

GUÍA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PULMÓN

Elaboración: ENERO 2012

Última Revisión: SEPTIEMBRE 2015

DOCUMENTO DE CONSENSO

Autores: UGC de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar

UGC de Oncología Médica

UGC de Oncología Radioterápica

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PULMÓN

Septiembre 2014

Introducción.

El carcinoma de pulmón es el tumor más frecuente en varones y el segundo en mujeres. En la Unión europea es responsable del 29% de los fallecimientos por neoplasias malignas. Según un estudio transversal, prospectivo y multicéntrico realizado en la comunidad de Castilla y León⁽⁵⁹⁾, en 1997 se diagnosticaron 1015 casos, lo que equivale a una incidencia bruta de 73,04 casos en varones y 7,38 casos en mujeres por 100.000 habitantes, con una proporción varón/mujer de 9,68/1.

Como se deduce de los datos presentados, su prevalencia justifica que exista en el Hospital un grupo de trabajo especialmente dedicado a esta enfermedad y que actúe con criterios comunes previamente protocolizados.

Se presentan a continuación:

- Los criterios de operabilidad generales
- El algoritmo terapéutico general ante un paciente con CPNM
- Las pautas fundamentales de tratamiento según el estadio tumoral

Se adjuntan como anexos:

- Pautas de tratamiento radioterápico
- Los protocolos de quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico.
- La clasificación de los grados y niveles de recomendación

Criterios generales de operabilidad.

Se refieren a la capacidad del paciente para soportar la resección propuesta.

1. Criterios de inoperabilidad.

Asumimos que los pacientes que cumplen alguno de los siguientes criterios tienen un riesgo de morbilidad que sobrepasa al beneficio de la cirugía y por lo tanto no deben intervenir.

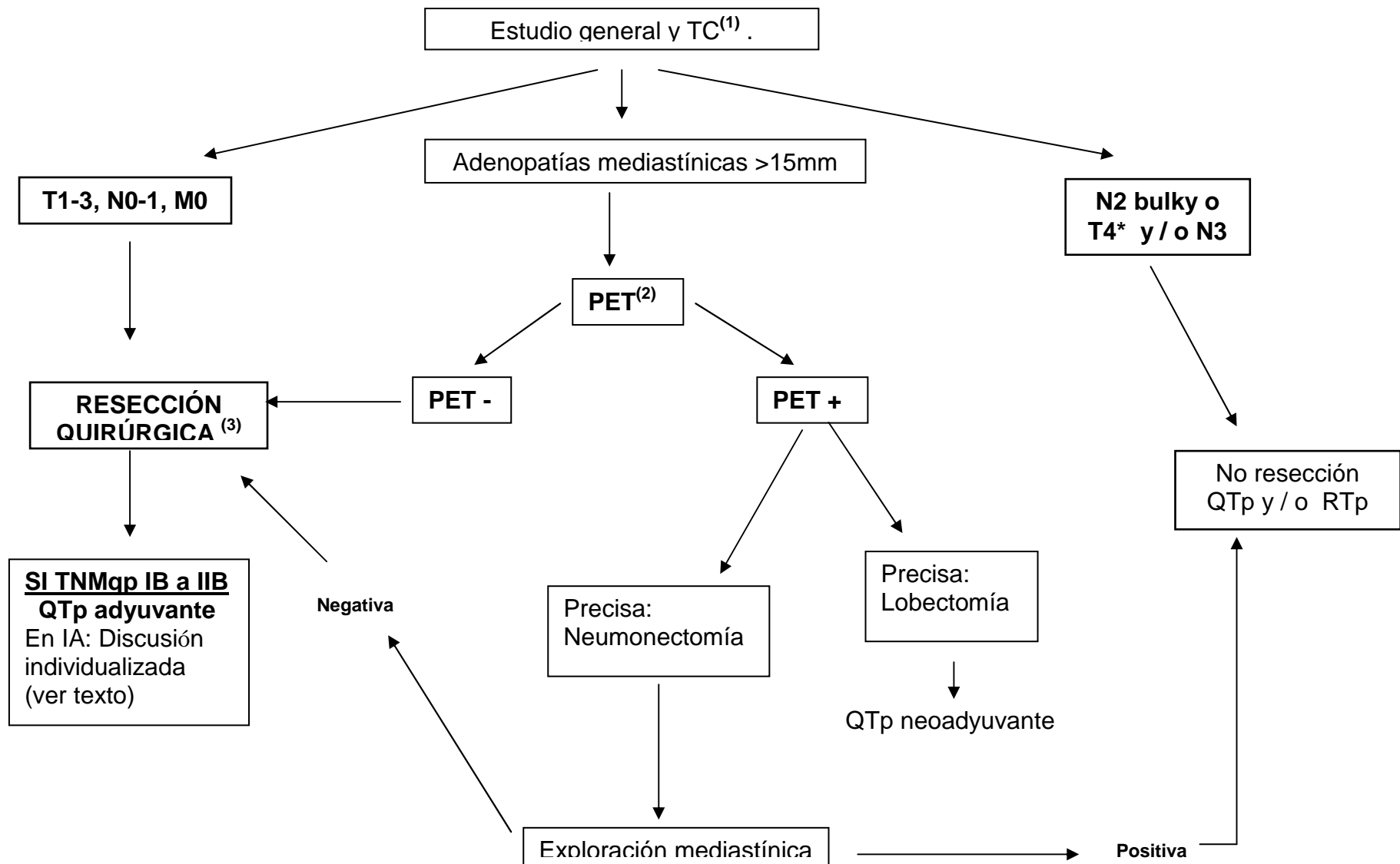
Los criterios de inoperabilidad pueden resumirse como sigue:

- Mal estado general representado por un Índice de Karnofsky inferior al 50%.
- Presencia de comorbilidad significativa, entendiendo como tal cualquier enfermedad sistémica irreversible refractaria a tratamiento que implique riesgo vital o limite de forma seria e irreversible las capacidades físicas y/o psíquicas más elementales del paciente.
- Disfunción cardiovascular moderada o severa (ver protocolo de operabilidad cardiológica)
- Alteración significativa de la función pulmonar (ver protocolo de operabilidad funcional respiratoria)
- Edad biológica elevada con una expectativa de vida tras la cirugía inferior a la esperada sin ella.

2. Recomendaciones y tratamiento preoperatorio.

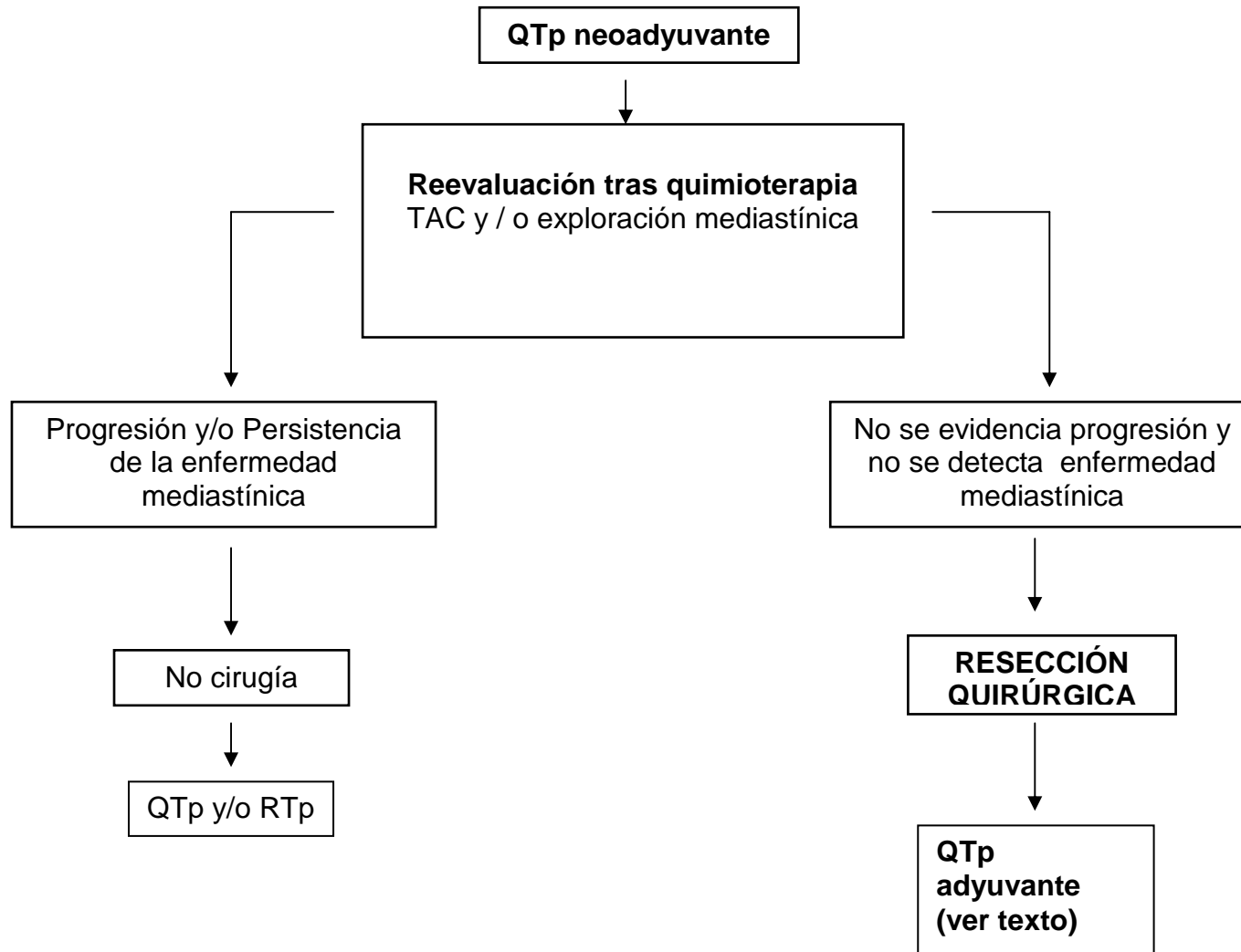
- Abstención tabáquica de al menos 8 semanas.
- Fisioterapia general y respiratoria en aquellos pacientes con criterios de EPOC moderado o con un grado bajo de actividad (ver protocolo de fisioterapia respiratoria pre y postoperatoria)
- Tratamiento exhaustivo de la posible comorbilidad existente, especialmente si presenta EPOC donde seguiremos los criterios GOLD⁽²⁰⁾ (ver protocolo de tratamiento preoperatorio de la EPOC)

1.-Algoritmo terapéutico general ante un paciente con CPNM



* Con excepciones:
ver discusión

2.-Algoritmo terapéutico general ante un paciente con CPNM sometido a quimioterapia neoadyuvante



Comentarios al algoritmo 1.

(1) Estudio general (TAC)

La correcta estadificación del carcinoma es extremadamente importante porque va a definir las opciones de tratamiento y el pronóstico del caso.

Al realizar una correcta estadificación pueden aparecer dudas diagnósticas.

Problemas en la evaluación de la T:

La invasión por contigüidad

- Pared torácica: Si se considera resecable, en base a la experiencia previa del equipo quirúrgico, se indicará la toracotomía sin tratamiento radioterápico previo.
- En los tumores de vértice, se considerará una contraindicación quirúrgica la presencia de afectación vertebral, alteraciones motoras del plexo braquial (distintas de las del nervio cubital) y la palpación de la masa en el hueco supraclavicular.
- En caso de duda, para descartar la posibilidad de afectación o el grado de afectación del plexo braquial o la invasión vertebral, se recomienda la realización de un estudio de RM. *Grado de recomendación: B⁽⁵⁷⁾*
- La presencia de parálisis recurrential y de síndrome de vena cava superior se consideran contraindicaciones quirúrgicas incluso después del tratamiento con quimioterapia o radioterapia.
- La presencia de parálisis frénica: en pacientes con tumores en el tercio superior del hemitórax, constituye una contraindicación quirúrgica. En los demás casos, se realizará la toracotomía si no existen otros criterios que la contraindiquen.
- No se considera una contraindicación quirúrgica la afectación tumoral de la carina traqueal ni de la tráquea distal, salvo tras discusión individualizada y detallada del caso.

Problemas en la evaluación de la N:

Estadificación por imagen del mediastino:

TAC:

- Es la técnica básica de evaluación tanto de la T como de la N y de la M.
- Se denomina adenopatía de tamaño patológico aquella cuyo eje menor tiene 1cm o más en un corte transversal de TAC. Con este criterio reconocemos que en la evaluación de las adenopatías mediastínicas esta técnica ha demostrado una sensibilidad del 60%, especificidad 81% con un valor predictivo positivo del 53% y un valor predictivo negativo del 82%⁽⁶⁴⁾.
- Se denomina enfermedad bulky y por lo tanto irsecable, cuando en la imagen de TC aparecen adenopatías mayores de 2cm en el eje menor, especialmente si se acompañan de una afectación extranodal, de forma aislada o a varios niveles y cuando aparece una agrupación de múltiples adenopatías positivas aunque tengan menor tamaño⁽⁴³⁾. Aunque la definición es subjetiva, la experiencia de los clínicos que evalúan a los pacientes es suficiente para que estén de acuerdo cuando aparece una enfermedad bulky.
- Por ello, a aquellos pacientes con adenopatías de tamaño patológico en el mediastino según la TAC, se deben ampliar los estudios mediastínicos para descartar la presencia de enfermedad tumoral. *Grado de recomendación: B*⁽⁵⁷⁾

(2.) PET:

- Se trata de una modalidad de imagen basada en la actividad biológica de las células neoplásicas.
- El criterio de PET patológico es una captación superior a 2,5 unidades SUV.
- Falsos positivos posibles: enfermedades granulomatosas e infecciones.
- Falsos negativos: lesiones por debajo de 1 ó 1,2cm. Tumores de bajo grado de malignidad.
- Con estos datos y limitaciones asumimos en la evaluación de las adenopatías mediastínicas, una sensibilidad del 85%, una especificidad del 88%, con un valor predictivo positivo 78% y un valor predictivo negativo del 93%⁽⁶⁴⁾ independientemente del tamaño que presenten.

- En presencia de adenopatías de tamaño patológico y diámetro corto $\geq 15\text{mm}$ es obligado realizar un estudio con PET para descartar la presencia de enfermedad mediastínica y metastásica.
- Al unir los datos analizados de nuestra experiencia y los datos de un metaanálisis holandés publicado recientemente⁽³⁰⁾ que establece diferentes niveles de S, E, VPP y VPN según el tamaño de las adenopatías en la TC, vamos a clasificar a los pacientes en dos categorías básicas:
 - o A - aquellos con adenopatías de tamaño inferior a 15mm que, con independencia del resultado de la PET, irán a resección quirúrgica directa aunque con la recomendación de iniciar la cirugía por la linfadenectomía de estadificación (asumimos un 38% de falsos positivos y un 5% de falsos negativos).
 - o B- Aquellos pacientes con adenopatías superiores a 15mm y PET positivo, en los que asumiendo un 10% de falsos positivos, los pacientes van a ser sometidos a evaluación mediastínica para confirmar o descartar el N2 si precisan una neumonectomía o irán directamente al protocolo de quimioterapia neoadyuvante si la resección precisada es inferior a un pulmón completo (Ver 3 para indicaciones básicas de neumonectomía/lobectomía).
- Actualmente, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo español autoriza la utilización de la PET para la estadificación pre-tratamiento⁽¹⁶⁾. En el momento actual según un metaanálisis publicado en septiembre del 2004⁽⁶⁷⁾, todavía se necesitan más estudios para definir el papel definitivo de esta técnica en la reevaluación tras tratamiento neoadyuvante.

Estudio invasivo del mediastino.

- Se realizará en aquellos pacientes con tumor no tratado, adenopatías de tamaño patológico superior a 15mm y captación en rango tumoral de la PET que precisen una neumonectomía para la completa extirpación del tumor y, en segundo lugar, para descartar la persistencia de enfermedad mediastínica tras tratamiento neoadyuvante

- El equipo quirúrgico evaluará la técnica de biopsia (mediastinoscopia, mediastinotomía, minitoracotomía o VATS) conociendo que se asumen, por ejemplo para la mediastinoscopia, niveles bajos (aproximadamente del 10-15%)⁽⁵⁷⁾ de falsos negativos. Estos resultados se han revisado en nuestra unidad y nuestros resultados son similares, sobre todo si se trata de tumores en cualquiera de los lóbulos inferiores.
- En nuestro grupo, la remediastinoscopia tras terapia de inducción no es una práctica habitual, ya que pensamos que puede incrementar la morbilidad (riesgo de sangrado por lesión vascular, dada la desestructuración anatómica secundaria a la intervención previa). Nuestra propia experiencia, ya comunicada⁽²⁹⁾, prueba que la persistencia de enfermedad tumoral tras el tratamiento de inducción es el principal factor pronóstico en estos pacientes, incluso ante la persistencia de micrometástasis, datos apoyados por una publicación reciente⁽¹⁸⁾.
- En consecuencia, aunque de forma general se acepta en la literatura que los pacientes con adenopatías mediastínicas PET positivas deben someterse a mediastinoscopia de confirmación, si el caso precisa una lobectomía o bilobectomía para la extirpación completa del tumor, preferimos derivar directamente a quimioterapia a estos enfermos, dada su baja morbimortalidad y el beneficio derivado para el paciente, postponiendo la realización de biopsia de los ganglios mediastínicos hasta pasado el tratamiento de inducción. La excepción la forman aquellos casos que necesiten una neumonectomía para la extirpación completa del tumor, en cuyo caso se procederá a la exploración quirúrgica del mediastino antes de tomar una decisión sobre el tratamiento definitivo, debido a que experiencias publicadas^(8, 34) y nuestra experiencia indican que la supervivencia de los pacientes con enfermedad mediastínica y neumonectomía es similar a la que se obtiene con otros tratamientos oncológicos. (Ver 3 para indicaciones básicas de neumonectomía/lobectomía).

(3) **Resección quirúrgica.**

En los casos seleccionados según los criterios descritos, se realizará una toracotomía videoasistida con / sin sección muscular o esternotomía en algunas escasas indicaciones.

- En todos los casos se efectuará la resección mínima necesaria para la extirpación completa del tumor.

- Se considera como resección mínima la lobectomía⁽⁵⁸⁾. *Grado de recomendación: A.* excepto en los pacientes considerados de alto riesgo, con tumores T1, en los que se acepta la segmentectomía como técnica de resección válida *Grado de recomendación: C⁽⁵⁸⁾* :

- Independientemente de la función pulmonar del paciente, en los casos que lo requieran, se intentará siempre realizar una lobectomía con broncoplastia para evitar una neumonectomía siempre que con esta técnica se garantice la extirpación completa del tumor. *G. de recomendación: C.⁽⁵⁵⁾*

- Para una primera evaluación, utilizando criterios radiológicos y broncoscópicos es necesario realizar una neumonectomía para la extirpación completa de un tumor central cuando:

- Aparece afectación del bronquio principal cercana a la carina
- Aparece una afectación del tronco de la arteria pulmonar derecha o izquierda antes de su división
- Afectación transcisural de todos los lóbulos de un pulmón.

- En todos los casos se realizará una linfadenectomía reglada que supone explorar y extirpar los ganglios visibles en cada estación. Sabiendo que la linfadenectomía radical sólo sirve para estadificar correctamente al paciente pero que no existe evidencia en la literatura que demuestre ninguna ventaja para la supervivencia de los pacientes^{(10), (2)}.

- Se recomienda explorar las siguientes estaciones ganglionares según la situación original del tumor⁽³⁾:

Lóbulo superior derecho: 4R, 7, 10R, 11R

Lóbulo superior izquierdo: 5,6,7,11L

Lóbulos medio e inferiores: 7,8,9,11.

- Con los datos actuales se recomienda iniciar la cirugía por la linfadenectomía de tal forma que en caso de duda sobre la posible

afectación metastásica de 1 ó más estaciones ganglionares, se pida confirmación histológica intraoperatoria con la que se puedan tomar decisiones sobre si continuar con la extirpación tumoral.

DetECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL N2:

En los casos en los que se encuentra de manera inesperada afectación N2 durante la cirugía, la actitud a seguir es variable⁽⁴³⁾: cuando solamente se afecta una estación ganglionar y tanto el tumor como las adenopatías son resecables mediante una lobectomía, se recomienda continuar con la resección asociando linfadenectomía, ya que, aunque el tratamiento quirúrgico por sí sólo ofrece una supervivencia del 15 al 30 % a 5 años, los mejores resultados se ven en pacientes con afección N2 en una única estación sometidos a resección completa inferior a la neumonectomía⁽²²⁾. Cuando la resección completa no es posible, necesita una neumonectomía, hay afección extracapsular, a múltiples niveles o enfermedad tipo bulky, lo mejor es abortar la resección.

El nódulo pulmonar solitario.

Es una lesión intraparenquimatosa menor de 3cm que no asocia atelectasia alguna ni adenopatías locoregionales.

Cuando se detecta, se deben revisar las radiografías previas (si existen) y si se demuestra que el nódulo se ha mantenido estable al menos durante 2 años, esa lesión no requiere más evaluación. *Grado de recomendación: B*⁽⁶³⁾

Para pacientes con una operabilidad límite, si el PET es negativo se recomienda seguimiento y realizar un nuevo TC a los 3 meses. *Grado de recomendación: A*⁽⁶³⁾ hasta completar 24 meses de seguimiento. *Grado de recomendación: B*⁽⁶³⁾

Para pacientes operables sin limitación funcional, el tipo de resección depende de la lesión, de tal forma que se puede realizar una segmentectomía atípica para enviar el nódulo para estudio intraoperatorio y completar la lobectomía si el informe es de carcinoma (*Grado de recomendación B*) o bien realizar una lobectomía diagnóstica (*Grado de recomendación: A*⁽⁶³⁾)

TRATAMIENTO POR ESTADIOS

ESTADÍO OCULTO (TX, N0, M0) , ESTADÍO IN SITU (TIS, N0, M0)

Corresponden a carcinomas radiológicamente ocultos, con superficie menor a 2 cms, endoscópicamente superficiales, márgenes bien delimitados y sin invasión más allá del cartílago bronquial (documentada por biopsia o técnicas de imagen)⁽³³⁾. La mayoría de estos tumores son de estirpe escamosa y sin afectación ganglionar (N0), aunque las lesiones de histología no escamosa, mayores de 10 mm o con invasión extrabronquial pueden presentar metástasis ganglionares con más facilidad⁽⁶¹⁾. Igualmente, son frecuentes los segundos tumores primarios, sincrónicos⁽³³⁾ o metacrónicos. Aunque la respuesta completa a corto plazo (1 a 3 meses) parece buena, el alto porcentaje de recurrencias a largo plazo hace que la respuesta global se considere pobre⁽³³⁾.

Una vez descartada la posibilidad de que las células malignas no sean de origen pulmonar, sino que procedan de neoplasias de vecindad (cabeza y cuello), el tratamiento de elección será la extirpación quirúrgica, preferiblemente mediante lobectomía. Únicamente en pacientes no candidatos a cirugía pueden recomendarse otros tratamientos , como la terapia fotodinámica (PDT), el electrocauterio, la crioterapia, láser Nd-YAG o la braquiterapia endobronquial⁽³³⁾ . Se recomienda un seguimiento estrecho con broncoscopia cada 3-6 meses para descartar posibles recidivas o tumores metacrónicos.

ESTADÍOS IA (T1, N0, M0) Y IB (T2, NO, MO)

Actualmente, no existen ensayos clínicos de calidad que comparen la efectividad de la cirugía frente a otras modalidades terapéuticas , por lo que la resección pulmonar se considera el tratamiento de elección en estos pacientes, preferiblemente mediante lobectomía , reservando la segmentectomía para enfermos con comorbilidad elevada y/o función pulmonar deficitaria , cuando los tumores son periféricos y de tamaño inferior a 3 cms⁽⁶⁰⁾.

Respecto al papel de la linfadenectomía, casi no existen datos que comparen la supervivencia tras disección ganglionar sistemática versus muestreo

ganglionar^(35, 62). Los últimos datos disponibles al respecto⁽¹⁰⁾ no encuentran un claro beneficio en la aplicación de una frente a otra. A pesar de todo, los ensayos clínicos disponibles confirman que cualquiera de dichas técnicas no incrementa excesivamente la morbilidad, permitiendo en cambio una mejor estadificación, por lo que se recomienda su realización (grado de recomendación B)⁽⁵⁸⁾.

Tratamientos complementarios⁽⁵⁸⁾

.- Cuando se encuentran márgenes quirúrgicos positivos es necesario administrar tratamiento local suplementario, mediante nueva resección o radioterapia.

.-La quimioterapia neoadyuvante sólo se recomienda como parte de un protocolo de ensayo clínico.

.- Aunque el empleo de quimioterapia adyuvante no se recomendaba fuera del contexto de un ensayo clínico, recientes investigaciones^(25, 56) muestran cierta evidencia de que, con la aplicación de nuevos fármacos puede conseguirse una mejora en la supervivencia de hasta un 5 % para los pacientes en estadíos IB a IIB, por lo que puede ofrecerse a estos enfermos dicho tratamiento sistémico.

Aunque no existe evidencia publicada sobre la mejora de la supervivencia tras la aplicación de quimioterapia adyuvante en el estadio IA (debido a que los estudios disponibles incluyen pocos pacientes de este tipo), creemos que previa discusión individualizada de cada caso por un equipo multidisciplinar, este grupo de enfermos también podría beneficiarse de tratamiento adyuvante.

.- Un grupo especial lo constituyen los pacientes con un adenocarcinoma y niveles de CEA en rango patológico. Según las evidencias publicadas más recientemente y correspondientes a diversos estudios en su mayoría retrospectivos^(40, 51-53, 65), los niveles elevados de este marcador son predictores de recurrencias locoregionales y a distancia lo que condiciona un aumento de la mortalidad postoperatoria incluso en los estadios más precoces por lo que se

aconseja completar la resección quirúrgica con tratamiento adyuvante a todos estos pacientes con independencia del estadio tumoral.

.- No es recomendable el uso rutinario de radioterapia neoadyuvante o adyuvante, dados sus efectos deletéreos en estos casos, ya que pueden producir un incremento del riesgo relativo de muerte postoperatoria de hasta un 21%, lo que equivale a una pérdida del 7% de supervivencia en dos años⁽²⁴⁾.

.- Los pacientes inoperables o que rechacen la cirugía pueden ser sometidos a radioterapia radical (grado de recomendación B).

ESTADÍOS IIA (T1, N1,MO) Y IIB (T2, N1,MO Y T3, NO, MO)

La resección pulmonar continúa siendo el tratamiento de elección, a veces combinada con resección de pared torácica si ésta se ve afectada .En aquellos pacientes en los que sea factible la broncoplastia, ésta se preferirá sobre la neumonectomía, ya que mejora la supervivencia y presenta menor morbilidad , según nuestra experiencia y la de otros autores⁽⁵⁵⁾.

Según diferentes estudios retrospectivos^(5, 15, 26, 39), los pacientes T3 por afectación parietal pueden tener mejor pronóstico que aquéllos con afectación T3 diafragmática o mediastínica, siendo mejores los resultados cuando la estructura afectada es el bronquio. En caso de afectación de pared, cuando se considere resecable en base a la experiencia previa del equipo quirúrgico, se indicará la toracotomía sin tratamiento radio ni quimioterápico previo.

Un caso particular dentro de este estadio lo constituyen los tumores de Pancoast. Estos carcinomas se consideran irresecables cuando presentan afectación ganglionar mediastínica (N2) o metástasis a distancia (M1), invasión medular, infiltración del plexo braquial por encima de T1 (causando déficits sensitivos y/o motores en los territorios de los nervios mediano y radial) o invasión no resecable de los vasos subclavios o del mediastino⁽¹⁷⁾ .

Tratamientos complementarios : tumores T1-2 , N1, M0

.- La quimioterapia neoadyuvante sólo se recomienda como parte de un protocolo de ensayo clínico⁽⁵⁵⁾ (los estudios disponibles hasta la fecha^(19, 38) presentan importantes déficits metodológicos que limitan su aplicación – grado de recomendación I -).

.- Quimioterapia adyuvante: remitirse al apartado "tratamientos complementarios " dentro del estadio I.

.- Varios autores^(42, 66, 68) encuentran que la supervivencia de los pacientes con afectación N1 extralobar o hilar (grupos 10 y 11) empeora respecto a los N1 lobares (grupos 12 a 14). La administración de radioterapia adyuvante sólo disminuye el número de recurrencias locales sin mejorar la supervivencia. En consecuencia, la única recomendación posible para la misma serían aquellos casos en los que existe afectación N1 extralobar o hilar⁽⁵⁵⁾.

Tratamientos complementarios : tumores T3 , N0, M0⁽⁵⁵⁾

.- Quimioterapia neoadyuvante: remitirse al apartado anterior.

.- Quimioterapia adyuvante : remitirse al apartado anterior.

.- Radioterapia adyuvante: puede considerarse cuando la resección es incompleta o con márgenes quirúrgicos escasos.

.- En los tumores de Pancoast se prefiere el tratamiento multimodal (inducción con quimioterapia – cirugía – quimioradioterapia), aunque su beneficio no ha sido definitivamente demostrado⁽⁹⁾. Puesto que no se ha probado que la radioterapia preoperatoria aumente la supervivencia de los pacientes, mientras que sí incrementa la dificultad operatoria, no se administrará dicho tratamiento.

ESTADÍO IIIA (T1-2, N2, M0 Y T3, N1-2, M0)

En este estadio coexisten dos clases de enfermos, agrupados en base a una supervivencia similar: por un lado, los enfermos T3 N1 y por el otro, los pacientes N2. Para los primeros, son válidas a todos los efectos las recomendaciones terapéuticas expuestas para el estadio II⁽⁴³⁾; para los últimos, el tratamiento adecuado sigue siendo motivo de controversia.

De manera general, los pacientes N2 son muy heterogéneos en cuanto a su presentación clínica, tratamiento y pronóstico aunque, de forma práctica, pueden englobarse en alguno de los siguientes grupos⁽⁴⁹⁾:

a) Detección preoperatoria del N2

En estos estadios localmente avanzados, la cirugía se añade a otros tratamientos (quimioterapia y / o radioterapia) en un intento de mejorar el control de la enfermedad. Aunque los resultados en cuanto a supervivencia de varios ensayos clínicos son dispares^{(50), (19, 44, 45, 47, 48)}, la terapia bimodal o trimodal supera claramente a la cirugía aislada (grado de recomendación A)⁽⁴³⁾, por lo que, salvo contraindicación, ofreceremos quimioterapia neoadyuvante a todos los pacientes con adenopatías de tamaño patológico superior a 15mm en la TAC y captación positiva en rango tumoral en la PET

Tras el tratamiento sistémico pueden reevaluarse las posibilidades quirúrgicas, empleando preferiblemente la biopsia mediastínica, puesto que tanto la TAC como la PET tras quimioterapia pueden no ser lo suficientemente precisas a la hora de valorar la respuesta al tratamiento^{(6, 32),(67)}. En cualquier caso, parece claro que la resección pulmonar debe evitarse en caso de existir tumor residual en las adenopatías mediastínicas, dado que no mejora la supervivencia, según nuestra propia experiencia⁽²⁹⁾ y la de otros autores^(7, 14). *Ver comentario sobre resección quirúrgica (3).*

Otros tratamientos complementarios

.- Quimioterapia adyuvante: existen algunas publicaciones^(1, 31) que encuentran una mejora de la supervivencia en torno al 5 % cuando se

administran regímenes basados en platinos. A pesar de que este incremento es modesto, pensamos que puede ser suficiente para recomendarla en aquellos pacientes con resección completa.

.- Radioterapia adyuvante: actualmente no existen pruebas de que mejore la supervivencia, aunque sí parece reducir el riesgo de recidiva local en aquellos casos con resección completa y afección nodal a múltiples niveles, diseminación extracapsular o márgenes de resección positivos⁽⁴³⁾. No obstante, no debemos olvidar que puede asociarse a una toxicidad cardíaca y / o pulmonar elevada.

.- Quimioterapia + radioterapia adyuvantes: no parece existir beneficio en el uso combinado de quimio y radioterapia adyuvante frente al empleo de radioterapia aislada, por lo que su asociación se desaconseja (grado de recomendación D)⁽⁴³⁾.

b) Detección intraoperatoria del N2

En los casos en los que se encuentra de manera inesperada afectación N2 durante la cirugía, la actitud a seguir es variable⁽⁴³⁾ : cuando solamente se afecta una estación ganglionar y tanto el tumor como las adenopatías son resecables mediante una lobectomía, se recomienda continuar con la resección asociando linfadenectomía, ya que, aunque el tratamiento quirúrgico por sí sólo ofrece una supervivencia del 15 al 30 % a 5 años, los mejores resultados se ven en pacientes con afección N2 en una única estación sometidos a resección completa inferior a la neumonectomía⁽²²⁾. Cuando la resección completa no es posible, precisa una neumonectomía, hay afección extracapsular, a múltiples niveles o enfermedad tipo bulky, lo mejor es abortar la resección.

ESTADÍO IIIB (CUALQUIER T, N3, M0 Y T4, CUALQUIER N, M0) ⁽²⁸⁾

El papel que la cirugía desempeña en este estadio se limita a los pacientes T4 , N0-1, que cumplan los siguientes requisitos⁽³⁶⁾:

- .- Enfermos operables, con posibilidad de resección tumoral completa.
- .- Afectación T4 por presencia de nódulos satélites en el mismo lóbulo en el que se localiza el tumor, o T4 por afectación de carina traqueal.
- .- Información preoperatoria exhaustiva sobre los beneficios esperables (supervivencia a cinco años en torno al 20%), con aceptación explícita por parte del paciente del elevado riesgo de morbilidad perioperatoria (hasta del 15% en resecciones carinales)

En cualquiera de estos casos, los pacientes estarán incluidos en un esquema de tratamiento multimodal, en el que la cirugía será el paso intermedio entre la terapia neoadyuvante y la adyuvante.

Para el resto de enfermos estadificados como IIIB, no se ha demostrado que la quimiorradioterapia más cirugía ofrezca mejores resultados que el empleo aislado de la primera, por lo que en estos casos se recomienda el tratamiento exclusivamente oncológico, quizá mediante quimiorradioterapia concurrente (teniendo en cuenta que puede presentar más efectos secundarios , principalmente esofagitis, que la administración secuencial).La única excepción la constituyen los pacientes IIIB por derrame pleural neoplásico, cuyo manejo se asimila al de los pacientes en estadio IV.

ESTADÍO IV (CUALQUIER T, CUALQUIER N, M1)

En general, estos enfermos serán subsidiarios de tratamiento puramente médico. Únicamente, tras discusión individualizada de cada caso por parte de un equipo multidisciplinar, podrían aceptarse para cirugía aquellos pacientes con metástasis cerebrales o adrenales únicas ya que, si bien el beneficio aportado por la cirugía suele ser muy escaso, se han publicado algunos casos de supervivencias prolongadas^{(6, 11-13, 21, 23, 27, 41, 54).}

RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA NO MICROCITICO DE PULMON^(4, 37, 46)

Todos los tratamientos postoperatorios y/o con intención radical se realizarán con TAC de simulación y dosimetría en 3 dimensiones.

Tratamientos postcirugía:

A) Pacientes con resección tumoral y ganglionar completa (R0) :

- N1: discusión individualizada. Factores de mal pronóstico: resección inadecuada ganglionar, extensión extracapsular, múltiples ganglios positivos, márgenes estrechos. Volumen de tratamiento (VT): lecho del primario mas territorios ganglionares afectados. Dosis : 50 Gy. Grado de recomendación 2 B.
- N2: todos los pacientes, tras quimioterapia adyuvante. VT igual que en N1, dosis, igualmente 50 Gy. Grado de recomendación 2 B.
- Tumores de Pancoast: VT lecho del primario. Dosis: 60 - 66 Gy. Si además es N1 ó N2, se añade lo dicho en esos casos. Grado de recomendación 2 A.

B) Pacientes con resección incompleta, micro o macroscópica (R1- R2) :

- VT: zona de persistencia tumoral (60 – 66 Gy), opcional cubrir lecho quirúrgico y regiones ganglionares no afectadas (50 Gy). Grado de recomendación 2 A.

Tratamientos radicales (pacientes no intervenidos) :

- VT: lecho del primario con 1 – 2 cm de margen, mas territorios ganglionares conocidos afectados. Dosis 60 – 66 Gy. Opcional irradiar de forma profiláctica territorios ganglionares no afectados (50 Gy).

**PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA EN CANCER DE PULMON NO
MICROCITICO (ABRIL - 05)**

***** QT ADYUVANTE (ESTADIOS I-B , II y III operados)**

* PN:

- CISPLATINO 80mg / m2 i.v d1.
- VINOVELVINE 25 mg/ m2 i.v. d1 y d8.

....cada 28 días.. x 4 ciclos.

***** NEOADYUVANTE (ESTADIO III-A OPERABLES)**

* PNG:

- CISPLATINO 80 mg/m2 iv d 1.
- NAVELBINE 25mg/m2 iv d 1 y d 8.
- GEMCITABINA 1000 mg/m2 iv d 1y 8.

.....cada 21 días.... x 3 ciclos.

• PG:

- CISPLATINO 80 mg/m2 i.v. d1.
- GEMCITABINA 1250 mg/m2 i.v. d1 y d8.

....cada 21 días....x 3 ciclos.

*** **ESTADIOS III INOPERABLES**

QT (2 CICLOS de PN) + RT CONCOMITANTE ----QT ADYUVANTE(2 CICLOS de TxG)

- PN : (Inicio de RT el día 2)

- CISPLATINO 80 mg/m² i.v. d1.
- NAVELBINE 20 mg/m² i.v. d1 y d8.
.....cada 21 días.... x 2 ciclos.

- TxG : (Inicio: 3 semanas después de la RT)

- TAXOL 125 mg/m² i.v. d1 y d15.
- GEMCITABINA 1250 mg/m² i.v. d1 y d15.
.....cada 28 días....x 2 ciclos

*** **ESTADIOS IV (III-B con Derrame P.)**

- PROTOCOLO ALTERNANTE: (Secuencia : AB, AB, AB)

Esquema A:

- TAXOTERE 35 mg/m² i.v. d1 y d8.
- GEMCITABINA 800 mg/m² i.v. d1 y d8.

Esquema B:

- CISPLATINO 35 mg/m² i.v. d21 y d29.
- NAVELBINE 25 mg/m² i.v. d21 y d29.

....cada 42 días...

(Secuencia : AB, AB, AB)

Clasificación de grados y niveles de recomendación

Evidencia	Beneficio			
	Sustancial	Moderado	Pequeño	Negativo
Buena	A	B	C	D
Moderada	B	B	C	D
Pobre	C	C	C o I	I

El grado de recomendación (desde A hasta D, con un quinto apartado I, de “ indefinido”) está construido con la mezcla de dos escalas de criterios: la calidad de la evidencia y la evaluación clínica del beneficio (balance beneficio/riesgo). El espectro de recomendaciones va de una fuerte recomendación (A), a una recomendación a favor (B-C) hasta una en contra (D) o incierta (I)

Ball C, Sackett D, Phillips B, Haynes B, Straus S. Consenso de los miembros del NHS R&D Centre for Evidence- Based Medicine.

REFERENCIAS PROTOCOLO GENERAL

1. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Bmj* 311:899-909, 1995.
2. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 56:89-108, 2001.
3. [Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]. *Arch Bronconeumol* 37:495-503, 2001.
4. NCCN practice Guidelines in Oncology, in, 2004.
5. Adebonojo SA, Bowser AN, Moritz DM, Corcoran PC: Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience. *Chest* 115:1507-1513, 1999.
6. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R, Ginsberg RJ, Rusch VW, Larson SM: An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 73:259-264, 2002.
7. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, 3rd, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, et al.: Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13:1880-1892, 1995.
8. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith CJ, Gandara DR, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Intergroup NALC: Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 23:7014, 2005.
9. Arcasoy S, Jett J: Pancoast's syndrome and superior (pulmonary) sulcus tumors, in.
10. Barnard J, Dunning J, Musleh G, Odom N: Is there a role for the use of radical lymph node dissection in the surgical management of resectable non-small cell lung cancer ? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 3:294-299, 2004.
11. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC: Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:548-553, 2001.
12. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Brichon PY: Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 119:1469-1475, 2001.
13. Bretcha-Boix P, Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Hoyuela-Alonso C, Marco-Molina C: Surgical treatment of lung cancer with adrenal metastasis. *Lung Cancer* 27:101-105, 2000.
14. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ: Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 70:1826-1831, 2000.
15. Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, Hilaris BS, Martini N: Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am* 67:987-1000, 1987.
16. Consumo AdEdTSdMdSy: Protocolo de uso tutelado para la recogida de información sobre al utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18-FDG en Oncología Clínica (revisión sistemática), in. Madrid, Instituto de Salud Carlos III, 2002.
17. Darteville P, Macchiarini P: Surgical management of superior sulcus tumors. *Oncologist* 4:398-407, 1999.
18. De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, Ortmanns P, Vanroelen W, Morel AM, Germonpre P, Van Schil P: Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:240-243, 2006.
19. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, al e: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1 N0), II and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:247-253, 2001.
20. expertos Cd: Guía para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la EPOC . in, U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood institute, 2003.

21. Getman V, Devyatko E, Dunkler D, Eckersberger F, End A, Klepetko W, Marta G, Mueller MR: Prognosis of patients with non-small cell lung cancer with isolated brain metastases undergoing combined surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 25:1107-1113, 2004.
22. Ginsberg RJ: Multimodality therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. An overview. *Chest* 103:356S-359S, 1993.
23. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, Cesario A, Kawamukai K, Meacci E: Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:361-366, 2001.
24. Group PM-aT: Radioterapia postoperatoria para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Cochrane Library plus en español*. Oxford Update Software, 2003.
25. Hamada C, Ohta M, Wada H, et al: Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non-small cell lung cancer, in, *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2004.
26. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, Kondo T, Tanita T, Handa M, Saito Y, Sagawa M: Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:407-411, 1998.
27. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M: Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:488-493, 2004.
28. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT: Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 123:221S-225S, 2003.
29. Jiménez MF, Varela G, Novoa N, Corral J: ¿ Cuándo realizar la estadificación quirúrgica en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado? *Arch Bronconeumol* 38 (supl. 2):122, 2002.
30. Langen A, Raijmakers P, Riphagen I, Paul M, Hoekstra O: The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:26-29, 2006.
31. Le Chevalier T: Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 25:62-65, 1998.
32. Margaritora S, Cesario A, Galetta D, D'Andrilli A, Macis G, Mantini G, Trodella L, Granone P: Ten year experience with induction therapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): is clinical re-staging predictive of pathological staging? *Eur J Cardiothorac Surg* 19:894-898, 2001.
33. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM: Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 123:176S-180S, 2003.
34. Meerbeeck JP, Kramer G, van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel FM, Biesma B, Tjan-Heijnen VCG, van Zandwijk N, Giaccone G, Group E-LC: A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *J Clin Oncol* 23:7015, 2005.
35. Ohta Y, Oda M, Wu J, Tsunozuka Y, Hiroshi M, Nonomura A, Watanabe G: Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:900-906, 2001.
36. Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, Yasuda M, Yasumoto K: Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 75:1745-1751; discussion 1751, 2003.
37. Perez CA: *Principles and practice of radiatiaon oncology*. 2004.
38. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB, Jr., Kris MG, Johnson DH, Roberts JR, Mault J, Crowley JJ, Bunn PA, Jr.: Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. *Bimodality Lung Oncology Team*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:429-439, 2000.
39. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM: Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg* 62:1016-1020, 1996.
40. Pollan M, Varela G, Torres A, de la Torre M, Ludena MD, Ortega MD, Pac J, Freixenet J, Gomez G, Sebastian F, Diez M, Arrabal R, Canalis E, Garcia-Tirado J, Arnedillo A, Rivas JJ, Minguella J, Gomez A, Garcia M, Aragones N, Perez-Gomez B, Lopez-Abente G, Gonzalez-Sarmiento R, Rojas JM: Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 107:781-790, 2003.

41. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A: Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 71:981-985, 2001.
42. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A: Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 67:1572-1576, 1999.
43. Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC: Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 123:202S-220S, 2003.
44. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J: Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 26:7-14, 1999.
45. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J, Olazabal A, et al.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153-158, 1994.
46. Rosenzweig KE, Sim SE, Mychalczak B, Braban LE, Schindelheim R, Leibel SA: Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:681-685, 2001.
47. Roth J, 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* 86:673-680, 1994.
48. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB, Jr., Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK: Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 21:1-6, 1998.
49. Ruckdeschel JC: Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24:429-439, 1997.
50. Rusch VW: Surgery for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Control* 1:455-466, 1994.
51. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T: Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 77:1157-1161, 2004.
52. Sawabata N, Maeda H, Yokota S, Takeda S, Koma M, Tokunaga T, Ito M: Postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with pathologic stage IA nonsmall cell lung carcinoma: subnormal levels as an indicator of favorable prognosis. *Cancer* 101:803-809, 2004.
53. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada H, Maeda H: Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 74:174-179, 2002.
54. Schuchert MJ, Luketich JD: Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 4:65-79, 2003.
55. Scott WJ, Howington J, Movsas B: Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 123:188S-201S, 2003.
56. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T: Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 128:414-419, 2004.
57. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F: The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 123:147S-156S, 2003.
58. Smythe WR: Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 123:181S-187S, 2003.
59. SOCALPAR: Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León en el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronchoneumol* 36:313-318, 2000.
60. Solé Montserrat J FR, Canela Cardona M, Teixidor Sureda J, Maestre Alcácer JA.: Resecciones pulmonares, in Caminero Luna JA FFL (ed) *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid, Editores Médicos S.A., 1998, pp 327-336.
61. Speiser BL: Strategies for treatment of occult carcinomas of the endobronchus. *Chest* 111:1158-1161, 1997.
62. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, Kaneda Y, Esato K: Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 22:290-294, 1998.
63. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD: The solitary pulmonary nodule. *Chest* 123:89S-96S, 2003.

64. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC: Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 123:137S-146S, 2003.
65. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T: Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 10:76-80, 2004.
66. van Velzen E, Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, van den Bosch JM: Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2 N1 M0 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 63:1436-1440, 1997.
67. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, Mortensen J: Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 5:531-540, 2004.
68. Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, Ichinose Y: Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1398-1402, 1994.

REFERENCIAS PROTOCOLOS ONCOLOGÍA:

- 1.- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
2. -Non-Small Cell Lung Cancer Co-operative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- 3 The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected NSCLC. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.
4. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; Abstract #7019.
5. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and Cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR. 10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; Abstrat # 7018.
6. Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1048-54.
7. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350:1713-221.
8. 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; 330:153-158.
9. Roth JA, Fosella 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: 673-680.
10. 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(9): 2692-9.
11. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit in observed in phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003: 2499.
12. Comella P, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18 (7):p. 1451-7.
13. Kelly K, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 19(13): 3210-8.
14. Fosella F, et al. Randomized, multinational phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3016-24.
15. Socinnski MA, et al. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A review of standard treatment paradigms. *Clin Cancer Res* 20004; 10:4210-4214.
16. Pfister D, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2):330-353.