

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

# Cáncer de Pulmón

#### **COORDINADORES**

**Dr. José Ramón Donado**  
Hospital de Fuenlabrada

**Dr. Luis Paz-Ares**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

#### **PARTICIPANTES**

**Dra. Adela Bartolomé**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dra. Julia Calzas**  
Hospital de Fuenlabrada

**Dr. Hernán Cortés-Funes**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dr. Vicente Díaz-Hellín**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dr. Jesús García-Donas**  
Hospital de Alorcón

**Dra. Mercedes Izquierdo**  
Hospital de Alorcón

**Dra. Ana Jiménez**  
Hospital Universitario de Getafe

**Dra. M. Antonia Jurestche**  
Hospital Universitario de Getafe

**Dr. Ángel López-Encuentra**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dr. Fernando López-Ríos**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dra. Ana López**  
Hospital Severo Ochoa, Leganés

**Dr. Luis Madrigal**  
Hospital Universitario de Getafe

**Dr. José Luis Martín de Nicolás**  
Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dra. Asunción Perpiñá**  
Hospital Severo Ochoa, Leganés

**Dra. M. Paz Rodríguez**  
Hospital de Móstoles

© 2007 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edita: Fundación Médica Mutua Madrileña  
Fortuny, 18. 28010 Madrid  
e-mail: fmed@mutua-mad.es

Depósito Legal:  
Imprime: Gráficas Mafra

## ÍNDICE

<b>1. Introducción y epidemiología</b> .....	7
<b>2. Diagnóstico</b> .....	11
2.1. Sospecha clínica de cáncer de pulmón. Circuito de entrada en la atención especializada .....	11
2.2. Estudios iniciales .....	12
2.3. Diagnóstico de cáncer de pulmón.....	14
2.4. Estudios de operabilidad.....	18
2.5. Estudios de reseabilidad .....	23
2.6. Estadificación ganglionar del mediastino .....	27
<b>3. Tratamiento</b> .....	31
3.1. Tratamiento quirúrgico.....	32
3.2. Tratamiento sistémico y radioterápico.....	37

3.2.1. Carcinoma No Microcítico o No de Células Pequeñas (CNCP).....	38
3.2.1.1. Tumores Localizados.....	38
3.2.1.2. Tumores Localmente Avanzados Resecables .....	40
3.2.1.3. Tumores Localmente Avanzados Irresecables.....	41
3.2.1.4. Enfermedad Metastásica .....	42
3.2.2. Carcinoma Microcítico o de Células Pequeñas (CCP) .....	50
3.2.2.1. Enfermedad Localizada.....	50
3.2.2.2. Enfermedad Extendida .....	52
3.2.2.3. Recidiva.....	52
<b>4. Seguimiento.....</b>	<b>53</b>
<b>5. Bibliografía .....</b>	<b>87</b>

## 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.

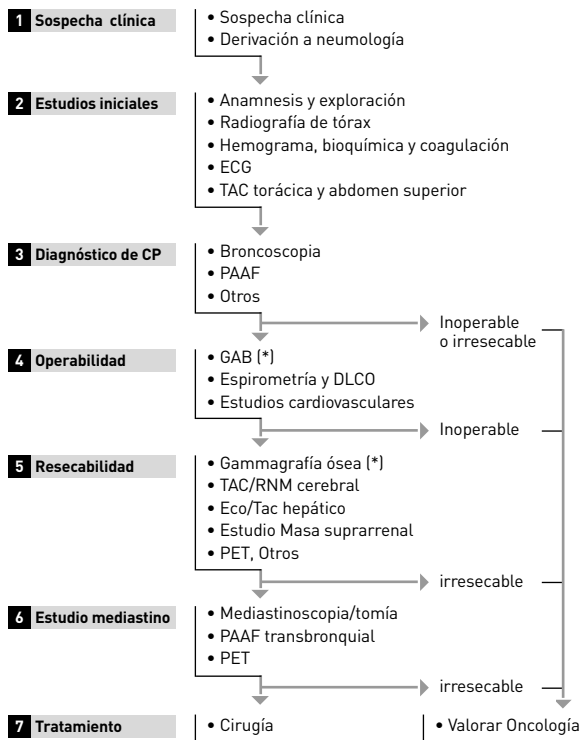
En España la incidencia es de 77,40 casos /100.000 habitantes/año en varones y de 8,07 casos/100.000 habitantes/año en mujeres. La tasa de mortalidad es de 70,92 y 6,33 en varones y mujeres respectivamente.

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	980.000
Móstoles	200.000
Severo Ochoa (Leganés)	178.630
Fuenlabrada	213.768
Getafe	311.043
Fundación Hospital Alcorcón	239.390
<b>TOTAL</b>	<b>2.122.831</b>

Por lo tanto la incidencia prevista de CP en esta zona es de aproximadamente 1643 en varones y 171 en mujeres por año y por 100.000 habitantes.

**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 resecabilidad 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 **resecabilidad** 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 estadiaficia siguiendo la clasificación TNM 1997 [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 (reseabilidad quirúrgica), con un aceptable nivel de tolerancia y morbilidad.

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 resecar. La funcionalidad de los bronquios segmentarios se valora con el grado de obs-

trucción 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 distan-

cia 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 perfusión 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 pre-

sencia 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 Vascolar**.

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. PaCO<sub>2</sub> 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 reseabilidad

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 RNM cerebral:** En pacientes que presenten clínica neurológica.
3. **RNM 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, RNM, 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 valoraran 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 RNM 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 RNM cerebral, gammagrafía ósea isotópica y TAC toraco-abdominal 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 mediatínica 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 RNM 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 no 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 **irresecable** si se cumple el siguiente criterio:

1. Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (N2) o contralaterales (N3). No obstante en los pacientes con CP potencialmente resecable y N2 citohistológico (estadio IIIA) se puede considerar la posibilidad de cirugía tras quimioterapia neoadyuvante (ver más abajo).

### 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 y Oncología.

- 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 algunos casos 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 asumidos por el servicio de Cirugía Torácica.

### 3.1. Tratamiento quirúrgico

Menos del 20% 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 recién-

temente 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 permita 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 **dissección 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. Recientemente, 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 afección de las estaciones N1; pacientes con tumores de hasta 3 cm sin afección N1 comprobada intraoperatoriamente, pero con afección 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 afección N2.

#### e) **Estadificación patológica**

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

La definición de N0p exige el examen histológico de una muestra procedente de una linfadenectomía mediastínica o hiliar debe contener  $\geq 6$  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 locorregional irreseccable 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 resecables.

##### a) Radioterapia (RT) radical

Los pacientes con tumores estadios I-II resecables 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  $\leq 4$  cm. Estos enfermos reciben tratamiento con RT conformada tridimensional (3D), alcanzando dosis totales de 6600-7000 cGy. Esta opción terapéutica está contraindicada si FEV1 < 800 cc, PaO<sub>2</sub> < 50 mm Hg, o PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg. En tumores pequeños con afectación endobronquial se debe valorar la asociación con braquiterapia.

##### b) Tratamiento adyuvante

###### 1. Quimioterapia (QT)

Al menos 4 estudios recientes han validado los beneficios de la quimioterapia adyuvante tras la cirugía basada en combinaciones que incluyan platinos, sugerido por el meta-análisis de 1995. Aunque los resultados de los estudios difieren en los diferentes 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, co-morbilidad), 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 (p.e. cisplatino/vinorelbina). Los dobletes con carboplatino (p.e. carboplati-

no/paclitaxel) 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 si existen márgenes quirúrgicos positivos o afectación ganglionar mediastínica (pN2, N3). Actualmente es controvertida su indicación en pN1. Se utilizan dosis de 5000-7000 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 (excepto N2T3) se consideran subsidiarios de tratamiento multimodal con QT de inducción seguido de cirugía si cumplen las condiciones indicadas previamente en las

páginas 31 y 32. Cualquier esquema de quimioterapia estándar 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) 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 Irreseccables

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 quimioradioterapia concurrente temprana, iniciando la RT con el 2º 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 ( $V20 < 35\%$ ) y con pruebas funcionales adecuadas (se recomienda tener una  $FEV1 > 1$  litro,  $PaO2 \geq 60$  mm Hg y  $PaCO2 < 45$  mm Hg). El tratamiento RT se realiza mediante conformación 3D, recibiendo una dosis de 6000-6600 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 2000 cGy. Cuando este porcentaje es igual o superior al 35% el riesgo de neumonitis es muy elevado, no debiéndose realizar tratamiento con RT.

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 se modifica con el

PET la estadificación TNM), 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, cisplatino/vinorelbina y carboplatino/paclitaxel han sido estudiados en estudios aleatorizados y presentan potenciales ventajas de consistencia o toxicidad. El empleo de quimioterapia tras los programas de QT-RT no es una práctica establecida como estándar.

#### **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 y mejorar la calidad de vida 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 buen estado funcional y enfermedad avanzada.

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 dobles con perfiles de toxicidad predecibles y tasas de respuesta superiores a las obtenidas con cisplatino en monoterapia. Los dobles de cisplatino con gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina, y carboplatino más paclitaxel o gemcitabina 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 o gemcitabina sobre estos compuestos como agentes únicos.

Varios ensayos en los últimos cinco años han comparado entre sí diversos dobles de cisplatino o carboplatino con los nuevos fármacos mencionados. Globalmente, los resultados sugieren una equi-

valencia 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, taxanos), y mayor toxicidad hematológica con cisplatino/gemcitabina (particularmente con el esquema cada 4 semanas) o cisplatino/vinorelbina. Los análisis de calidad de vida y costes, frecuentemente no programados prospectivamente, favorecen las combinaciones de paclitaxel/carboplatino y de gemcitabina/cisplatino.

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 CNCP 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.

**b) Nuevos agentes biológicos**

Un estudio recientemente finalizado 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. Actualmente existe un estudio confirmatorio en curso con similar diseño utilizando el régimen cisplatino-gemcitabina.

**c) Duración de la quimioterapia**

Los resultados de dos estudios clínicos recientes utilizando los esquemas MVP y carboplatino/paclitaxel avalan que la duración del tratamiento quimioterápico de primera línea no debe de exceder los 3-4 ciclos. En ambos estudios las tasas de respuesta y supervivencia fueron equivalentes en los brazos de tratamiento corto en comparación con el de larga duración (8 ciclos o hasta progresión), mientras que la toxicidad fue proporcional al número de ciclos y dio lugar a un deterioro en la calidad de vida a partir del cuarto ciclo.

**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  $\geq 70$  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, en nuestra opinión, candidatos a dobles 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 TK (erlotinib) en pacientes no tratados, podría considerarse individualmente un intento terapéutico con erlotinib 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. Dos estudios recientes han mostrado que el antifolato pemetrexed y el paclitaxel poliglutamado (no comercializado) son equivalentes en eficacia y se asocian a un perfil de efectos secundarios más favorable. Recientemente el erlotinib ha demostrado en un estudio aleatorizado su superioridad frente al tratamiento de soporte en este

contexto (segunda/tercera línea). Otros fármacos como gemcitabina y gefitinib, en estudios no aleatorizados, constituyen alternativas a considerar. 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, amplificación y expresión de EGFR). En función de la alternativa elegida para la segunda línea (erlotinib 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 antialgico 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 3000 cGy en 10 fracciones.

En pacientes con metástasis cerebrales hay que realizar como primera medida RT craneal, y pos-

teriormente 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 1º-2º 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  $> 1$  litro,  $PaO_2 \geq 60$  mm Hg y  $PaCO_2 < 45$  mm Hg). El tratamiento RT se realiza mediante conformación 3D, recibiendo una dosis de 5400-6000 cGy. Los restantes pacientes son candidatos para RT secuencial, tras la evaluación de la actividad antitumoral con 4-6 ciclos de QT.

Los pacientes con 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 2500-3000 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 aconsejarla 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.

#### 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, IP (irinotecan-cisplatino) y TP (topotecan-cisplatino) aceptables con comparable eficacia y diferente perfil de toxicidad.

#### 3.2.2.3. Recidiva

Los pacientes con recidiva sensible (ILP > 4-6 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 radiografía de tórax 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 5º año aporte algún beneficio. Se recomienda la realización de al menos una analítica anual. Otras exploraciones en el seguimiento, como la TAC, en general sólo se consideran con indicación clínica. Los enfermos podrán ser seguidos indistintamente por Neumología o Cirugía Torácica.

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 re-

alizará 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 "linfoepitelioma-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

#### **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 epiteloide
- Angiosarcoma
- Blastoma pleura-pulmonar
- Condroma
- Tumor miofibroblástico congénito peribronquial
- Linfangiomas 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**

## 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 metastáticos

## ANEXO 2

### Estadificación del carcinoma broncogénico

Clasificación TNM 1997 (AJCC-UICC-SEPAR)

### Categoría T (Tumor primario)

**TX:** No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia.

**T0:** Sin evidencia de tumor primario.

**Tis:** Carcinoma *in situ*.

**T1:** Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal) (1).

**T2:** Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión:

- Más de 3 cm en su diámetro mayor.
- Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal.

- Invade la pleura visceral.
- Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no afecta a un pulmón entero.

**T3:** Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluye tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal (1), pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.

**T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo/s tumoral separado del original en el mismo lóbulo; tumor con derrame pleural maligno (2).

### **Categoría N (Ganglios linfáticos regionales)**

**NX:** No se pueden valorar los ganglios regionales.

**N0:** Sin metástasis ganglionares regionales.

**N1:** Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa.

**N2:** Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.

**N3:** Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales).

### **Categoría M (Metástasis a distancia)**

**MX:** No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.

**M0:** No metástasis a distancia.

**M1:** Metástasis a distancia que incluye nódulo/s tumoral en otro diferente lóbulo ipsi- o contralateral.

### **Clasificación de estadios**

- Oculto Tx N0 M0
- Estadio 0 Tis N0 M0
- Estadio IA T1 N0 M0
- Estadio IB T2 N0 M0
- Estadio IIA T1 N1 M0
- Estadio IIB T2 N1 M0 / T3 N0 M0
- Estadio IIIA T1-3 N2 M0 / T3 N1 M0
- Estadio IIIB T4 N0-3 M0 / T1-3 N3 M0
- Estadio IV T1-4 N0-3 M1

		TUMOR			
		T1	T2	T3	T4
Ganglios	N0	IA	IB	IIIB	IIIB
	N1	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
	N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
	N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

(1) 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.

(2) La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor. En estos casos, 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 T1, T2 o T3.

- Los grandes vasos (T4) son: Aorta, vena cava superior, vena cava inferior, tronco de la arteria pulmonar, segmentos intrapericárdicos del tronco de la arteria pulmonar derecha o izquierda, segmentos intrapericárdicos venas pulmonares superiores o inferiores, derechas o izquierdas.

### Comentarios adicionales a la clasificación clínica (pre-toracotomía) (AJCC-UICC-1993; SEPAR-1998)

- Para la clasificación de un derrame pleural se ha añadido una nota al pie referente a las implicaciones del líquido pleural como una variable de clasificación. Los pacientes con un derrame pleural maligno -es decir, con citología positiva para cáncer o clínicamente relacionado con la neoplasia subyacente- se codifican como T4.
- El derrame pericárdico se clasifica de la misma manera que el derrame pleural.
  - La afectación directa del pericardio parietal se clasifica T3; la afectación del pericardio visceral, T4.
  - La parálisis de cuerda vocal (resultante de la afectación de la rama recurrential del nervio vago), la obstrucción de vena cava superior, o la compresión de la tráquea o el esófago se pueden relacionar con extensión directa del tumor primario o con afectación ganglionar. Las opciones terapéuticas y el pronóstico asociado con estas manifestaciones de extensión de la enfermedad entran en la categoría T4-estadio IIIb; por tanto, se recomienda una clasificación T4. Si el tumor primario es periférico y claramente no relacionado con la parálisis de cuerda vocal, obstrucción de vena cava superior, o compresión de la tráquea y



esófago, entonces es adecuada la clasificación ganglionar según las reglas establecidas.

- La invasión del nervio frénico, que invariablemente indica extensión directa del tumor primario, se clasifica como T3.

- Los focos tumorales pleurales que no están en continuidad con el tumor primario deben ser considerados como T4.

- Una lesión discontinua por fuera de la pleura parietal en la pared torácica o en diafragma debe ser considerada como M1. Los tumores periféricos que invaden directamente la pared torácica y las costillas se clasifican como T3.

- La norma sobre los “nódulos pulmonares múltiples” previa a la clasificación de 1997 era: “Las metástasis intrapulmonares ipsilaterales en un lóbulo que no contiene el tumor primario deben clasificarse como T4; si son contralaterales, como M1. Múltiples masas tumorales en el mismo lóbulo que cumplen criterios de T1 deberían denominarse T2; un tumor primario T2 con otra masa (no ganglionar en el mismo lóbulo) debe ser considerado como T3, y todas las otras masas múltiples ipsilaterales como T4. Los focos tumorales discontinuos detectables sólo histológicamente no afectan a la clasificación TNM, pero deberían reflejarse en la clasificación patológica”. En 1997 se ha modificado según el texto referido en T4 y en M1.

- El nombre de tumor de “Pancoast” se refiere a un cortejo sintomático o a un síndrome causado por un tumor que asienta en el sulcus superior del pulmón, y que afecta a los troncos nerviosos simpáticos, incluyendo el ganglio estrellado. La extensión de la enfermedad varía en estos tumores, y deben clasificarse según las reglas establecidas. Si hay evidencia de invasión del cuerpo vertebral o extensión hacia el interior de los orificios neurales, el tumor de “Pancoast” debería clasificarse como T4. Si no se cumplen criterios de enfermedad T4, el tumor debe clasificarse como T3.

### **Comentarios adicionales a la clasificación quirúrgico-patológica**

- Los tumores múltiples sincrónicos, de tipos histológicos diferentes, deben ser considerados cánceres pulmonares primarios distintos, y cada uno debe ser estadificado por separado.

- Se debe recoger el mayor estadio de la enfermedad.

- La estadificación Np debe ser lo más exhaustiva posible (disección ganglionar sistemática).

## Otros comentarios

- Para la nomenclatura de las áreas mediastínicas adenopáticas debe utilizarse la nueva clasificación de 1997, adoptada por SEPAR.

- En el momento actual (2004) la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) está analizando una base de datos mundial de más de 100.000 casos en la que España participa a través de sus cerca de 3.000 casos del GCCB-S. Para 2009 se prevé una nueva clasificación TNM para esta enfermedad, en base al análisis de la población referida.

## 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. PaCO<sub>2</sub> 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 cardíaca, 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.
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.

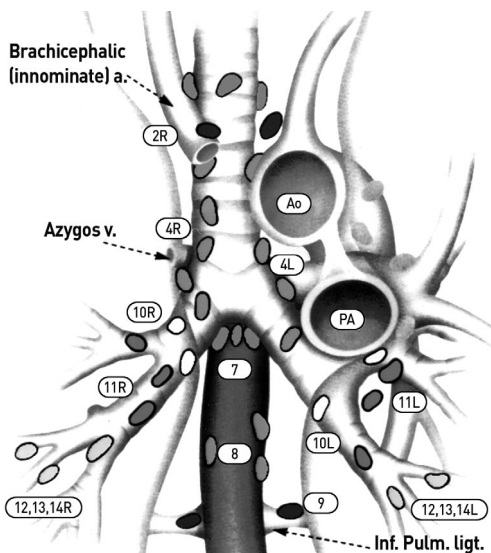
**ANEXO 6****Criterios de irreseccabilidad**

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 irreseccable.
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 Uper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (includig Azygos Nodes)

#### Aortic Nodes

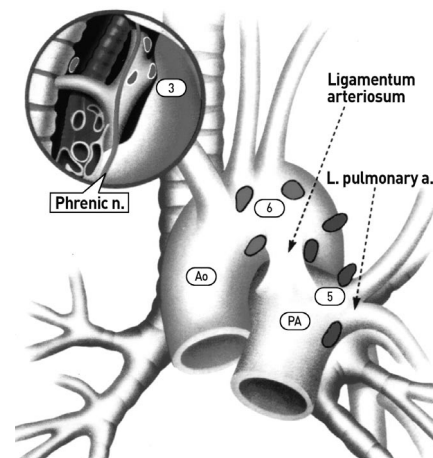
- 5 Subaortic (AP window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

#### Inferior Mediastinal Nodes

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

#### N<sub>1</sub> Nodes

- 10 Hiliar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 11 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**

**1. Cáncer de pulmón no microcítico**

<b>TAXOL-CARBOPLATINO</b>					
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	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
<b>GEMCITABINA-CISPLATINO</b>					
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Ciclos
GEMCITABINA	1000	SF (250 cc)	30 min	viv	1 y 8 c/21 días
CISPLATINO	100	SF (500 cc)	1 h	viv	1 c/21 días
<b>VINORELBINA-CISPLATINO</b>					
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Ciclos
CISPLATINO	100	SF (500 cc)	1 h	viv	1 c/21 días
VINORELBINA	25	SF (100 cc)	15 min	viv	1 y 8 c/21 días



**DOCETAXEL-CISPLATINO**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
75	SF (250 cc)	1 h	viv	1	c/21 días
75	SF (500 cc)	1 h	viv	1	c/21 días

**GEMCITABINA-CARBOPLATINO**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
1000	SF (250 cc)	30 min	viv	1 y 8	c/21 días
AUC 5	SG (500 cc)	1 h	viv	1	c/21 días

**DOCETAXEL-CARBOPLATINO**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
75	SF (250 cc)	1 h	viv	1	c/21 días
AUC 6	SG (500 cc)	1 h	viv	1	c/21 días

**DOCETAXEL-GEMCITABINA**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
75	SF (250 cc)	1 h	viv	1 ó 8	c/21 días
1000	SF (250 cc)	30 min	viv	1 y 8	c/21 días

**PACLITAXEL-GEMCITABINA**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
175	SF (500 cc)	3 h	viv	1	c/21 días
1000	SF (250 cc)	30 min	viv	1 y 8	c/21 días

**GEMCITABINA-VINORELBINA**

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
1000	SF (250 cc)	30 min	viv	1 y 8	c/21 días
25-30	SF (100 cc)	15 min	viv	1 y 8	c/21 días

## 1. Cáncer de pulmón no microcítico (Continuación)

<b>DOCETAXEL</b>						
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
DOCETAXEL	75	SF (250 cc)	1 h	viv	1	c/21 días
DOCETAXEL	30-36	SF (250 cc)	1/2 h	viv	1	3 semanas y 1 semana de descanso
<b>GEMCITABINA</b>						
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
GEMCITABINA	1000	SF (250 cc)	30 min	viv	1 y 8 1,8 y 15	c/21 días c/28 días
<b>VINORELBINA</b>						
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
VINORELBINA	30	SF (100 cc)	15 min	viv	1 y 8 1,8 y 15	c/21 días c/28 días

<b>VINORELBINA ORAL</b>						
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Cápsulas	Vía	Días	Ciclos	
VINORELBINA	60 ó 80	20mg 30mg	V oral	semanal	3º primeras: 60 4º y siguientes: 80	1 ciclo = 3 semanas
					Después de desayuno enteras con agua	
<b>ALIMTA (PEMETREMED)</b>						
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
ALIMTA	500	SF (100 cc)	10 min	viv	1	c/21 días
<b>TARCEVA (ERLOTINIB)</b>						
	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Comprimidos	Vía	Días		
TARCEVA	150	150 mg	V oral	diario		

## 1. Cáncer de pulmón no microcítico (Continuación)

**CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA**

	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
PACLITAXEL	60	SF (250 cc)	3/4 h	viv	1	semanal
CARBOPLATINO	AUC 2	SG (250 cc)	1/2 h	viv	1	semanal

## 2. Cáncer de pulmón microcítico

**ETOPOSIDO-CISPLATINO**

	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
ETOPOSIDO	100	SF (500 cc)	1 h	viv	1,2,3	c/21 días
CISPLATINO	100	SF (500 cc)	1 h	viv	1	c/21 días

**ETOPOSIDO-CARBOPLATINO**

	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
ETOPOSIDO	100	SF (500 cc)	1 h	viv	1,2,3	c/21-28 días
CARBOPLATINO	AUC 5	SG (500 cc)	1 h	viv	1	c/21-28 días

**CPT11-CISPLATINO**

	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
CPT 11	60	SF (500 cc)	1h	viv	1,8 y 15	c/28 días
CISPLATINO	60	SF (250 cc)	1 h	viv	1	c/28 días

**CAV**

	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
CICLOFOSFAMIDA	1000	SF (500 cc)	1h	viv	1	c/21 días
ADRIAMICINA	50	SG (100 cc)	15 min	viv	1	c/21 días
VINCRISTINA	1,4 (max. 2)		bolo	viv	1	c/21 días

**TOPOTECAN**

	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo infusión	Vía	Días	Ciclos
TOPOTECAN	1,5	SF (250 cc)	30 min	viv	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.mbeneumologia.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 Jul; 49(1): 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 Dec; 37 (11): 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: 383-390.
- 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, Gomez-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 (3): 153-158.
- 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 (9): 673-680.
- K. Pisters EV, P. Bunn, J. Crowley, R. Ginsberg, P. Ellis, B. Meyers, R. Marks, J. Treat, D. Gandara, 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; Abstract No: LBA7012.

### Adyuvante

- 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 (25): 2589-2597.
- Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005; 23 (Suppl 16S): 7013.
- Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, Kris M, Putnam JB, Roberts JR, Johnson D, Crowley J, Bunn PA, for the Bimodality Lung Oncology Team. Bimodality lung oncology team (BLOT) 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 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 of Clin Oncol* 2004; Abstract 7019.
- 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.

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: 481-489.

### **Enfermedad avanzada**

Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342 (8862): 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.

Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitzen 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.

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 (12): 2354-2362.

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 (10): 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 (9): 1589-1597.

### **3. Radioterapia**

#### **Pre y postoperatoria**

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 (9124): 257-63.

Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (6): 1990-7.

Senan S, Lagerwaard FJ. The role of radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16 Suppl 2: 223-8.

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 May 1; 59 (1): 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 Nov; 3 (2): 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 Sep 1; 54 (1): 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 Oct; 14 (4): 326-34.

#### 4. Radioquimioterapia

V. W. Rusch DG, M. J. Kraut, J. Crowley, M. Hazuka, D. H. Johnson, L. Shulman, F. Shepherd, C. Deschamps, D. R. Gandara. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003; 634.

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 non-resectable 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-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 (8): 524-530, comment 563-565.

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 NonSmall-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.

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 nslc: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621 [abstr 2499].

## 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: 3237-3248.

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.

Sandler A, Gray R, Brahmer J et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC#704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial – E4599. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 2005; 23: 2S (Abstract LBA4).

Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (14): 3235-3242.

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 (2): 123-132.

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 (11): 2184-2191.

## 6. 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.



