a reacciones gastrointestinales, seguidos de un 8,5% de reacciones neurológicas, 6,4% de reacciones adversas renales, 4,2% de reacciones cardiovasculares y síntomas constitucionales y 2,1% de alergia, hemorragias e infecciones. La distribución de cada tipo de efecto adverso puede verse en la Tabla 27 y en la Gráfica 10.

**Tabla 27. Distribución de frecuencias para la variable *Tipo de toxicidad*. Se muestra la frecuencia de cada categoría de toxicidad y de cada tipo de efecto adverso, así como el porcentaje que suponen respecto al total.**

<b>Categoría de efecto adverso</b>	<b>Efecto adverso</b>	<b>Frecuencia por efecto adverso</b>	<b>Porcentaje por efecto adverso</b>	<b>Frecuencia por categoría</b>	<b>Porcentaje por categoría</b>
Alergia	Reacción de hipersensibilidad	1	2.1	1	2.1
Médula ósea	Plaquetopenia	1	2.1	16	34
	Mielosupresión	6	12.8		
	Neutropenia	8	17		
	Anemia	1	2.1		
Cardiovascular	Cardiotoxicidad	1	2.1	2	4.2
	Crisis hipertensiva	1	2.1		
Síntomas constitucionales	Astenia	2	4.2	2	4.2
Gastrointestinales	Emesis	3	6.4	17	36.2
	Esofagitis	14	29.8		
Hemorragia	Hematuria	1	2.1	1	2.1

Categoría de efecto adverso	Efecto adverso	Frecuencia por efecto adverso	Porcentaje por efecto adverso	Frecuencia por categoría	Porcentaje por categoría
Infección	Clostridium difficile	1	2.1	1	2.1
Neurológica	Neuropatía	4	8.5	4	8.5
Renal	Insuficiencia renal	3	6.4	3	6.4
<b>TOTAL</b>		47	100	47	

Gráfica 10. Histograma de distribución para la variable cualitativa *Tipo de toxicidad*. Muestra la distribución de cada categoría de toxicidad.



Varios pacientes presentaron toxicidad a más de un fármaco.

Un mismo fármaco en un mismo paciente fue causante de más de una reacción adversa.

## GRADO DE TOXICIDAD

De las 47 reacciones adversas notificadas solo en 24 (51.1%) se especificó el grado de gravedad. En la Tabla 28 y en la Gráfica 11 se observa la frecuencia y porcentaje de cada

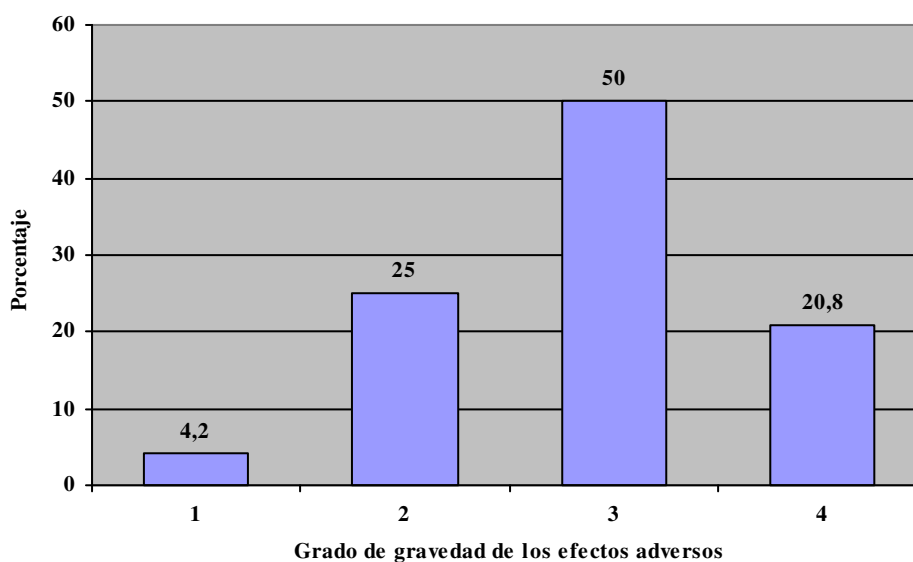
grado de toxicidad de manera general. El 50% de las reacciones adversas notificadas son de grado 3, el 25 % son de grado 2, el 20.8% de grado 4 y solo el 4.2% de grado 1.

Con más detalle, en la Tabla 29 puede verse la distribución de los grados de gravedad según la categoría y el tipo de efecto adverso.

**Tabla 28. Distribución de frecuencias y porcentajes para la variable *Grado de toxicidad*. Se muestra la frecuencia y porcentajes del grado de gravedad de las toxicidades presentadas en la muestra.**

Grado de gravedad	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	1	4.2
Grado 2	6	25
Grado 3	12	50
Grado 4	5	20.8
<b>TOTAL</b>	24	100

**Gráfica 11. Histograma de distribución para la variable *Grado de toxicidad*. Se muestran los porcentajes del grado de gravedad de las toxicidades presentadas en la muestra.**



**Tabla 29. Distribución de frecuencias para la variable *Grado de toxicidad*. Se muestra la frecuencia del grado de gravedad de las toxicidades presentadas en la muestra según el efecto adverso observado.**

<b>Categoría de efecto adverso</b>	<b>Efecto adverso</b>	<b>Frecuencia por efecto adverso</b>	<b>Frecuencia del grado de gravedad de las toxicidades</b>
Alergia	Reacción de hipersensibilidad	1	NE = 1
Médula ósea	Plaquetopenia	1	NE = 1
	Mielosupresión	6	NE = 2
			GRADO III = 2
			GRADO IV = 2
Neutropenia	8	NE = 5	
		GRADO III = 2	
		GRADO IV = 1	
Anemia	1	NE = 1	
Cardiovascular	Cardiotoxicidad	1	NE = 1
	Crisis hipertensiva	1	GRADO IV = 1
Síntomas constitucionales	Astenia	2	NE = 2
Gastrointestinales	Emesis	3	NE = 3
	Esofagitis	14	NE = 3
			GRADO I = 1
			GRADO II = 6
GRADO III = 4			
Hemorragia	Hematuria	1	NE = 1
Infección	Clostridium difficile	1	GRADO III = 1
Neurológica	Neuropatía	4	NE = 1
			GRADO III = 2
			GRADO IV = 1
Renal	Insuficiencia renal	3	NE = 2
			GRADO III = 1
<b>TOTAL</b>		<b>47</b>	<b>TOTAL = 47</b>
			<b>TOTAL ESPECIFICADAS = 24</b>
NE = no especificado			

## FÁRMACOS CAUSANTES DE LA TOXICIDAD

Los fármacos causantes de las reacciones de toxicidad notificadas fueron Cisplatino, Carboplatino, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabina, Vinorelbina, Etopósido y Topotecán. La radioterapia también fue causa de varias reacciones de toxicidad.

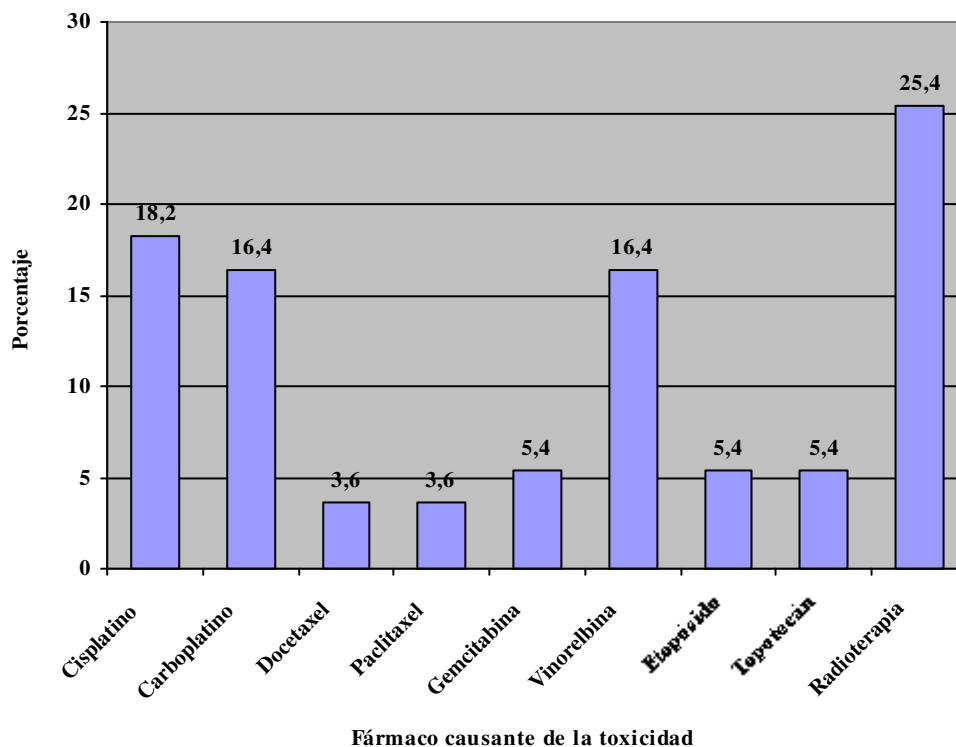
En la Tabla 30 y en la Gráfica 12 se observa la distribución de las reacciones adversas causadas por cada fármaco y por la radioterapia. La radioterapia causó el 25,4% de las reacciones adversas, Cisplatino el 18,2% , Carboplatino el 16,4%, al igual que Vinorelbina, Docetaxel y Paclitaxel causaron el mismo porcentaje que fue de 3,6%, Gemcitabina, Etopósido y Topotecán causaron el mismo porcentaje de reacciones adversas que fue de 5,4%.

**Tabla 30. Distribución de frecuencias y porcentajes para la variable *Fármaco causante de la toxicidad*. Se muestra la frecuencia y porcentajes de reacciones adversas que causa cada fármaco citostático y la radioterapia.**

Fármaco causante de las reacciones tóxicas	Frecuencia de reacciones causadas	Porcentaje de reacciones causadas
Cisplatino	10	18.2
Carboplatino	9	16.4
Docetaxel	2	3.6
Paclitaxel	2	3.6
Gemcitabina	3	5.4
Vinorelbina	9	16.4
Etopósido	3	5.4
Topotecán	3	5.4
Radioterapia	14	25.4
<b>TOTAL</b>	55	100%

La suma de las reacciones adversas causadas por cada fármaco (55 reacciones adversas) no coincide con el número total de las reacciones adversas notificadas (47 reacciones adversas). Esto se explica con el hecho de que en algunos pacientes tras el primer ciclo, por ejemplo con el esquema Carboplatino/ Paclitaxel aparece una reacción de crisis hipertensiva que según especifica el médico es achacable a ambos fármacos, que aunque son diferentes, son administrados conjuntamente, por lo que hemos considerado que tanto Carboplatino como Paclitaxel han sido causantes de la crisis hipertensiva.

Gráfica 12. Histograma de distribución para la variable *Fármaco causante de la toxicidad*. Se muestran los porcentajes de reacciones adversas que causa cada fármaco citostático y la radioterapia.



## TIPO DE TOXICIDAD SEGÚN EL FÁRMACO CAUSANTE

En la Tabla 31 se han estratificados los tipos de toxicidad según el fármaco causante, siendo la radioterapia la causa principal de la esofagitis en la muestra (12 reacciones). El Carboplatino es el fármaco que mayor número de reacciones de mielosupresión produce (5 reacciones) y el Cisplatino el que mayor número de insuficiencia renal causa (3 reacciones).



**Tabla 31. Estratificación de los tipos de toxicidad según el fármaco causante de la toxicidad: Se muestra la distribución de frecuencias de cada efecto adverso según el fármaco causante.**

<b>Fármaco causante de la toxicidad</b>	<b>Tipo de efecto adverso</b>	<b>Frecuencia</b>
Cisplatino	Mielosupresión	1
	Neutropenia	<b>3</b>
	Anemia	1
	Emesis	1
	Esofagitis	1
	Insuficiencia renal	3
Carboplatino	Plaquetopenia	1
	Mielosupresión	<b>5</b>
	Crisis hipertensiva	1
	Astenia	1
	Emesis	1
Docetaxel	Hipersensibilidad	1
	Infección por Clostridium difficile	1
Paclitaxel	Crisis hipertensiva	1
	Neuropatía	1
Gemcitabina	Mielosupresión	3
Vinorelbina	Neutropenia	3
	Anemia	1
	Cardiotoxicidad	1
	Emesis	1
	Esfagitis	1
	Neuropatía	2
Etopósido	Neutropenia	2
	Esofagitis	1
Topotecán	Neutropenia	2
	Hematuria	1
Radioterapia	Astenia	1
	Emesis	1
	Esofagitis	<b>12</b>
<b>TOTAL</b>		<b>55</b>

## GRAVEDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL

El estadio del tumor de los pacientes que presentan alguna toxicidad puede observarse en la Tabla 32.

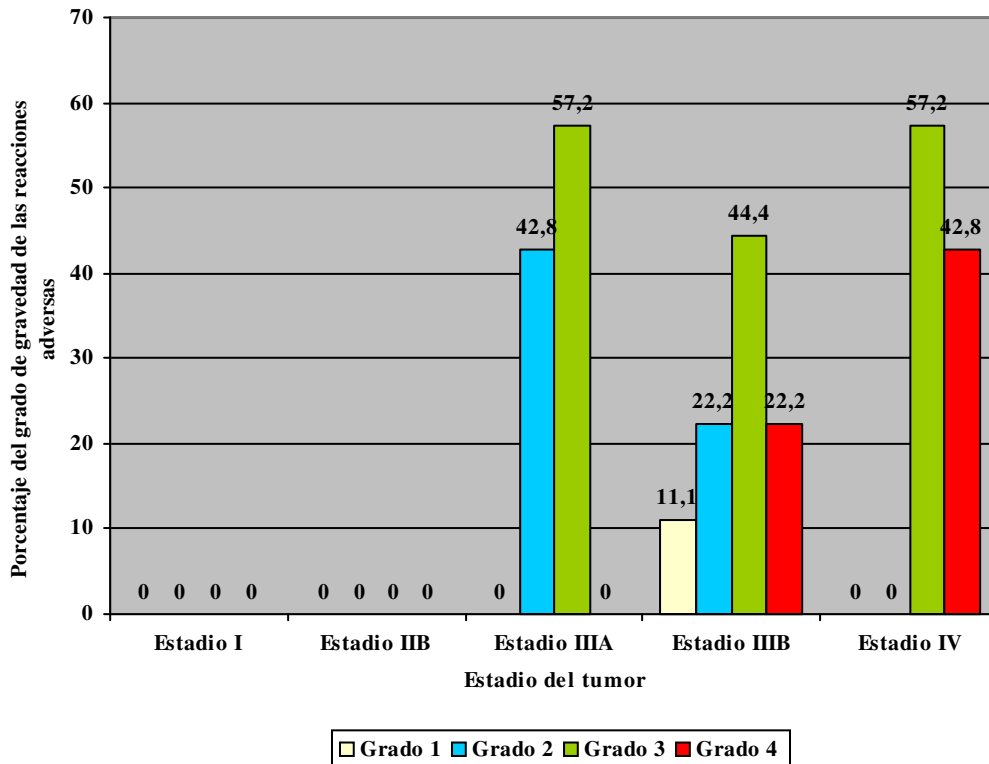
De los 34 pacientes con alguna toxicidad notificada, ningún paciente presenta el tumor en estadio I, 1 paciente presenta el cáncer en estadio IIB, 6 en estadio IIIA, 11 en estadio IIIB, 15 en estadio IV y en uno de los pacientes no se especifica el estadio.

Así mismo en la Tabla 32 puede observarse la incidencia de cada grado de gravedad de las reacciones adversas según el estadio del tumor. En el estadio IIB, la gravedad no se notifica. En el estadio IIIA la gravedad es de grado 2 en el 42,8% de las reacciones y de grado 3 en el 57,2%. En el estadio IIIB el 11,1% de las reacciones son de grado 1, el 22,2% de grado 2, el 44,4% de grado 3 y el 11,1% de grado 4. En el estadio IV el 57,2% de las reacciones son de grado 3 y el 42,8% de grado 4.

**Tabla 32. Estratificación del grado de gravedad de las reacciones adversas según el estadio del cáncer: Se muestra el número de pacientes que presentan alguna reacción adversa según el estadio del tumor, así como la distribución de frecuencias y porcentajes del grado de gravedad de las reacciones adversas según el estadio del tumor.**

Estadio del tumor	Frecuencia de pacientes con alguna reacción adversa	Frecuencia del grado de gravedad de las reacciones adversas/ Porcentaje del grado de gravedad de las reacciones adversas			
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
I	0	0/0	0/0	0/0	0/0
IIB	1				
IIIA	6		3/42.8	4/ 57.2	
IIIB	11	1/11.1	2/22.2	4/44.4	2/22.2
IV	15			4/57.2	3/42.8
NE	1	0/0	1/100	0/0	0/0
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>5</b>
NE: No especifica					

**Gráfica 13. Estratificación del grado de gravedad de las reacciones adversas según el estadio del cáncer: Muestra la distribución de porcentajes del grado de gravedad de las reacciones adversas según el estadio del tumor.**



## **REALIZAR UN ANALISIS FARMACO-ECONOMICO DE LA TERAPIA EMPLEADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO**

En la Tabla 33 se observan los costes de los fármacos citostáticos administrados en el estudio. Todos los fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica del HUVN son adquiridos por un precio menor al precio de venta del laboratorio.

Mientras que algunos fármacos como Cisplatino y Carboplatino tras la oferta de venta del proveedor muestran un coste de tratamiento al mes de 0 euros, otros fármacos como Docetaxel y Paclitaxel alcanzan un coste de tratamiento al mes de 782,83y a 199,30 euros respectivamente, que ascendería a 848,50 euros y 1.134,50 euros sin la oferta.

**Tabla 33. Precio de los fármacos citostáticos administrados en el estudio: Muestra el coste de compra de cada fármaco citostático, diferenciando entre el precio de venta del laboratorio y el precio de venta final. También se muestra el coste del tratamiento al mes (30 días), suponiendo un paciente de 70 Kilogramos o 1,5 m<sup>2</sup> según la posología en ficha técnica.**

<b>Fármaco citostático: Presentación farmacéutica (Principio activo)</b>	<b>Precio de venta del laboratorio (€)</b>	<b>Precio de venta final (€)</b>	<b>Posología en ficha técnica/ Coste al mes por paciente con el precio de venta del laboratorio(€)</b>	<b>Posología en ficha técnica/ Coste al mes por paciente con el precio de venta final(€)</b>
Cisplatino Pharmacia 100mg i.v 1vial (Cisplatino)	62,52	0	60-100 mg/m <sup>2</sup> una vez cada 3-4 semanas.  56,26-93,78	60-100 mg/m <sup>2</sup> una vez cada 3-4 semanas.  <b>0</b>
Carboplatino Pharmacia 450 mg i.v. 1 vial (Carboplatino)	200,70	0	400 mg/m <sup>2</sup> en una única dosis cada 4 semanas  267,6	400 mg/m <sup>2</sup> en una única dosis cada 4 semanas  <b>0</b>
Taxotere 80mg i.v; 1 vial (Docetaxel)	603,38	<b>556,68</b>	75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas  <b>848,50</b>	75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas  <b>782,83</b>
Taxol 6mg/ml (300mg) i.v; 1 vial (Paclitaxel)	1.296,58	<b>227,78</b>	175 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas  <b>1.134,50</b>	175 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas  <b>199,30</b>
Gemzar Lilly 1000mg i.v ;1 vial (Gemcitabina)	153,72	107,03	1250 mg/m <sup>2</sup> días 1º y 8º de cada ciclo de 21 días  576,54	1250 mg/m <sup>2</sup> días 1º y 8º de cada ciclo de 21 días  401,36
Navelbine 250mg i.v; 1vial (Vinorelbina)	114,68	76,39	25-30 mg/m <sup>2</sup> , 1 vez por semana  68,80-82,57	25-30 mg/m <sup>2</sup> , 1 vez por semana  45,83-55
Navelbine 20mg oral; 1 cápsula 30mg oral; 1 cápsula (Vinorelbina)	70,56 105,84	45,2 67,80	60 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana.  <b>1.270</b>	60 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana.  <b>813,6</b>
Etopósido Ferrer Farma 200mg i.v; 1 vial (Etopósido)	22,47	14,96	100 mg/m <sup>2</sup> durante los días 1º, 3º y 5º del ciclo cada 3-4 semanas  50,56	100 mg/m <sup>2</sup> durante los días 1º, 3º y 5º del ciclo cada 3-4 semanas  33,66
Vepesid 50mg oral; 20 cápsulas (Etopósido)	137,48	88,07	200mg/m <sup>2</sup> /día durante los días 1º, 3º y 5º del ciclo cada 3- 4 semanas  <b>2.474,64</b>	200 mg/m <sup>2</sup> /día durante los días 1º, 3º y 5º del ciclo cada 3-4 semanas  <b>1.584</b>

<b>Fármaco citostático: Presentación farmacéutica (Principio activo)</b>	<b>Precio de venta del laboratorio (€)</b>	<b>Precio de venta final (€)</b>	<b>Posología en ficha técnica/ Coste al mes por paciente con el precio de venta del laboratorio(€)</b>	<b>Posología en ficha técnica/ Coste al mes por paciente con el precio de venta final(€)</b>
Campto 100mg i.v; 1 vial (Irinotecan)*	211,36	80,79	60mg/m <sup>2</sup> los días 1,8,15  570,67	60mg/m <sup>2</sup> los días 1,8,15  218,13
Alimta 500mg i.v; 1 vial (Pemetrexed)	<b>1.294,70</b>	No aceptado en la Guía Farmacoterapéutica del HUVN	500 mg/m <sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de 21 días.  <b>1.942,05</b>	500 mg/m <sup>2</sup> el primer día de cada ciclo de 21 días  0
Tarceva 150mg oral, 30 comprimidos (Erlotinib)	<b>2.173,89</b>	No aceptado en la Guía Farmacoterapéutica del HUVN	150 mg/día.  <b>2.173,89</b>	150 mg/día.  0
<i>*En la actualidad Irinotecán no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en el tratamiento de cáncer de pulmón. Es una indicación aceptada por la comunidad científica, pero no registrada por falta de solicitud por parte del laboratorio.</i>				

En la Tabla 34 se observan las medianas del coste total por tratamiento (tanto con el precio de venta del laboratorio como con el precio de venta final) según el estadio del tumor y según la adecuación al tratamiento recomendado por el PAI.

En todos los estadios independientemente de la adecuación al PAI, la mediana del coste del tratamiento es menor con la oferta del laboratorio que sin ella.

En los estadios tumorales Oculto, IA, IB, IIB-III A, III A-III B, III B-IV solo existe un grupo de pacientes, ya que no hay pacientes con estos estadios tumorales que no adecuen su tratamiento a las recomendaciones del PAI, es decir que solo existe el grupo que si adecua su tratamiento a lo recomendado por el PAI.

En el estadio IA, la mediana y los valores mínimo y máximo son cero, ya que ninguno de estos pacientes recibió tratamiento quimioterapéutico.

En todos los estadios tumorales, excepto en los estadios III A, III B y limitado, el coste en el grupo de pacientes que adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI es menor que el coste de los que siguen un tratamiento no recomendado en el PAI. Así por ejemplo, en el estadio IV la mediana del coste de tratamiento (según el precio de venta del laboratorio) en los pacientes que siguen las recomendaciones del PAI y en los pacientes que no las siguen es de 589 euros (variando el coste por enfermo entre 0 y 12.313 euros) y 723,5 (variando el coste por enfermo entre 0 y 12.795 euros) respectivamente, lo que indica que el 50% de los

pacientes con estadio tumoral IV que adecuan su tratamiento al PAI gastan menos de 589 euros por tratamiento completo y que el 50% de los pacientes con estadio tumoral IV que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI gastan menos de 723,5 euros por tratamiento completo. Continuando con el mismo caso, en el estadio IV, los percentiles 25 y 75 del grupo de pacientes que siguen las recomendaciones del PAI toman los valores 0 euros y 2.349,5 euros respectivamente, lo que significa que el 25% de los pacientes gasta 0 euros en el tratamiento completo y que el 25% gasta más de 2.349,5 euros. En el grupo de pacientes que no siguen las recomendaciones del PAI los percentiles 25 y 75 son 0 euros y 2.552,75 euros respectivamente.

**Tabla 34. Coste del tratamiento quimioterapéutico según la adecuación al Proceso Asistencial Integrado: Muestra para cada estadio tumoral y según la adecuación al PAI, la mediana del coste del tratamiento quimioterapéutico (se muestra con el precio de venta del laboratorio y con el precio de venta final), así como los percentiles 25 y 75 y el valor máximo y mínimo dentro de cada grupo.**

Estadio	Adecuación al PAI	Estadísticos		Coste del tratamiento con el precio de venta del laboratorio (€)	Coste del tratamiento con el precio de venta final (€)
Oculto	SI	Mediana		,00	,00
		Mínimo		0	0
		Máximo		0	0
		Percentiles	25	,00	,00
			75	,00	,00
IA	SI	Mediana		,00	,00
		Mínimo		0	0
		Máximo		0	0
		Percentiles	25	,00	,00
			75	,00	,00
IB	SÍ	Mediana		,00	,00
		Mínimo		0	0
		Máximo		8064	1215
		Percentiles	25	,00	,00
			75	7620,00	1155,50
IIA	NO	Mediana		5791,00	4633,00
		Mínimo		5791	4633
		Máximo		5791	4633
		Percentiles	25	5791,00	4633,00
			75	5791,00	4633,00
	SI	Mediana		91,00	19,00
		Mínimo		91	19
		Máximo		91	19
		Percentiles	25	91,00	19,00
	75	91,00	19,00		

Estadio	Adecuación al PAI	Estadísticos		Coste del tratamiento con el precio de venta del laboratorio (€)	Coste del tratamiento con el precio de venta final (€)
IIB-III A	SÍ	Mediana		301,00	81,00
		Mínimo		301	81
		Máximo		301	81
		Percentiles	25	301,00	81,00
			75	301,00	81,00
IIB	NO	Mediana		2303,00	1070,00
		Mínimo		2303	1070
		Máximo		2303	1070
		Percentiles	25	2303,00	1070,00
			75	2303,00	1070,00
	SI	Mediana		263,50	37,50
		Mínimo		0	0
		Máximo		319	68
		Percentiles	25	55,25	7,75
			75	315,75	62,00
III A-III B	SÍ	Mediana		6188,00	1071,00
		Mínimo		3414	923
		Máximo		7093	1696
		Percentiles	25	3414,00	923,00
			75	7093,00	1696,00
III A	NO	Mediana		231,00	161,00
		Mínimo		174	116
		Máximo		630	581
		Percentiles	25	174,00	116,00
			75	630,00	581,00
	SÍ	Mediana		4200,00	779,00
		Mínimo		0	0
		Máximo		11221	6332
		Percentiles	25	510,50	83,00
			75	8277,25	2207,25
IIB- IV	SI	Mediana		4371,07	3616,00
		Mínimo		617	73
		Máximo		8125	7159
		Percentiles	25	617	73
			75	8125	7159
IIB	NO	Mediana		433,50	246,50
		Mínimo		18	12
		Máximo		2430	1690
		Percentiles	25	19,50	12,75
			75	1350,75	940,00
	SÍ	Mediana		589,00	97,00
		Mínimo		0	0
		Máximo		6595	5164
		Percentiles	25	334,50	66,50
			75	1285,00	272,00

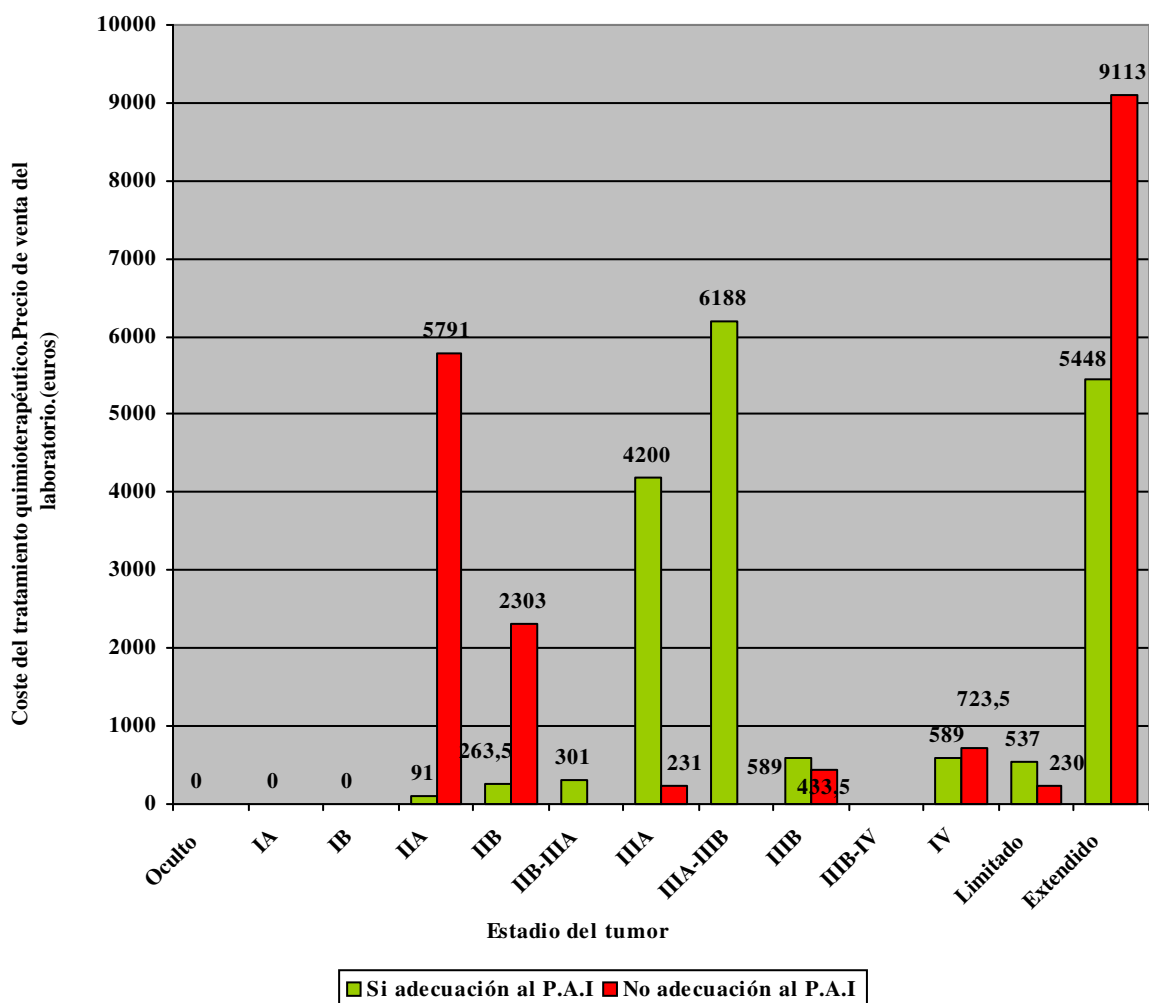
Estudio de la población de cáncer de pulmón en un hospital y adecuación de la práctica clínica en el área farmacológica al Proceso Asistencial Integrado

<b>Estadio</b>	<b>Adecuación al PAI</b>	<b>Estadísticos</b>		<b>Coste del tratamiento con el precio de venta del laboratorio (€)</b>	<b>Coste del tratamiento con el precio de venta final (€)</b>
IV	NO	Mediana		723,50	414,50
		Mínimo		0	0
		Máximo		12795	7185
		Percentiles	25	78,75	52,50
			75	2552,75	867,50
	SÍ	Mediana		589,00	75,00
		Mínimo		0	0
		Máximo		12313	2182
		Percentiles	25	,00	,00
			75	2349,50	1061,50
LIMITADA	NO	Mediana		230,00	30,00
		Mínimo		151	11
		Máximo		9656	468
		Percentiles	25	151,00	11,00
			75	9656,00	468,00
	SÍ	Mediana		537,00	90,00
		Mínimo		537	90
		Máximo		537	90
		Percentiles	25	537,00	90,00
			75	537,00	90,00
EXTENDIDO	NO	Mediana		9113,00	1797,50
		Mínimo		265	0
		Máximo		17961	3595
		Percentiles	25	265,00	,00
			75	17961,00	3595,00
	SÍ	Mediana		5448,00	996,00
		Mínimo		5448	996
		Máximo		5448	996
		Percentiles	25	5448,00	996,00
			75	5448,00	996,00



En la Gráfica 14 se observan las medianas del coste total por tratamiento con el precio de venta del laboratorio según la adecuación a las recomendaciones del PAI.

**Gráfica 14: Coste del tratamiento quimioterapéutico según la adecuación al PAI: Se muestra para cada estadio tumoral y según la adecuación al PAI, la mediana del coste del tratamiento quimioterapéutico.**



### **A-Diferencias por estadio y proceso**

Siguiendo la Prueba de Mann-Whitney, la Tabla 35 muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el coste del tratamiento quimioterapéutico (tanto con el precio de venta del laboratorio, como con el precio de venta final) en cada estadio dependiendo de la adecuación al PAI.

Los estadios Oculto, IA, IB, IIB-III A, III A-III B y III B-IV no aparecen en la Tabla 35. Esto es debido a que no existen pacientes en alguno de los grupos a comparar (Si adecuación al PAI/ No adecuación al PAI), por lo que no pueden ser comparados.

**Tabla 35. Significación de la prueba Mann-Whitne: Muestra la significación de las diferencias encontradas en los costes del tratamiento quimioterapéutico para cada estadio según la adecuación al PAI.**

<b>Estadio tumoral</b>	<b>Estadístico</b>	<b>Coste del tratamiento con el precio de venta del laboratorio (€)</b>	<b>Coste del tratamiento con el precio de venta final (€)</b>
IIA	Sig. asintót.	,317	,317
IIB	Sig. asintót.	,157	,157
IIIA	Sig. asintót.	,091	,499
IIIB	Sig. asintót.	,414	,816
IV	Sig. asintót.	,359	,148
LIMITADA	Sig. asintót.	,655	,655
EXTENDIDO	Sig. asintót.	1,000	1,000

### **B-Diferencias por proceso.**

Sin tener en cuenta el estadio, es decir, globalmente no existen diferencias estadísticamente significativas en los costes según la adecuación del tratamiento quimioterapéutico al PAI (Tabla36).

**Tabla 36. Significación de la prueba Mann-Whitne: Muestra la significación de las diferencias encontradas en los costes del tratamiento quimioterapéutico según la adecuación al PAI.**

<b>Estadístico</b>	<b>Coste del tratamiento con el precio de venta del laboratorio (€)</b>	<b>Coste del tratamiento con el precio de venta final (€)</b>
Sig. asintót. (bilateral)	,521	,077

## **DISCUSION**

### **DISCUSION POR OBJETIVOS**

#### **ANALIZAR LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CANCER DE PULMON**

El tratamiento del cáncer es una de las áreas con mayor crecimiento dentro del gasto sanitario. Esto es debido, entre otros, al envejecimiento de la población, incremento de las expectativas de los pacientes, desarrollo de nuevos fármacos y a la ampliación de la utilización de fármacos en nuevas indicaciones.

La creación de las guías de práctica clínica y los protocolos asistenciales. tiene varios objetivos, entre ellos: disminuir la variabilidad en la utilización de recursos sanitarios para el abordaje de condiciones clínicas específicas, disminuir la dificultad para asimilar de un modo crítico el gran volumen de información que se publica en la literatura científica y necesidad de incrementar la eficiencia de los recursos sanitarios.

Son múltiples los estudios<sup>106, 107, 108, 109, 110</sup> que muestran una alta variabilidad en el acceso del usuario a la asistencia, en el proceso de toma de decisiones por los profesionales y en el uso de tecnologías, dentro de un mismo sistema, e incluso de una misma unidad asistencial. Dado que dicha variabilidad no es explicable solamente por las diferencias de recursos, ni por la tipología de los pacientes, se achaca a la calidad de la actuación de los profesionales.

Como una respuesta a dicha variabilidad se plantea la estandarización de los procesos asistenciales. La estandarización supone la capacidad de ordenar el proceso de la atención sanitaria en un sentido uniforme, con las ventajas de hacer predecible sus resultados, y racionalizar la gestión de recursos y costes.

Para que las guías de práctica clínica y los procesos asistenciales consigan los objetivos planteados en su diseño, es necesario que se incorporen en la práctica clínica, es decir, que los profesionales sanitarios adopten sus recomendaciones y las apliquen a sus pacientes.

En nuestro estudio nos es grato cuantificar que el **71,6%** de los pacientes adecua el tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI, es decir, que los médicos responsables de los pacientes con cáncer de pulmón siguen las directrices nacionales. e internacionales.

Las recomendaciones a nivel autonómico reflejadas en el PAI de cáncer de pulmón coinciden en la mayoría de las directrices, con las recomendaciones nacionales de la SEOM y las recomendaciones de las guías internacionales NICE, ASCO y NCCN.

En algunos aspectos no coinciden, como es el caso de la quimioterapia adyuvante en estadios no avanzados. El PAI y la guía de la SEOM defienden la posibilidad del uso de quimioterapia adyuvante para tumor completamente reseado basado en 4 ciclos de Cisplatino/ Vinorelbina o Carboplatino/ Paclitaxel en los estadios I, II y III del CPNM.<sup>29, 42</sup> Sin embargo la guía de la NCCN y de la ASCO lo defienden solo en el estadio II y III.<sup>4, 43</sup>

Otro ejemplo es el uso en primera línea de Bevacizumab junto a Carboplatino/ Paclitaxel que defiende la guía NCCN en pacientes con CPNM que siguen los criterios para poder recibir Bevacizumab; o el uso de Erlotinib en primera línea en pacientes no fumadores con mutaciones en el EGFR.<sup>4</sup> Estas recomendaciones no son defendidas por ninguna otra guía de las mencionadas en nuestro estudio.

El 28.4% de los pacientes de nuestra muestra no adecua el tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI.

Algunos de estos casos, son pacientes con CPM en estadio limitado cuya quimioterapia está basada en un doblete con Carboplatino, en vez de Cisplatino. La sustitución de Cisplatino por Carboplatino no está recogida en el PAI en estas circunstancias ya que en pacientes con estadio limitado no ha sido evaluada adecuadamente.<sup>29</sup> La guía NCCN solo recomienda esta sustitución en pacientes con contraindicaciones al Cisplatino.<sup>4</sup>

El PAI a diferencia de las guías de la SEOM, ASCO, NCCN y NICE no describe las directrices a seguir en el caso de pacientes con PS superior a 1 (solo lo menciona en el estadio IV).Algunos de los pacientes de la muestra que no siguen las recomendaciones del PAI, son pacientes con CPM limitado y PS superior a 1, que por las malas condiciones físicas no son capaces de tolerar un tratamiento de primera línea tan agresivo como un doblete basado en

Cisplatino, y por ello el doblete citostático de primera línea esta basado en Carboplatino o en el caso de CPNM y PS superior a 1 un tratamiento en monoterapia con un solo fármaco citostático y sin platino. Esta última actuación es defendida en las guía de practica clínica de la ASCO, SEOM, y NCCN, pero no en el PAI.<sup>4, 29, 44</sup>

Lo mismo ocurre con los pacientes que no adecuan su tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI porque participan en un ensayo clínico. Este caso es similar al anterior ya que el PAI no expresa su posición ante la participación de los pacientes en ensayos clínicos. La guía de práctica clínica de la NCCN apoya decididamente la participación de los pacientes en los ensayos clínicos.<sup>4</sup> Sin embargo ASCO, SEOM y NCCN tampoco expresan su opinión al respecto.<sup>4, 42, 43, 44</sup>

No hay un apartado en el PAI que describa que fármacos son los de elección en el tratamiento de segunda línea. En el caso de CPM ni siquiera mencionan la posibilidad de recibir tratamientos posteriores a la primera línea. Solamente en pacientes con CPNM, estadio tumoral IV menciona el uso de regímenes de segunda línea. Por ello los pacientes que no tuvieran CPNM en estadio IV y estuvieran en tratamiento de segunda línea con Docetaxel o Topotecán han sido considerados como parte de la muestra que no adecuaba su tratamiento citostático a las recomendaciones del PAI, aunque sean tratamientos defendidos por las guías NICE y NCCN , así como por las guías de la SEOM y la ASCO.<sup>4, 16, 29, 42, 43, 44</sup>

Los pacientes en tratamiento con Erlotinib o Pemetrexed han sido considerados como parte de la muestra que no adecuaban su tratamiento a las recomendaciones del PAI. ya que esta guía no justifica su uso.<sup>29</sup>

Debido a la importancia de la creación de estas guías de práctica clínica se ha creado en España, el grupo REDEGUIAS ([www.redeguias.edu.es](http://www.redeguias.edu.es)) que nace con el propósito de facilitar la integración de las guías clínicas en la actividad cotidiana de los profesionales sanitarios, impulsar, gestionar y evaluar los programas de mejora de la calidad asistencial. REDEGUÍAS, además se ha centrado en la utilización de las guías de práctica clínica como herramientas de implantación de cambios de mejora de la calidad asistencial. Parte de tales iniciativas se están extendiendo en cooperación con América Latina financiado por la UE.<sup>74</sup>

Además, la iniciativa pública nacional denominada Guía Salud (<http://www.guiasalud.es/>) a través de un portal en la Red, trabaja con el objetivo de ofrecer un catálogo de guías de

práctica clínica usadas por profesionales en el Sistema Nacional de Salud español, así como, proporcionar información acerca de la elaboración, difusión, utilización y evaluación de guías de práctica clínica. Las guías identificadas por Guía Salud son evaluadas y pasado un filtro de calidad se aceptan para mostrar en el portal.<sup>74</sup>

Al tener nuestro estudio la limitación de ser retrospectivo, no hemos sido capaces de analizar importantes consideraciones para el objetivo que se discute, como las preferencias individuales de los pacientes.

## **COMPARAR LA TASA Y LA MEDIANA DE LA SUPERVIVENCIA AL AÑO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO**

Como se muestra en la Tabla 17 de los resultados, la mediana de supervivencia de los pacientes que no siguen el tratamiento recomendado en el PAI es de **8 meses**, mientras que asciende a **13 meses** en los pacientes que sí adecuan su tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI.

Es útil y gratificante poder cuantificar que los pacientes que adecuan su tratamiento farmacológico a las directrices regionales y por ampliación a las nacionales e internacionales, presentan los mayores tiempos de supervivencia con unos valores que rozan la significación estadística.

Lamentablemente, los resultados obtenidos son globales, es decir no permiten comparar según estadios tumorales. En el análisis estadístico no se comparó la supervivencia según estadio tumoral y adecuación al PAI, ya que en algunos grupos solo existían pacientes que adecuaban su tratamiento quimioterapéutico al PAI y además el tamaño de los grupos a comparar era muy desigual.

La gran mayoría de la muestra corresponde a pacientes con CPNM en estadio localmente avanzado y avanzado (estadios III y IV), aproximándose al 72% de la misma. Teniendo ésto en consideración, puede afirmarse que nuestro dato de mediana de supervivencia en los pacientes que adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI se asemeja a los de la bibliografía, que habla de una mediana de supervivencia de **8-10 meses** para pacientes con CPNM estadio IIIB-IV<sup>4, 111</sup>, **9-11 meses** para pacientes con CPM extendido<sup>5, 7, 32, 112</sup> y de **16**

**meses** aproximadamente para pacientes con CPNM estadio IIIA y IIIB irresecables.<sup>48, 49</sup> Algunos ensayos clínicos<sup>113, 114</sup> con pacientes con CPNM en estadio IIIB-IV, muestran medianas de supervivencia inferiores, de **6-9 meses**.

En el ensayo clínico llevado a cabo por Schiller JH et al.<sup>115</sup> en pacientes con CPNM estadio IIIB-IV se muestra que tanto en los pacientes en tratamiento con Cisplatino/ Gemcitabina, Cisplatino/ Docetaxel, Cisplatino/ Paclitaxel y Carboplatino/ Paclitaxel (todos los brazos son combinaciones con platino) la mediana de la supervivencia ronda los 7,9 meses y la supervivencia al año es del 33%. Estos datos son menores a los resultados obtenidos en nuestro estudio. Esto es lógico si pensamos que en el ensayo clínico el 100% de los pacientes tienen estadio IIIB-IV y en nuestro estudio el 61,3%.

Los pacientes que adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI son pacientes que en el estadio I y II son sometidos a cirugía radical, en el estadio IIIA resecable a cirugía seguido de quimioterapia basada en platinos, en el estadio IIIA potencialmente resecable a quimioterapia neoyuvante con esquema basado en platinos seguido de tratamiento quirúrgico y posterior valoración para tratamiento adyuvante. En los estadios IIIA y IIIB irresecables el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia concomitante, con esquemas de quimioterapia basados en platino. En el estadio IV el tratamiento de elección en pacientes con buen estado general consiste en una combinación de dos agentes citostáticos basada en platino y los regímenes sin platino se podrían usar como una alternativa. En el caso de pacientes con CPM limitado el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia basada en Cisplatino/ Etopósido y en el CPM extendido es la quimioterapia basada en platino/ Etopósido.

Aunque la terapia citostática recogida en las recomendaciones del PAI pueda ser un factor que contribuya positivamente a la supervivencia, debe valorarse la relación beneficio-riesgo de cada paciente en particular. Los pacientes de la muestra que forman parte de los que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI han seguido los tratamientos que a continuación se discuten.

- Erlotinib en monoterapia en segunda línea en CPNM → Erlotinib está indicado en el tratamiento del CPNM metastásico tras fallo a otra línea de tratamiento.<sup>73</sup> En el ensayo BR.21<sup>116</sup> aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con CPNM en estadio III-IV tras fracaso a un esquema de quimioterapia se observó que la

mediana de supervivencia era de **6.7 meses** en los pacientes del brazo en tratamiento con Erlotinib en monoterapia. Este dato se aproxima (aunque es menor) a la mediana de supervivencia obtenido en nuestro estudio para los pacientes que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI. La guía de la SEOM y la guía NCCN para CPNM defienden el uso Erlotinib en segunda línea en monoterapia.<sup>4, 42</sup>

- Pemetrexed en monoterapia en segunda línea en CPNM→ Pemetrexed está indicado en pacientes con CPNM con progreso de la enfermedad durante la quimioterapia de primera línea o después de ésta. En un ensayo en fase III, Pemetrexed demostró la misma eficacia en términos de respuesta y supervivencia al año que Docetaxel (mediana de supervivencia de **8 meses**).<sup>4, 72</sup> Este dato de mediana de supervivencia es igual al obtenido en nuestro estudio para los pacientes que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI La guía de la SEOM y la guía NCCN para CPNM defienden el uso de Pemetrexed en monoterapia en segunda línea.<sup>4, 42</sup>
- Docetaxel en monoterapia en segunda línea→ Docetaxel en monoterapia está indicado en el tratamiento del CPNM metastásico o localmente avanzado tras fallo a otra línea de tratamiento.<sup>67</sup> Con este fármaco se obtienen medianas de supervivencia de **7-8 meses** aproximadamente.<sup>4, 117, 118</sup> Este dato de mediana de supervivencia es igual al obtenido en nuestro estudio para los pacientes que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI La guía de la SEOM, la guía NCCN para CPNM, la guía NICE y la guía de la ASCO defienden el uso de Docetaxel en monoterapia en segunda línea en pacientes con CPNM.<sup>4, 16, 42, 44</sup>
- Topotecán en monoterapia en segunda línea en CPM→El Topotecán es el único fármaco aprobado en CPM en segunda línea<sup>71</sup>, mostrando una mediana de supervivencia de **6-8 meses** aproximadamente (dato que se aproxima al obtenido en nuestro estudio para los pacientes que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI).<sup>71, 119, 120, 121</sup> La guía de la SEOM defiende el uso de Topotecán en monoterapia en segunda línea para pacientes con CPM<sup>42</sup>, mientras que la guía NCCN apoya la entrada en ensayos clínicos tras fracaso a la primera línea de tratamiento.<sup>32</sup>



- Participación en el ensayo clínico SCAT (tratamiento secuencial de Docetaxel seguido de Carboplatino/ Gemcitabina). No se han encontrado publicaciones de los resultados de este ensayo.
- Participación en el ensayo clínico PULMAN (tratamiento con Docetaxel trisemanal). No se han encontrado publicaciones de los resultados de este ensayo.
- Participación en el ensayo clínico 960 (tratamiento con Pemetrexed). No se han encontrado publicaciones de los resultados de este ensayo.
- Tratamiento con Carboplatino/ Etopósido en pacientes con CPM limitado. → En la práctica clínica Cisplatino puede sustituirse por Carboplatino, para reducir la incidencia de náuseas, vómitos, neuropatía, ototoxicidad y nefrotoxicidad. No obstante Carboplatino se asocia a una mayor mielosupresión. La mayoría de los autores coinciden en que la sustitución de Carboplatino por Cisplatino en pacientes con estadio limitado no ha sido evaluada adecuadamente; por lo que solo se realizará en pacientes con contraindicaciones.<sup>5, 32</sup> Hay dos estudios recientemente comunicados que comparan la quimioterapia en CPM basada en Cisplatino o Carboplatino. En el primero de ellos, se aleatorizaron 220 pacientes a recibir Carboplatino/ Etopósido frente a Cisplatino/ Etopósido, sin que se encontraran diferencias significativas en supervivencia ni toxicidad, pero con la peculiaridad de que la muestra estaba formada por ancianos y pacientes con mal pronóstico<sup>122</sup>. En el segundo estudio, sin embargo, en el brazo con Cisplatino se observa un beneficio significativo en la mediana de la supervivencia (**12 frente a 10 meses**).<sup>123</sup>

La combinación Carboplatino/ Etopósido puede ser una buena opción en pacientes que por sus connotaciones clínicas no vayan a tolerar adecuadamente el Cisplatino, pero no lo desbanca como esquema estándar de referencia.

- Tratamiento con Etopósido en monoterapia en pacientes con CPM. → Durante mucho tiempo, la administración oral de Etopósido como agente único ha sido considerada una alternativa terapéutica para pacientes con CPM de edad avanzada o con mala situación funcional. Su cómoda administración, su baja toxicidad, consistente fundamentalmente en neutropenia hacían de este fármaco un tratamiento razonable para pacientes mayores o en mal estado. Sin embargo, dos estudios aleatorios

comparando la administración de Etopósido oral frente a tratamientos de combinación en pacientes mayores y/ o con mala situación funcional han demostrado que el tratamiento en monoterapia con Etopósido oral se asocia a medianas de supervivencia inferiores al tratamiento de combinación, por lo cual hoy en día no se recomienda como tratamiento de primera línea ni siquiera en estos grupos de pacientes.<sup>112</sup> En el metaanálisis de Chute JP et al,<sup>124</sup> en el conjunto de los estudios fase III aleatorizados la quimioterapia basada en Cisplatino en pacientes con CPM mostró un beneficio estadísticamente significativo respecto a combinaciones sin platino. Este fue el primer metaanálisis donde se observa que combinaciones basadas en platino son superiores a esquemas sin estos fármacos en pacientes con CPM. Pero no es el único; Pujol JL et al<sup>125</sup> han publicado otro metaanálisis que compara regímenes basados o no en Cisplatino, obteniendo las mismas conclusiones.

- Tratamiento en monoterapia con Vinorelbina o Gemcitabina en pacientes con CPNM metastásico, estadio tumoral III. → En los pacientes de edad avanzada y estadio funcional 2, las principales guías de práctica clínica y sociedades no consideran indicada la quimioterapia con platinos y se recomienda la monoterapia con agentes de tercera generación. Como se comentó en la Introducción, existen estudios que muestran medianas de supervivencia de **7-9 meses** para pacientes con CPNM en estadio III-IV que recibieron Vinorelbina en monoterapia<sup>56, 126</sup> y de **7 meses** en pacientes tratados con Gemcitabina en monoterapia.<sup>56</sup> Estos resultados de supervivencia son similares a los obtenidos en nuestro estudio con la parte de la muestra que no adecua su tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del PAI. Las guías de la SEOM y de la ASCO defienden el tratamiento con un solo fármaco de tercera generación, generalmente Gemcitabina, Vinorelbina o Docetaxel para pacientes ancianos (mayores de 65 años) con CPNM y PS mayor de 1.<sup>42, 44</sup>
- Tratamiento en segunda línea con Docetaxel/ Gemcitabina en pacientes con CPNM → Se ha encontrado un ensayo clínico<sup>127</sup> randomizado y aleatorizado, con 441 pacientes con CPNM, que compara la supervivencia con el tratamiento Cisplatino/ Docetaxel frente a Docetaxel/ Gemcitabina. La supervivencia en ambos grupos fue similar aunque levemente superior en el grupo Cisplatino/ Docetaxel (mediana de supervivencia de **10 meses frente a 9.5 meses**). Este estudio se realizó en pacientes que no habían recibido tratamiento quimioterapéutico anterior. En el ensayo de

Binder D et al<sup>128</sup> se comparó la administración de Docetaxel/ Gemcitabina seguido de Docetaxel frente a Cisplatino/ Docetaxel seguido de Docetaxel en pacientes con CPNM, estadio IV. Las diferencias en la supervivencia tampoco fueron estadísticamente significativas (mediana de supervivencia **8.7 meses frente a 9.4 meses** respectivamente).

Actualmente Docetaxel está indicado en primera línea en combinación con un platino y en segunda línea solo en monoterapia. Por lo que los pacientes de la muestra en tratamiento con este esquema deberían haber solicitado su tramitación como uso compasivo.

- Tratamiento con Irinotecán→ En el momento de la escritura de la tesis la administración de Irinotecán en cáncer de pulmón no está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento. El uso de Irinotecán en cáncer de pulmón es habitual en los hospitales, no obstante la legislación actual solo aprueba nuevas indicaciones para un fármaco si lo solicita el laboratorio. Este tratamiento debería haber sido tramitado como uso compasivo por el Servicio de Oncología Médica.

Ninguno de los dobletes compuesto por un platino y un fármaco de tercera generación supone una ventaja en tiempos de supervivencia, lo que sugiere que son necesarias nuevas estrategias terapéuticas basadas en las combinaciones de dos citostáticos sin platino o nuevos agentes biológicos solos o en combinación con la quimioterapia.

Consideramos que un gran porcentaje de los pacientes que no adecuaban su tratamiento al Proceso Asistencial Integrado, si seguían las recomendaciones de las principales sociedades y guías de buena práctica clínica que no son consideradas en el Proceso Asistencial Integrado.

## **ANALIZAR LA POBLACION CON CANCER DE PULMON EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES**

En este apartado se ve reflejada una de las limitaciones de nuestro estudio que se refiere al infrarregistro de los datos demográficos y clínicos. Esta limitación es propia de los estudios retrospectivos.

### **EDAD**

Según varios estudios el pico de incidencia de cáncer de pulmón por edad se sitúa entre los **40 y los 75 años**, con una **media de edad en el diagnóstico de 60 años**. Menos del **3%** de los casos de cáncer de pulmón se produce en **menores de 45 años**.<sup>7, 12</sup>

Otros estudios mencionan medias de edad que alcanzan los 68-69 años aproximadamente.<sup>129,130</sup> y que se prevé ira en aumento en los próximos años, en la medida que la población siga envejeciendo.

Nuestros resultados se aproximan bastante a estos datos, ya que la **media de edad fue de 64,5 años** y la **mediana de 66 años**. El máximo y mínimo de edad fueron de 24 y 82 años respectivamente. **7 (3,7%) pacientes eran menores de 45 años**.

La razón por la que el cáncer de pulmón se diagnostica principalmente en personas que superan los 60 años puede deberse a que el hábito de fumar se establece generalmente a una edad temprana, existiendo un largo período de latencia, de unos 30 años entre el establecimiento del hábito de fumar y el desarrollo de la enfermedad. Lo mismo ocurre con la exposición en el trabajo a asbestos. Los efectos de la inhalación del humo del tabaco y la exposición a asbestos, (factores de riesgo demostrados) poseen compuestos carcinogénicos que se absorben y son metabolizados por las enzimas del tejido pulmonar, produciendo productos con actividad mutagénica que actúan formando enlaces covalentes con el ADN celular. Estas mutaciones no se manifiestan a corto plazo, sino con el tiempo.<sup>131, 132</sup>

## **SEXO**

El **88,3 %** de la muestra son **hombres** y el **11,7% mujeres**.

En un estudio de cohortes prospectivo realizado en Avila cuya muestra fue todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en Avila durante el año 2002 se observó una incidencia del **85%** en varones y del **15%** en mujeres.<sup>133</sup>

En otro estudio de cohortes retrospectivo realizado en Francia se observó que el **80%** de la población eran hombres y el **20%** mujeres.<sup>134</sup>

Otro estudio similar de cohortes retrospectivo realizado en Polonia con 20.562 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, muestra que el **86 %** eran hombres y el **14%** mujeres.<sup>135</sup>

Varios autores afirman que existe un paralelismo entre prevalencia de cáncer de pulmón y tabaquismo. Es por ello que hay una menor incidencia de mujeres con cáncer de pulmón.

Aunque tanto en EE.UU. como en varios países europeos se ha observado una ligera disminución de la incidencia de cáncer de pulmón en varones desde la introducción de las campañas de deshabituación tabáquica; debido a una incorporación más tardía de las mujeres al tabaquismo, la incidencia de cáncer de pulmón aumentará en mujeres en los próximos años.<sup>2, 12, 18, 136</sup>

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud, el consumo de tabaco en la población española mayor de 16 años ha disminuido en hombres del 64% en 1.978 al 42% en 2001 y ha aumentado en mujeres del 17% en 1.978 al 27,2% en 2001, lo cual se verá reflejado en los futuros datos de incidencia de mortalidad por cáncer de pulmón.<sup>137</sup>

## **HÁBITO TABÁQUICO**

El **87,2% de la muestra son fumadores** o exfumadores de menos de 15 años, mientras que el **12,8% de la muestra corresponde a pacientes no fumadores**.

En dos de los estudios de cohortes comentados en el apartado anterior también se analiza el hábito tabáquico. En ambos puede observarse que la muestra está formada mayoritariamente por pacientes fumadores. En el estudio de Hernández JR et al,<sup>133</sup> el **87,3%** de los pacientes que forman la muestra son fumadores (dato igual al de nuestro estudio), mientras que en el estudio de Radzikowska E et al<sup>135</sup> este porcentaje asciende al **96%**.

Spitz MR et al.<sup>24</sup> llevaron a cabo un análisis multivariante en un estudio prospectivo de casos-

controles en el que la relación hábito tabáquico y cáncer de pulmón era estadísticamente significativa. Estos resultados coinciden con varias guías, sociedades <sup>4, 8, 16, 44</sup> y autores que afirman que el **85-90% de los pacientes con cáncer de pulmón son pacientes fumadores.**<sup>11, 12, 19, 23, 24</sup>

Al menos 60 de los compuestos encontrados en el humo del tabaco se consideran cancerígenos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en base a evidencias epidemiológicas y experimentales. Los compuestos carcinogénicos del tabaco se absorben y son metabolizados en los individuos fumadores formando compuestos que reaccionan con el ADN provocando mutaciones. Muchos de estos compuestos son de naturaleza lipófila, cualidad que les permite atravesar las membranas biológicas, y por esta misma razón son difícilmente eliminables por la principal vía de excreción, que es la orina. Con el objeto de incrementar esta excreción el organismo somete a estos compuestos a una serie de transformaciones. Si bien las enzimas del sistema del citocromo P450 aumentan la polaridad de los compuestos potencialmente tóxicos con el fin de hacerlas más fácilmente eliminables, estas mismas enzimas de hidroxilación activan los compuestos carcinogénicos del tabaco, haciéndolos más reactivos y confiriéndoles capacidad mutagénica. Los carcinógenos activados reaccionan con el DNA. Si este ADN no se repara convenientemente, durante la replicación se introducirán errores en la copia de ADN, dando lugar a mutaciones.<sup>11, 131, 132</sup>

Aproximadamente un 10% de los pacientes con cáncer de pulmón son pacientes no fumadores. Este porcentaje parece sugerir que además de los factores ambientales, los factores genéticos pueden tener influencia en la incidencia de cáncer de pulmón.<sup>11, 21, 24, 25, 26</sup> En el estudio de Spitz MR et al.<sup>24</sup> comentado anteriormente, la relación historia familiar (primera generación) de cáncer de pulmón y cáncer de pulmón es estadísticamente significativa. En otro estudio de casos-controles realizado por Brownson RC et al<sup>21</sup> en pacientes no fumadores, la relación también es estadísticamente significativa. Wu AH et al<sup>26</sup> también encuentran una relación estadísticamente significativa entre cáncer de pulmón en la historia familiar (primera generación) y cáncer de pulmón en un estudio de casos-controles en mujeres no fumadoras.

## **ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA**

El **50%** de la muestra (94 pacientes) había tenido alguna enfermedad pulmonar anterior al diagnóstico del cáncer de pulmón.

Del los 94 pacientes que habían tenido una enfermedad respiratoria previa al cáncer de pulmón el **58,5% (55 pacientes) corresponde a EPOC**.

La prevalencia de la EPOC en la población general se sitúa en torno al 10-15%. En pacientes con cáncer de pulmón es superior, aproximadamente del **50-65%**.<sup>138</sup>

Es biológicamente pausable que el proceso de inflamación crónica de los pulmones favorezca el efecto de los carcinógenos y estimule la proliferación celular. Además la hipersecreción de moco y la obstrucción crónica asociada al enfisema y la bronquitis crónica de la EPOC reducen el aclaramiento pulmonar de las sustancias cancerígenas que provocan estrés oxidativo y producción de radicales libres, que originan lesiones en el epitelio bronquial y en el parénquima pulmonar. En los pacientes con EPOC hay predominio de la respiración oral respecto a la nasal, por lo que aumenta aún más la fracción de carcinógenos depositada en las vías aéreas.<sup>138, 139</sup>

El enfisema y la bronquitis crónica están fuertemente asociados con el consumo de tabaco, por ello al estudiar las enfermedades pulmonares previas como factores de riesgo en el cáncer de pulmón, el consumo de tabaco aparece como un factor de confusión. Algunos estudios de casos-controles se han realizado en pacientes no fumadores para evitar este factor de confusión. Un ejemplo es el estudio prospectivo realizado por Mayne ST et al,<sup>140</sup> que concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre enfisema/ bronquitis crónica y cáncer de pulmón. El **53%** de la muestra presentaba una enfermedad pulmonar previa (dato similar al 50% de nuestro estudio). De este 53% el **15%** aproximadamente corresponde a pacientes con enfisema. Este dato es muy inferior al 58,5% observado en nuestro estudio. Esto puede deberse a que nuestra muestra consta en su mayoría de pacientes fumadores, factor que está fuertemente asociado a la aparición de enfisema y bronquitis crónica.

Otro estudio de casos-controles realizado en Missouri<sup>141</sup> en una muestra de no fumadores refleja datos similares, el **41%** de los pacientes con cáncer de pulmón tenían alguna enfermedad pulmonar previa. En el estudio existe una asociación estadísticamente significativa entre enfisema y cáncer de pulmón.

Existen además estudios de casos-controles que incluyen pacientes fumadores y no fumadores que muestran relación estadísticamente significativa entre enfermedad pulmonar previa y cáncer de pulmón. Uno de ellos es el de Spitz MR et al.<sup>24</sup> mencionado en el apartado anterior. El estudio prospectivo de casos-controles realizado por Brenner AV et al<sup>139</sup> también concluyó que existía una asociación estadísticamente significativa entre enfisema/ bronquitis crónica y cáncer de pulmón tras ajustar según la variable *hábito tabáquico*. El **48%** de la muestra con cáncer de pulmón presentaba una enfermedad pulmonar previa. De este 48% el **44%** corresponde a pacientes con enfisema. Estos datos se asemejan a los de nuestro estudio.

### **CLASIFICACION HISTOLOGICA**

De los 188 pacientes que componen la muestra en 14 no se especifica la histología del tumor. Del resto, el **17,8% de los pacientes son diagnosticados con cáncer de pulmón microcítico**, mientras que el **82,2% padecen cáncer de pulmón no microcítico**.

Los estudios de casos-controles realizados en Avila y Polonia mencionados con anterioridad reflejan unos resultados similares; en ellos el **70%** y el **79.2%** (respectivamente) de los pacientes presentaban CPNM.

Además estos datos coinciden con varias revisiones<sup>1, 5, 8, 12</sup> que afirman que el **15-20%** de los cánceres diagnosticados de este tipo de tumor corresponde a CPM y el **75-80%** a CPNM. Las guías de la NCCN, NICE, de la SEOM y de la ASCO también ratifican estas aproximaciones.

### **ESTADIO TUMORAL**

En nuestra muestra el **40,9% de los estadios corresponden al estadio IV** y el **30,1% al estadio III** (IIIA+IIIB+IIIA-IIIB), el **5,6% al estadio II** (IIA+IIB) y el **16,5% al estadio I** (IA+IB).

La mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en estadio avanzado y localmente avanzado al diagnóstico de la enfermedad tumoral como se observa en la Gráfica 9.

Los resultados se asemejan a los recogidos en el resto de España por el estudio multicéntrico Epicli-CP<sup>142</sup> donde el estadio IV era el más diagnosticado en todos los centros (**41,1%**).

Según la guía NCCN<sup>4</sup>, de los pacientes con CPNM estadificados, el **25% corresponden al estadio I**, el **7% al estadio II**, el **32% al estadio III** y el **36% al estadio IV**.



Otros autores<sup>8</sup> citan cifras similares, **25% para estadios localizados, 35% para estadios localmente avanzados y 40% para estadios extendidos.**

En nuestro estudio, los médicos solo escribieron en la historia clínica “estadio limitado” o “estadio extendido” dentro del CPM en el 2,3% (en ambos casos) de los pacientes. Es decir que dentro de la clasificación histológica de CPM los médicos utilizaron la clasificación del sistema ISS y no la del sistema VALSG que es la que correspondería al CPM. Por esta razón solo aparece reflejado en el 2,3% de los pacientes el estadio limitado o el estadio extendido, dato que no es lógico teniendo en cuenta que el 17,8% de la muestra presenta CPM.

## **ESTUDIAR LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRONOSTICO EN LA SUPERVIVENCIA TOTAL**

De los resultados de nuestro estudio se puede resumir que la **mediana de la supervivencia toma valores superiores para los pacientes menores de 65 años, no fumadores, sin enfermedad pulmonar previa y con un tratamiento quimioterapéutico que siga las recomendaciones del PAI.** De éstos en el análisis bivalente el único que resultó estadísticamente significativo fue no haber tenido una enfermedad pulmonar previa. Haber seguido el tratamiento quimioterapéutico recomendado por el PAI roza la significación estadística (dato discutido anteriormente).

En el análisis multivariante las variables que se encuentran explicando la supervivencia son *adecuación al PAI y presencia de enfermedad pulmonar previa.* Ambas aparecen como factores protectores.

Varios autores<sup>3, 7, 23, 33</sup> refieren una disminución significativa de la supervivencia según aumenta la edad de los pacientes. No obstante en estos estudios la población mayor recibe menores dosis de quimioterapia. Además, en el estudio retrospectivo de Taofeek K et al la población mayor recibió menos radioterapia o cirugía que la población joven.<sup>33</sup>

Cuando los pacientes superan la barrera de los 65 años, hay una menor tendencia a la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Taofeek K et al<sup>33</sup> observan una disminución de cirugía y radioterapia a medida que aumenta la edad de los pacientes, de hecho el 80% de los pacientes menores de 70 años recibieron radioterapia y cirugía, el 70% de los pacientes septegenarios y

solo el 50% de los pacientes mayores de 80 años. Así mismo menos pacientes mayores de 75 años recibieron quimioterapia que los pacientes más jóvenes.

La percepción de algunos médicos es que los pacientes añosos son demasiado frágiles para recibir quimioterapia o para formar parte en ensayos clínicos. Sin embargo, está demostrado que la quimioterapia aumenta la supervivencia en los pacientes mayores con un PS 0-1.<sup>45, 47, 53-58, 130</sup>

La razón más frecuente por la que estos pacientes no son tratados es por el miedo a la toxicidad de los fármacos citostáticos y al incremento de la morbi-mortalidad en las operaciones quirúrgicas.<sup>33</sup>

Si los pacientes añosos con buen PS reciben menos quimioterapia y radioterapia, es lógico afirmar que la supervivencia también será menor, pero en cambio la calidad de vida será mayor.

En el reciente metaanálisis de Früh M et al<sup>130</sup> se estudia la influencia de la edad en la supervivencia y concluye que la edad no es un factor pronóstico de la supervivencia en cáncer de pulmón, ya que no existen diferencias de supervivencia significativas entre los diferentes grupos de edad, que recibieron tratamiento. Estudios anteriores también demuestran que pacientes con diferentes edades y tratamientos iguales tienen supervivencias similares, por lo que la edad no sería un factor pronóstico de la supervivencia en cáncer de pulmón.<sup>47, 53, 54, 57</sup>

En la bibliografía no se han encontrado ensayos cuyo objetivo principal sea el estudio del hábito tabáquico como factor pronóstico de menor supervivencia. No obstante en tres ensayos clínicos (dos fase III y un fase II) en tratamiento con Erlotinib en el brazo experimental, se observó una relación positiva entre las variables hábito tabáquico y supervivencia global, independientemente del tipo histológico del cáncer de pulmón.<sup>34, 35, 36</sup>

Es lógico pensar que si el tabaco deteriora entre otros el sistema cardiovascular y pulmonar, los pacientes fumadores van a tener una morbilidad asociada que puede influir en la decisión del médico en el estudio preoperatorio o ante la elección de una quimioterapia o radioterapia más agresiva.

No es sorprendente la frecuencia con la que se asocia el cáncer de pulmón y la EPOC, si consideramos que ambas entidades comparten una etiología común, que es el hábito tabáquico. Dado que el único tratamiento con finalidad curativa en el cáncer de pulmón es la

cirugía y que ésta suele suponer la extirpación de tejido pulmonar sano a fin de tener unos márgenes libres de tumor adecuados, la presencia de una limitación previa de la función ventilatoria puede aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias y empeorar la calidad de vida del paciente, llegando incluso a contraindicar la cirugía.<sup>138</sup>

Existen estudios que confirman que un valor reducido de la ventilación pulmonar supone un pronóstico adverso en la supervivencia y en la calidad de vida de pacientes con cáncer de pulmón.<sup>143, 144</sup>

## **REALIZAR UN ESTUDIO DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR TOXICIDAD AL TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO**

De 141 pacientes que forman la muestra, **solo el 24,1% presentaron alguna reacción adversa** al tratamiento quimioterapéutico.

Existe un claro infrarregistro, ya que las reacciones adversas notificadas en nuestro estudio fueron mucho menores que las que muestran los ensayos pivotaes de los fármacos utilizados en esta patología.<sup>62, 63, 66-71</sup>

En total se presentaron 47 reacciones adversas, de las cuales **el 36,2% corresponden a reacciones gastrointestinales**, el **34% a efectos adversos relacionados con la médula ósea**, seguidos de un 8,5% de reacciones neurológicas, 6,4% de reacciones adversas renales, 4,2% de reacciones cardiovasculares y síntomas constitucionales y 2,1% de alergia, hemorragias e infecciones.

Según muestran la bibliografía y nuestro estudio los efectos secundarios más prominentes de la quimiorradiación comprenden la esofagitis y la mielosupresión.<sup>5, 7, 16</sup> Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes que han presentado alguna reacción adversa tenían cáncer de pulmón en estadio III donde el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia concomitante, es normal que la esofagitis y la mielosupresión aparezcan como las reacciones adversas más notificadas.

La reacción adversa más frecuente y el principal factor limitante para estos agentes, que sería la mielosupresión, ha sido parcialmente soslayada mediante el desarrollo de factores de soporte hematológico. No obstante aún existen otras localizaciones como la gastrointestinal,

la pulmonar o la neurológica, que continúan representado una barrera, a nivel de toxicidad limitante.<sup>145</sup>

También se observa un claro infrarregistro de reacciones adversas consideradas frecuentes o muy frecuentes con el tratamiento de platinos, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabina, Vinorelbina, Etopósido y Topotecán como son las náuseas y vómitos, o la diarrea con Vinorelbina, Docetaxel, Paclitaxel y Topotecán o la alopecia con Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbina y Etopósido. Esto puede deberse a que son reacciones de fácil manejo terapéutico, que no impiden la continuidad del tratamiento y por ello no se notificaron en la historia clínica.

La radioterapia causó el 25,4% de las reacciones adversas, Cisplatino el 18,2% , Carboplatino el 16,4%, al igual que Vinorelbina; Docetaxel y Paclitaxel causaron el mismo porcentaje que fue de 3,6%; Gemcitabina, Etopósido y Topotecán causaron el mismo porcentaje de reacciones adversas que fue de 5,4%.

Entre los años 1.996 y 2.000, 2.795 pacientes fueron incluidos en cuatro ensayos clínicos randomizados para examinar que doblete basado en platino confería la mayor supervivencia. En ninguno de los estudios se observaron diferencias significativas en la supervivencia y el perfil de seguridad entre la combinación con Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabina o Vinorelbina.<sup>114</sup>

En la Tabla 31 se han estratificados los tipos de toxicidad según el fármaco causante, siendo la radioterapia la causa principal de la esofagitis (12 reacciones). El Carboplatino es el fármaco que mayor número de reacciones de mielosupresión produce (5 reacciones) y el Cisplatino el que mayor número de insuficiencia renal causa (3 reacciones).

Todos los pacientes de nuestra muestra con esofagitis y candidiasis recibían radioterapia. La bibliografía muestra que los efectos secundarios más prominentes de la quimiorradiación comprenden esofagitis, neumonitis y mielosupresión<sup>5, 7, 16, 48, 49</sup> (en nuestro estudio no se documentó ningún caso de neumonitis). Aunque parece que no existe de una forma clara una suma de toxicidades es evidente que los regímenes de radioquimioterapia causan mayor toxicidad que la quimioterapia sola.<sup>5, 145</sup>

El régimen de quimioterapia inicial utilizado en el CPM es Cisplatino/ Etopósido. Es el preferido en combinación con radiación porque causa menos efectos secundarios asociados a

la quimiorradiación combinada aunque aumente el riesgo de esofagitis, toxicidad pulmonar y hematológica.<sup>5, 7, 16, 48, 49</sup>

En el CPM extenso y en el CPNM avanzado y localmente avanzado suele sustituirse el Cisplatino por Carboplatino para pacientes con copatologías. Aunque el Carboplatino no ha sido tan ampliamente estudiado como el Cisplatino en combinación con Etopósido para CPM y no se han comparado ambos regímenes (Cisplatino/ Etopósido frente a Carboplatino/ Etopósido) de manera prospectiva, se ha demostrado que Carboplatino se asocia a menos náuseas, vómitos, neuropatía y nefrotoxicidad que Cisplatino<sup>5, 146</sup>; y esta diferencia en el perfil de efectos secundarios es importante al seleccionar un régimen para los pacientes frágiles o con enfermedad neurológica o insuficiencia renal preexistentes. Además, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva pueden no tolerar el fluido requerido para la administración segura de Cisplatino.

No obstante el Carboplatino se asocia a mayor mielosupresión.<sup>5, 146</sup>

En nuestra muestra Carboplatino presenta mayor incidencia de mielosupresión y Cisplatino mayor incidencia de insuficiencia renal.

Los resultados de 8 estudios determinan en un metaanálisis<sup>147</sup> que la diferencia en la supervivencia global entre un régimen con Cisplatino frente a uno con Carboplatino no adquiere valor estadísticamente significativo. Por lo que la decisión debe estar basada en el perfil de seguridad.

Hay diversos ensayos clínicos en los que se han comparado la toxicidad y calidad de vida en pacientes con un régimen sin platino, frente a un régimen con platino basándose en que Cisplatino ha sido asociado a una mayor supervivencia, incluso ha sido considerado como un factor pronóstico positivo de la supervivencia<sup>127</sup>, pero también con mayor toxicidad. Georgoulis MD et al<sup>127</sup> compararon la combinación Cisplatino/ Docetaxel frente a Gemcitabina/ Docetaxel en pacientes con CPNM estadio IIIB-IV. La incidencia de neutropenia grado 3-4 fue significativamente superior en el grupo en tratamiento con Cisplatino, pero también lo fue (aunque no estadísticamente significativa) la supervivencia. Gridelli C et al<sup>111</sup> compararon la administración de Cisplatino/ Vinorelbina o Gemcitabina frente a Vinorelbina/ Gemcitabina en pacientes con CPNM estadio IIIB-IV. La incidencia de vómitos y alopecia, así como las reacciones 3-4 de mielosupresión y ototoxicidad fueron superiores en el grupo con platino, pero también la mediana de supervivencia. En el ensayo de Alberola V et al<sup>114</sup> en pacientes con CPNM estadio IIIB-IV el tratamiento basado en platino mostraba una supervivencia y toxicidad similar al régimen sin platino.

En todos los ensayos la incidencia de neutropenia es tratada con factores estimulantes de

colonias. Estos datos no podemos compararlos con nuestros resultados, ya que hemos clasificado la incidencia de reacciones adversas según cada fármaco y no como la combinación entre ellos. Sin embargo, basándonos en la bibliografía, podemos afirmar que ante la ausencia de copatologías el tratamiento quimioterapéutico estándar basado en un régimen que contiene platino, es seguro y eficaz.

Los pacientes con función hepática anómala pueden experimentar aumento de los efectos secundarios (principalmente mielosupresión) por Docetaxel o Paclitaxel.<sup>5, 66, 67</sup> En los primeros estudios en fase III con Docetaxel como único fármaco para tratamiento de segunda línea se comunicó neutropenia grave o posiblemente mortal en cerca del 60% de los pacientes.<sup>5, 67</sup> Este dato no ha sido verificado en nuestro estudio, posiblemente por el infrarregistro o por una buena monitorización.

En nuestra muestra se notificó un caso de colitis por administración de Docetaxel, reacción que en ficha técnica se considera como rara (0.1-1%).<sup>67</sup>

El efecto adverso limitante de la Vinorelbina es la neutropenia, reacción adversa muy frecuente según su ficha técnica<sup>68, 146</sup> En nuestra muestra fue la reacción adversa más notificada con Vinorelbina. Otra reacción adversa de la Vinorelbina definida como muy frecuente es la neuropatía<sup>7</sup>, que también fue observada en nuestra muestra. La cardiotoxicidad con Vinorelbina está considerada como una reacción adversa rara, no obstante se notificó en un caso. Se debe pensar en la toxicidad cardiaca como reacción que puede aparecer en la irradiación concurrente. El corazón puede llegar a recibir una dosis de radiación no despreciable debido a la gran masa tumoral del cáncer de pulmón. No obstante en nuestro caso recibía Vinorelbina en monoterapia.<sup>145</sup>

La única reacción adversa notificada en nuestro estudio con Gemcitabina fue mielosupresión. La bibliografía considera la mielosupresión la principal reacción adversa de la Gemcitabina.<sup>69,</sup>

<sup>146</sup>

Las reacciones adversas más notorias del Etopósido y del Topotecán son la supresión de la médula ósea y la alopecia.<sup>70, 71, 146</sup>

En la muestra, la mielosupresión fue la reacción adversa más notificada para pacientes en tratamiento con Etopósido y Topotecán. La alopecia no fue notificada, quizás por no considerarse peligrosa para la salud del paciente.

La hematuria, reacción adversa frecuente con Topotecán<sup>70</sup> fue notificada en un caso de nuestra muestra.

De las 47 reacciones adversas notificadas **solo en el 51,1% se especificó el grado de gravedad. El 50% son de grado 3, el 25 % son de grado 2, el 20,8% de grado 4 y solo el 4,2% de grado 1.** Las reacciones graves fueron las más frecuentes.

Al consultar la bibliografía para comprobar si las reacciones adversas grado 3 y 4 son las más frecuentes o no son las más frecuentes pero sí las más notificadas, encontramos que en las fichas técnicas de los fármacos citostáticos se mencionan las reacciones adversas de modo global (sin diferenciar según la gravedad) o solo especificando el porcentaje de reacciones adversas grado 3-4. En la mayoría de los ensayos clínicos revisados que comparan diferentes tratamientos con el objetivo de determinar el tratamiento mas eficaz y seguro, ocurre algo similar; se describen todas las reacciones adversas, pero las que más se destacan y con las que se intenta buscar la significación son las reacciones adversas grado 3 y 4, que son las que incapacitan al paciente para seguir el protocolo del ensayo.<sup>53, 58, 111, 114, 117, 127</sup> En algunos ensayos incluso solo se mencionan las reacciones de grado igual o superior a 3.<sup>30, 45-48, 54, 77, 113-115, 119, 130, 148</sup> Las reacciones adversas grado 1 y 2 son manejables y no influirían en la continuidad del tratamiento. Es por esta razón, por la que suponemos que en nuestro estudio se notificaron mayormente las reacciones adversas graves o amenazantes para la vida y no las de grado 1 y 2 que aparecen como las más frecuentes en los ensayos clínicos consultados que definían todos los grados de toxicidad.<sup>34, 48, 49, 55, 56, 111, 127</sup>

En la Tabla 32 se observa la incidencia de cada grado de gravedad de las reacciones adversas según el estadio tumoral Aunque el número de pacientes que presentan alguna reacción adversa dentro de cada estadio no es comparable, ya que el número de pacientes es muy diferente (1 paciente con estadio tumoral IIB, 6 con estadio tumoral IIIA, 11 con IIIB y 15 con estadio IV), es interesante observar en la Gráfica 13 cómo al aumentar el estadio tumoral, aumenta la incidencia de reacciones adversa grado 3 y 4. Lo mas razonable es pensar que en los estadios I y II, algunos pacientes no reciben quimioterapia adyuvante y que a medida que aumenta el estadio, los pacientes muestran mayor debilidad por el propio cáncer.

Cuando se utiliza radiación o quimiorradiación con intención curativa, se recomienda evitar las interrupciones del tratamiento o las modificaciones de dosis al aparecer efectos secundarios controlables. Es mejor proporcionar tratamiento sintomático agresivo para controlar estas complicaciones.

En general en la enfermedad avanzada o recurrente no cabe esperar que una reducción de la dosis para evitar los efectos secundarios graves tenga un impacto clínicamente importante sobre la supervivencia, y es deseable en primer lugar prevenir los efectos secundarios graves (en vez de ajustar la dosis en ciclos posteriores después de producidos los efectos adversos) y asegurar una calidad de vida aceptable. Es decir, el objetivo del tratamiento es ser paliativo, lograr una adecuada calidad de vida y si paralelamente se logra incrementar la supervivencia es una meta objetiva razonable pero nunca sacrificar calidad de vida por cantidad de vida.

## **REALIZAR UN ANALISIS FARMACO-ECONOMICO DE LA TERAPIA EMPLEADA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES SEGUN LA ADECUACION AL PROCESO ASISTENCIAL INTEGRADO**

Todos los fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica del HUVN son adquiridos por un precio menor al precio de venta del laboratorio y por ello en todos los estadios independientemente de la adecuación al PAI, la mediana del coste del tratamiento es menor con las bonificaciones del proveedor que sin ellas.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el coste del tratamiento quimioterapéutico (tanto con el precio de venta del laboratorio, como con el precio de venta final) en cada estadio dependiendo de la adecuación al PAI. Sin tener en cuenta el estadio, tampoco existen diferencias estadísticamente significativas.

Excepto en los estadios IIIA, IIIB y estadio limitado el coste en el grupo de pacientes que adecuaban su tratamiento al PAI es menor que el coste de los que seguían un tratamiento no recomendado en el PAI.

El mayor coste del estadio IIIA y IIIB en pacientes que no adecuan su tratamiento al PAI podría estar explicado por el uso de Erlotinib o Docetaxel en segunda línea.



En los resultados se observa una amplia dispersión ya que los datos máximos y mínimos son muy diferentes en casi todos los estadios. Esto puede deberse a la monitorización estrecha de cada paciente que conlleva a interrupciones y disminuciones de dosis y a la elección del esquema quimioterapéutico según el perfil de seguridad de sus componentes y las patologías asociadas de cada paciente.

En los pacientes que adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI se observa un aumento en el gasto a medida que se avanza en el estadio tumoral. Así, el gasto del estadio I es el más bajo ya que la mayoría de los pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico sin quimioterapia adyuvante. A éste le sigue el estadio II cuyo tratamiento de elección fue la cirugía, acompañada en algunos casos de quimioterapia. El estadio tumoral IV supuso un menor coste que el estadio III. Esto puede deberse a que los pacientes en estadio tumoral III al tener un mejor pronóstico de supervivencia, es decir al vivir más tiempo, también recibieron mayor número de ciclos de quimioterapia.

Al considerar los esquemas de quimioterapia estándar en CPNM, Cisplatino/ Vinorelbina, Cisplatino/ Gemcitabina y Carboplatino/ Paclitaxel, no se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia, sin embargo el tratamiento Carboplatino/ Paclitaxel es el menos coste-efectivo debido al coste directo del taxano. El esquema de tratamiento con Cisplatino/ Gemcitabina o Cisplatino/ Vinorelbina produce más trombocitopenia grado 3-4, neutropenia, anemia y toxicidad renal que el esquema de Carboplatino/ Paclitaxel. De modo que el menor coste del tratamiento de Cisplatino/ Gemcitabina quedaría condicionado por el eventual ingreso del paciente como consecuencia de la toxicidad.<sup>1</sup> Por otra parte, la administración de Carboplatino supone una menor estancia hospitalaria ya que no precisa prehidratación, sin embargo la administración de Cisplatino requiere pretratamiento de hidratación intensivo lo que conlleva a una estancia hospitalaria de varias horas o incluso al ingreso en planta.<sup>16</sup>

En dos estudios realizado por el grupo SWOG<sup>94, 149</sup> se comparó la administración de Cisplatino/ Vinorelbina frente a Carboplatino/ Paclitaxel con el objetivo de medir la calidad de vida y los costes asociados a la quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado. La mediana de supervivencia así como la calidad de vida documentada por los pacientes fue similar en ambos grupos, por lo que el análisis económico que en un principio pretendía ser de coste-efectividad, tuvo que ser finalmente de minimización de costes. Los costes fueron

superiores en el grupo Carboplatino/ Paclitaxel. Es por ello que los autores confían en el beneficio del uso de fármacos genéricos.

El ensayo de Kelly K et al <sup>148</sup> comparó los mismos esquemas terapéuticos en pacientes con CPNM en estadio avanzado. Los resultados obtenidos fueron similares: tiempos de supervivencia y calidad de vida sin variabilidad estadística, coste superior en el grupo Carboplatino/ Paclitaxel y un perfil de seguridad favorable en éste brazo. En el estudio solo se contabilizó el coste directo de los fármacos, y los autores sugieren que este aumento del coste con Carboplatino/ Paclitaxel es compensado por el coste asociado a las reacciones adversas causadas en el grupo con Cisplatino/ Vinorelbina. Estos resultados son confirmados por otros estudios que afirman que la quimioterapia basada en platino/ taxano tiene una eficacia y calidad de vida similar a la de platino/ no taxano con un coste superior y un perfil de seguridad más positivo.<sup>16, 150</sup>

En nuestro estudio el uso de Paclitaxel supone un gasto económico superior al doble que la terapia con Vinorelbina.

Tada H et al<sup>151</sup> compararon la administración de Gemcitabina/ Vinorelbina seguido de Docetaxel frente a una combinación basada en platino en pacientes con CPNM en estadio avanzado. El tiempo de supervivencia y el coste total del tratamiento fueron similares en ambos brazos, el perfil de toxicidad fue favorable en el grupo sin platino

En un estudio de cohortes reciente<sup>152</sup> se analizó los costes asociados a la quimioterapia intravenosa en 802 pacientes con CPM. La quimioterapia intravenosa suponía el 50,2% del coste , el 11,8% se debía a la administración de ésta y el 30,8% a otras drogas y servicios en los días de tratamiento. En este estudio se resalta la ventaja económica de la administración de fármacos citostáticos orales como son Vinorelbina, Topotecán , Etopósido o Erlotinib. Otros estudios<sup>94, 149, 150</sup> que afirman que el mayor gasto en el tratamiento terapéutico es el debido al coste directo de los fármacos confirman los resultados.

Las recomendaciones quimioterapéuticas de las principales sociedades y guías han sido presentadas en la Introducción. Estas guías, así como el PAI basan sus recomendaciones en el coste-eficacia de los tratamientos teniendo en cuenta el perfil de seguridad.

En el aspecto económico, la guía NICE<sup>16</sup> afirma que la quimioterapia junto al tratamiento de soporte es coste-efectivo en el tratamiento de cáncer de pulmón, pero que no se puede aconsejar una quimioterapia como más coste-efectiva que otra según los ensayos disponibles.

La relación coste-efectividad es mejor con los fármacos que presentan menor toxicidad y cuya patente expira, teniendo los genéricos un papel importante en el aspecto económico.

Así mismo afirma, que Cisplatino y Carboplatino tienen similares tiempos de supervivencia, aunque diferentes perfiles de toxicidad y que Cisplatino supone un menor gasto directo.

La quimioterapia de segunda línea supone el doble de gasto que la quimioterapia de primera línea.<sup>150</sup> Esta puede ser la razón por la que en nuestro estudio los pacientes con estadio tumoral extendido presenten un mayor gasto en el tratamiento quimioterapéutico respecto al estadio tumoral limitado; ya que aunque Topotecán está indicado en segunda línea para este tipo de tumor (CPM extendido y limitado), solo fue administrado en pacientes con estadio extendido. Es por esta causa también que en el estadio extendido los pacientes que no adecuan su tratamiento a las recomendaciones del PAI representan un mayor gasto, ya que Topotecán en segunda línea no se considera en las recomendaciones del PAI.

Una revisión reciente sugiere que la mayoría de las terapias para el CPNM son rentables cuando el paciente tiene un buen estado general.<sup>153</sup>

## CONCLUSIONES

1- El grado de adecuación del tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de los pacientes con cáncer de pulmón que en el año 2007 fueron diagnosticados o recibieron tratamiento en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves alcanza el valor de 71,6%.

2- La mediana de la supervivencia en los pacientes que adecuan su tratamiento quimioterapéutico a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado es superior a la mediana de la supervivencia de los pacientes que no lo adecuan. Existe una asociación positiva entre la adecuación al Proceso Asistencial Integrado y la supervivencia (13 meses frente a 8 meses) Esta asociación roza la significación.

3- La muestra está compuesta por casi un 90% de hombres, cuya media de edad es de 64,5 años.

Aproximadamente el 90% de los pacientes eran fumadores y el 50% habían tenido alguna enfermedad pulmonar previa.

El 82,2% de los pacientes habían sido diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico, mientras que el 17,8% fueron diagnosticados de cáncer de pulmón microcítico.

Hay una mayor proporción de pacientes que son diagnosticados en estadios avanzados.

Estos datos son concordantes con la bibliografía.

4- El factor pronóstico *enfermedad pulmonar previa* y la *adecuación al Proceso Asistencial Integrado* aparecen como factores protectores en el análisis multivariante. No haber padecido una enfermedad pulmonar anterior al cáncer y adecuar el tratamiento quimioterapéutico al Proceso Asistencial Integrado aumentan estadísticamente la supervivencia.

La mayor edad de los pacientes y el hábito tabáquico disminuyen la supervivencia sin ser estadísticamente significativos.

La edad no debe ser una limitación en el uso de la quimioterapia paliativa. El estado general y las comorbilidades que acompañan al paciente deben ser los elementos de análisis para la determinación de riesgo.

5- En el 24,1% de los pacientes se notificó alguna reacción adversa al tratamiento quimioterapéutico. Solo en el 51,1% de éstas se especificó el tipo de gravedad. Esto indica un claro infrarregistro al ser comparado con la bibliografía.

Las reacciones adversas gastrointestinales y las relacionadas con la médula ósea suponen el mayor porcentaje de las reacciones notificadas.

Las reacciones adversas de grado 3 suponen el 50% de las reacciones notificadas.

La radioterapia fue la primera causa de reacciones adversas, seguida de Cisplatino y Carboplatino.

6- Globalmente en los pacientes que adecuan la terapia a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado existe una tendencia a un menor coste.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- 1 Garcia-Diaz B, Inaraja-Bobo MT, Navarro-Ruiz A, Sanjurjo-Sáez M, Santos-Ramos B. Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria. 1ªed.Madrid. 2007.p.847-57.
- 2 Zurriaga O, Vanaclocha H, Martinez-Beneito MA, Botella-Rocamora P. Spatio-temporal evolution of female lung cancer mortality in a region of Spain, is it worth taking migration into account?. BMC Cancer 2008;8(35):1-9.
- 3 Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. Lung 2008;186(2):97-102.
- 4 National Comprehensive Cancer Network(NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer; 2008. Disponible en Internet: <http://www.nccn.org>. [Consultado: 20 Agosto 2009]
- 5 Bressler L. Cáncer de pulmón. En: Pharmacotherapy Self Assessment Program-Hematología y Oncología.1ªed. Barcelona. 2006.p.61-107.
- 6 Plan Integral de Cáncer. Situación del Cáncer en España. Instituto Carlos III. Madrid. 2005.
- 7 Herbst PS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl Med 2008;359:1.367-80.
- 8 Donado JR, Paz-Ares L, Bartolomé A, Calzas J, Cortés-Funes H, Díaz- Hellín V et al. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de pulmón.1ª ed. Madrid: Fundación Médica Mutua Madrileña; 2007.
- 9 Douillard JY, Laporte S, Fosella F,Georgoulas V, Pujol JL, Kubota K et al. Comparasion of Docetaxel and Vinca Alkaloid Based Chemotherapy in the Firts-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Meta-analysis of Seven Randomized Clinical Trials. Journal of Thoracic Oncology 2007;2(10):939-946.
- 10 Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004,1.
- 11 Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer. Molecular biology of lung cancer:clinical implications. Torax 2003; 58:892-900.
- 12 Husain AN, Kumar V: El pulmón. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N eds. Patología estructural y funcional.7ªed.Barcelona: Elsevier España S.L; 2005.p.762-770.

---

13 Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Tratamiento (PDQ®) Diccionario del Cáncer. National Cancer Institute.2008. Disponible en Internet: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/pulmon-celulas-no-pequenas/HealthProfessional/page3/print> [Consulta: 21 Agosto 2009]

14 Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-17.

15 Viñolas N. Cáncer de pulmón. 1ªed. Barcelona: Ars Médica XXI;2009.

16 The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2005. Disponible en Internet:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf>. [Consultado:20Agosto 2009]

17 Ferriols F. Estudio del cáncer de pulmón en Valencia[tesis doctoral ]. Valencia (España):Valencia. Univ.;1996.

18 Quoix E. Novel epidemiology in lung cancer- non smokers, women and cannabis. *Rev Mal Respir* 2007; 24(8):10-15.

19 López-Abente G, Aragonés N, Ramis R, Hernández-Barrera V, Pérez-Gómez B, Escolar-Pujolar A et al. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain. *BMC Public Health* 2006;6: 17-48.

20 Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*. 2006;3(4):279-91.

21 Brownson RC, Alavanja MCR, Caporaso N, Berger E, Chang JC. Family History of Cancer and Risk of Lung Cancer in Lifetime Non-Smokers and Long-Term Ex-Smokers. *International Journal of Epidemiology* 1997; 26(2):256-263.

22 Asomaning K, Miller DP, Liu G, Wain JC, Lynch TJ, Su L et al. Second hand smoke, age of exposure and lung cancer risk. *Lung Cancer* 2008;61(1):13-20.

23 Subramanian J, Velcheti V, Gao F, Govindan R. Presentation and stage-specific outcomes of lifelong never-smokers with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2007;2(9):827-30.

24 Spitz MR, Hong WK, Amos ChI, Wu X, Schabath MB, Dong Q et al. A Risk Model for Prediction of Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:715-26.

25 Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Familial Cancer History and Lung Cancer Risk in United States Nonsmoking Men and Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999; 8: 1065–1069.

26 Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Lift J. Family History of Cancer and Risk of Lung Cancer among Lifetime Nonsmoking Women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996; 143(6):535-542.

27 Broman K, Pohlabeln H, Jahn I, Ahrens W, Jöckel KH. Aggregation of Lung Cancer in Families: Results from a Population-based Case-Control Study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 152(6):497-505.

28 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systemic review and metanalysis. *JAMA* 2007;297:842-857.

29 Expósito Hernández J, Salvatierra Velázquez A, Fernández López A, Borderas Naranjo F, López Camacho F, Revelles Muñoz F et al. *Cáncer de pulmón: proceso asistencial integrado*. 1<sup>ed</sup>. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud;2006.

30 Sweeney C, Zhu J, Sandler A. Outcome of patients with performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: A phase III trial in metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2635-2647.

31 Garcia C. *Tratamiento citostático del carcinoma no microcítico avanzado de pulmón [tesis doctoral]*. Madrid (España): Autonoma de Madrid Univ.;1994.

32 National Comprehensive Cancer Network(NCCN): *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer*; 2008. Disponible en Internet: <http://www.nccn.org>. [Consultado:20 Agosto 2009]

33 Owonikoko TK, Ragin CC, Belani ChP, Oton AB, Gooding W, Taioli E et al. Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Base. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5570-5576.

34 Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidias P, Rabin MS, Temel J et al. Phase III Clinical Trial Chemotherapy-Naïve Patients  $\geq 70$  Years of Age Treated With Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(7):760-766.

35 Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE: A Phase III Trial of Erlotinib Hydrochloride(OSI-774) Combined With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5892-5899.

36 Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kauke E, Roubec J, De Rosa F et al. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1545-1552.



---

37 Tema VII.-Roncus, Sibilancias, Estridor y otros ruidos adventicios. Disponible en Internet: [www.sepeap.org/archivos/libros/neumologia/.../tema7.pdf](http://www.sepeap.org/archivos/libros/neumologia/.../tema7.pdf) [Consulta: 19 Agosto 2009]

38 Gauden SJ: Superior vena cava syndrome induced by bronchogenic carcinoma: is this an oncological emergency? *Australian Radiology* 1993;37(4): 363-366.

39 Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomised feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47:9–15.

40 Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Multi-slice CT Screening Trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120(4):868–874.

41 Bernárdez B, Lamas MJ. Cáncer de pulmón. En: Curso de formación farmacéutica continuada. Farmacia Oncológica. 1ª ed. Barcelona: Ediciones Mayo SA; 2009.

42 Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Guía Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en Internet: <http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia/1068-tratamiento-de-cancer-de-pulmon-de-celulas-no-pequenas>. [Consulta: 20 Agosto 2009]

43 Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25(34):5506-5517.

44 Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker T et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):330-353.

45 Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA et al. Single-agents versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The cancer and Leukemia Group B(study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23(1):190-196.

46 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):3552-3559.

47 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.

48 Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98.

49 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699.

50 Abner A. Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. *Chest* 1993; 103(4): 394-397.

51 Baker GL, Barnes HJ: Superior vena cava syndrome: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Crit Care* 1992; 1(1): 54-64.

52 Urban T, Lebeau B, Chastang C. Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153(3): 384-387.

53 Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Gram. B, Livingston RB et al. Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin in Elderly Patients: National Cancer Institute of Canada and Inergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12):1153-1161.

54 Weiss G, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH et al. Elderly Patients Benefit From Second-Line Cytotoxic Chemotherapy: A Subset Analysis of a Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Compared With Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(27):4405-4411.

55 Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):173-181.

56 Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):362-372.

57 Siu LL, Shepherd FA, Murray N, Feld R, Pater J, Zee B. Influence of age on the treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):821-828.

58 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.

59 Díaz Rubio, E: Efectos secundarios de la quimioterapia y su tratamiento. En: Cortes Funes H, Diaz Rubio E, García Conde J, Germa LLuch JR, Guillem Porta V, López López JJ et. Al, eds. Oncología Médica. 1ª ed. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Grupo Aula Médica, SA; 1999.p. 1581-1626.

60 Diccionario del Cáncer. National Cancer Institute.2009. Disponible en Internet: [http://9aday.cancer.gov/Templates/db\\_alpha.aspx?CdrID=44922&lang=spanish](http://9aday.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=44922&lang=spanish) [Consulta: 3 Agosto 2009]

61 Common Toxicity Criteria Manual, version 3.0. Nacional Cancer Institute. 2003. Disponible en Internet: <http://www.cancer.gov/ESPANOL> [Consulta: 1 Enero 2007]

62 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Cisplatino. 2007.

63 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Carboplatino. 2007.

64 Johnson BE, Jänne PA. Basic treatment consideration using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2004;18(2):309-322.

65 Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet 2005;366(9494):1385-1396.

66 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Paclitaxel. 2008.

67 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Docetaxel. 2005.

68 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Vinorelbina. 2008.

69 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Gemcitabina. 2009.

70 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Etopósido. 2008.

71 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Topotecán. 2009.

72 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Pemetrexed. 2008.

73 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Erlotinib . 2005.

74 Marín I, Hermosilla T, Reyes A. ¿Interesa a los oncólogos incorporarse con entusiasmo al mundo de las guías de práctica clínica? Oncología (Barc.) 2006; 29(8):13-16.

75 Procesos Asistenciales Integrados [sede web]. Sevilla: Junta de Andalucía. Disponible en Internet: <http://www.csalud.juntaandalucia.es/procesos> [Consulta: 31 Mayo 2008].

76 Ensayos clínicos sobre el cáncer. JAMA 2000;291 (22):2778. Disponible en Internet: <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/291/22/2778/DC1/1> [Consulta: 20 Agosto 2009]

77 Shepherd FA, Rodríguez-Pereira J, Ciuleanu T, Huat-Tan E, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2005; 353 (2):123-132.

78 Tiseo M, Gridelli C, Cascinu S, Crino L, Piantedosi FV, Grossi F et al. An expanded access program of erlotinib (Tarceva) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Data report from Italy. Lung Cancer 2009;64(2):199-206.

79 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Gefitinib. 2009.

80 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2003; 21(12):2237-2246.

81 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP et al. Cancer: A Randomized Trial Symptomatic Patients With Non-Small Cell Lung Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, in Efficacy of Gefitinib, an Inhibitor of the Epidermal. JAMA. 2003;290(16):2149-2158.

82 Von Pawel J. Gefitinib (Iressa, ZD1839): a novel targeted approach for the treatment of solid tumors. Bull Cancer 2004;91(5):70-76.

83 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V et al. Gefitinib in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial—INTACT 1. J Clin Oncol 2004; 22(5):777-784.

84 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C et al. Gefitinib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial—INTACT 2. J Clin Oncol 2004; 22(5):785-794.

85 Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008;372(9652):1809-1818.

86 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Bevacizumab. 2009.

87 Socinski MA. Bevacizumab as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. Drugs Today 2008;44(4):293-301.

88 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1227-1234.

89 Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. Cetuximab. 2009.

90 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9674):1525-1531.

91 Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A et al. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5240-5247.

92 Riely GJ, Pao W, Pham DK, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES et al. Clinical Course of Patients with Non Small Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Exon19 and Exon 21 Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12(3):839-844.

93 Pao W, Mille VA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2556-2568.

94 Ramsey SD, Moinpour CM, Lovato LC, Crowley JJ, Grevstad P, Presant CA et al. Economic Analysis of Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Paclitaxel Plus Carboplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(4):291-297.

95 Abal-Arca J, Blanco-Ramos MA, García de la Infanta R, Pérez-López C, González-Pérez L, Lamela López J. Coste hospitalario del diagnóstico del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2006;42:569-574.

96 Rubiera López G, Gómez Castro MJ. El estándar de calidad de la prescripción. *Cuadernos de gestión*. 2004; 10: 195-204.

97 Baos V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 1999; 23 (2): 45-54.

98 Freemantle N, Henry D, Maynard A, Torrance G. Promoting cost effective prescribing. *BMJ* 1995; 310: 955-956.

99 Barber N. What constitutes good prescribing? *BMJ*. 1995; 310 (6984): 923-925.

100 Garcia B. Calidad de la prescripción al alta hospitalaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica[tesis doctoral ]. Granada (España): Granada Univ.;2009.

101 López-Valcárcel B, Ortún V, Martín J, Cabeza A, López A, Díaz JA. Evaluación del uso apropiado de medicamentos en atención primaria. ¿Cómo se puede mejorar? Aten Primaria. 2003; 30 (7): 467-471.

102 Britten N, Jenkins L, Barber N, Bradley C, Stevenson F. Developing a measure for the appropriateness of prescribing in general practice. Qual Saf Health Care 2003; 12: 246-250.

103 Hospital Universitario Virgen de las Nieves [sede web]. Granada: Servicio Andaluz de Salud. Disponible en Internet: <http://www.hvn.es>. [ Consulta: 12 Septiembre 2009]

104 Servicio Andaluz de Salud. Manual de instrucciones del Conjunto Mínimo Básico de Datos de Andalucía. 2008. Disponible en Internet: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/Listadodeterminado.asp?idp=282> [ Consulta: 12 Septiembre 2009]

105 Instituto Nacional del Cáncer. Página principal. Disponible en Internet: <http://www.cancer.gov/espanol> [Consulta: 8 Noviembre 2009]

106 Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Med Care 2001; 39 (8 Suppl 2):112-145.

107 Ripio MA, Jiménez JI, Pedraza A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. Rev Esp Quimioterap 2007;20(1):44-50.

108 López de Castro F, Montero MJ, Valles N, Fernández O, Alejandro G, Chacón J. Variabilidad en la prescripción farmacéutica de atención primaria en Castilla La Mancha durante 2003. Rev. Esp. Salud Publica [online] 2005; 79(5):551-558.

109 Vázquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eiros JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. Rev Esp Quimioterap 2006; 19 ( 4): 342-348.

110 Verdaguer A, Peiró S, Librero J. Variations in the Use of Hospital Resources in Treating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Bronconeumol 2003;39(10):442-448.

111 Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantadosi F, Robbiati SF et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003;21(16):3025-3034.

112 Pérez-Gracia JL, López-Picazo JM, Martín-Algarra S, Viteri S, García-Foncillas J, Gúrpide A. Carcinoma microcítico de pulmón. *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51(2): 7-13.

113 Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1074-1080.

114 Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3207-3213.

115 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92-98.

116 Shepherd FA, Rodríguez-Pereira J, Ciuleanu T, Huat-Tan E, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (2):123-132.

117 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10): 2095-2103.

118 Jones S, Thompson D, Barton J, Patton J, Shipley D, Greco FA et al. A randomized phase II trial of oral topotecan versus docetaxel in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008;9(3):154-159.

119 O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441-5447.

120 Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2086-2092.

121 Von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, Moreau L, Bildat S, Ranson M. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1743-1749.

122 Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T 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(2):162-169.

123 Cobo M, Gil S, Villar E, Alcaide J, Alés I, Montesa A et al. Actualización en el tratamiento sistémico del carcinoma microcítico de pulmón. *Oncología (Barc.)* 2005;28(10):10-25.

124 Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty Years of Phase III Trials for Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Perceptible Progress. *J Clin Oncol* 1999; 17:1794-1801.

125 Pujol JL, Carestia L, 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 vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83:8-15.

126 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.

127 Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357(9267):1478-1484.

128 Binder D, Schweisfurth H, Grah C, Schäper C, Temmesfeld-Wollbrück B, Siebert G et al. Docetaxel/gemcitabine or cisplatin/gemcitabine followed by docetaxel in the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicentre randomized phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60(1):143-150.

129 Fernández V, Alonso JL, Munuera L, Moya JL, Lasa B, Suárez A et al. Análisis de los casos de cáncer de pulmón diagnosticados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Navarra: enero de 2001 a septiembre de 2006. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2007;30(3):353-362.

130 Früh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3573-3581.

131 DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutat Res* 2004;567(2-3):447-474.

132 Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP. Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms. *Int J Cancer*. 2004;109(6):799-809.



---

133 Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno P, Rodríguez A, Paniagua S, Sánchez J. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. Arch Bronconeumol 2004;40(7):304-310.

134 Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000 Rev Epidemiol Sante Publique 2003, 51: 3-30.

135 Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20.561 cases. Ann Oncol 2002; 13:1087-1093.

136 Bernal M; Gómez G, Gómez F Incremento notable del cáncer de pulmón en mujeres españolas desde el año 2000. Oncología (Barc.) 2005;28(6):28-33.

137 Franco J, Pérez-Hoyos S, Plaza P. Changes in lung-cancer mortality trends in Spain. Int J Cancer. 2002; 97(1):102-105.

138 Díez A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón: implicaciones prácticas. Arch Bronconeumol 2001; 37: 240-247.

139 Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. Int J Epidemiol 2001;30:118-124.

140 Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous Lung Disease and Risk of Lung Cancer among Men and Women Nonsmokers. Am J Epidemiol 1999;149(1):13-20.

141 Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD Jr, Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. Am J Epidemiol 1992;136:623-632.

142 Fernández E, Borrás JM, Levio F, Schiaffino A, García M, La Vecchia C. Mortalidad por cáncer en España, 1955-1994. Med Clin (Barc) 2000; 114: 449-451.

143 Ringbaek T, Borgeskov S, Lange P, Viskum K. Diagnostic and therapeutic process and prognosis in suspected lung cancer. Scand Cardiovasc J 1999;33(6):337-343.

144 Koizumi K, Tanaka S, Haraguchi S, Matsushima S, Gomibuchi M. Evaluation of the prognosis of patients with stage I non-small cell lung cancer with respect to predicted postoperative lung function. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1996;44(2):162-168.

145 Casas F, Jorcano S, Planas I, Marruecos J, Viñolas N. Toxicidad y tratamiento de soporte en oncología radioterápica; pulmón. *Oncología (Barc.)*2005; 28(2):58-70.

146 Blackhall FH, Shepherd FA y Albain KS. Improving Survival and Reducing Toxicity with Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Realistic Goal?. *Treat Respir Med* 2005; 4(2):71-84.

147 Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852-3859.

148 Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3210-3218.

149 Moinpour CM, Lyons B, Grevstad PK, Lovato LC, Crowley J, Czaplicki K et al. Quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a Southwest Oncology Group randomized trial. *Qual Life Res* 2002; 11(2): 115-126.

150 Estepa MJ. Seguimiento clínico y evaluación económica de los tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estado avanzado[tesis doctoral ].Sevilla (España);Sevilla Univ; 2001.

151 Tada H, Matsui S, Kawahara M, Hosoe S, Hamada C, Fukushima M. Efficacy, toxicity and cost analysis for non-platinum triplet (gemcitabine and vinorelbine, followed by docetaxel) vs. platinum-based chemotherapy in IIIB/IV non-small-cell lung cancer: single-institution experience. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(2):120-126.

152 Duh MS, Reynolds Weiner J, Lefebvre P, Neary M, Skarin AT. Costs associated with intravenous chemotherapy administration in patients with small cell lung cancer: a retrospective claims database analysis. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):967-974.

153 Chouaid C, Atsou K, Hejblum G, Vergnenegre A. Economics of treatments for non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(2):113-125.