

Cáncer de

PULMÓN

Guía clínica de
diagnóstico y tratamiento del

Cáncer de
PULMÓN

**Guía clínica
de diagnóstico
y tratamiento
del cáncer
de pulmón**

© 2009 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2009
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.^a planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-692-6649-6

DL:

PARTICIPANTES

Coordinadores:

Dr. Pedro Menéndez

Hospital del Tajo. Aranjuez

Dr. José Miguel Sánchez Torres

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Autores:

Dra. Adela Bartolomé

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. José Luis Bravo

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Dra. Pastora Caballero Guerra

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Dra. Julia Calzas Rodríguez

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Dr. Hernán Cortés-Funes

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. Vicente Díaz-Hellín

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. José Ramón Donado Uña

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Dra. Ana Belén Enguita

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dra. Carmen González Paz

Hospital Infanta Leonor, Vallecas. Madrid

Dra. Susana Hernando Polo

Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid

Dra. Mercedes Izquierdo Patrón

Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid

Dra. Ana Jiménez Gordo

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Dra. M. Antonia Jurestche

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Dr. Ángel López-Encuentra

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dra. Ana López

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid

Dr. José Luis Martín de Nicolás

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. Mauro Oruezábal

Hospital Infanta Cristina, Parla. Madrid

Dra. Carmen Pérez Ágüa

Hospital Infanta Elena, Valdemoro. Madrid

Dra. Asunción Perpiñá

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. Madrid

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	1
2. DIAGNÓSTICO	5
2.1. Sospecha clínica de cáncer de pulmón. Circuito de entrada en la Atención Especializada	5
2.2. Estudios iniciales	5
2.3. Diagnóstico de cáncer de pulmón	6
2.4. Estudios de operabilidad	8
2.5. Estudios de resecabilidad	11
2.6. Estadificación ganglionar del mediastino	14
3. TRATAMIENTO	17
3.1. Tratamiento quirúrgico	17
3.2. Tratamiento sistémico y radioterápico	20
3.2.1. Carcinoma no microcítico o no de células pequeñas (CNCP)	20
3.2.1.1. Tumores localizados	21
3.2.1.2. Tumores localmente avanzados resecables	22
3.2.1.3. Tumores localmente avanzados irresecables	22
3.2.1.4. Enfermedad metastásica	24
3.2.2. Carcinoma microcítico o de células pequeñas (CCP) ...	28
3.2.2.1. Enfermedad localizada	28
3.2.2.2. Enfermedad extendida	28
3.2.2.3. Radioterapia craneal profiláctica	29
3.2.2.4. Recidiva.....	29
4. SEGUIMIENTO	31
5. BIBLIOGRAFÍA	57

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Según la clasificación de la OMS de 2004, el cáncer de pulmón (CP) agrupa a todos los tumores primitivos epiteliales malignos de pulmón excluyendo tumores pleomórficos, sarcomatoides, carcinoides y los derivados de glándula salivar (ver anexo 1). Es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en ambos sexos en los países desarrollados. Su pronóstico global es malo con una supervivencia total a los 5 años del 15%.

El carcinoma **no de células pequeñas** de pulmón (CNCP) supone el 80-85% de los CP. Incluye fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes. A su presentación sólo el 25% son estadios localizados, y un 35% son estadios localmente avanzados (estadio III o IV). Aproximadamente el 80% de los pacientes con CNCP presentan enfermedad metastásica en alguna de sus fases evolutivas: 30-40% al diagnóstico, 50% por recidiva de los estadios I-II y 80% por progresión o recaída de los estadios III, y su supervivencia es muy pobre.

El carcinoma **de células pequeñas** de pulmón (CCP) constituye aproximadamente el 15-20% de las neoplasias pulmonares. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes tienen enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.

El tabaco contribuye a la aparición del 80-90% de los casos de cáncer de pulmón en hombre y del 55-80% de los casos en mujeres. Otros factores de riesgo implicados en su aparición son la exposición a arsénico, asbesto, radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos.

En España la incidencia es de 77,40 casos /100.000 habitantes/año en varones y de 8,07 casos/100.000 habitantes/año en mujeres. La tasa de mortalidad es de 70,92 y 6,33 en varones y mujeres respectivamente.

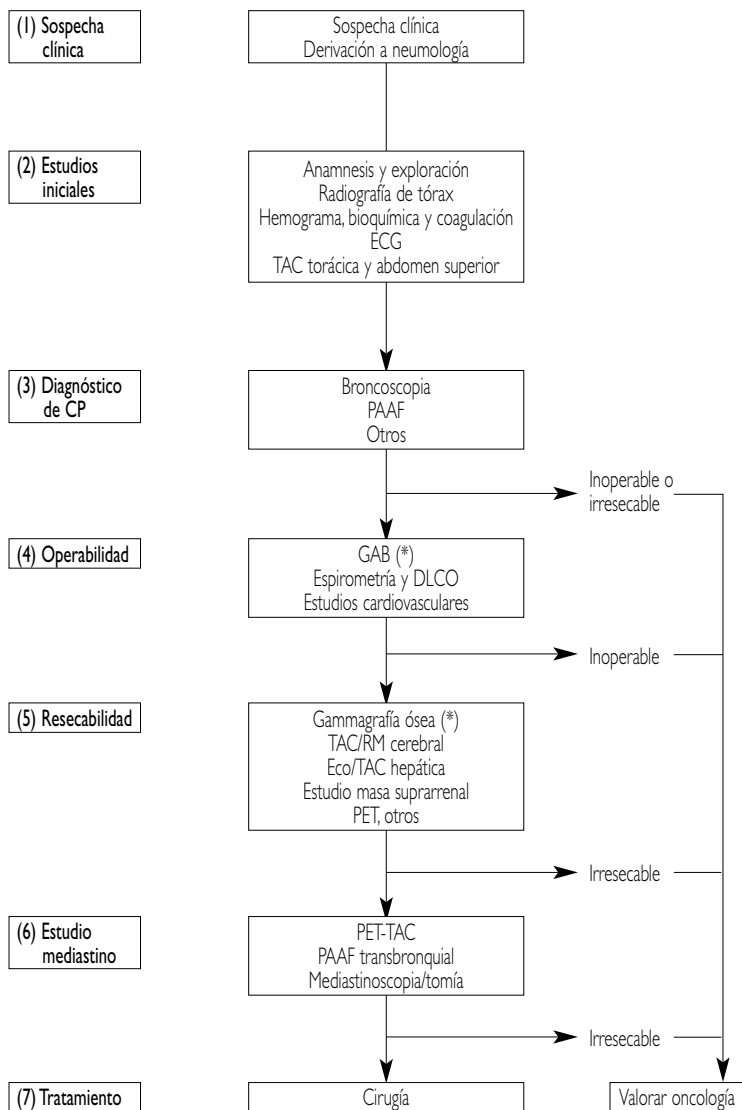
Las áreas sanitarias del sur de la Comunidad Autónoma de Madrid cuyos hospitales forman parte del grupo Oncosur atienden a una población aproximada de, repartida como sigue:

Hospital	Población
Doce de Octubre	486.000
Infanta Leonor, Vallecas	325.000
Severo Ochoa, Leganés	280.000
F. H. Alcorcón	270.000
Fuenlabrada	213.768
Getafe	210.000
Infanta Cristina, Parla	180.000
Infanta Elena, Valdemoro	120.000
Tajo, Aranjuez	78.000
TOTAL	2.162.768

Por tanto, la incidencia prevista de CP en esta zona es de aproximadamente 1.674 en varones y 175 en mujeres por año y por 100.000 habitantes.

1. Introducción y epidemiología

Protocolo



(*) Estudios opcionales a realizar en función de hallazgos clínicos (ver texto)

2. DIAGNÓSTICO

2.1. SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER DE PULMÓN. CIRCUITO DE ENTRADA EN LA ATENCIÓN ESPECIALIZADA

Todo paciente con sospecha clínica de cáncer de pulmón debe ser remitido de forma preferente al Servicio de **Neumología** correspondiente para estudio.

Cada Área de Salud debe establecer una estrategia escrita, verificable y revisable para la rápida derivación de estos pacientes. Se recomienda que la cita se produzca antes de **7 días**.

En el Servicio de Neumología el objetivo es confirmar el diagnóstico y realizar un estudio adecuado de operabilidad y reseabilidad clasificando adecuadamente al paciente y al tumor:

- a) Se define **operabilidad** como la capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuelas invalidantes.
- b) Se define **reseabilidad** como la cualidad que expresa la posibilidad evaluada en el estudio prequirúrgico de que el tejido tumoral pueda ser extirpado en su totalidad y con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable.
- c) El **CP no de células pequeñas** se estadia siguiendo la clasificación TNM 2009 (AJCC-UICC-SEPAR) (ver anexo 2).
- d) Para el **CP de células pequeñas** se mantiene vigente la clasificación VALG de 1973 que divide a los pacientes en dos categorías en función de que su tumor pueda ser incluido o no en un único campo de irradiación (ver anexo 3).

2.2. ESTUDIOS INICIALES

Inicialmente se recomienda realizar a todo paciente independientemente de su edad:

a) **Anamnesis y exploración física**

Se debe valorar edad, factores de riesgo (tabaquismo, exposición a asbesto, neoplasias previas), enfermedades asociadas, estado clínico del paciente (índice de Karnofsky-ver anexo 4) y síntomas y signos de enfermedad, especialmente aquellos que sugieran un estadio avanzado o enfermedad metastásica.

b) **Radiografía de tórax**

Se realiza en los casos en los que no haya sido ésta la prueba que inició la sospecha.

c) **Análisis**

Que incluya hemograma, bioquímica general y estudio de coagulación.

d) **Electrocardiograma**

e) **TAC helicoidal con contraste de tórax y abdomen superior**

Puede prescindirse de esta prueba en los pacientes que con los datos disponibles en este momento del estudio no sean susceptibles de ningún tratamiento.

2.3. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN

Para confirmar el diagnóstico de sospecha y conocer la estirpe tumoral disponemos de varias técnicas:

a) **Broncoscopia**

Es la técnica de elección, necesaria en la práctica totalidad de los pacientes en los que se pretenda un tratamiento quirúrgico, pues junto a un alto rendimiento diagnóstico histológico proporciona información útil para el tratamiento (resecabilidad quirúrgica), con un aceptable nivel de tolerancia y morbimortalidad.

Su rentabilidad diagnóstica es superior en los tumores centrales.

En los tumores endoscópicamente visibles, la rentabilidad diagnóstica supera el 90%.

En el resto la rentabilidad es menor y puede ser necesario realizar otras técnicas diagnósticas.

b) **Punción aspiración con aguja fina (PAAF) bajo control de radioscopia o TAC**

Puede ser la primera elección en los tumores periféricos en los que la rentabilidad alcanza el 90%.

La complicación más frecuente es el neumotórax, que se produce en un 12-30% de los casos, porcentaje que se relaciona fundamentalmente con el número de pases precisos para obtener material valorable y la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el paciente. Necesitan drenaje torácico entre un 3 y un 15% de los casos.

c) **Citología de esputo**

Es un método de diagnóstico sencillo y no invasivo pero de rentabilidad muy variable. Reservado únicamente para los pacientes que rechazan o son incapaces de tolerar otros procedimientos más agresivos.

d) **Otros**

1. **PAAF o biopsia de lesiones metastásicas extratorácicas** cuando éstas sean más accesibles que el tumor primario.
2. **Toracocentesis y/o biopsia pleural** cuando exista derrame pleural y el tumor no se pueda diagnosticar mediante las técnicas anteriores.
3. **Biopsia quirúrgica** (mediante mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia o toracotomía) cuando excepcionalmente no se alcance el diagnóstico por ninguno de los métodos anteriores.

El diagnóstico histológico debe seguir la clasificación de la OMS de 2004 (ver anexo 1). Sería recomendable que el diagnóstico de CP de células pequeñas se confirmara con técnicas inmunohistoquímicas.

Los resultados de los estudios iniciales y de las técnicas de diagnóstico de CP deben estar disponibles antes de 15 días del comienzo del estudio.

En general, tras los estudios iniciales y la confirmación del diagnóstico en esta fase el paciente se considera **inoperable** si se cumple alguno de los siguientes criterios. No obstante la decisión debe tomarse de forma individualizada en cada caso. Son:

1. Edad superior a 80 años y estadio superior a I clínico o si precisa resección mayor de lobectomía.
2. Edad superior a 70 y estadio clínico superior a II clínico fundamentalmente, si el tumor es central y precisa de neumonectomía.

3. Estado clínico general igual o inferior al 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky, no reversible.
4. Enfermedad asociada severa e incontrolable, tales como enfermedad mental, o cualquier otra patología o situación clínica que limite seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psico-físicas más básicas del paciente, que limite la cirugía o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo.
5. Rechazo del paciente a la terapia quirúrgica sola o combinada.

En esta fase el tumor se considera **irreseccable** si se cumple alguno de los siguientes criterios:

1. Derrame pleural tumoral, definido por la presencia de citología del líquido pleural positiva para células tumorales y/o biopsia pleural con infiltración tumoral efectuada con aguja transtorácica o por toracoscopia; la observación de derrame pleural mínimo en TAC, no visible en Rx simple, no precisa del estudio mencionado.
2. Afectación neoplásica del nervio recurrente demostrada por parálisis de cuerda vocal en broncoscopio.
3. Invasión extensa de pared torácica, de tráquea, de carina traqueal o de los 2 cm proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irreseccable.
4. Invasión extensa del cuerpo vertebral, del foramen neural, de los vasos subclavios o síndrome de Horner.
5. Síndrome de vena cava superior.

Los criterios completos de operabilidad y reseccabilidad se reflejan en los anexos 5 y 6.

2.4. ESTUDIOS DE OPERABILIDAD

Para su evaluación se recomiendan las siguientes exploraciones:

- a) **Gasometría arterial basal**
- b) **Espirometría postbroncodilatadora y Estudio de difusión pulmonar (DLCO)**

1. En pacientes con **FEV1 superior a 2 litros (o >80% del predicho) y DLCO superior al 60%** el tumor se considera operable y no son precisos otros estudios funcionales pulmonares.
2. En presencia de **FEV1 entre 1 y 2 litros (o entre 60% y 80% del predicho) o DLCO inferior al 60%** se deben calcular el FEV1 predicho postoperatorio (FPP) y el DLCO predicho postoperatorio (DPP):
 - **Si se prevé lobectomía o bilobectomía**, el cálculo del FPP se efectuará conociendo el número de bronquios segmentarios que se resecarán y de su nivel de obstrucción, mediante la **fórmula $FPP = FRP - FRP (a/19)$** , en donde FRP es el FEV1 real preoperatorio postbroncodilatador y "a" es el número de segmentos funcionales en el tejido a reseca. La funcionalidad de los bronquios segmentarios se valora con el grado de obstrucción a ese nivel detectado en broncoscopia (en obstrucción menor del 50% de la luz, se considera a su segmento como funcionante; si la obstrucción está entre el 50 y el 75% de la luz, su segmento funciona en un 50%; finalmente, si la obstrucción es superior al 75%, el segmento se considera no funcionante). El número de segmentos por lóbulo se distribuye de la forma siguiente: en el lóbulo superior derecho, 3; en el medio, 2; en el inferior derecho, 5; en el superior izquierdo, 3; en llingula, 2; en el inferior izquierdo, 4; en total, 19. De forma semejante se calcula el **DPP**.
 - **Si se prevé neumonectomía** se debe realizar una **gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada**, multiplicando el FEV1 real preoperatorio por el porcentaje de perfusión que aporta el pulmón que no se reseca. De forma semejante se calcula el **DPP**.

Cuando el FPP esté por debajo de 800 ml (o del 30% del predicho) o el DPP esté por debajo del 30% en general el paciente se considera **inoperable**. No obstante en los casos límite deben considerarse individualmente además otros parámetros funcionales cuya presencia se considera desfavorable: DLCO predicha disminuida menor del 40%, escasa distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos (menos de 250 metros), imposibilidad de subir más de dos pisos por disnea, desaturación en el test de marcha de 6 minutos mayor del 4%, grado de per-

fusión pulmonar contralateral inferior al 63%; bajo consumo pico de oxígeno con el ejercicio (menor de 15 al/kg/min), si disponible.

En los casos límite se debe reevaluar la operabilidad por función pulmonar tras optimizar el tratamiento farmacológico y tras someter al paciente a rehabilitación respiratoria intensiva.

c) Estudios cardiovasculares

1. **Evaluación por Cardiología:** indicada en presencia de cardiopatía significativa, especialmente:
 - Cardiopatía isquémica, especialmente en presencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en los 6 meses previos.
 - Insuficiencia cardiaca.
 - Arritmias significativas.
 - Enfermedad valvular periférica severa.
2. **Doppler carotídeo:** indicado en presencia de antecedentes de accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, soplo carotídeo, claudicación intermitente, aneurisma aórtico o enfermedad isquémica cardiaca. En presencia de estenosis carotídea igual o superior al 70% (o igual o superior al 50% en pacientes con 75 o más años) se debe solicitar además una **evaluación por cirugía vascular**.

En general, en esta fase el paciente se considera **inoperable** si se cumple alguno de los siguientes criterios. No obstante la decisión debe tomarse de forma individualizada en cada caso. Son:

a) Pulmonares

1. PaCO₂ superior a 45 mmHg irreversible no secundaria a alcalosis metabólica.
2. Capacidad vital menor del 45% irreversible excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
3. FEV1 preoperatorio real postbroncodilatador menor de 1 litro y del 30% del valor teórico, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón. En pacientes con FEV1 entre 1 y 2 litros, si el FEV1 predicho postoperatorio es menor de 800 al y del 30%, considerando, también, otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, test de marcha, perfusión contralateral).

4. Difusión pulmonar (DLCO) preoperatorio menor del 40%, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
5. Difusión pulmonar (DLCO) predicho postoperatorio menor del 30%.

b) Cardio-vasculares

1. Cardiopatía (enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, arritmias o enfermedad valvular) grave e incontrolable, tras evaluación conjunta con cardiología para el establecimiento de la inoperabilidad.
2. Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, incontrolable, tras evaluación conjunta con cirugía vascular y anestesia para el establecimiento de la inoperabilidad.

En pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre deben considerarse los siguientes factores cuya presencia es desfavorable:

1. Edad mayor de 65 años.
2. Lateralidad derecha.
3. Resección superior a lobectomía.
4. Comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes).
5. Pérdida de peso.
6. Hipoalbuminemia.
7. Bajo índice de peso corporal (menor de 19).

Los criterios completos de operabilidad se reflejan en el anexo 5.

2.5. ESTUDIOS DE RESECABILIDAD

Para su estudio se recomienda realizar las siguientes exploraciones:

a) Carcinoma no de células pequeñas

1. **Gammagrafía ósea isotópica:** En pacientes que presenten dolor óseo no directamente dependiente del tumor.

2. **TAC cerebral con contraste y/o RM cerebral:** En pacientes que presenten clínica neurológica.
3. **RM torácica:** En pacientes en los que tras la realización de TAC torácico existan dudas sobre la infiltración de estructuras vasculo-nerviosas, especialmente en los tumores del sulcus superior o de localización paravertebral.
4. **Ecografía y/o TAC hepática:** en pacientes con hepatomegalia y/o alteración enzimática hepática valorando en función de los hallazgos la necesidad de punción-aspiración transparietal con aguja fina.
5. **Estudio de masa suprarrenal:** Toda masa suprarrenal superior a 2 cm debe ser estudiada para descartar metástasis mediante técnicas específicas (TAC dinámica, RM, PET y/o PAAF).
6. **Estudio de otros nódulos pulmonares:** En general se debe hacer un estudio etiológico de todo nódulo asociado al tumor. Si el estudio anatomopatológico confirma que se trata de una metástasis y el nódulo se encuentra en el mismo lóbulo que el primario se clasifica como T4 y el tumor se sigue considerando resecable. Los nódulos en otras localizaciones se valorarán individualmente.
7. **Toracocentesis y/o biopsia pleural:** Indicado cuando exista derrame pleural en tumor potencialmente resecable. La observación de derrame pleural mínimo en TAC, no visible en Rx simple, no precisa de estudio.
8. **Estudios recomendados en otras situaciones:**
 - En pacientes con CP de estirpe adenocarcinoma o carcinoma de células grandes se recomienda realizar de manera sistemática **TAC cerebral con contraste y/o RM cerebral.**
 - En pacientes con estadio IIIA clínico o superior; síndrome constitucional (pérdida de más de 4,5 kg de peso o fiebre de causa no infecciosa) o elevación de la fosfatasa alcalina o del calcio sérico o hematocrito bajo (inferior al 40% en varones o al 35% en mujeres) se recomienda realizar de manera sistemática **TAC cerebral con contraste y/o RM cerebral, gammagrafía ósea isotópica y TAC toracoabdominal completo.**
 - Se recomienda que en todos los pacientes con tumores operables y resecables en este estadio antes de una toracotomía

con intención curativa se realice una **Tomografía por emisión de positrones (PET)**. Esta exploración es extremadamente útil para descartar metástasis a distancia y realizar una valoración mediastínica en una única exploración, pudiendo evitar la realización de gammagrafía ósea, eco y/o TAC hepática, estudios sobre otros nódulos pulmonares e incluso el estudio de derrame pleural.

b) **Carcinoma de células pequeñas**

1. En todos los casos en estadio localizado en los que se considere la cirugía se precisa confirmar la ausencia de metástasis con **TAC toracoabdominal, TAC cerebral con contraste y/o RM cerebral, biopsia de médula ósea, gammagrafía ósea y PET.**

En esta fase el tumor se considera **irreseccable** si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- a) Carcinoma de células pequeñas con estadio superior a I clínico.
- b) Carcinoma de células pequeñas con metástasis a distancia ganglionares o viscerales. Las únicas excepciones para no considerar irreseccable un caso son cuando la metástasis es única y ubicada en una de estas localizaciones:
 1. En el **mismo lóbulo pulmonar.**
 2. En **Sistema Nervioso Central.** En este caso se deben cumplir las siguientes condiciones:
 - CP no de células pequeñas, preferentemente adenocarcinoma.
 - Operable hasta esta fase del estudio.
 - Lesión reseccable, según la opinión neuroquirúrgica, sin producción previsible de secuelas que imposibiliten la toracotomía.
 - Estado clínico superior a 60 en la escala de Karnofsky.
 - CP con T igual o menor de 2 sin afectación por TAC de diafragma, pleura visceral o pericardio, menor de 5 cm de diámetro, y reseccable hasta esta fase del estudio, incluyendo sistemáticamente estudio de otras metástasis con gammagrafía ósea, TAC abdominal y PET.
 - Estudio del mediastino que descarte afectación tumoral mediastínica.

3. En **otras localizaciones** (principalmente suprarrenal o hepática): valorar cada caso individualmente.

Los criterios completos de reseccabilidad se reflejan en el anexo 6.

2.6. ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DEL MEDIASTINO

Todos los casos de CP operables y reseccables hasta esta fase del estudio deben ser sometidos a una evaluación ganglionar mediastínica para descartar la presencia de metástasis mediastínicas. Las adenopatías se localizan en áreas o estaciones ganglionares definidas en una clasificación internacional (ver anexo 7). Para ello disponemos de las siguientes técnicas:

a) Técnicas de imagen para cribado inicial

1. **TAC helicoidal con contraste** (si no se hubiera solicitado antes): Las adenopatías mayores de 1 cm en su diámetro más corto en TAC son sospechosas de infiltración neoplásica.
2. **Tomografía de emisión de positrones (PET)**: Las adenopatías captantes son sospechosas de infiltración neoplásica.

b) Técnicas de confirmación citohistológica

Si por las técnicas de imagen para cribado inicial se detectan, en cualquier área mediastínica, adenopatías sospechosas de infiltración, se debe realizar una confirmación citohistológica de las mismas mediante:

1. **Mediastinoscopia**: es la técnica de elección. Se realiza bajo anestesia general, mediante una incisión cervical transversa por encima de la escotadura esternal. Permite obtener muestras de los ganglios linfáticos paratraqueales (área 2), traqueobronquiales (áreas 4 y 10) y subcarinales (área 7). Sin embargo, los situados en el espacio subaórtico o de la ventana aortopulmonar (área 5), paraaórticos (área 6), paraesofágicos (área 8) y del ligamento pulmonar (área 9) no son accesibles mediante esta técnica. En los pacientes con CP localizado en lóbulo superior izquierdo se debe complementar con una **mediastinotomía anterior izquierda** que permite el acceso a los ganglios linfáticos mediastínicos de los grupos de la ventana aortopulmonar (área 5) y mediastínicos anteriores (área 6).

2. **Punción aspiración con aguja fina transbronquial, transtorácica o transesofágica:** En casos seleccionados en grupos con experiencia, aunque un resultado negativo habitualmente exige una mediastinoscopia.

En el informe anatomopatológico debe constar si la metástasis sobrepasa o no la cápsula ganglionar.

En general, en esta fase el tumor se considera **irreseccable** si se cumple el siguiente criterio:

1. Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (N2) o contralaterales (N3). No obstante en los pacientes con CP potencialmente reseccable y N2 citohistológico (estadio IIIA) se debe considerar la posibilidad de cirugía tras quimioterapia neoadyuvante (ver en el siguiente apartado).

3. TRATAMIENTO

En esta fase se debe contar con información suficiente para realizar una estadificación correcta del tumor (ver anexos 2 y 3) para tomar la decisión terapéutica más adecuada, que se recomienda sea tomada en sesión conjunta de Neumología, Cirugía Torácica, Oncología Médica y Oncología Radioterápica.

- a) En el **CP no de células pequeñas**, en general se considera que:
 1. Los estadios IA, IB, IIA y IIB son susceptibles de tratamiento quirúrgico.
 2. Los estadios IIIA (N2T3), IIIB y IV no son quirúrgicos.
 3. El estadio IIIA (excepto N2T3) puede ser tratado quirúrgicamente en casos seleccionados tras quimioterapia neoadyuvante si se cumple que:
 - Se consigue una infraestadificación (N0cy) tras la quimioterapia.
 - El enfermo no precisa neumonectomía.
 - No haya alteración de la difusión.
 - El tumor sea reseccable.
- b) En general se considera que el **CP de células pequeñas** no es susceptible de tratamiento quirúrgico excepto los pacientes con enfermedad limitada en estadio I con estudio de extensión completo negativo.

En general y salvo negativa expresa del paciente, los casos no susceptibles de tratamiento quirúrgico deben ser derivados a Oncología. El resto serán valorados en sesión conjunta.

3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Entre el 20-30% de pacientes con CP no de células pequeñas y casi ninguno de los CP de células pequeñas son candidatos a resección quirúrgica curativa.

El objetivo de la cirugía es conseguir la resección tumoral completa tal y como se ha definido recientemente por el Comité de estadificación de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) reflejada en el anexo 8.

a) **Preparación preoperatoria**

Es necesario el abandono total del hábito tabáquico (si es posible, desde más de 8 semanas previas), el efectuar ejercicios de fisioterapia respiratoria y rehabilitación, la administración de terapia broncodilatadora o cardíaca (si está indicada), y el establecimiento de anticoagulación profiláctica pre y postoperatoriamente.

b) **Vía de abordaje quirúrgico**

Habitualmente, la vía de abordaje estándar es la toracotomía posterolateral con sección del gran dorsal y desinserción del serrato, accediendo a la cavidad pleural por el 5º espacio intercostal. En ocasiones se realiza una esternotomía media, cuando el paciente presenta un funcionalismo respiratorio limitado dado que la recuperación es mejor; o bien cuando se trata de una lesión doble o está indicado explorar el mediastino contralateral y hay que acceder a los dos hemitórax en el mismo acto quirúrgico. Las resecciones por esternotomía están limitadas a los lóbulos superiores y medio; no es factible técnicamente la práctica de otro tipo de exéresis más amplia por esta vía, deberíamos entonces plantear la práctica de una toracotomía anterior transesternal.

c) **Tipos de cirugía de exéresis**

Las resecciones que cumplen criterios oncológicos son la **lobectomía o bilobectomía**, o extirpación de uno o dos lóbulos y la **neumonectomía**, o resección de todo un pulmón. Ambas, pueden ampliarse a estructuras o tejidos afectados por contigüidad como pared torácica, diafragma o mediastino (**resecciones ampliadas**). Otro tipo de resecciones, como la **segmentectomía** (extirpación de un segmento) o las **resecciones pulmonares atípicas** (extirpación de cualquier fragmento pulmonar), están únicamente indicadas en pacientes funcionalmente comprometidos con T1N0M0, en tumores sincrónicos o en los del sulcus superior.

En los **tumores de sulcus superior** el abordaje quirúrgico se hará de acuerdo con las características del tumor; bien sólo por vía posterior mediante una toracotomía ampliada hasta el cuello que per-

mita separar la escápula para trabajar sobre la pared a nivel de la primera costilla, bien combinada con una vía anterior por cervicotomía que nos permita el abordaje de las estructuras nerviosas y vasculares comprometidas, y además de la extirpación de todas las estructuras afectas se practicará la lobectomía superior.

d) **Estadificación ganglionar intraoperatoria**

En cualquier tipo de resección pulmonar completa se debe realizar una **disección ganglionar sistemática** que se define como la extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, que en el pulmón derecho debe incluir el vaciamiento ganglionar mediastínico paratraqueal derecho, pretraqueal, subcarinal y del ligamento inferior; y en el lado izquierdo, además de los subcarinales y de los del ligamento inferior, los preaórticos y los de la ventana aortopulmonar; a ser posible en bloque con la grasa circundante. El Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* ha publicado una normativa de la estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico (*Arch Bronconeumol.* 2001 Dec;37(11):495-503). También la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) ha propuesto una definición consensuada (ver anexo 8).

Sus indicaciones, cuando no se realiza en todos los casos independientemente del estadio clínico, incluyen a todos los pacientes con tumores de más de 3 cm de diámetro; pacientes con tumores de hasta 3 cm en los que se comprueba intraoperatoriamente que hay afectación de las estaciones N1; pacientes con tumores de hasta 3 cm sin invasión N1 comprobada intraoperatoriamente, pero con afectación en la estación ganglionar centinela correspondiente a la localización lobar del tumor comprobada intraoperatoriamente y pacientes en quienes el estudio intraoperatorio de los ganglios extirpados en un muestreo ganglionar evidencia una invasión N2.

e) **Estadificación patológica**

Después de la cirugía el tumor se reestadifica en función de los hallazgos patológicos con una nueva clasificación denominada pTNM.

La definición de pN0 exige el examen histológico de una muestra procedente de una linfadenectomía mediastínica e hilar que debe

contener >6 ganglios linfáticos. Para cualquier localización, es obligatorio el estudio anatomopatológico de todas las estaciones N1 (lobares, interlobares e hiliares). Dependiendo de la localización tumoral: para tumores del pulmón derecho se extirparán necesariamente ganglios de las estaciones paratraqueal derecha superior; la paratraqueal derecha inferior y la subcarínica; para tumores del pulmón izquierdo se extirparán necesariamente ganglios en la estación subcarínica; para tumores del LSI se extirparán necesariamente, además, ganglios de las estaciones subaórtica y mediastínica anterior; para tumores de los lóbulos inferiores se extirparán, además, ganglios de las estaciones ganglionares paraesofágicas y del ligamento pulmonar.

f) **Terapia paliativa intervencionista**

En los casos de tumor endobronquial irresecable con atelectasia completa del pulmón y neumonía obstructiva, disnea o hemoptisis podemos optar por una alternativa paliativa mediante la recanalización de la luz bronquial con broncoscopio rígido y láser de Neodimio-Yag y/o la colocación de una endoprótesis.

En pacientes con derrame pleural maligno, se puede realizar una pleurodesis con talco mediante drenaje torácico o toracoscopia. Si no se dispone de talco se puede realizar con bleomicina o tetraciclina.

3.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO Y RADIOTERÁPICO

Los esquemas de quimioterapia más frecuentes se reflejan en el anexo 9.

3.2.1. Carcinoma no microcítico o no de células pequeñas (CNCP)

En la planificación del tratamiento del CNCP se toma en consideración un número de variables dependientes del paciente, del tumor y sistema sanitario, entre las que destaca el estadio de la enfermedad. De acuerdo a ello, la mayoría de los autores coinciden en lo que debería de ser el tratamiento estándar para pacientes con tumores localizados, localmente avanzados resecables, con enfermedad local/regional irresecable y avanzados. En este apartado se analizará algo más en profundidad el manejo de la enfermedad avanzada (metastásica y localmente avanzada “mojada”), es decir estadios IV y III-B con derrame.

3.2.1.1. Tumores localizados

Como se ha comentado previamente, la cirugía constituye la base del tratamiento de los pacientes operables con tumores reseables.

a) Radioterapia (RT) radical

Los pacientes con tumores estadios I-II reseables pero inoperables por función respiratoria, edad, cardiopatía, o rechazo a cirugía tienen indicación de RT radical con intención curativa. Existe posibilidad de curación en los tumores con tamaño <4 cm. Estos enfermos reciben tratamiento con RT conformada tridimensional (3D), alcanzando dosis totales de 6.600-7.000 cGy. Esta opción terapéutica está contraindicada si FEV1 <800 cc, PaO₂ <50 mmHg, o PaCO₂ >45 mmHg. En tumores pequeños con afectación endobronquial se debe valorar la asociación con braquiterapia. Actualmente una nueva opción de tratamiento para el estadio I es la utilización de RT estereotáxica corporal (SBRT), técnica que obtiene elevado control local y supervivencia en pacientes seleccionados, y cuyos resultados parecen comparables a cirugía en enfermos operables.

b) Tratamiento adyuvante

1. Quimioterapia (QT)

Varios ensayos aleatorizados y un reciente metaanálisis han validado los beneficios de la quimioterapia adyuvante tras la cirugía basada en combinaciones que incluyan platino, sugerido por el metaanálisis de 1995. Aunque los resultados de los estudios difieren en los distintos subgrupos de pacientes (p.e. estadio IB, estadio IIIA, etc.), globalmente sugieren un aumento absoluto de la supervivencia a 5 años del 4-15%. De este modo, salvo que existan contraindicaciones para su indicación (complicaciones postquirúrgicas, estado funcional, comorbilidad), se recomienda la prescripción de 4 ciclos de QT en pacientes con estadio pII-pIIIA. La indicación en pacientes con estadio pIB debe individualizarse. El régimen a utilizar incluirá una combinación basada en cisplatino. Los dobletes con carboplatino pueden representar una alternativa para aquellos pacientes en los que el cisplatino está contraindicado.

2. Radioterapia (RT)

En pacientes tratados con cirugía debe asociarse RT adyuvante en situaciones con riesgo elevado de recidiva local, como son la

existencia de márgenes quirúrgicos afectos o márgenes próximos (≤ 1 mm), afectación ganglionar mediastínica (sobre todo si múltiple), afectación extracapsular y estadificación quirúrgica incompleta. Se utilizan dosis de 5.000-7.000 cGy. El tratamiento se realiza con RT conformada 3D. Estos enfermos reciben también QT adyuvante, combinando ambos tratamientos (QT/RT) de forma secuencial. No se suelen realizar tratamientos concomitantes por el posible incremento de toxicidad, sobre todo en pacientes con neumectomía.

Si existe afectación del borde quirúrgico bronquial hay que valorar asociar braquiterapia endobronquial.

3.2.1.2. Tumores localmente avanzados resecables

a) Tratamiento neoadyuvante

Los pacientes con estadio IIIA se consideran subsidiarios de tratamiento multimodal con QT de inducción seguido de cirugía si no precisan neumonectomía, y cumplen las condiciones indicadas previamente en la página 17. Cualquier esquema de quimioterapia basa en platino es válido en este contexto, si bien ha de prestarse atención a los cambios en la difusión pulmonar. Tras 2-3 ciclos se ha de evaluar la respuesta, incluyendo la monitorización óptima (mediastinoscopia, PET-TAC) de la enfermedad mediastínica.

En el momento actual no existen datos concluyentes acerca de la eficacia relativa de la QT-RT preoperatoria, y dado el escaso número de pacientes anualmente enmarcables en este subgrupo y la experiencia previa en nuestro medio, no utilizamos el tratamiento concurrente en nuestro área.

En los tumores del sulcus superior (*Pancoast*) habitualmente sí hay indicación de QT-RT preoperatoria dadas las actuales evidencias del beneficio obtenido con esta asociación.

3.2.1.3. Tumores localmente avanzados irresecables

En los pacientes con tumores localmente avanzados no subsidiarios de cirugía curativa, el tratamiento de elección es la combinación de quimioterapia y radioterapia. En el momento actual tanto los programas secuenciales como los de aplicación concurrente se consideran válidos,

si bien la evidencia más reciente tiende a refrendar el segundo tipo de planteamiento.

A efectos prácticos, se utiliza quimiorradioterapia concurrente temprana, iniciando la RT lo antes posible. Los pacientes candidatos para tratamientos concurrentes son aquellos con buen estado general, PS 0-1, menores de 80 años, sin gran volumen tumoral ($V20 < 35\%$) y con pruebas funcionales adecuadas (se recomienda tener una FEV1 > 1 litro, $PaO_2 \geq 60$ mmHg y $PaCO_2 < 45$ mmHg). El tratamiento RT se realiza mediante conformación 3D, recibiendo una dosis de 6.000-7.000 cGy. Los restantes pacientes con estadio III no quirúrgico serán candidatos para RT secuencial, tras la evaluación de la actividad antitumoral con 2-4 ciclos de QT.

En la planificación del tratamiento RT existe un parámetro que permite predecir el riesgo de incidencia de neumonitis. Orienta de forma indirecta sobre el volumen tumoral y por tanto sobre la idoneidad para realizar este tratamiento. Se denomina $V20$, y se define como el porcentaje de volumen de ambos pulmones que va a recibir una dosis igual o superior a 2.000 cGy. Cuando este porcentaje es igual o superior al 35% el riesgo de neumonitis es muy elevado, no debiéndose realizar tratamiento con RT. En esta situación se debe intentar reducir los volúmenes de tratamiento, o reducir las dosis, para valorar si es una opción factible.

La futura incorporación del PET a la planificación del tratamiento RT permitirá seleccionar más adecuadamente los pacientes que deben recibir tratamiento radical (en un 30% de estos la estadificación TNM se modifica con el PET), así como discriminar con mayor precisión el volumen tumoral (sobre todo en el caso de atelectasias) y verificar la respuesta al tratamiento como factor predictivo de supervivencia.

El tipo de QT óptimo en este contexto no ha sido definido. Tampoco se conoce cual es la mejor estrategia de combinación de QT/RT. Los regímenes de cisplatino-etopósido, carboplatino-paclitaxel, carboplatino-docetaxel y cisplatino-vinorelbina han sido estudiados en estudios aleatorizados y presentan potenciales ventajas de consistencia o toxicidad.

3.2.1.4. Enfermedad metastásica

a) Quimioterapia de primera línea

La quimioterapia basada en cisplatino ha demostrado, en ensayos realizados generalmente antes de 1990, aumentar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y paliar los síntomas de los pacientes con CNCP avanzado. Estudios aleatorizados han reflejado que los costes por año de vida ganado son equivalentes a los de otras terapias médicas consideradas efectivas. Por estas razones, el tratamiento estándar en este contexto, como reflejan las recomendaciones de múltiples grupos y organizaciones incluida ASCO, incluye regímenes basados en platino para pacientes con enfermedad avanzada y buen estado funcional.

Durante los últimos 15 años la gemcitabina, los taxanos paclitaxel y docetaxel, y la vinorelbina han mostrado actividad en monoterapia asociada a una toxicidad aceptable. Todos estos compuestos han sido comparados como agentes únicos con tratamiento de soporte con resultados positivos. De modo similar los cuatro compuestos han sido combinados con cisplatino (y carboplatino) dando lugar a dobletes con perfiles de toxicidad predecibles y tasas de respuesta superiores a las obtenidas con cisplatino en monoterapia. Los dobletes de platino con gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina, también parecen ofrecer ventajas en comparación con los regímenes clásicos (cisplatino-etopósido [EP], mitomicina-ifosfamida-cisplatino [MIC], mitomicina-vinblastina-cisplatino [MVP]) en términos de supervivencia, tasa de respuesta y toxicidad. Otros estudios reflejan la superioridad de las combinaciones de platinos con vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina sobre estos compuestos como agentes únicos.

Varios ensayos en los últimos cinco años han comparado entre sí diversos dobletes de cisplatino o carboplatino con los nuevos fármacos mencionados. Globalmente, los resultados sugieren una equivalencia en términos de eficacia para carboplatino-paclitaxel, cisplatino-vinorelbina, cisplatino-gemcitabina, cisplatino-docetaxel, con tasas de respuesta y supervivencia en el rango de 20%-35% y 7-11 meses, respectivamente. Estos estudios revelaron un diferente espectro de toxicidad para cada esquema, incluyendo una mayor neurotoxicidad con los agentes antimicrotúbulo (vinorelbina, taxa-

nos), y mayor toxicidad hematológica con cisplatino-gemcitabina o cisplatino-vinorelbina.

En conclusión, todas las combinaciones de última generación de cisplatino o carboplatino con gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel pueden utilizarse de modo estándar en pacientes con CNMP avanzado, tal y como reconocen las agencias de aprobación de medicamentos. El régimen de elección para un paciente individual ha de considerar el perfil de toxicidad esperado, la comorbilidad del paciente (cardíaca, renal, alcoholismo, etc.) y sus preferencias (en hospital de día *versus* hospitalizado, semanal *versus* trisemanal, etc.), sistema de salud, implicaciones económicas para el paciente, sistema sanitario y experiencia del médico responsable. La combinación pemetrexed-cisplatino recientemente ha sido aprobada para tumores con histología no epidermoide.

b) **Nuevos agentes biológicos**

Los datos que disponemos de la eficacia de los inhibidores de la tirosinquinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), erlotinib, gefitinib, en pacientes con mutación del mismo, sugieren que su administración en primera línea en monoterapia podría conseguir un tiempo a la progresión de alrededor de 12 meses y una supervivencia global de más de 24 meses, con buena tolerancia.

Un estudio desarrollado por el grupo ECOG, en pacientes con CNCP no epidermoides, ha comprobado la superioridad de la combinación del anticuerpo monoclonal antiangiogénico contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), bevacizumab, asociado a la combinación de carboplatino-paclitaxel comparado con el mismo esquema de quimioterapia solo, en términos de supervivencia, intervalo libre de progresión (ILP) y tasa de respuestas. La adición de bevacizumab al régimen cisplatino-gemcitabina ha demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas comparado con la combinación de quimioterapia sola. Asimismo, en un ensayo fase III, la adición de cetuximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR, a la combinación de cisplatino-vinorelbina, aumentó la supervivencia global en comparación con el mismo esquema de quimioterapia sola.

c) **Duración de la quimioterapia**

El número de ciclos a administrar es motivo de debate. Las guías de ASCO y de ESMO recomiendan 4 ciclos en pacientes que no

responden y no más de 6 ciclos en aquellos que responden. No disponemos de estudios dirigidos a responder esta pregunta en pacientes con respuesta y buena tolerancia al tratamiento. En un estudio fase III el tiempo a la progresión fue superior de forma significativa en los pacientes que recibieron 6 ciclos comparado con los tratados con cuatro ciclos. El desarrollo de agentes menos tóxicos favorecerá el mantenimiento del tratamiento.

d) **Regímenes alternativos**

En el momento actual no está indicado el empleo de regímenes con tres o más fármacos, incluyendo o no inhibidores del receptor EGFR, en forma de tripletes o de dobletes secuenciales o alternantes. Existe más controversia acerca del uso de esquemas no basados en platinos. El análisis de los ensayos realizados en este contexto, algunos de ellos con diseño y desarrollo cuestionable, sugiere que tales esquemas (p.e. gemcitabina/docetaxel, gemcitabina/paclitaxel, etc.) son alternativas eficaces cuando el uso de platinos no es recomendable. Sin embargo, estos ensayos de reducido número de pacientes no permiten concluir con firmeza acerca de la equivalencia de estos regímenes con los basados en platino en los pacientes candidatos a estos.

e) **Pacientes ancianos y con *performance status* (PS)=2**

En muchos países europeos se considera a la monoterapia con vinorelbina o gemcitabina como el tratamiento de elección para pacientes >70 años, basándose en los resultados de dos estudios en los que estos compuestos como agentes únicos fueron más efectivos que el tratamiento de soporte y equivalentes a la combinación gemcitabina/vinorelbina. Estos ensayos incluyeron, sin embargo, fundamentalmente pacientes mayores con buen estado funcional, que generalmente son candidatos a dobletes estándar como paclitaxel/carboplatino.

La cuestión de cual es la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con PS 2 no ha sido adecuadamente estudiada en ensayos aleatorizados. Evidencia indirecta sugiere que estos pacientes se benefician más de regímenes en combinación que no incluyan cisplatino (p.e. carboplatino/paclitaxel) que de monoterapias. Los pacientes con PS 3-4 han sido tradicionalmente considerados no subsidiarios de tratamiento sistémico. En base a los datos disponibles con inhibidores de EGFR (erlotinib, gefitinib) en pacientes no

tratados, podría considerarse individualmente un intento terapéutico en aquellos pacientes más subsidiarios de beneficio (mutación de EGFR, adenocarcinomas, no fumadores, etc.).

f) **Segunda y posteriores líneas**

El tratamiento con docetaxel ha constituido la segunda línea estándar en pacientes con CNCP durante los últimos años. Pemetrexed es equivalente en eficacia y se asocian a un perfil de efectos secundarios más favorable, pero tras análisis de eficacia por subgrupos histológicos, su indicación está limitada a histología no epidermoide. Erlotinib ha demostrado en un estudio aleatorizado su superioridad frente al tratamiento de soporte en este contexto (segunda/tercera línea). Gefitinib ha demostrado eficacia similar a docetaxel en un estudio aleatorizado. La decisión del tratamiento óptimo de segunda línea ha de individualizarse para cada paciente en función de su estado general, comorbilidad, respuesta y tolerancia al tratamiento de primera línea, factores clínicos (histología, hábito tabáquico, raza, sexo) y moleculares (mutación de EGFR). En función de la alternativa elegida para la segunda línea (inhibidor de EGFR ó quimioterapia), la complementaria sería la tercera línea a utilizar, si procediese.

g) **Radioterapia**

El tratamiento RT debe considerarse indicado para la paliación de hemoptisis, disnea, dolor torácico, atelectasias, síndrome de vena cava superior, metástasis cerebrales y compresión medular. Es también muy útil como tratamiento antiálgico en metástasis óseas, y como medida preventiva en lesiones óseas con riesgo de fractura patológica. Se utilizan distintos esquemas de hipofraccionamiento en función de la expectativa de vida, localización tumoral y asociación o no a QT. La dosis más frecuentemente utilizada es 3.000 cGy en 10 fracciones.

En pacientes con metástasis cerebrales hay que realizar como primera medida RT craneal, y posteriormente si no existe deterioro de la situación basal se procede a valorar tratamiento sistémico con QT. En enfermos con buen estado general y escasa sintomatología neurológica se pueden realizar ambos tratamientos de forma concurrente.

En el supuesto de metástasis cerebrales en pacientes con buen *performance status*, tumor extracraneal en situación de estabilización, menos de 3 metástasis, y tamaño tumoral de la lesión mayor no

superior a 3 cm, hay que considerar la indicación de radiocirugía. Este tratamiento ofrece una alternativa a la cirugía, con resultados equiparables en supervivencia y fracaso local. En estos enfermos inicialmente se realiza RT craneal externa y posteriormente se asocia radiocirugía a las 3-4 semanas.

3.2.2. Carcinoma microcítico o de células pequeñas (CCP)

3.2.2.1. Enfermedad localizada

El tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia constituye el estándar en este contexto clínico, siguiendo la clasificación de la *Veterans Administration*. El régimen de cisplatino-etopósido (EP) es el generalmente utilizado (4-6 ciclos). Si está contraindicada la utilización de cisplatino, los esquemas de carboplatino-etoposido (EC), adriamicina-ciclofosfamida-etoposido (ACE), adriamicina-vincristina-ciclofosfamida (VAC), y otros son alternativas válidas.

No se conoce cual es el esquema óptimo de integración de ambos tratamientos, pero las evidencias actuales apoyan la utilización de pautas concurrentes. La RT se utiliza de forma precoz, debiendo iniciarse con el 1.º-2.º ciclo de QT. Los pacientes candidatos para tratamientos concurrentes son aquellos con buen estado general, PS 0-1, menores de 80 años, sin gran volumen tumoral ($V_{20} < 35\%$) y con pruebas funcionales adecuadas (se recomienda tener una FEV1 > a 1 litro, $PaO_2 \geq 60$ mmHg y $PaCO_2 < 45$ mmHg). El tratamiento RT se realiza mediante conformación 3D, recibiendo una dosis de 5.400-6.000 cGy. Los restantes pacientes son candidatos para RT secuencial, tras la evaluación de la actividad antitumoral con 4-6 ciclos de QT.

3.2.2.2. Enfermedad extendida

La quimioterapia (4-6 ciclos) constituye el tratamiento estándar en este contexto. Además del régimen clásico EP, existen otros alternativos como EC, ACE, irinotecan más cisplatino o carboplatino y topotecan más cisplatino o carboplatino, aceptables con comparable eficacia y diferente perfil de toxicidad.

3.2.2.3. Radioterapia craneal profiláctica

Los pacientes con enfermedad localizada en remisión completa o muy buena respuesta parcial tras tratamiento QT-RT son candidatos a RT craneal profiláctica (PCI). El metaanálisis realizado en 1999 muestra que su asociación permite una pequeña pero significativa ganancia del 5,4% en la supervivencia a 3 años. Las dosis empleadas varían entre 2.500-3.000 cGy en 10-15 fracciones. Utilizando PCI existen controversias sobre la posibilidad de inducir significativos efectos deletéreos a largo plazo sobre la función cognitiva, estos han sido descritos en series antiguas y en relación a su utilización con QT concurrente o a dosis elevadas por fracción. Actualmente se considera que la toxicidad grave a largo plazo es aceptable, describiéndose en un 3% de pacientes. Nuestra recomendación es aconsejar a los pacientes, informándoles sobre el riesgo/beneficio. Se contraindica cuando se pueda prever alto riesgo de toxicidad en relación a patologías previas, vasculopatías o edad avanzada.

Un ensayo aleatorizado en pacientes con enfermedad extendida que habían respondido a quimioterapia sistémica, mostró que la radioterapia craneal profiláctica redujo la incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas y también, de forma estadísticamente significativa, prolongó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (supervivencia a 1 año: 27,1% versus 13,3%)

3.2.2.4. Recidiva

Los pacientes con recidiva sensible (ILP >3-6 meses) son candidatos a regímenes similares a la primera línea basados en platino-etóposido (p.e. EC). En caso de recidiva refractaria, topotecan en monoterapia, y en caso de contraindicación irinotecan o VAC, constituyen los esquemas a utilizar.

4. SEGUIMIENTO

En los pacientes **operados con intención curativa** se recomienda una revisión clínica con evaluación radiológica cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses hasta los 5 años. No hay ninguna evidencia de que el seguimiento más allá del 5.º año aporte algún beneficio. Se recomienda la realización de al menos una analítica anual. Los enfermos podrán ser seguidos indistintamente por Neumología o Cirugía Torácica u Oncología Médica (si recibieron tratamiento adyuvante).

En los pacientes tratados con **radioterapia radical** con intención curativa, se deben realizar controles radiológicos frecuentes durante los primeros nueve meses para detectar complicaciones, especialmente la neumonitis postradioterapia. Este seguimiento lo realizará Oncología Radioterápica. Después el seguimiento es superponible al de los enfermos operados.

Los pacientes tratados con **quimioterapia y/o radioterapia paliativa** serán seguidos por Oncología Médica. Tras finalizar el tratamiento se realizarán revisiones cada 3 meses los dos primeros años (con análisis trimestral y TAC torácico y de abdomen superior) y cada 6 meses hasta los 5 años (con análisis semestral y TAC torácico y de abdomen superior anual).

El seguimiento de los enfermos en **tratamiento paliativo** lo realizará Oncología Médica y las visitas se programarán en función de los síntomas que vaya presentando el enfermo.

Anexo 1

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de pulmón OMS-IASLC 2004

Tumores malignos epiteliales

Carcinoma epidermoide

Papilar

De células claras

De células pequeñas

Basaloide

Carcinoma de células pequeñas

Carcinoma de células pequeñas combinado

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma, subtipo mixto

Adenocarcinoma acinar

Adenocarcinoma papilar

Adenocarcinoma bronquioloalveolar

No mucinoso

Mucinoso

Mixto o indeterminado

Adenocarcinoma sólido con producción de mucina

Adenocarcinoma fetal

Carcinoma coloide

Cistoadenocarcinoma mucinoso

Adenocarcinoma de células “en anillo de sello”

Adenocarcinoma de células claras

Carcinoma de células grandes

Carcinoma de células grandes neuroendocrino

Carcinoma de células grandes neuroendocrino combinado

Carcinoma basaloide

Carcinoma “linfopitelioma-like”

Carcinoma de células claras

Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma sarcomatoide

Carcinoma pleomórfico

Carcinoma de células fusiformes

Carcinoma de células gigantes

Carcinosarcoma

Blastoma pulmonar

(continúa)

- Tumor carcinoide
 - Carcinoide típico
 - Carcinoide atípico
- Tumores de glándula salival
 - Carcinoma mucoepidermoide
 - Carcinoma adenoide quístico
 - Carcinoma epitelial-mioepitelial
- Lesiones preinvasivas
 - Carcinoma epidermoide *in situ*
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Hiperplasia de células neuroendocrinas idiopática difusa
- Tumores mesenquimales
 - Hemangioendotelioma epitelioide
 - Angiosarcoma
 - Blastoma pleura-pulmonar
 - Condroma
 - Tumor miofibroblástico congénito peribronquial
 - Linfangiomatosis pulmonar difusa
 - Tumor miofibroblástico inflamatorio
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Sarcoma sinovial
 - Monofásico
 - Bifásico
 - Sarcoma de la arteria pulmonar
 - Sarcoma de la vena pulmonar

Tumores epiteliales benignos

- Papilomas
 - Papiloma de células escamosas (exofítico, invertido)
 - Papiloma glandular
 - Papiloma mixto escamoso y glandular
- Adenomas
 - Adenoma alveolar
 - Adenoma papilar
 - Adenoma de tipo glándula salival
 - Adenoma de glándulas mucosas
 - Adenoma pleomórfico
 - Otros
 - Cistoadenoma mucinoso

(continúa)

Tumores linfoproliferativos

- Linfoma B marginal de tipo MALT
- Linfoma B difuso de células grandes
- Granulomatosis linfomatoide
- Histiocitosis de células de Langerhans

Miscelánea

- Hamartoma
- Hemangioma esclerosante
- Tumor de células claras
- Tumores de células germinales
 - Teratoma maduro
 - Teratoma inmaduro
 - Otros tumores de células germinales
- Timoma intrapulmonar
- Melanoma

Tumores metastásicos

Anexo 2

Estadificación 2009 TNM-estadios carcinoma broncogénico IASLC-UICC-AJCC

Descriptores T, N y M

T (Tumor primario)

- Tx:** Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia.
- T0:** No evidencia de tumor primario.
- Tis:** Carcinoma *in situ*.
- T1:** Tumor <3 cm en su diámetro mayor; rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión mas proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal).
- T1a:** Tumor <2 cm en su diámetro mayor [a].
- T1b:** Tumor >2 cm pero <3 cm en su diámetro mayor .
- T2:** Tumor >3 cm pero <7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes datos:
- Afectación del bronquio principal >2 cm distal a la carina.
 - Invasión de la pleura visceral.
 - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hiliar pero no afecta al pulmón entero.
- T2a:** Tumor >3 cm pero <5 cm en su diámetro mayor.
- T2b:** Tumor >5 cm pero <7 cm en su diámetro mayor.
- T3:** Tumor >7 cm o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del *sulcus superior*), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal <2 cm distal a la carina [a] *pero sin afectación de la carina*, o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero o un nódulo/s tumoral separado en el mismo lóbulo que el primario.
- T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o presencia de un nódulo/s tumoral separado en un diferente lóbulo homolateral.
-

(continúa)

N (Adenopatías regionales)

Nx: No puede evaluarse.

N0: Ausencia de metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en adenopatías homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hiliares, incluyendo afectación por extensión directa.

N2: Metástasis en adenopatías homolaterales mediastínicas y/o subcarínicas.

N3: Metástasis en adenopatías contralaterales hiliares o mediastínicas, o escalénicas homo- o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales.

M (Metástasis)

Mx: No puede evaluarse.

M0: No metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

M1a: Nódulo/s tumoral contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno [b].

M1b: Metástasis a distancia.

[a] El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1.

[b] La mayoría de los derrames pleurales o pericárdicos asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural o del pericardio son negativos para tumor y el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debería excluir el derrame como elemento de clasificación, y el paciente debería ser considerado como M0.

Modificado de Staging Handbook in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. ISBN: 979-0-9799274-2-3.

(continúa)

Estadios TNM	
Carcinoma oculto	TX N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a, b N0 M0
Estadio IB	T2a N0 M0
Estadio IIA	T1a, b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
Estadio IIB	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1, T2 N2 M0
	T3 N1, N2 M0
	T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB	T4 N2 M0 Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T Cualquier N M1a, b

Modificado de Staging Handbook in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer: Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. ISBN: 979-0-9799274-2-3.

TNM-Estadios 2009 IASLC-UICC-AJCC Comparación con la estadificación TNM 1997 UICC-AJCC

No se modifica la clasificación ganglionar (N)

Descriptor T-M UICC-1997	Propuesta ISC-IASLC Apartados T-M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (<2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5-7 cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasión)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulo ipsilobar)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (pulmón ipsilateral)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (derrame pleural)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (pulmón contralateral)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distancia)	M1b	IV	IV	IV	IV

Modificado de Goldstraw P. J Thorac Oncol 2007;2 (supp 4):142s-143s.

(continúa)

TNM-Estadios 2009 IASLC-UICC-AJCC

- Tx:** Citología positiva solamente.
- T1:** ≤ 3 cm.
T1a: ≤ 2 cm.
T1b: $>2-3$ cm.
- T2:** Bronquio principal ≥ 2 cm de carina, invade pleura visceral, atelectasia parcial.
T2a: $>3-5$ cm.
T2b: >5 cm-7 cm.
- T3:** >7 cm; pared torácica, diafragma, pericardio, pleura mediastínica, bronquio principal <2 cm de carina, atelectasia completa, nódulo/s tumoral/es ipsilobar.
- T4:** Mediastino, corazón, grandes vasos, carina, traquea, esófago, vértebra; u otros nódulos tumorales en un diferente lóbulo ipsilateral.
- N1:** Peribronquial ipsilateral, hiliar ipsilateral.
- N2:** Subcarínico o mediastínico ipsilateral.
- N3:** Mediastínico o hiliar contralateral, escalénicas o supraclaviculares.
- M1:** Metástasis a distancia.
M1a: Nódulo/s tumoral/es en lóbulos contralateral/es; nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b: Metástasis a distancia.

Modificado de Staging Handbook in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. ISBN: 979-0-9799274-2-3.

Notas aclaratorias clasificación TNM-estadios carcinoma broncogénico 2009

Modificado de Staging Handbook in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Editorial Rx-Press. Florida. EEUU. 2009. ISBN: 979-0-9799274-2-3.

Reglas generales aplicables a cualquier tipo de tumor

1. **Diagnóstico:** Todos los casos deben ser confirmados microscópicamente. Cualquier caso sin confirmación debe ser recogido de forma separada.
2. **Clasificación clínica:** Clasificación pretratamiento y se designa como TNM o TNMc. Se basa en toda la evidencia adquirida antes del tratamiento que puede incluir examen físico, imágenes, endoscopia, biopsias, exploración quirúrgica, etc.

(continúa)

3. **Clasificación patológica** (clasificación histopatológica postquirúrgica) se designa como TNMp: La evaluación patológica de las metástasis a distancia (Mp) se basa en el examen microscópico.
4. **MXx**: La categoría MX es inapropiada en el examen clínico de metástasis.
5. **Depósitos satélites**: Los depósitos tumorales (satélites) macro o microscópicos en el área de drenaje linfático de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio residual en el nódulo pueden representar una extensión discontinua del tumor; una invasión venosa con extensión extravascular o un ganglio totalmente reemplazado por tumor. Si el patólogo considera que el nódulo es un ganglio totalmente reemplazado por tumor debe registrarse como un ganglio positivo y cada uno de estos nódulos debe registrarse separadamente como un ganglio linfático en la clasificación final Np.

Notas aclaratorias clasificación TNM 2009 carcinoma broncogénico

Clasificación T

1. La invasión de **pleura visceral** se define como una invasión por fuera de la capa elástica incluyendo invasión de la superficie de la pleura visceral. Se recomienda el uso de técnicas de tinción para fibras elásticas cuando este signo no esta claro en la histología rutinaria.
2. Un tumor con **invasión directa de un lóbulo adyacente** atravesando la cisura o por extensión directa en un punto donde la cisura es deficiente debe clasificarse como T2a, a menos que otros criterios asignen una categoría T más alta.
3. La invasión del **nervio frénico** se clasifica como T3.
4. La **parálisis de cuerda vocal** por afectación de la rama recurrente del nervio vago, la **obstrucción de la vena cava superior o la compresión de la traquea** o del **esófago** pueden estar relacionados con una extensión directa del tumor primario o por una afectación ganglionar. Si está asociado con una extensión directa del tumor primario se clasifica como T4. Si el tumor primario es periférico, la parálisis de cuerda vocal usualmente está relacionada con la presencia de enfermedad ganglionar mediastínica y debe clasificarse de esa forma.

(continúa)

5. Los **grandes vasos** que figuran en T4 son: aorta, vena cava superior, vena cava inferior, tronco de la arteria pulmonar, porciones intrapericárdicas de la arteria pulmonar derecha e izquierda, porciones intrapericárdicas de las venas pulmonares superior e inferior derechas e izquierdas. La invasión de las ramas más distales no se clasifica como T4.
6. La nomenclatura de **tumor de Pancoast** está relacionada con un complejo de síntomas o síndrome causados por un tumor localizado en el sulcus superior del pulmón que afecta a las ramas inferiores del plexo braquial y en algunos casos al ganglio estrellado. Algunos tumores del sulcus superior se localizan más anteriormente y causan pocos síntomas neurológicos, pero pueden afectar a los vasos subclavios. La extensión de esta enfermedad varía en estos tumores y deben ser clasificados dependiendo de las reglas ya establecidas. Si existe evidencia de invasión del cuerpo vertebral o del canal espinal, si los vasos subclavios están involucrados o hay una afectación inequívoca de las ramas superiores del plexo braquial se clasifica como T4; en caso contrario, sería un T3.
7. La extensión directa al **pericardio** parietal es clasificada como T3 y si fuera al pericardio visceral, T4.
8. Un tumor extendiéndose a la **costilla** se clasifica como T3.
9. La clasificación de los **otros nódulos tumorales** adicionales en cáncer de pulmón depende de su apariencia histológica:
 - 9.1. En muchas situaciones esos **nódulos adicionales son metastásicos** con histología idéntica a la del tumor primario. Si están limitados al lóbulo del tumor primario la clasificación es T3; cuando es ipsilateral en otro lóbulo, es T4, y si es contralateral, es M1a.
 - 9.2. Los tumores múltiples pueden considerarse como **sincrónicos primarios** si son de diferente tipo histológico. Los tumores múltiples de similar histología solamente pueden considerarse tumores primarios sincrónicos si la opinión del patólogo está basada en la existencia de diferencias en la morfología, en la inmunohistoquímica o en estudios moleculares, o, en el caso de carcinomas escamosos, si están asociados con carcinoma *in situ*. Tales casos no deben tener evidencia de metástasis ganglionares mediastínicas o de metástasis ganglionares con una vía común de drenaje. Estas circunstancias se encuentran más frecuentemente cuando se trata de carcinomas bronquioloalveolares o adenocarcinomas de subtipo mixto con un compo-

(continúa)

nente bronquioloalveolar. Los tumores múltiples primarios sincrónicos deben de estadificarse de forma separada. La categoría T más alta y la multiplicidad o el número de tumores deben registrarse con fórmulas ya reglamentadas.

10. La invasión de la **grasa mediastínica** se clasifica como T4. Sin embargo, si tal invasión está claramente limitada a la grasa del hilio, es apropiado clasificar esa situación como T2a ó T2b, dependiendo del tamaño, a no ser que otros signos dicten una categoría T más alta.

Clasificación N

1. Los ganglios regionales son los intratorácicos, escalénicos y supraclaviculares.
2. La Asociación Internacional para Estudio de Cáncer de Pulmón ha efectuado definiciones de las áreas ganglionares regionales (*). Se recomienda su utilización para describir la afectación Nc y Np de los cánceres de pulmón.
3. La extensión directa del tumor primario dentro de los ganglios se clasifica como metástasis ganglionar.

Clasificación M

1. Los focos tumorales en la pleura visceral o parietal ipsilateral que son discontinuos con el tumor original se clasifican como M1a.
2. Los nódulos o el derrame pleural o pericárdico son clas<>.
3. La existencia de tumores discontinuos por fuera de la pleura parietal en la pared torácica o en el diafragma son clasificados como M1b.
4. En casos clasificados como M1b debido a metástasis a distancia es importante documentar todos los sitios con ese tipo de afectación.

Análisis ganglionar patológico

Se considera que una estadificación ganglionar adecuada debe incluir **muestreo** o disección de adenopatías de las estaciones 2R, 4R, 7, 10R y 11R para los tumores del lado derecho y las estaciones 5, 6, 7 10L y 11L para los del lado izquierdo. La estación 9 debe ser evaluada para los tumores de lóbulos inferiores. Las regiones más periféricas, las estaciones 12 y 14, son usualmente evaluadas por el patólogo en los especímenes

(continúa)

quirúrgicos, pero pueden extirparse de forma separada cuando se han realizado resecciones sublobares.

Criterio para poder afirmar pN0: Examen histológico de los especímenes de ganglios hiliares y mediastínicos que deben incluir 6 ó más adenopatías/estaciones. Tres de estos ganglios/estaciones deben ser mediastínicos (N2), incluyendo los subcarínicos, y tres deben ser de ganglios/estaciones hiliares-intraparenquimatosos (N1). La *Asociación Internacional para Estudio de Cáncer de Pulmón* ha efectuado definiciones de las áreas ganglionares regionales (*). Se recomienda su utilización para describir la afectación Nc y Np de los cánceres de pulmón. Si todos los ganglios examinados son negativos pero no se encuentra el número de ganglios recomendados para examen, clasificar como N0p.

Resección completa, incompleta e incierta

Se recomienda definir la **resección completa** (R0) cuando todo lo siguiente se cumple:

1. Los márgenes de resección se confirman como libres de tumor en microscopia.
2. Se han examinado histológicamente 6 ganglios o estaciones ganglionares debiendo incluir; como mínimo, 3 estaciones o ganglios del mediastino, una de las cuales debe ser subcarínica, y 3 estaciones o ganglios del hilio o de otras localizaciones N1.

Se recomienda clasificar como una resección **incompleta** microscópicamente cuando:

1. Hay enfermedad tumoral residual de los márgenes de resección.
2. Existe extensión extracapsular en los márgenes de los ganglios resecados.
3. Existe una citología positiva en el líquido del derrame pleural o pericárdico.

(*) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-77.

Se recomienda una clasificación de **resección incierta** cuando no hay evidencia ni macroscópica ni microscópica de enfermedad residual, pero ocurre cualquiera de lo siguiente:

1. La afectación ganglionar esta basada en una evaluación menor que lo recomendado a nivel del número de ganglios y extracciones que figura para definir una resección completa.
2. El ganglio mediastínico mas alto es positivo.

Otras consideraciones

Dado que el estudio citológico del **lavado pleural** realizado en la toracotomía tiene un probable factor pronóstico que puede impactar la definición de resección completa es de interés recoger este dato para análisis subsiguientes.

Igualmente la **invasión de pleura visceral** depende de que se invada únicamente la capa elástica o la superficie pleural o cualquier componente de la pleura parietal.

Así mismo, la profundidad de la **afectación de la pared torácica** puede tener un diagnostico diferente si la invasión está limitada a la pleura parietal, si afecta a la fascia endotorácica, o si afecta a las costillas o tejidos blandos.

Una evidencia de **imagen de linfangitis carcinomatosa** usualmente contraindica un tratamiento quirúrgico, aunque sería de interés registrar la extensión radiológica de la linfangitis porque podría tener importancia pronóstica, dependiendo de que esté confinada al área alrededor del tumor primario, que esté a distancia pero confinada en el mismo lóbulo que el primario, que se extienda a otros lóbulos ipsilaterales o que también afecte al pulmón contralateral.

Los tumores **carcinoides** se incluyen dentro de esta edición de la clasificación TNM. Sin embargo, es necesario hacer más estudios específicos para este tipo de tumor con el objetivo de evaluar su impacto pronóstico, fundamentalmente de los carcinoides típicos, así como los diferentes puntos de corte, desde el punto de vista pronóstico, del tamaño tumoral, entre otras cuestiones.

Anexo 3

Clasificación VALG de 1973 para el carcinoma de células pequeñas

Divide a los pacientes en dos categorías en función de que su tumor pueda ser incluido o no en un único campo de irradiación:

- Enfermedad Limitada (EL)
Tumor confinado a un hemotórax y sus ganglios linfáticos regionales (hiliares y mediastínicos homo y contralaterales y supraclaviculares ipsilaterales).
Corresponde a estadios I-III del TNM.
- Enfermedad Extendida (EE)
Todos los tumores que excedan de los límites antes reseñados.
Corresponde a estadio IV y IIIB con derrame pleural del TNM.

En general se considera que el CP de células pequeñas no es susceptible de tratamiento quirúrgico excepto los pacientes en estadio I con estudio de extensión completo negativo (ver atrás).

Anexo 4

Clasificación estado clínico general (Escala de Karnofsky)

Normal	100
Capaz de efectuar las actividades normales	90
Signos o síntomas menores	80
Se cuida a sí mismo; incapaz para efectuar una actividad normal total o para trabajar activamente	70
Requiere asistencia ocasional pero capaz para cuidarse para la mayoría de las necesidades	60
Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuente	50
Afectado; requiere cuidado y asistencia especial	40
Afectado severamente; indicación de hospitalización; muerte no inminente	30
Muy enfermo; hospitalización necesaria; tratamiento activo de soporte	20
Moribundo	10
Muerte	0

Anexo 5

Criterios de inoperabilidad

1. Edad superior a 80 años y estadio superior a I clínico o si precisa resección mayor de lobectomía.
2. Edad superior a 70 y estadio clínico superior a II clínico fundamentalmente, si el tumor es central y precisa de neumonectomía.
3. Estado clínico general igual o inferior al 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky, no reversible.
4. Enfermedad asociada severa e incontrolable, tales como enfermedad mental, o cualquier otra patología o situación clínica que limite seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psico-físicas más básicas del paciente, que limite la cirugía o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo.
5. Rechazo del paciente a la terapia quirúrgica sola o combinada.
6. PaCO₂ superior a 45 mmHg irreversible no secundaria a alcalosis metabólica.
7. Capacidad vital menor del 45% irreversible excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
8. FEV1 preoperatorio real postbroncodilatador menor de 1 litro y del 30% del valor teórico, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón. En pacientes con FEV1 entre 1 y 2 litros, si el FEV1 predicho postoperatorio es menor de 800 ml y del 30%, considerando, también, otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, test de marcha, perfusión contralateral).
9. Difusión pulmonar (DLCO) preoperatorio menor del 40%, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
10. Difusión pulmonar (DLCO) predicho postoperatorio menor del 40%.
11. Cardiopatía grave e incontrolable (principalmente cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, arritmias o enfermedad valvular), tras evaluación conjunta con cardiología para el establecimiento de la inoperabilidad.
12. Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, incontrolable, tras evaluación conjunta con Cirugía vascular y Anestesia para el establecimiento de la inoperabilidad.

(continúa)

13. En pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre deben considerarse los siguientes factores cuya presencia es desfavorable: edad mayor de 65 años, lateralidad derecha, resección superior a lobectomía, comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida de peso, hipoalbuminemia y bajo índice de peso corporal (menor de 19).

Estos criterios no son absolutos y la decisión debe tomarse de forma individualizada en cada caso.

Anexo 6

Criterios de irresecabilidad

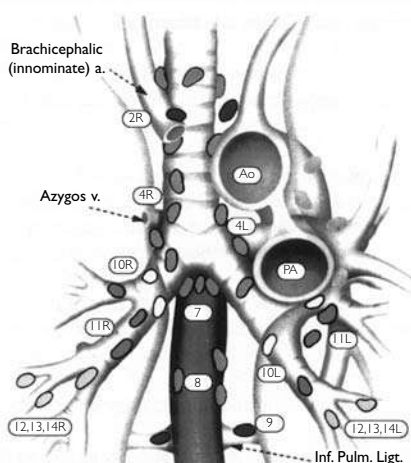
1. Derrame pleural tumoral, definido por la presencia de citología del líquido pleural positiva para células tumorales y/o biopsia pleural con infiltración tumoral efectuada con aguja transtorácica o por toracoscopia; la observación de derrame pleural mínimo en TAC, no visible en Rx simple, no precisa del estudio mencionado.
2. Afectación neoplásica del nervio recurrente demostrada por parálisis de cuerda vocal en broncoscopia.
3. Invasión extensa de pared torácica, de tráquea, de carina traqueal o de los 2 cm proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irresecable.
4. Invasión extensa del cuerpo vertebral, del foramen neural, de los vasos subclavios o síndrome de Horner.
5. Síndrome de vena cava superior.
6. CB de células pequeñas con estadio mayor de Ic.
7. Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (contraindicada la cirugía directa; cirugía tras tratamiento de inducción con ciertas condiciones) y contralaterales.
8. Metástasis a distancia ganglionares (supraclaviculares, cervicales, etc.), o viscerales (óseas, hepáticas, etc.), con la posible excepción de la metástasis única sincrónica en el Sistema Nervioso Central, con ciertas condiciones.

Anexo 7

Áreas ganglionares en la estadificación del carcinoma broncogénico

Las estaciones, o áreas, ganglionares intratorácicas han sido definidas en 1997 y sustentadas por la AJCC, UICC, SEPAR, ATS y ERS. En la figura se detallan las diferentes áreas (Mountain CF. Chest 1997).

Regional nodal stations for lung cancer staging



Superior mediastinal nodes

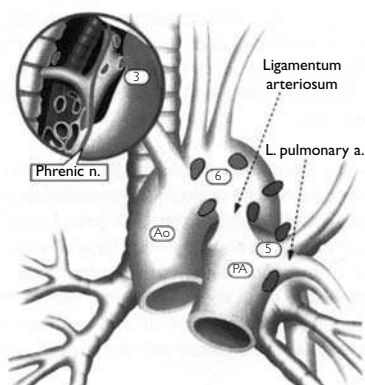
- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament



N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Anexo 8

Definición de resección tumoral completa

El *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee* ha propuesto recientemente una nueva definición de resección tumoral completa (Lung Cancer 2005 Jul;49[1]:25-33.)

Para que una resección pulmonar sea definida como completa se debe cumplir todo lo siguiente:

- a) Márgenes de resección libres demostrados microscópicamente: los márgenes de resección deberían incluir los muñones de arterias, venas y bronquios, los tejidos blandos peribronquiales y cualquier margen periférico cercano al tumor o al resto del tejido resecado.
- b) Disección ganglionar sistemática en su forma más amplia o, si no se ha realizado, disección ganglionar sistemática lóbulo-específica. Esta última implica disección y examen histológico de los ganglios hiliares e intrapulmonares (lobares, interlobares y segmentarios) y, de al menos, tres de las siguientes estaciones ganglionares mediastínicas dependiendo de la localización lobar del tumor primario:
 - Para los lóbulos medio y superior derecho, deberían incluir los ganglios subcarinales y dos de las siguientes estaciones ganglionares: paratraqueal superior, paratraqueal inferior y pretraqueal.
 - Para el lóbulo inferior derecho, los ganglios paratraqueales inferiores derechos y los subcarinales, y bien los paraesofágicos o los del ligamento pulmonar.
 - Para el lóbulo superior izquierdo, los ganglios mediastínicos anteriores, subaórticos y subcarinales.
 - Para el lóbulo inferior izquierdo, los subcarinales, paraesofágicos y los del ligamento pulmonar.

Las muestras deberían incluir, al menos, seis ganglios, tres de las estaciones intrapulmonares y/o hiliares y tres de las mediastínicas, una de las cuales debe ser la subcarinal.

- c) No debería haber extensión extracapsular del tumor en los ganglios resecados de manera aislada o en aquellos localizados en el margen del principal tumor pulmonar.
- d) El más alto ganglio mediastínico extirpado debe ser negativo.

Anexo 9

Esquemas de quimioterapia más frecuentes en cáncer de pulmón

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Paclitaxel-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Paclitaxel	175	SF (500 cc)	3 h	iv	1	c/21 días
Carboplatino	AUC 6	SG (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Paclitaxel-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Paclitaxel	175	SF (500 cc)	3 h	iv	1	c/21 días
Cisplatino	75	SF (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Gemcitabina-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Gemcitabina	1.200	SF (250 cc)	30 min	iv	1 y 8	c/21 días
Cisplatino	75	SF (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Gemcitabina-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Gemcitabina	1.200	SF (250 cc)	30 min	iv	1 y 8	c/21 días
Carboplatino	AUC 5	SG (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Docetaxel-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Docetaxel	75	SF (250 cc)	1 h	iv	1	c/21 días
Cisplatino	75	SF (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

(continúa)

Docetaxel-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Docetaxel	75	SF (250 cc)	1 h	iv	1	c/21 días
Carboplatino	AUC 6	SG (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Vinorelbina-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Vinorelbina	25	SF (100 cc)	15 min	iv	1 y 8	c/21 días
Cisplatino	75	SF (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

(Opción: combinar con vinorelbina oral 60-80 mg/m²)

Vinorelbina-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Vinorelbina	25	SF (100 cc)	15 min	iv	1 y 8	c/21 días
Carboplatino	AUC 6	SG (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

(Opción: combinar con vinorelbina oral 60-80 mg/m²)

Pemetrexed-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Pemetrexed	500	SF (100 cc)	10 min	iv	1	c/21 días
Cisplatino	75	SF (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Pemetrexed-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Pemetrexed	500	SF (100 cc)	10 min	iv	1	c/21 días
Carboplatino	AUC 6	SG (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días

Docetaxel-gemcitabina

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Docetaxel	75	SF (250 cc)	1 h	iv	1 ó 8	c/21 días
Gemcitabina	1.000	SF (250 cc)	30 min	iv	1 y 8	c/21 días

(continúa)

Paclitaxel-gemcitabina

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Paclitaxel	175	SF (500 cc)	3 h	iv	1	c/21 días
Gemcitabina	1.000	SF (250 cc)	30 min	iv	1 y 8	c/21 días

Gemcitabina-vinorelbina

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Gemcitabina	1.000	SF (250 cc)	30 min	iv	1 y 8	c/21 días
Vinorelbina	25-30	SF (100 cc)	15 min	iv	1 y 8	c/21 días

Docetaxel

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Docetaxel	75	SF (250 cc)	1 h	iv	1	c/21 días
Docetaxel	30-36	SF (250 cc)	1/2 h	iv	1	Semanal x 3 cada 4 semanas

Gemcitabina

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Gemcitabina	1.000	SF (250 cc)	30 min	iv	1 y 8 1, 8 y 15	c/21 días c/28 días

Vinorelbina

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Vinorelbina	25-30	SF (100 cc)	15 min	iv	1 y 8 1, 8 y 15	c/21 días c/28 días

(continúa)

Vinorelbina oral

	Dosis (mg/m ²)	Cápsulas		Vía	Días	Ciclos
Vinorelbina	60 ó 80	20 mg 30 mg	Enteras con agua tras comida ligera	oral	1 y 8	c/21 días 1º ciclo: 60 Si no neutropenia g.3-4: Sigüientes ciclos: 80

Pemetrexed

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Pemetrexed	500	SF (100 cc)	10 min	iv	1	c/21 días

Erlotinib

	Dosis (mg/m ²)	Comprimidos	Vía	Días	
Erlotinib	150	150 mg	oral	diario	

Gefitinib

	Dosis (mg/m ²)	Comprimidos	Vía	Días	
Gefitinib	250	250 mg	oral	diario	

Bevacizumab

	Dosis (mg/kg)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Bevacizumab	7,5 ó 15	SF (100 cc)	90-60-30 min	iv	1	c/21 días

Cetuximab

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Cetuximab	250 (1.ª dosis: 400)	SF (100 cc)	60 min	iv	1	semanal

(continúa)

CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA

Paclitaxel-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Paclitaxel	60	SF (250 cc)	3/4 h	iv	I	semanal
Carboplatino	AUC 2	SG (250 cc)	1/2 h	iv	I	semanal

Docetaxel-carboplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Docetaxel	20	SF (250 cc)	1/2 h	iv	I	semanal
Carboplatino	AUC 2	SG (250 cc)	1/2 h	iv	I	semanal

Cisplatino-etoposido

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Cisplatino	50	SF (500 cc)	1 h	iv	I, 8, 29, 36	c/28 días
Etoposido	50	SF (500 cc)	1 h	iv	I a 5, 29 a 33	c/28 días

Vinorelbina-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Cisplatino	70	SF (500 cc)	1 h	iv	I	c/21 días
Vinorelbina	15	SF (100 cc)	15 min	iv	I y 8	c/21 días

(Opción: combinar con vinorelbina oral 40 mg/m²)

CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

Etoposido-cisplatino

	Dosis (mg/m ²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Etoposido	100	SF (500 cc)	1 h	iv	I, 2, 3	c/21 días
Cisplatino	75	SF (500 cc)	1 h	iv	I	c/21 días

(continúa)

Etoposido-carboplatino

	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Etoposido	100	SF (500 cc)	1 h	iv	1, 2, 3	c/21-28 días
Carboplatino	AUC 5	SG (500 cc)	1 h	iv	1	c/21-28 días

CPT 11-cisplatino

	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
CPT 11	65	SF (500 cc)	1 h	iv	1 y 8	c/21 días
Cisplatino	30	SF (250 cc)	1 h	iv	1 y 8	c/21 días

CAV

	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Ciclofosfamida	1.000	SF (500 cc)	1 h	iv	1	c/21 días
Adriamicina	50	SG (100 cc)	15 min	iv	1	c/21 días
Vincristina	1,4 (max. 2)		bolo	iv	1	c/21 días

Topotecan

	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
Topotecan iv	1,5	SF (250 cc)	30 min	iv	1, 2, 3, 4, 5	c/21 días
Topotecan oral (cápsulas 0,25 y 1 mg)	2,3			oral	1, 2, 3, 4, 5	c/21 días

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico

- Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Carcinoma Broncogénico. <http://www.mbe-neumologia.org/pautaCB>.
- NICE Clinical Guideline 24. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer. <http://www.nice.org.uk/CG024NICEGuideline>.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25-33.
- Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report. *Arch Bronconeumol* 2001;37:495-503.

2. Quimioterapia

Preoperatoria

- Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-90.
- Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97-104, discussion 104-106.
- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-58.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-80.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in respectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001;20:247-53.
- Betticher DC, Schmitz S-F H, Totsch M et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1752-59.
- Albain KS, Rusch V, Turrisi AT et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy versus chemotherapy and radiotherapy followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer. ASCO Annual Meeting 2005.
- Pisters K, Vallieres E, Bunn P, Crowley J, Ginsberg R, Ellis P, Meyers B, Marks R, Treat J, Gandara D, Southwest Oncology Group. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. ASCO Annual Meeting. 2005.

Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomized trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-37.

van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, van Schil PEY et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.

Adyuvante

Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.

Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in resected Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.

Douillard J-Y, Rosell R, Delena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.

Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-18.

Pisters K, Ginsberg R, Giroux D et al. Bimodality Lung Oncology Team (BL0T) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term follow-up of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003:633 (abstract 2544).

Strauss GM, Herndon II JE, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043-51.

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-59.

Watters JS, O'Brien MER. The case for the introduction of new chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in the wake of the findings of the National Institute of Clinical Excellence (NICE). *Br J Cancer* 2002;87:481-89.

Enfermedad avanzada

Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.

Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.

5. Bibliografia

- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-53.
- D'Addario G & Felip E. Non-small cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):39-40.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1335-43.
- Park JQ, Kim S-W, Ahn JS et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5233-39.
- Rosell R. Managing poor performance non-small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12:1659-61.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R 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;18:2095-2103.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.

3. Radioterapia

- Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
- Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1990-97.
- Senan S, Lagerwaard FJ. The role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16 (Suppl 2):223-28.
- Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Bosch W, Bertrand RJ. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
- Rosenzweig KE, Dladla N, Schindelheim R, Sim SE, Braban LE, Venkataraman ES, Leibel SA. Three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) for early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2001;3:141-4.
- Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:119-130.
- Penland SK, Socinski MA. Management of unresectable stage III non-small cell lung cancer: the role of combined chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:326-34.

- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology, and End results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
- Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-18.
- Douillard JY, Rosell R, de Lena M et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
- MacManus M, Hicks RJ. The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(5):1298-1306.
- Brock J, Ashley S, Bedford J et al. Review of hypofractionated small volume radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Oncol* 2008;20(9):666-676.

4. Radioquimioterapia

- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416. *J Clin Oncol* 2007;25:313-318.
- Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS et al. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):90-92.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(6):417-423.
- Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-530.
- Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-60.
- Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473-483.
- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M 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;17:2692-99.
- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).
- Krzakowski M, Provencio M, Beata U-H et al. Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemo-radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: final results of an international phase II trial.

5. Tratamientos biológicos

- Petty RD, Nicolson MC, Ker KM et al. Gene expression profiling in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application. *Clin Cancer Res* 2004;10:3237-48.
- Beer DG, Kardia SL, Huang CC et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2002;8:816-24.
- Leslie WT, Bonomi PD. Novel treatments in non-small cell lung cancer: *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:245-67.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
- Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P 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;27:1227-34.
- Pirker R, Szczesna A, von Pawel J et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine versus cisplatin/vinorelbine alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 26;2008:1006s.
- Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(14):3235-42.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
- Mok T, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer (IPASS). 33th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2008.
- Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Multicenter Prospective study of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations. 2009. In press.

6. Carcinoma microcítico

- Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20:4665-72.
- Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z et al. Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2044-51.

- Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
- Turrisi AT, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with one-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
- Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
- Hanna N, Bunn PA, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-43.
- Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.
- Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476-84.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-72.

7. Seguimiento

- Saunders M, Sculier JP, Ball D, Capello M, Furuse K, Goldstraw P et al. Consensus: the follow-up of the treated patient. *Lung Cancer* 2003;42(Suppl 1): S17-S19.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
- D'Addario G & Felip E. Non-small cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):39-40.



FUNDACIÓN
MUTUA MADRILEÑA

Oncosur 