

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CANCRO DE PULMÓN E MESOTELIOMA



SOG

Sociedad Oncológica de Galicia



AUTORES.....	3
PRESENTACIÓN.....	5
1. INTRODUCCIÓN. XENERALIDADES, EPIDEMIOLOXÍA.....	6
2. SÍNTOMAS E SIGNOS.....	8
3. DIAGNÓSTICO INICIAL. PROBAS COMPLEMENTARIAS.....	9
4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓXICO.....	13
5. ESTADIFICACIÓN DO CANCRO DE PULMÓN.....	17
6. TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN.....	19
6.1 ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR.....	19
6.2 MODALIDADES TERAPÉUTICAS.....	20
6.2.1 TRATAMENTO CIRÚRXICO.....	20
6.2.2 TÉCNICAS LOCAIS.....	22
6.2.3 RADIOTERAPIA NO CANCRO DE PULMÓN.....	23
6.2.4 FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS.....	27
6.2.5 COIDADOS E SOPORTE.....	28
7. TRATAMENTO POR ESTADIOS.....	29
7.1. Estadios I.....	29
7.2. Estadios II.....	29
7.3. Estadio III.....	32
7.4. Estadio IV.....	35
8. CANCRO MICROCÍTICO DE PULMÓN.....	37
8.1 ENFERMIDADE LIMITADA A TÓRAX.....	37
8.2 ENFERMIDADE EXTENSA.....	39
9. MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO.....	40
10. SEGUIMENTO NO CANCRO DE PULMÓN.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	44
GLOSARIO.....	56
APÉNDICE 1. CLASIFICACIÓN DA OMS DE TUMORES MALIGNOS.....	57
APÉNDICE 2. TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA CPNCP.....	60
APÉNDICE 3. RECOMENDACIÓN DE TRATAMENTO ESTADIO III.....	62
APÉNDICE 4. TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA CPCP.....	63
APÉNDICE 5. TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA EN MESOTELIOMA.....	63
APÉNDICE 6. ESCALA DE GRAO FUNCIONAL ECOG.....	64
APÉNDICE 7. ESCALA DE ESTADIO FUNCIONAL.....	65

AUTORES:

- **Abal Arca, José. Pneumoloxía. Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense.**
- **Amenedo Gancedo, Margarita. Oncoloxía Médica. Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña.**
- **Baloira Villar, Adolfo. Pneumoloxía. Complexo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.**
- **Barón Duarte, Francisco Javier. Oncoloxía Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.**
- **Caeiro Muñoz, Manuel. Oncoloxía Radioterápica. Hospital Meixoeiro, Vigo.**
- **Casal Rubio, Joaquín. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.**
- **De la Cruz Mera, Alberto. Anatomía Patolóxica. Centro Oncolóxico de Galicia, A Coruña.**
- **Fírvida Pérez, José Luis. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense.**
- **García Campelo, Rosario. Oncoloxía Médica. Complexo Universitario Juan Canalejo, A Coruña.**
- **Gómez Caamaño, Antonio. Oncoloxía Radioterápica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.**
- **Grande Ventura, Carlos. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.**
- **Huidobro Vence, Gerardo. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.**
- **Lázaro Quintela, Martín. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.**
- **León Mateos, Luis Ángel. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.**
- **Mel Lorenzo, José Ramón. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo.**
- **Moreno de la Santa, Pablo. Cirurxía Torácica. POVISA, Vigo.**
- **Pérez de Llano, Luis A. Pneumoloxía. Complexo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo.**

- **Pérez López, Eva. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense.**
- **Salgado Fernández, Mercedes. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario de Ourense, Ourense.**
- **Santomé Couto, Lucía. Oncoloxía Médica. POVISA, Vigo.**
- **Vázquez Estévez, Sergio. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo.**
- **Vázquez Rivera, Francisca. Oncoloxía Médica. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela.**
- **Vidal Insua, Yolanda. Oncoloxía Médica. Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol.**

PRESENTACIÓN

O **Grupo Galego de Cancro de Pulmón (GGCP)** é unha asociación científica de ámbito galego dedicada ao estudo e tratamento do cancro de pulmón. O seu labor iniciouse no ano 1998, e del forman parte oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas e cirurxiáns torácicos de 10 hospitais galegos.

Os seus principais obxectivos son intentar establecer tratamentos máis eficaces e que estean dispoñibles para todos os enfermos da nosa comunidade, co fin de mellorar os resultados nesta patoloxía.

Nesta última etapa de crecemento e consolidación, consideramos que, para conseguir estes obxectivos, non só debemos desenvolver protocolos asistenciais, promover ensaios clínicos e organizar reunións relacionadas con esta patoloxía, senón que é preciso establecer un consenso para homoxeneizar na nosa comunidade a atención ao paciente con cancro de pulmón.

Con esta intención, desenvolvéronse estas **guías de práctica clínica en cancro de pulmón e mesotelioma**, realizadas coa colaboración imprescindible da **Sociedade Oncolóxica de Galicia (SOG)** e da **Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria (SOGAPAR)**.

A súa finalidade é buscar un consenso básico, entre as diferentes especialidades implicadas, no diagnóstico, tratamento multidisciplinar e seguimento desta patoloxía tan frecuente e, na que os avances que se dan son relativamente pequenos en comparación con outras patoloxías tumorais. Un consenso do que cremos que se van beneficiar non só os especialistas médicos interesados nesta patoloxía, senón todo o resto do persoal médico do Servizo Galego de Saúde, e a sociedade galega en xeral.

Dicir, finalmente, que esta idea xurdiu da comunidade científica galega, e, dende esta, ofreceuse á Consellería de Saúde e o Servizo Galego de Saude, sen cuxo apoio a súa publicación e distribución non serían posibles.

José Luís Fírvida Pérez. Presidente do GGCP

1. INTRODUCCIÓN. XENERALIDADES, EPIDEMIOLOXÍA

O cancro de pulmón (CP) é un dos tumores máis frecuentes en varóns e mulleres, e é a primeira causa de falecemento por cancro. A súa incidencia e mortalidade son case similares, o que reflicte o seu mal pronóstico. Existe un paralelismo entre prevalencia de cancro de pulmón e tabaquismo, e tanto en Estados Unidos coma en varios países europeos obsérvase unha lixeira diminución da incidencia en varóns. En mulleres, a mortalidade continúa incrementándose en Europa, cun aumento máis acusado en Francia, Hungría e España. En varios traballos recentes en España, un deles en Galicia, a incidencia de cancro de pulmón en mulleres oscila entre 21,7 a 23,4 casos por cen mil habitantes ao ano. En varóns é claramente máis elevada con 39,7-42,6 casos por cen mil habitantes ao ano.

Na maior parte dos pacientes diagnosticados de cancro de pulmón a esperanza de vida dende o diagnóstico non supera os 12 meses. Aproximadamente, un de cada 13 varóns e unha de cada 17 mulleres falecen por cancro de pulmón. Dada a incorporación máis tardía das mulleres ao tabaquismo e ante o incremento de adolescentes fumadoras no noso país, é de esperar un notable aumento da súa incidencia nos próximos anos.

O tabaquismo é o principal factor de risco para desenvolver cancro de pulmón. Estímase que o tabaco provoca o 90 e 87% dos casos de cancro de pulmón en varóns e mulleres, respectivamente. O risco relaciónase tanto co número de cigarros fumados como coa duración do hábito tabáquico, e as posibilidades de sufrir un cancro de pulmón multiplícase por 10-30 en fumadores. O cesamento do tabaquismo asóciase a unha diminución do risco, que se fai evidente a partir dos cinco anos. Aos 15 anos a redución de risco comparada cos individuos que continúan fumando é do 80%-90%, pero segue sendo superior aos non fumadores. Os fumadores habituais de puros tamén teñen maior risco de cancro de pulmón.

Hai evidencias de que a exposición pasiva ao fume de tabaco aumenta a probabilidade de padecer cancro de pulmón. Tamén existe efecto de dose, cun maior risco a maior exposición. Estimouse que ata un 17% dos cancros diagnosticados en non fumadores se deben á exposición pasiva durante a infancia e a adolescencia. Existen substancias no ambiente que aumentan o risco de desenvolver cancro de pulmón, moitas delas do ámbito laboral. Os

asbestos e o radon son quizais as máis potentes, sen esquecer as radiacións ionizantes, o níquel, cromo ou arsénico. A coexistencia dalgunha destas substancias e o tabaco multiplican a posibilidade de ter un cancro de pulmón. No caso do asbesto o risco relativo pode aumentar ata 59.

Non está clara a implicación doutros factores etiolóxicos. Non se coñece a influencia da herdanza nin de axentes infecciosos. Si parece existir incremento de risco nos pacientes que padecen fibrose pulmonar idiopática, ata 14 veces nalgúns estudos. A enfermidade pulmonar obstrutiva crónica (EPOC), aumenta 4 veces o risco de cancro de pulmón, tras axuste de tabaquismo e idade.

Outro tema controvertido é a relación do cancro de pulmón coa dieta, tanto como posible factor coadxuvante, como para previr a aparición de tumores. Investigáronse de xeito extenso as vitaminas A e E, dado que ambas as dúas teñen efectos antioxidantes. A dieta rica en beta-carotenos podería actuar como protectora, aínda que existen datos contraditorios.

Un aspecto importante ligado co anterior é a aparición dunha segunda neoplasia primaria pulmonar. Os individuos que sobreviven máis de tres anos desenvolverano ata nun 25% dos casos. Iso sucede 3 veces máis frecuentemente en varóns que en mulleres, e o tempo medio de aparición é de entre 2 e 4 anos. En máis do 50% dos casos a histoloxía é similar á do primeiro tumor, o que pode supoñer dificultades para diferenciar se se trata dun segundo primario ou unha metástase. Parece existir unha maior exposición a fume de tabaco entre os individuos que desenvolven estas segundas neoplasias.

2. SÍNTOMAS E SIGNOS

Máis do 90% os pacientes con cancro de pulmón presentan síntomas ao diagnóstico. Nunha serie de 678 pacientes consecutivos, só o 6% estaban asintomáticos nese momento. Os achados clínicos asociados co cancro pulmonar pódense clasificar en:

–*Síntomas e signos debidos ao tumor primario ou á súa diseminación intratorácica.* O máis frecuente é a tose (presente en >65% dos pacientes, produtiva en >25%). Débese solicitar unha radiografía de tórax en persoas con tose e factores de risco para cancro pulmonar. Outros síntomas son, en orde decrecente de frecuencia (táboa 1): dispnea (debe facer pensar nunha broncopatía crónica obstrutiva ou nun derramo pleural masivo), hemoptise (a súa existencia en persoas de risco debe motivar a sospeita dun cancro), dor torácica (adoita orixinarse por invasión pleural ou parietal) e disfonía (afectación do nervio recorrente esquerdo).

–*Síntomas e signos debidos a metástase a distancia.* As manifestacións clínicas que ocasionan dependen do tamaño e o órgano afectado. A pesar de que o fígado e as suprarrenais son as súas localizacións máis frecuentes, non adoitan causar síntomas. Pola contra, as metástases óseas, cerebrais ou pleurais adoitan motivar unha clínica máis rechamante. A todos os pacientes con sospeita de cancro pulmonar se lles debe historiar, explorar e realizar unha analítica xeral como *screening* para detectar metástase.

–*Síntomas e signos debidos a unha síndrome paraneoplásica:* acontecen entre o 10 e o 20% dos pacientes. Non dependen do tamaño tumoral e pódense relacionar coa produción de substancias bioloxicamente activas polo propio tumor ou en resposta a este. Os máis frecuentes son hipercalcemia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing, osteopatía hipertrofiante pneumica e síndromes neurolóxicas. A existencia dunha síndrome paraneoplásica non debe facer variar a conduta terapéutica ante o tumor primario.

Táboa 1. Frecuencia de signos e síntomas iniciais de cancro pulmonar.

Síntomas e signos	Frecuencia
Tose	8-75%
Perda de peso	0-68%
Dispnea	3-60%
Dor torácica	20-50%
Hemoptise	6-35%
Dor ósea	6-25%
Acropaquias	0-20%
Febre	0-20%
Astenia	0-10%

3. DIAGNÓSTICO INICIAL. PROBAS COMPLEMENTARIAS

A sospeita de cancro de pulmón baséase nos achados clínicos e radiolóxicos. A partir destes datos e como norma xeral trataremos de alcanzar un diagnóstico morfolóxico de certeza por medio das técnicas menos molestas e agresivas para o paciente. Se se contempla un tratamento cirúrxico, deben ser considerados tamén os aspectos de resecabilidade do tumor, e de operabilidade no paciente.

A *radiografía de tórax* é, habitualmente, a primeira técnica que suxire a existencia dun cancro de pulmón. Ademais, achega información sobre a súa extensión e sobre a presenza simultánea doutras enfermidades torácicas. A *tomografía computarizada (TAC) de tórax* é a técnica non invasiva máis amplamente utilizada para valorar a extensión da enfermidade, cunha sensibilidade de 0,57 e especificidade de 0,82. A *resonancia nuclear magnética (RNM)* e a *tomografía por emisión de positróns (PET)* poden incrementar a seguridade en clasificar unha lesión como tumoral. Nunha metanálise a sensibilidade e especificidade media do PET para detectar malignidade foi do 0.97 e 0.78, respectivamente.

A combinación de imaxes de PET e TAC cos novos escáneres de fusión (PET-TAC) demostrou maior eficacia que ambas as dúas técnicas por separado, e podería ser útil para seleccionar pacientes candidatos de cirurxía tras quimioterapia neoadxuvante.

Pódense realizar outras exploracións dirixidas polos síntomas do paciente, como TAC ou RNM do cerebro, gammagrafía ósea etc.

A *citología de esputo* debería ser o primeiro estudo nun paciente que se presente cunha lesión central con ou sen evidencia de enfermidade metastática, en quen un procedemento semi-invasivo tales como a broncoscopia ou a punción transtorácica podería entrañar un risco maior. A especificidade global da técnica alcanza o 0,99, e a sensibilidade o 0,66, aínda que difire segundo consideremos lesións radiolóxicas centrais (0,71) ou periféricas (0,49).

A *fibrobroncoscopia (FBC)* é o método diagnóstico de elección na maioría dos tumores de pulmón. Está amplamente dispoñible, é segura e ben tolerada pola maioría dos pacientes. Permite inspeccionar a árbore traqueobronquial, proporciona material patolóxico e ten un papel na estadificación da enfermidade. Máis do 70% dos tumores son visibles na FBC, e unha combinación de biopsia, cepillado e lavados bronquiais poden establecer o diagnóstico en máis do 90% de casos. Cando o tumor é visible, pero o crecemento é intramural, o rendemento baixa ao 55%, e é menor para as lesións periféricas menores de 2 cm. En tales casos o uso da biopsia transbronquial pode mellorar o rendemento, cunha sensibilidade do 64%. Outra técnica broncoscópica utilizada para diagnóstico e estadificación mediastínica é a punción aspiración con agulla fina transbronquial (PATB) con taxas de sensibilidade entre o 43 -83% e valores predictivo positivos de 89 -100%.

Cando o paciente se presenta cunha lesión pulmonar periférica, a *punción aspiración con agulla fina (PAAF)* resulta máis rendible que a FBC, aínda que é maior a taxa de complicacións. A sensibilidade e especificidade global é de 0,90 e 0,97, respectivamente.

Realízase mediante control fluoroscópico ou TAC. A complicación máis frecuente é o pneumotórax, aínda que só unha minoría precisa drenaxe, entre o 12 e 30% dos casos.

Os derramos pleurais son unha manifestación común do CP. A *citoloxía do líquido pleural* mostra rendementos entre 50-75%, e a *biopsia pleural* do 40-70%. Un significativo número de derramos pleurais permanecen sen diagnosticar despois da citoloxía e a biopsia. Nestes pacientes, a toracoscopia pode ser unha ferramenta de valor diagnóstico e alcanza unha sensibilidade do 95%.

Nos casos sospeitosos nos que, coas técnicas anteriormente referidas, non consigamos chegar a un diagnóstico de certeza porque carezamos de material citohistolóxico suficiente, será preciso indicar procedementos máis agresivos. A mediastinoscopia e mediastinotomía facilitan a estadificación patolóxica dos ganglios linfáticos mediastínicos, cunha sensibilidade e especificidade de 0,89 e 1 respectivamente. Recentemente tamén se emprega a ecoendoscopia para o diagnóstico inicial de cancro de pulmón ou para a estadificación do mediastino. Outras probas son a toracoscopia ou videotoracoscopia, e mesmo a toracotomía que, no posible, se aproveitará para levar a cabo o tratamento de resección indicado en cada paciente.

Se se contempla o tratamento cirúrxico, deberíanse realizar probas encamiñadas a determinar a operabilidade do paciente. Entre elas, probas funcionais respiratorias (PFRs), espirometría e difusión pulmonar, e cardiolóxicas. Se o volume espiratorio forzado no primeiro segundo (FEV_1) está entre 1 e 2 litros ou a difusión pulmonar é menor do 60%, deberíase realizar unha gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada, para valorar o FEV_1 postoperatorio predito (figura 1).

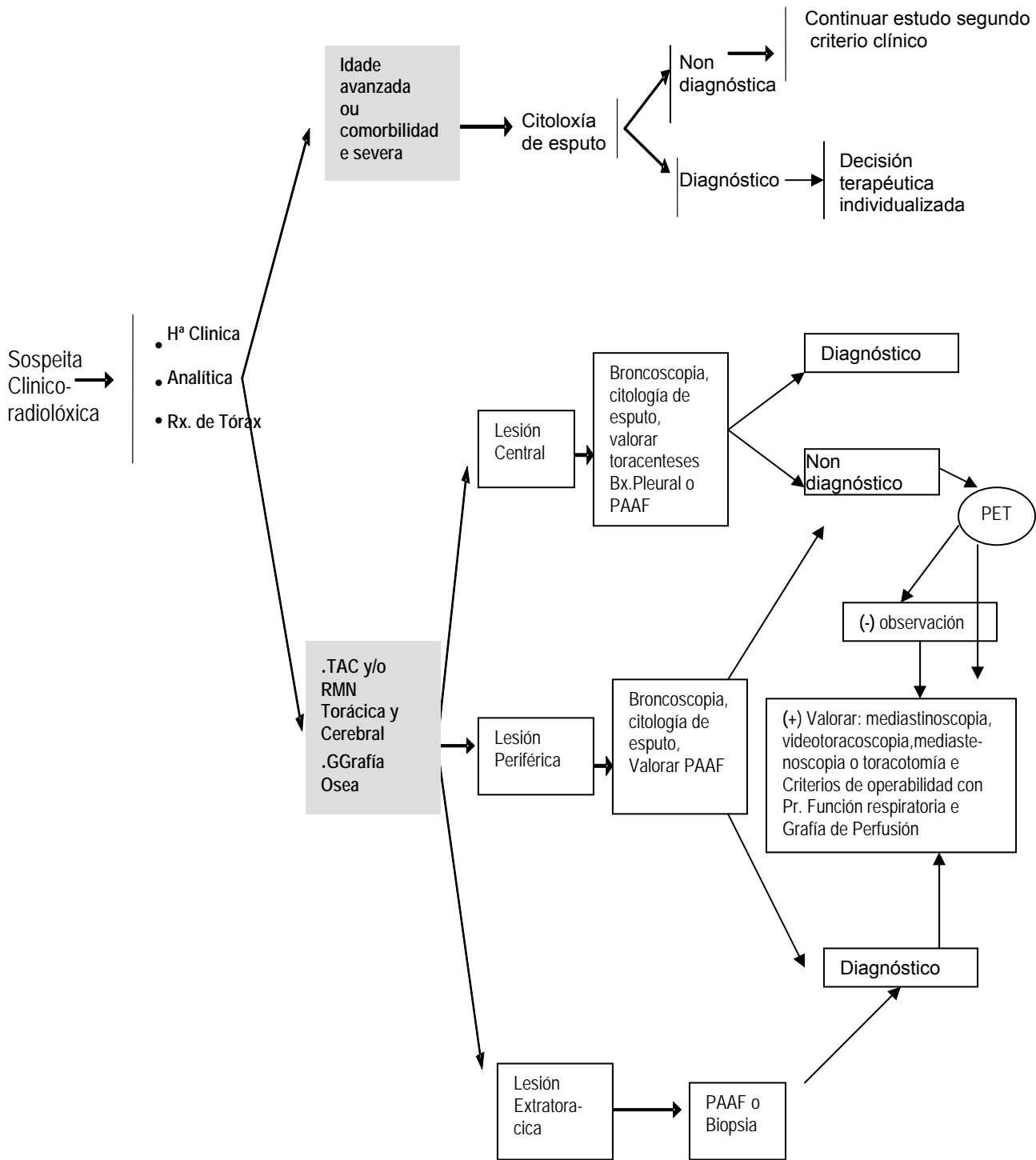


Figura 1. Algoritmo diagnóstico do cancro de pulmón.

4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓXICO

A avaliación patolóxica do material obtido coas probas mencionadas previamente farase con dous fins:

1.º– Preoperatorio. Estudarase unha lesión sospeitosa de malignidade. Perséguense tres obxectivos:

- Confirmar o seu carácter maligno.
- Clasificar o cancro diferenciando en, polo menos, dous grandes grupos, cancro de pulmón de célula pequena ou cancro de pulmón de célula non pequena.
- Axudar á estadificación (estudo de extensión) deste.

2.º– Intra/postoperatorio. Estudarase a peza cirúrxica e teranse como obxectivos:

- Clasificar o cancro de acordo á actual clasificación da WHO.
- Establecer o estado das marxes cirúrxicas de resección.
- Axudar a completar a estadificación (estudo de extensión) do tumor.
- Determinar (se posible) a existencia de factores prognósticos.

Os principais tipos histolóxicos en cancro de pulmón son:

1. **Carcinoma epidermoide ou escamoso.** Orixínase no epitelio bronquial de aí a súa localización central preferente. Describíronse variantes papilar, de células claras, de célula pequena e basaloide, non obstante a subtipaxe histolóxica que posúe información prognóstica independente é a súa gradación como ben ou pobremente diferenciado. A maioría destes tumores son positivos para citoqueratinas de alto peso molecular (35 BE 12 e CK 5/6) e antíxeno carcinoembriionario (CEA); e moi poucos expresan factor de transcrición tiroideo (TTF1) e citoqueratina 7.

2. **Adenocarcinoma.** É xa o subtipo mais común de cancro pulmonar e a súa localización preferente é periférica. O 80% deles mostran histoloxía de adenocarcinoma mixto, cunha mestura de patróns acinar, papilar, bronquioloalveolar e sólido con produción de mucina, e son moi infrecuentes os subtipos puros.
3. Son variantes histolóxicas específicas aínda que máis raras o adenocarcinoma fetal (formado por estruturas que recordan os túbulo pulmonares fetais), o adenocarcinoma mucinoso ou coloide (idéntico á súa contraparte no tracto gastrointestinal), o cistoadenocarcinoma mucinoso, o adenocarcinoma de células en anel de selo e o adenocarcinoma de células claras. O seu perfil inmunohistoquímico dependerá do subtipo pero expresan xeralmente marcadores epiteliais (AE1/AE3, CEA e EMA) e citoqueratina 7. A citoqueratina 20 tamén é positiva en tumores mucinosos. O TTF1 é positivo sobre todo nos tumores ben diferenciados.
4. **Carcinoma de células grandes.** Defínese como un carcinoma indiferenciado de célula non pequena e ao que lle falta a diferenciación escamosa e glandular. Histolóxicamente descríbense os subtipos de célula grande neuroendócrino, de célula grande neuroendócrino combinado (mixto), carcinoma basaloide, carcinoma como linfopitelioma, carcinoma de células claras e carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide. A súa orixe son células proxenitoras pluripotentes capaces de diferenciación multidireccional.
5. **Carcinoma microcítico.** Tamén denominado *oat cell* carcinoma, carcinoma anaplásico de célula pequena e carcinoma de célula pequena indiferenciado. De localización central preferente adoita estar nun estadio avanzado no momento do diagnóstico e a miúdo non é detectado nos estudos radiográficos. Tumor por definición de alto grao histolóxico describíronse algunhas variantes histolóxicas.

6. Consisten nunha combinación (mestura) con elementos de carcinoma de célula non pequena que inclúen células escamosas, células de adenocarcinoma, células grandes, células xigantes e células fusiformes. É normalmente positivo para marcadores neuroendócrinos.

7. **Mesotelioma pleural.** O mesotelioma maligno difuso orixínase nas células mesoteliais da pleura. Describíronse varios subtipos sen que haxa (ata o momento) un acordo sobre a súa nomenclatura. A OMS mantén un esquema sinxelo e morfoloxicamente clásico sen considerar variedades que actualmente non teñen unha significación prognóstica clara. Así pola súa morfoloxía consideraremos, o mesotelioma epiteliode, o sarcomatoide, o bifásico e o desmoplásico. Os casos puramente epiteliodes teñen mellor supervivencia e os sarcomatoides peor e os patróns mixtos son intermedios.

8. Por definición o mesotelioma desmoplásico é un subtipo altamente agresivo. O perfil inmunohistoquímico do mesotelioma é moi importante para realizar un correcto diagnóstico diferencial co adenocarcinoma, o cal ás veces é moi difícil. Non dispoñemos dun marcador específico polo que se recomenda utilizar unha batería de catro anticorpos, polo menos dous positivos para mesotelio e dous negativos para epitelio para realizar o diagnóstico de mesotelioma. Entre os clásicos de mesotelio temos a calretinina, CK 5/6 e WT1, con novas promesas como D2-40 e a podoplanina. Entre os segundos o CEA, CD15, BerEP4, MOC-31 e B72.3.

9. **Miscelánea.** O **carcinoma adenoescamoso** é un tumor mixto con características de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. Adoita ser periférico e cada parte do tumor mantén o seu propio perfil inmunohistoquímico. O **carcinoma sarcomatoide** é un tumor pobremente diferenciado con cinco subgrupos que representan un continuo morfolóxico, a saber carcinoma pleomórfico, de células

fusiformes, de células xigantes, carcinosarcoma e blastoma pulmonar. Menos frecuentes son os tumores carcinoides típico e atípico, os tumores con morfoloxía idéntica aos de glándula salivar, o carcinoma mucoepidermoide, o carcinoma adenoide cístico e o carcinoma epimioepitelial.

Táboa 2. Diagnóstico histolóxico.

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE MATERIAL HISTOLÓXICO	
MÉTODO MATERIAL OBTIDO	
Esputo citoloxía	
Broncoscopia citoloxía (lavado, aspirado, e cepillado)	
Tecido (biopsia)	
PAAF transtorácica citoloxía	
Biopsia transtorácica tecido	
Evacuación derramo pleural citoloxía	
Toracoscopia tecido/citoloxía	
Mediastinoscopia tecido/citoloxía	
Toracotomia tecido	
Mediastinotomia tecido	
PROPÓSITO DA AVALIACIÓN HISTOLÓXICA	
PREOPERATORIO POSTOPERATORIO	
Confirmar malignidade, clasificar o cancro	
Clasificar o cancro: célula pequena	Estado de marxes
ou célula non pequena	Axudar á estadiaxe
Axudar á estadificación	Factores prognósticos

5. ESTADIFICACIÓN DO CANCRO DE PULMÓN

Para o cancro non microcítico de pulmón (**CPNCP**), utilízase o Sistema Internacional de Clasificación (ISS), baseado no sistema TNM segundo o adoptado polo Comité Estadounidense Conxunto sobre o Cancro (AJCC) e a Unión Internacional Contra o Cáncer (UICC) en 1997 (táboa 1).

No caso do cancro de pulmón de célula pequena ou carcinoma microcítico pulmonar (CPCP) úsase de forma práctica pola formulación terapéutica, a clasificación que propuxo o grupo de estudo da Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) que diferencia entre enfermidade limitada (O) e enfermidade extensa (EE). Define a O como a enfermidade confinada a un hemitórax e é susceptible de ser irradiada con intención radical nun mesmo campo de radioterapia e a EE como a enfermidade diseminada máis alá dun hemitorax ou con derramo pleural maligno ou metástase. Esta clasificación recolle unha serie de controversias principalmente para a O pois a indicación do tratamento combinado de quimioterapia e radioterapia dependerá da extensión da enfermidade, de aí que algúns estudos exclúen desta a afectación ganglionar supraclavicular (tanto homolateral como contralateral) e a mediastínica contralateral. É aconsellable ademais realizar a clasificación TNM, con fins prognósticos e de comparabilidade de resultados de tratamento entre series de pacientes.

TÁBOA 3. CPNCP: CLASIFICACIÓN TNM (AJCC/UICC, 1997)

Tumor primario (T):

T0 - Non evidencia de T.

Tx - Non pode ser valorado o tumor ou é diagnosticado por citoloxía maligna (esputo ou broncoaspirado/BAS) pero T non é visualizado por imaxe ou broncoscopio.

Tis - Carcinoma *in situ*.

T1 - T <3 cm. Rodeado de pulmón ou pluma visceral, sen evidencia broncoscópica de invasión máis proximal que o bronquio lobar (1).

T2 - T con algún dos seguintes achados: >3 cm, afectación bronquio principal a >2 cm de de carina, invasión de pleura visceral, atelectasia ou pneumonite obstrutiva local (non do pulmón completo).

T3 - T de calquera tamaño que invade directamente algunha estrutura das seguintes: parede torácica (incluíndo tumores do *sulcus* superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; ou T en bronquio principal a <2 cm da carina; ou atelectasia ou pneumonite obstrutiva do pulmón completo.

T4 - T de calquera tamaño ou que invade algunha estrutura das seguintes: mediastino, corazón grandes vasos, traquea, esófago, corpo vertebral, carina; ou T con derramo plural ou pericárdico maligno (2); ou T con nódulo/s satélites no seu mesmo lóbulo pulmonar. A parálise de corda vocal, a obstrución da vea cava superior ou a compresión extrínseca de traquea ou esófago clasifícanse como T4, agás se o T é periférico, que entón se considera N2 ou N3.

Ganglios linfáticos rexionais (N):

Nx - N non pode ser valorado.

N0 - Non metástase (mts) en N.

N1 - Mts en N peribronquiais e/ou hiliares homolaterais e/ou N intrapulmonares por extensión directa de T.

N2 - Mts en N mediastínicos homolaterais e/ou subcarinais.

N3 - Mts en N mediastínicos e/ou hiliares contralateral, N escaleno homo ou contralateral, N supraclaviculares.

Metástase a distancia (M):

Mx - A presenza de M non pode ser valorada.

M0 - Non M.

M1- M presentes. Inclúense nódulo/s pulmonares en distinto lóbulo de pulmón homolateral.

(1) Os infrecuentes T superficiais de calquera tamaño co compoñente invasivo limitado á parede bronquial aínda que se poden estender proximalmente ao bronquio principal, tamén se clasifican como T1. (2) A maioría dos derramos pleurais e pericárdicos débense ao tumor. Non obstante nalgúns pacientes varias citoloxías poden resultar negativas, con líquido non hemático e non exsudado. Con estes elementos e o xuízo clínico de que o derramo non se relaciona co tumor, débese excluír como elemento de estadificación.

Táboa 4. Agrupación por estadios AJCC/UICC.

ESTADIO	TNM
Oculto	TXNOMO
Tis	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 / T3N0M0
IIIA	T3N1M0 / T1-3 N 2 M0
IIIB	T4N1-T4N1-3M0/T1-3N3M0/T 1-3 N 3 M0
IV	calquera T calquera N M1

6. TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN

6.1 ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR

O cancro de pulmón é a primeira causa de morte por cancro. Aínda que a cirurxía constitúe o principal tratamento con intención curativa, só un terzo dos pacientes son susceptibles de resección radical ao diagnóstico. Dos pacientes con cancro non microcítico de pulmón estudados mediante cirurxía 10% son estadios I; 20% estadios II, 15% estadios IIIA; 15% estadios IIIB e 40% estadios IV. A supervivencia a 5 anos para estes pacientes é 67% e 57% para T1 N0 e T2 N0; 55% e 38% para estadios IIA e IIB; 23-25% e 3-7% para estadios IIIA e IIIB e 1% para estadios IV. Nun intento de mellorar os datos de supervivencia estimulouse a busca doutros tratamentos complementarios á cirurxía.

Actualmente no tratamento do cancro non microcítico de pulmón combínase o uso de radioterapia, cirurxía e quimioterapia. A quimioterapia (QT) baseada en platino incrementa as taxas de supervivencia e mellora a calidade de vida en pacientes con enfermidade avanzada, o que estimulou a introducila en etapas máis precoces da enfermidade. Denomínase quimioterapia neoadxuvante a utilizada antes do tratamento radical, e adxuvante ou complementaria a

realizada despois de cirurxía ou radioterapia administradas con intención curativa. Tamén se pode empregar radioterapia (RT) neoadxuvante, complementaria e como profilaxe de metástases cerebrais.

No cancro microcítico de pulmón a cirurxía emprégase habitualmente con fins diagnósticos. O tratamento consiste na combinación de radioterapia e quimioterapia concomitante en enfermidade localizada e quimioterapia en enfermidade metastásica.

Ademais dos tratamentos convencionais recentemente estanse a empregar outros axentes máis específicos e con menos efectos secundarios que a quimioterapia, como os inhibidores de tirosin kinasa (erlotinib, gefitinib) ou axentes antianxioxénicos (bevacizumab). A complexidade crecente no manexo dos pacientes con cancro de pulmón, fai necesario o traballo de conxunto de diversos especialistas como pneumólogos, cirurxiáns, patólogos, radiólogos, oncólogos médicos e radioterapeutas.

6.2 MODALIDADES TERAPÉUTICAS

6.2.1 TRATAMENTO CIRÚRXICO

A resección cirúrxica do cancro non microcítico de pulmón segue sendo o método de tratamento máis efectivo para controlar o tumor primario, sempre que a resección sexa curativa e os riscos do procedemento sexan baixos. Como indicabamos previamente, a cirurxía xoga un papel marxinal no cancro microcítico de pulmón.

Principios xerais.

- A mediastinoscopia é un procedemento esencial na estadificación patolóxica dos ganglios linfáticos mediastínicos. A toracoscopia ou videotoracoscopia, e mesmo a toracotomía, poden axudar o diagnóstico inicial de natureza e tamén para a estadificación tumoral.
- Sempre que sexa posible, o tumor e todos as adenopatías de drenaxe linfática intrapulmonar débense resecar por completo, en xeral por lobectomía ou pneumonectomía.
- Débese ter coidado en non transgredir o tumor durante a resección para evitar a súa diseminación.

- A resección en bloque, do tecido adherido ou das estruturas infiltradas, é preferible que as reseccións independentes.
- As marxes de resección débense analizar intraoperatoriamente, se é posible, incluíndo a marxe bronquial, vascular e calquera outra marxe suficientemente próxima ao tumor. Se as marxes están afectadas polo tumor, e é posible, débese ampliar a resección.
- Todas as estacións linfáticas mediastínicas accesibles débense resecar, preferentemente, ou biopsiarse para valoración por anatomía patolóxica; débense identificar e etiquetar axeitadamente polo cirurxián.

A resección cirúrxica é o tratamento de elección para os estadios iniciais do cancro non microcítico de pulmón e en xeral ofrécese a todos os pacientes en estadio I e II, a un grupo determinado en estadio III, e aqueles con metástase única cun tumor primario completamente resecable.

Dende a utilización cada día máis frecuente da PET, o número de pacientes con afectación de adenopatías mediastínicas diagnosticadas durante a toracotomía reduciuse nunha alta porcentaxe. Nestes pacientes débese completar a resección pulmonar seguindo os criterios xerais, tendo unha especial énfase na realización dunha linfadenectomía mediastínica radical.

Situacións especiais:

1. **Pacientes con tumor T4 por afectación de estruturas veciñas.** Nalgúns casos seleccionados a resección cirúrxica é posible, como na invasión directa dun corpo vertebral, a vea cava superior, o esófago ou a aurícula. A alternativa é a quimio-radioterapia radical ou neoadxuvante.
2. **Pacientes estadio IV.** Por definición estes pacientes non son candidatos a tratamento cirúrxico. A resección de metástase única, con resección completa do tumor primario mellora a supervivencia, especialmente se é no cerebro, pulmón ou glándula suprarrenal.
3. **Reseccións paliativas.** En certas circunstancias está xustificada a resección paliativa como en abscesos pulmonares, hemoptise

masiva, ou pola afectación da parede torácica con dor incontrolable.

- 4. Recidiva local tras cirurxía.** A recidiva tumoral tras a cirurxía de resección pulmonar é frecuente mesmo en estadios iniciais da enfermidade. Nalgúns pacientes seleccionados unha nova resección pode ser posible, tras unha valoración individualizada.

6.2.2 TÉCNICAS LOCAIS

A obstrución da vía aérea principal por un tumor é unha situación pouco frecuente pero cunha repercusión enorme nos pacientes que a padecen. Utilizáronse diferentes técnicas de recanalización da vía aérea, dende a resección endoscópica, a crioterapia ou a fulguración endoscópica. Os procedementos aceptados como máis rendibles son a coagulación con láser Nd-YAG e pola súa precisión na vía aérea máis proximal o láser de CO₂. Para evitar broncoscopias de repetición, é recomendable combinar este tratamento con outros tratamentos locais máis definitivos como a braquiterapia intrabronquial ou a radioterapia externa. Do mesmo xeito, a frecuencia na utilización de próteses endoluminais aumentou, especialmente as recubertas evitando a recidiva endoluminal do tumor.

A broncoscopia láser nas obstrucións da vía aérea por un cancro inoperable considérase como un tratamento paliativo eficaz. A colocación dunha prótese na vía aérea adóitase asociar con moita frecuencia ao tratamento con láser, aínda que ambas as dúas técnicas se poden utilizar de forma independente. O tratamento con láser, por razóns de seguridade, rapidez da resección e o confort do paciente realízase mellor con broncoscopio ríxido e baixo anestesia xeral. As lesións exofíticas da traquea ou dos bronquios principais son as máis idóneas para o tratamento con broncoscopia láser, e a melloría dos síntomas están directamente en relación coa mellora da permeabilidade da vía aérea principal. Na maioría dos pacientes, a case totalidade do tumor endobronquial pode ser resecado con este procedemento de forma rápida e segura penetrando dentro da parte endofítica de tumor coa punta do broncoscopio ríxido. Como tratamento adxuvante pódese colocar unha prótese autoexpandible ou de silicona semiríxida que permita recuperar a permeabilidade da vía aérea nos casos de compresión extrínseca asociados a

un tumor endoluminal ou do colapso da parede bronquial despois de varios tratamentos de desobstrución co láser. A eficacia das próteses na prevención do crecemento endoluminal do tumor está en controversia xa que teñen tendencia a se ocluír polas secrecións.

O principal interese da fototerapia reside no tratamento dos cancros en estadio precoz. Non presenta ningunha vantaxe como tratamento paliativo das lesións obstrutivas, coa excepción de lesións moi distais onde o láser Nd-YAG é perigoso.

6.2.3 RADIOTERAPIA NO CANCRO DE PULMÓN

6.2.3.1. Radioterapia no carcinoma pulmonar non célula pequena.

- Radioterapia radical exclusiva.

O papel da radioterapia nos estadios “precoces” (estadio I e II) débese limitar aos pacientes inoperables por causa médica, pacientes anciáns e aqueles que rexeiten a cirurxía. Polo xeral utilízanse técnicas de planificación tridimensional e a definición de volumes realízase seguindo as recomendacións do ICRU 50 e 62. Estes volumes limítanse ao tumor primario sen irradiación ganglionar electiva ou limitada a mediastino adxacente e a dose recomendada oscila entre 60 -70 Grays (Gy) cun fraccionamento convencional de 180 a 200 cGy día. En pacientes con estadio III a radioterapia exclusiva queda limitada a pacientes non susceptibles de cirurxía e/ou quimioterapia.

- Radioquimioterapia radical.

É o tratamento de elección en pacientes con estadio III non susceptibles de rescate cirúrxico. Nos esquemas de radioterapia en combinación con quimioterapia concomitante ou secuencial os volumes irradiados inclúen en todos os casos o tumor primario e áreas ganglionares afectas e as doses recomendadas están no rango de 60 a 66 Gy con fraccionamento convencional de 180 cGy/día. Seguiranse as mesmas recomendacións técnicas que na radioterapia radical exclusiva como é a planificación tridimensional, e o uso de aceleradores lineais con enerxías superiores a 6 Mv.

- Radioterapia complementaria postoperatoria.

O papel da radioterapia postoperatoria segue sendo obxecto de debate a pesar do tempo transcorrido dende a súa introdución na práctica clínica. Recoméndase naqueles casos nos que queda enfermidade residual tras a cirurxía, os bordos de resección bronquial están afectados ou próximos e nos casos N2 postcirúrxicos. Nos estadios III clínicos tras cirurxía aos que previamente se lle administrara quimioterapia neoadxuvante recoméndase administrala incluíndo as cadeas ganglionares afectas clinicamente antes da QT. As doses establecidas de uso común varían de 50 a 60 Gy en función dos achados histopatolóxicos. Seguiranse as mesmas recomendacións técnicas que en puntos anteriores.

- Radioterapia paliativa.

As doses variarán en función da localización, síntomas que hai que controlar e estado xeral do paciente. As doses totais máis utilizadas varían entre 20 a 40 Gy en función do fraccionamento utilizado. Recoméndase dar doses altas por fracción e volumes limitados.

- Técnicas especiais.

a) Radiocirurxía das metástases intracraneais.

A radiocirurxía das metástases intracraneais forma parte dos cuidados especiais do cancro de pulmón. Trátase dunha técnica radioterápica que permite dar altas doses nunha única fracción a unha diana cun alto gradiente de dose con respecto ao tecido normal circundante.

As indicacións establecidas comprenden as lesións únicas ou múltiples nun número máximo de 3 e cun tamaño menor de 4 cm. A supervivencia nos casos de lesións únicas aseméllase ás lesións tratadas con cirurxía. Adminístrase combinada coa RT Holocraneal e esta deberá ser administrada con fraccións de dose que non superen os 300 cGy/fracción/día.

As doses variarán entre 15 e 22 Gy en función do tamaño, número de lesións, distancia destas, localización en zonas indolentes, proximidade de órganos críticos (vía óptica, tronco cerebral) ou administración de RT holocraneal posterior.

b) Braquiterapia endobronquial con fontes de Ir 192 (alta taxa de dose).

Consiste en administrar unha dose alta de irradiación a nivel da luz traqueo-bronquial introducindo unha fonte de irradiación de Ir 192 de alta taxa de dose. A técnica realízase mediante aplicadores ou vectores plásticos específicos e a dose adoita ser de 5 Gy por fracción, o número de fraccións é variable en función da indicación.

- Tratamento paliativo.

-Tumoracións malignas primitivas ou metastásicas que comprometen a luz e non son subsidiarias de tratamento cirúrxico.

- Recidiva ou recorrencia endobronquial de carcinomas sometidos a cirurxía, quimioterapia, radioterapia ou tratamento previo que afecta a árbore bronquial.

- Como reforzo ao tratamento con RT/QT (cando se necesite completar dose de RT).

- Complemento doutras técnicas desobstrutivas paliativas: láser ou crioterapia en casos seleccionados.

- Tratamento curativo.

- Cirurxía de resección de cancro de pulmón con bordos de resección afectados.

- Tumores *in situ* non subsidiarios de tratamento cirúrxico.

- Tumores en estadios I A (T1N0M0) limitados a parede bronquial en casos non subsidiarios de tratamento cirúrxico.

- Tratamento con radioterapia externa en tumores endobronquiais nas que se utiliza braquiterapia para sobreimpresión (boost).

c) Irradiación profiláctica cranial (IPC).

A IPC nos carcinomas non microcíticos non é unha técnica estándar actualmente. Débense incluír dentro de estudos ou en ensaios clínicos e en casos moi seleccionados (terapias combinadas, histoloxías desfavorables, estadios III).

d) Outras técnicas especiais (en fase de investigación clínica):

- Radioterapia de intensidade modulada (IMRT).
- Radiocirurxía exterotóxica extracraneal.
- Radioterapia guiada pola imaxe.

6.3.2.2 Radioterapia no carcinoma pulmonar de célula pequena ou microcítico (CPCP).

- Radioquimioterapia concomitante de consolidación torácica en enfermidade limitada a tórax.

No momento actual recoméndase administrar conxuntamente a RT e QT pola sinerxía que teñen ambos os dous tratamentos. Este sinerxismo é máis efectivo canto máis precoz é a concomitancia e aconséllase que esta se achegue ao 1.º dos ciclos de QT e que se administre de xeito hiperfraccionado no rango dos 45 Gy.

- Radioterapia secuencial de consolidación torácica.

En enfermidade limitada a tórax, estas indicacións incluírán os pacientes desestimados con anterioridade para RT, como son os que presentan derramo pleural, afectación supraclavicular, gran volume tumoral, baixo *performance status* ou idade avanzada. As dose oscilarán entre 45 a 60 Gy, a habitualmente elixida é a de 50,4 Gy a fraccionamento de 180 cGy día.

Dentro de estudos ou ensaios clínicos poderanse incluír pacientes con enfermidade extensa con baixa carga tumoral que alcanzaran a resposta completa.

- Irradiación profiláctica cranial (IPC).

Demostrouse un incremento do 5% na supervivencia global a 5 anos naqueles pacientes con enfermidade limitada a tórax aos que se lles administra IPC. O subgrupo de pacientes que máis se benefician son os que alcanzan respostas parciais significativas ou respostas completas. As doses oscilan entre 24 e 36 Gy con fraccionamento convencional de 200 cGy día. Co obxectivo de minimizar a toxicidade crónica en longos superviventes administraremos dose de 30 Gy día en fraccións de 200 cGy.

Os pacientes con enfermidade extensa e que alcanzaran a resposta completa tras QT, poden ser incluídos en protocolos de irradiación profiláctica cranial dentro de estudos/ensaios clínicos.

6.2.4 FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Na actualidade, a maioría dos pacientes diagnosticados de cancro de pulmón, recibirán tratamento con fármacos antineoplásicos nalgún momento da evolución da súa enfermidade. Na evolución histórica do tratamento con fármacos en cancro de pulmón pódense distinguir 3 etapas:

- Quimioterapia clásica (ata 1990) sendo considerados citostáticos activos (respostas obxectivas $\geq 15\%$) o cisplatino, carboplatino, ifosfamida, etopósido, mitomicina, vindesina e vinblastina. En carcinoma microcítico de pulmón tamén demostraron actividade a vincristina, adriamicina e 4-Epirrubicina.
- Quimioterapia moderna ou fármacos de terceira xeración: vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, irinotecán, topotecán e pemetrexed.
- Novos fármacos antidiana. A maioría en fase de desenvolvemento. Recentemente aprobouse erlotinib en CPNCP avanzado tras progresión a quimioterapia. Destacan:
 - Anti-EGFR-TKI: erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®).
 - Anticorpos monoclonais anti EGFR: cetuximab (Erbix®).
 - Anticorpos anti Her2: trastuzumab (Herceptin®)
 - Anticorpos monoclonais anti VEGF: bevacizumab (Avastin®)
 - Inhibidores do proteosoma: bortezomib (Velcade®).

Táboa 5. Fármacos antineoplásicos.

<u>QT CLÁSICA</u>	<u>QT MODERNA (3.^a Xeración)</u>	<u>NOVAS DIANAS</u>
Cisplatino	Vinorelbina	Erlotinib
Carboplatino	Gemcitabina	Gefitinib
Ifosfamida	Docetaxel	Cetuximab
Etopósido	Paclitaxel	Trastuzumab
Mitomicina	Irinotecan	Bevacizumab
Vindesina	Topotecan	Bortezomib
Vinblastina	Pemetrexed	
Vincristina		
Adriamicina, 4-Epirrubicina		

O cancro microcítico de pulmón distínguese por unha maior sensibilidade á quimioterapia, que se traduce nunha maior taxa de respostas. Os fármacos máis activos no cancro microcítico de pulmón son cisplatino e carboplatino, etopósido, adriamicina, topotecan e irinotecan.

6.2.5 COIDADOS E SOPORTE

Durante a evolución da enfermidade neoplásica os pacientes presentan necesidades físicas e psicolóxicas complexas que necesitan tratamento. Mesmo cando o paciente está en remisión completa ou “curado” as enquisas de calidade de vida revelan a presenza de síntomas físicos e distrés psicosocial que alteran e condicionan a súa existencia.

En pacientes con carcinoma non microcítico de pulmón tratados con cirurxía radical persisten cadros depresivos e distrés psicosocial ata 12 meses tras a intervención. Os cuidados de soporte e rehabilitación proporcionan os servizos necesarios aos pacientes con cancro para satisfacer as súas necesidades físicas, sociais, emocionais, nutricionais, de información, psicolóxicas, espirituais e prácticas. Estas necesidades xorden durante o diagnóstico, tratamento e seguimento. Dunha forma ou doutra estas necesidades aténdense en todos os pacientes con cancro e en todas as etapas da enfermidade.

Os cuidados continuos constitúen a atención integral da persoa enferma na súa realidade total: biolóxica, psicolóxica, familiar, laboral e social. Este tipo de coidado, realízase atendendo todas e cada unha das fases da enfermidade oncolóxica.

O Plan galego de cuidados paliativos define enfermidade avanzada e complexa aquela que pola súa historia natural, e/ou complicacións de diagnóstico e terapéuticas xera no paciente e na familia necesidades heteroxéneas de difícil solución e grande impacto físico, psicolóxico, social ou espiritual. Nos enfermos con cancro de pulmón os tratamentos modificadores da historia natural (tratamentos antineoplásicos) xunto cos cuidados continuados e de soporte son imprescindibles para a correcta atención destes pacientes.

7. TRATAMIENTO POR ESTADIOS

7.1. Estadios I.

A cirurxía é o tratamento de elección para os pacientes con CPNCP en estadio I. En xeral débese realizar lobectomía mesmo nos tumores moi pequenos, salvo que sexa necesaria unha pneumonectomía. Os pacientes con mala función pulmonar poden ser considerados para resección segmentaria ou en cuña do tumor primario. En mans experimentadas a resección por videotoracoscoopia é segura cunha morbilidade e mortalidade baixa e ofrece a mesma supervivencia que unha lobectomía por toracotomía.

Os pacientes inoperables e con reserva pulmonar suficiente poden ser candidatos para radioterapia con intención curativa, e lógranse taxas de supervivencia aos 5 anos superpoñibles aos tratados con cirurxía.

Dende 1995 inténtase demostrar o beneficio da quimioterapia adxuvante en paciente con CPNCP. Actualmente non se considera que os pacientes con enfermidade estadio IA se beneficien da quimioterapia complementaria, e nos estadio IB os resultados son confusos. Destes estudos suxírese que a quimioterapia adxuvante baseada en cisplatino se pode valorar de modo individual no estadio IB. Non obstante non se determinaron os beneficios e riscos da radioterapia adxuvante.

Principios do tratamento de estadios I.

- 1- Lobectomía ou resección segmentaria.
- 2- Radioterapia radical para pacientes con contraindicación cirúrxica.
- 3- Valorar quimioterapia adxuvante despois de resección estadios IB.

7.2. Estadios II.

Inclúense dentro de estadio II todos aqueles tumores T1N1M0 (IIA) T2N1M0 e T3N0M0 (IIB).

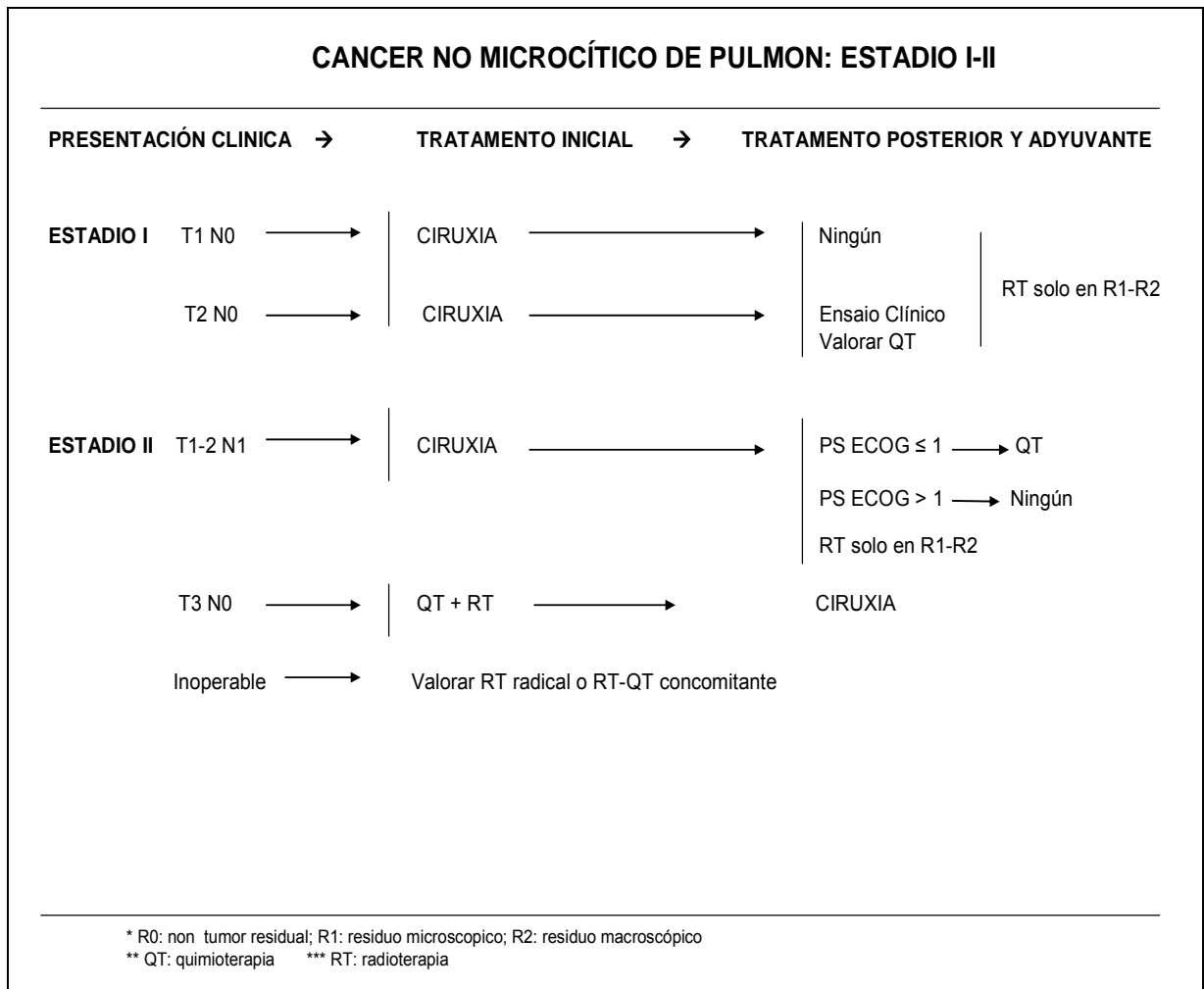
Ata hai pouco tempo o tratamento estándar para os pacientes con CPNM estadio II era a resección cirúrxica completa (lobectomía ou neumonectomía) como tratamento único, cunha supervivencia aos 5 anos menor ao 50%. Nos casos de afectación da parede torácica (T3) débese realizar unha resección en bloque e asegurar marxes libres de afectación tumoral. Utilizaranse os mesmos criterios se existe afectación pleural, pericárdica, diafragmática ou do nervio frénico.

A quimioterapia adxuvante mostra un beneficio absoluto en termos de supervivencia de entre 12-15% fronte aos pacientes que reciben exclusivamente tratamento cirúrxico. Polo tanto débense considerar os esquemas baseados en platino en pacientes con bo estado funcional (PS ECOG ≤ 1) tras a resección completa.

Aqueles pacientes inoperables por comorbilidade ou limitación de reserva respiratoria, serán candidatos a tratamento radioterápico con intención curativa.

Un grupo especial de tumores son os do sulcus superior, que se caracterizan por invadir a parede torácica no ápex. Debido á proximidade e rápida afectación de plexo braquial, estruturas vasculares e columna, a realización inicial dunha resección completa frecuentemente non é posible, o que implica un empeoramento na supervivencia. O tratamento de indución con quimio e radioterapia concomitante demostrou melloría na supervivencia e un aumento de reseccións completas, e considérase estándar, aínda en ausencia de estudos fase III.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en estadios II.



7.3. Estadio III.

O manexo do CPNCP estadio III require un enfoque multidisciplinar coa combinación de cirurxía, radioterapia e quimioterapia. A gran heteroxeneidade de presentacións impide definir unha única modalidade de tratamento, e non se coñece na maioría dos casos cal é o tratamento óptimo. A opción cirúrxica exclusiva dependerá do estado xeral, a función pulmonar do paciente e da avaliación patolóxica ganglionar mediastínica.

Como primeiro paso débese definir a enfermidade como resecable ou non dependendo fundamentalmente da confirmación patolóxica da afectación ganglionar (N2-3). Posteriormente débese formular tratamento preoperatorio de indución (QT +/- RT) ou tratamento radical concomitante (QT + RT) sen cirurxía.

Enfermidade resecable.

Co estudo preoperatorio patolóxico rutineiro do mediastino, a cirurxía permanece como tratamento inicial nunha minoría de pacientes.

1. Estadio T3N1. Este é un subgrupo de pacientes cun mellor pronóstico e se a cirurxía é tecnicamente factible, debe ser o tratamento de elección inicial. Tras a resección completa está indicado o tratamento adxuvante con QT. A única excepción a esta regra xeral son os tumores do sulcus superior (Pancoast).

2. Afectación T4. Se é por nódulos satélites no mesmo lóbulo e N0-1, a cirurxía pode ser a opción de inicio xa que a supervivencia a 5 anos é similar ao resto de pacientes con tumores T4. Posteriormente está indicada quimioterapia complementaria e RT en caso de marxes positivas.

Enfermidade irresecable.

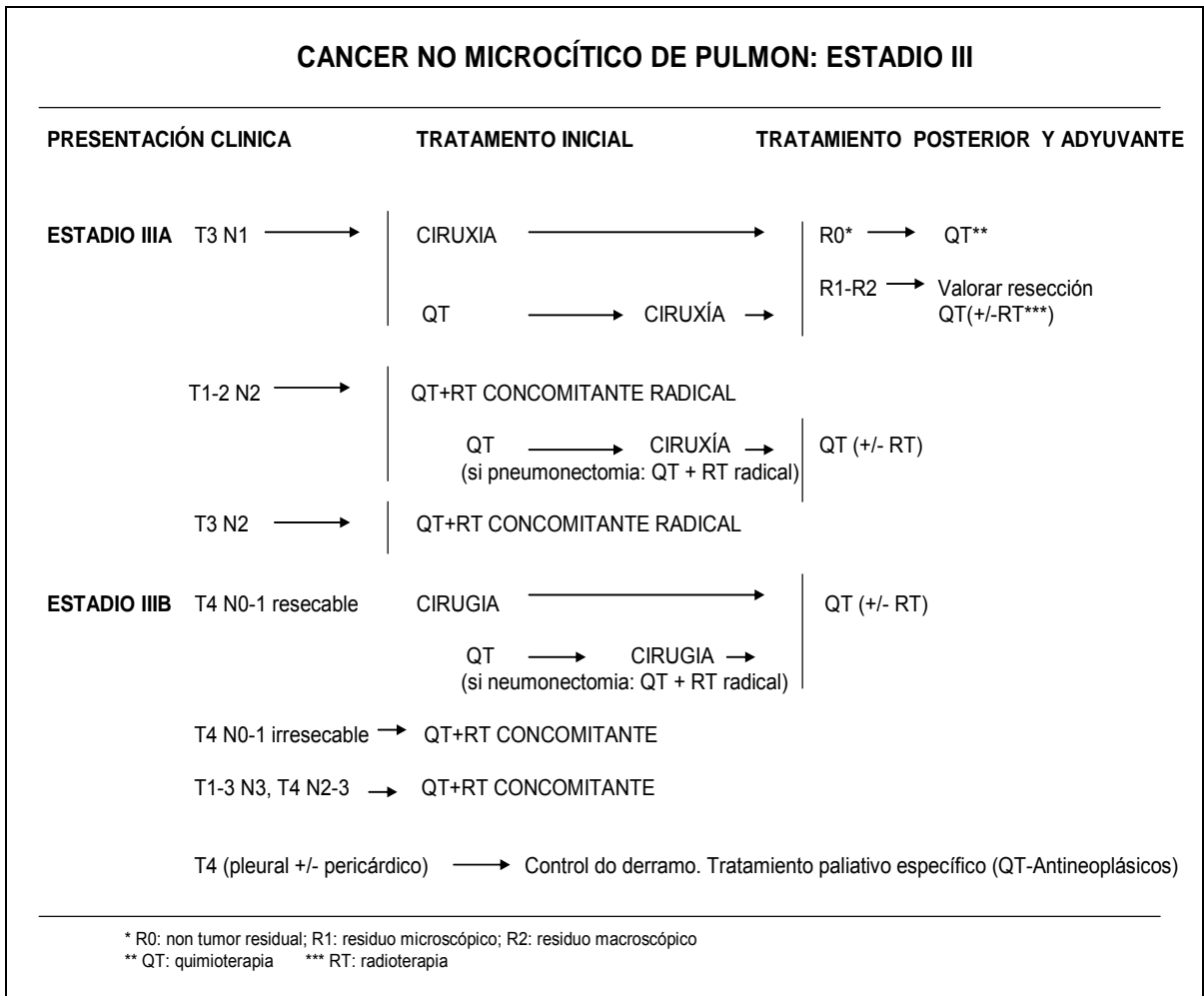
Conforman un grupo de situacións diferentes. Nalgúns pacientes non se pode descartar a cirurxía (T4 por extensión mediastínica ou N2 non voluminosa <2 cm), pero esta débese formular despois dun tratamento de indución preoperatorio con QT (+/- RT), ante a alta proporción de fallo local e a distancia. Outra opción é o tratamento radical con quimioterapia e radioterapia.

En pacientes con tumores T4 (agás aqueles con derramo) e/ou afectación N2 voluminosa-N3, está indicado un tratamento radical con QT + RT, sempre que as condicións e estado xeral do paciente o permitan. As

posibilidades son esquemas secuenciais de QT e RT, concomitantes con QT + RT ou QT de indución seguido por QT + RT.

Os pacientes con derramo pleural adoitan beneficiarse dunha pleurodese, en xeral con talco, ben a través dunha drenaxe torácica ou por control directo con videotoracoscopia. Nos pacientes con derramo pericárdico débese valorar a drenaxe externa ou a realización de pericardiectomía. En ambas as dúas situacións considerárase a administración de quimioterapia con intención paliativa.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento en estadios III.



7.4. Estadio IV.

1. Poboación xeral.

No estadio IV do CPNCP, o tratamento con quimioterapia é superior ao mellor tratamento de soporte, incrementa a mediana de supervivencia en 1.5-2 meses e mellora os síntomas e a calidade de vida na metade dos pacientes. Unha metaanálise de 1995 confirma o incremento na mediana de supervivencia para as combinacións baseadas en cisplatino (HR=0.73) e un aumento dun 10% na supervivencia a un ano.

A combinación de cisplatino cun novo fármaco de terceira xeración (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel) é a quimioterapia de elección en CPNCP estadio IV con bo estado funcional (performance status 0-1). Existe equivalencia nos resultados dos dobretes de platino asociado a calquera dos 4 fármacos mencionados, tal e como se evidenciou en diversos estudos fase III aleatorizados, cunha taxa de respostas obxectivas do 20-35%, tempo á progresión de 4 meses, e mediana de supervivencia de 7-11 meses. A elección dun dos dobretes individualízase en función de factores como comorbilidade, perfil de toxicidade ou custo-efectividade.

A combinación de 2 fármacos de terceira xeración sen cisplatino poderíase considerar unha opción alternativa. Carboplatino é similar a cisplatino, aínda que unha metaanálise recente determina unha maior taxa de respostas obxectivas e aumento en mediana de supervivencia a favor dos dobrete cisplatino-novo fármaco fronte a carboplatino-novo fármaco. A combinación de 3 fármacos non demostrou superioridade fronte aos dobretes (aínda que se incrementa a porcentaxe de respostas, a supervivencia é similar), e ocasionan maior toxicidade.

Débese realizar unha valoración de resposta cada 2-3 ciclos. A duración da quimioterapia será de 4 ciclos se existe estabilización, e non máis de 6 ciclos en caso de resposta. En casos seleccionados de CPNCP estadio IV con metástase única sincrónica a nivel cerebral, pulmonar ou adrenal, pódese formular a resección cirúrxica da metástase e do primario, radioterapia e quimioterapia.

Pódese empregar radioterapia con intención paliativa en pacientes con hemoptise ou con dor secundaria a metástases óseas ou noutras localizacións.

D.2 Quimioterapia en anciáns.

Diversos estudos prospectivos aleatorizados demostran a eficacia da quimioterapia en anciáns.

Seguindo as guías clínicas da *American Society of Clinical Oncology* (NOXO) 2004 e as recomendacións recentes dun panel internacional de expertos, establécese para anciáns con CPNCP estadio IV e estado funcional ECOG 2 un tratamento baseado en monoterapia con fármacos de terceira xeración (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel).

En pacientes seleccionados con bo *performance status* (0-1) e escasa comorbilidade, pódese valorar o tratamento con dobrete con cisplatino ou carboplatino, ou dobrete de novos fármacos sen platino.

É conveniente realizar unha valoración xeriátrica previa ao inicio do tratamento nestes pacientes.

D.3 Quimioterapia de 1.^a liña en PS 2.

O estándar de tratamento para estes pacientes continúa sendo obxecto de discusión.

A evidencia dispoñible, como a metaanálise do NSCLC Collaborative Clinical Trials Cooperative Group, apoia o uso de quimioterapia nestes enfermos, con axentes en monoterapia (Taxanos, Gemcitabina, Vinorelbina), ou ben con dobrete baseados en carboplatino ou doses baixas de cisplatino.

De todos os xeitos, faltan estudos aleatorizados específicos para pacientes con PS 2. É prioritaria a mellora dos coidados de soporte, e contemplar como obxectivos dos estudos a melloría de síntomas, o beneficio clínico e a calidade de vida. Os pacientes con PS 3-4 non se benefician do tratamento con quimioterapia.

D.4 Quimioterapia de 2.^a liña.

Tras quimioterapia baseada en derivados do platino e en pacientes con bo PS, Docetaxel demostrou unha melloría estatisticamente significativa en supervivencia, tempo a progresión e calidade de vida, fronte ao mellor coidado de soporte.

Pemetrexed demostrou fronte a Docetaxel a mesma eficacia en termos de resposta e supervivencia a 1 ano, pero menor mielotoxicidade, alopecia e ingresos relacionados co tratamento.

En canto aos inhibidores de EGFR-TK, Erlotinib demostrou ser superior ao mellor coidado de soporte, tanto para a supervivencia a 1 ano e tempo a progresión coma para o beneficio sintomático.

Fig 4. Algoritmo en estadio IV.

CANCRO DE PULMON NO MICROCITIVCO ESTADIO IV	
PRESENTACION CLINICA	TRATAMIENTO
<i>PRIMEIRA LIÑA</i>	
PS 0-1 →	QT baseada en Platino ± Bevacizumab QT dobrete sen Platino
PS 2 →	MonoQT Qt dobrete con o sen Platino
Metástase que se poda resear →	Valorar Cirurxía (S.N.C , suprarrenal)
PS > 2 →	Tratamento sintomático exclusivo
<i>SEGUNDA LIÑA</i>	
PS 0-2 →	QT Docetaxel, Pemetrexed Erlotinib
PS > 2 →	Tratamento sintomático exclusivo

8. CANCRO MICROCÍTICO DE PULMÓN

8.1 ENFERMIDADE LIMITADA A TÓRAX

O carcinoma microcítico de pulmón (CPCP) representa aproximadamente o 15% de todos os tumores de pulmón, e na maioría dos

casos relaciónase co tabaco. Nun 33% dos pacientes preséntase como enfermidade limitada a tórax (ELT), tipicamente con afectación hilar e mediastínica.

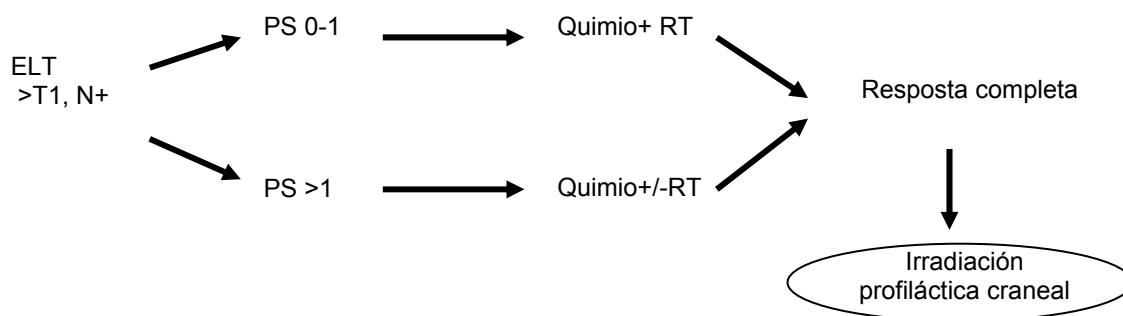
A quimioterapia é unha compoñente esencial do tratamento de todos os pacientes con CPCP. Para a maioría dos pacientes con ELT e bo *performance status* o tratamento consiste en quimioterapia concomitante con radioterapia. A adición de radioterapia torácica mellora a supervivencia en pacientes con ELT e esta débese comezar de forma precoz, cunha dose de 1.5 Gy dúas veces ao día ata un dose total de 45 Gy, ou 1.8 Gy ao día ata alcanzar unha dose de 50 Gy. En canto á quimioterapia recoméndase a combinación de Etopósido e Cisplatino (EP) por un total de 4-6 ciclos. Administrado conxuntamente con radioterapia torácica, este esquema de quimioterapia incrementa o risco de esofaxite e toxicidade pulmonar, mentres que a toxicidade hematolóxica é manexable.

En enfermidade limitada ao tórax pódese valorar radioterapia secuencial de consolidación en pacientes desestimados con anterioridade para RT como son os que presentan derramo pleural, afectación supraclavicular, gran volume tumoral, baixo *performance status* ou idade superior a 75 anos.

As metástases cerebrais poden aparecer en máis dun 50% dos pacientes con CPCP. Unha metaanálise de todos os estudos publicados de irradiación cranial profiláctica (ICP) demostra un descenso do 25% na incidencia de metástases cerebrais a 3 anos e un incremento na supervivencia a 3 anos do 5.4%. Baseándose nesta metaanálise a ICP recoméndase en todos aqueles pacientes con enfermidade **limitada** ao tórax que alcanzan unha resposta completa ou parcial superior ao 90% tras o tratamento con quimio-radioterapia.

En caso de intervención cirúrxica en pacientes con estadio I débese valorar a administración de quimioterapia postoperatoria soa ou concorrente con radioterapia.

Figura 5. Algoritmo de tratamento en carcinoma microcítico ELT.



En caso de nódulo < 3 cm pódese valorar cirurxía

8.2 ENFERMIDADE EXTENSA

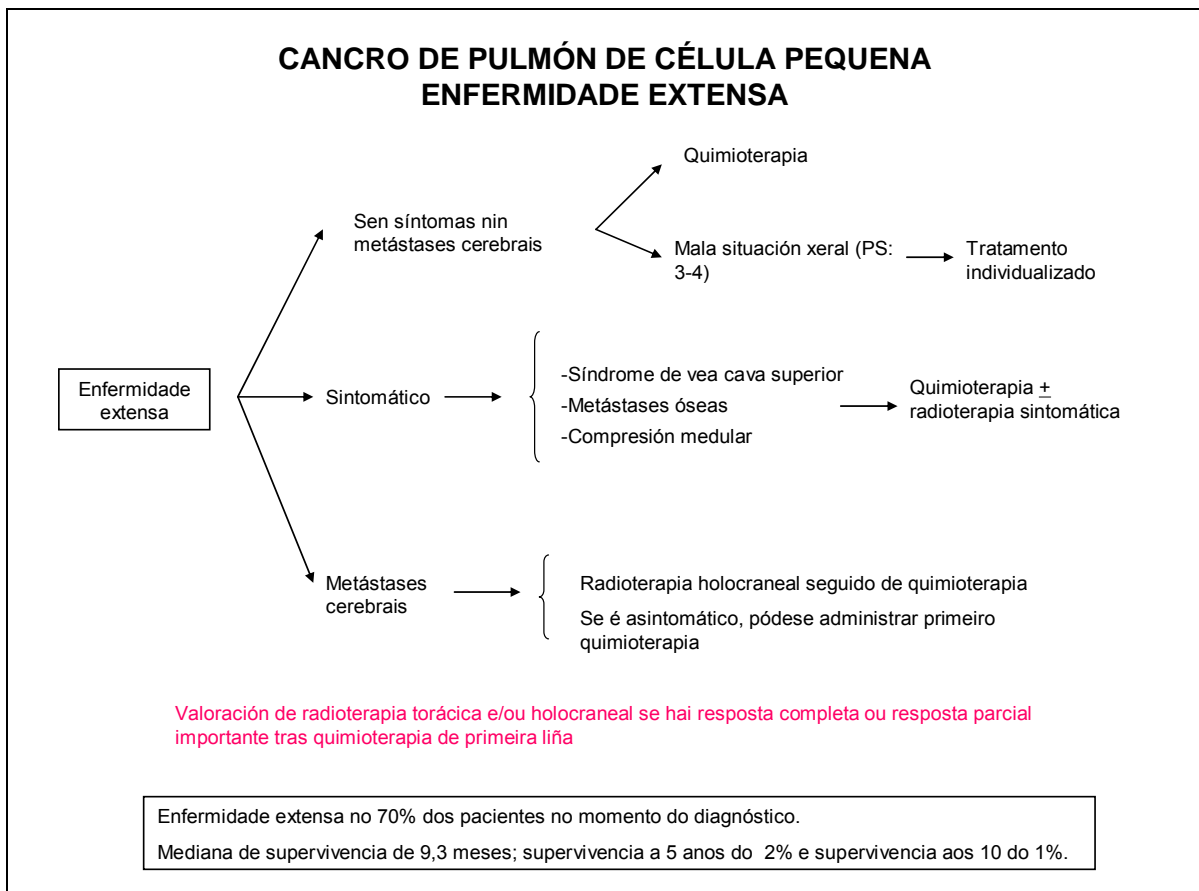
A pesar da alta sensibilidade á quimioterapia case todos os pacientes acabarán progresando ao tratamento, cunha mediana de supervivencia de 9,3 meses. A porcentaxe de pacientes que sobreviven aos 5 anos é do 2% e aos 10 anos do 1%. A quimioterapia baseada en cis ou carboplatino é o tratamento de elección. A utilización de máis de 2 fármacos, doses máis altas de quimioterapia ou tratamentos máis prolongados non achega melloría en supervivencia.

Os factores prognósticos e predictivos de resposta a unha segunda liña de tratamento son os seguintes: resposta (parcial ou completa), duración da resposta tras a primeira liña (>9 meses), situación xeral (PS 0-2) e tempo sen quimioterapia (>3 meses), pódese utilizar o mesmo esquema que en primeira liña se este fora activo e pasaron máis de 3 meses tras o último ciclo. En caso de progresión durante a primeira liña ou antes de 3 meses recoméndanse esquemas con drogas novas ou sen resistencia cruzada.

Actualmente topotecan considérase estándar en segunda liña de quimioterapia. Outros fármacos con actividade en cancro de pulmón de célula pequena en 2.^a liña son gemcitabina, paclitaxel e irinotecán. Os pacientes con enfermidade extensa e que alcanzaran resposta completa tras QT, poden ser

incluídos en protocolos de irradiación profiláctica cranial dentro de estudos/ensaos clínicos.

Figura 6. Algoritmo de tratamento en carcinoma microcítico EE.



9. MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

A incidencia de mesotelioma maligno atópase relacionada coa exposición a asbestos. Outros potenciais factores de risco son a radioterapia previa e exposición a distintas fibras con propiedades físicas similares ao asbesto. Os síntomas que levan o paciente máis frecuentemente á consulta médica son dispnea, tose e dor torácica.

O diagnóstico histolóxico alcánzase por medio de citoloxía de líquido pleural, biopsia pleural, toracoscopia ou pleuroscopia (sensibilidade do 95%). Descríbense 3 subtipos histolóxicos, que confiren valor prognóstico: epitelial, sarcomatoide e mixto.

O diagnóstico de extensión require a realización de radiografía de tórax, TC de tórax e abdome superior ou RMN e ocasionalmente precísase PET. O sistema de estadificación actual foi desenvolvido en 1995 polo internacional Mesothelioma Interest Group (IMIG) e asimilado polo actual AJCC.

O manexo do mesotelioma pleural maligno require unha abordaxe multidisciplinar e é necesaria a opinión e a participación do cirurxián torácico, oncólogo médico e oncólogo radioterapeuta. As posibilidades de tratamento radical adoitan ser escasas e dependen da extensión do tumor, o estado funcional do paciente, as probas funcionais respiratorias e o subtipo histolóxico. Así, tras confirmación histolóxica e estudo de extensión débese definir como enfermidade potencialmente operable ou inoperable.

1. Tratamento cirúrxico.

Considérase resecable aquel mesotelioma pleural maligno de estirpe epitelial, confinado á pleura, sen afectación ganglionar ou afectación exclusiva de ganglios hiliares ou broncopulmonares ipsilaterais (N0 ou N1).

As técnicas cirúrxicas máis frecuentemente empregadas son:

- Pleurectomía ou decorticación.
- Pneumonectomía extrapleural.
- Pleurodese cirúrxica con videotoracoscopia e instilación de axentes esclerosantes, con intención paliativa que é efectivo no 90% dos casos.

2. Radioterapia.

A radioterapia pode ser beneficiosa nalgúns pacientes tras pleurectomía con intención de diminuír a incidencia de recorrencia local. A radioterapia como único tratamento non demostrou beneficio en control da enfermidade ou supervivencia global.

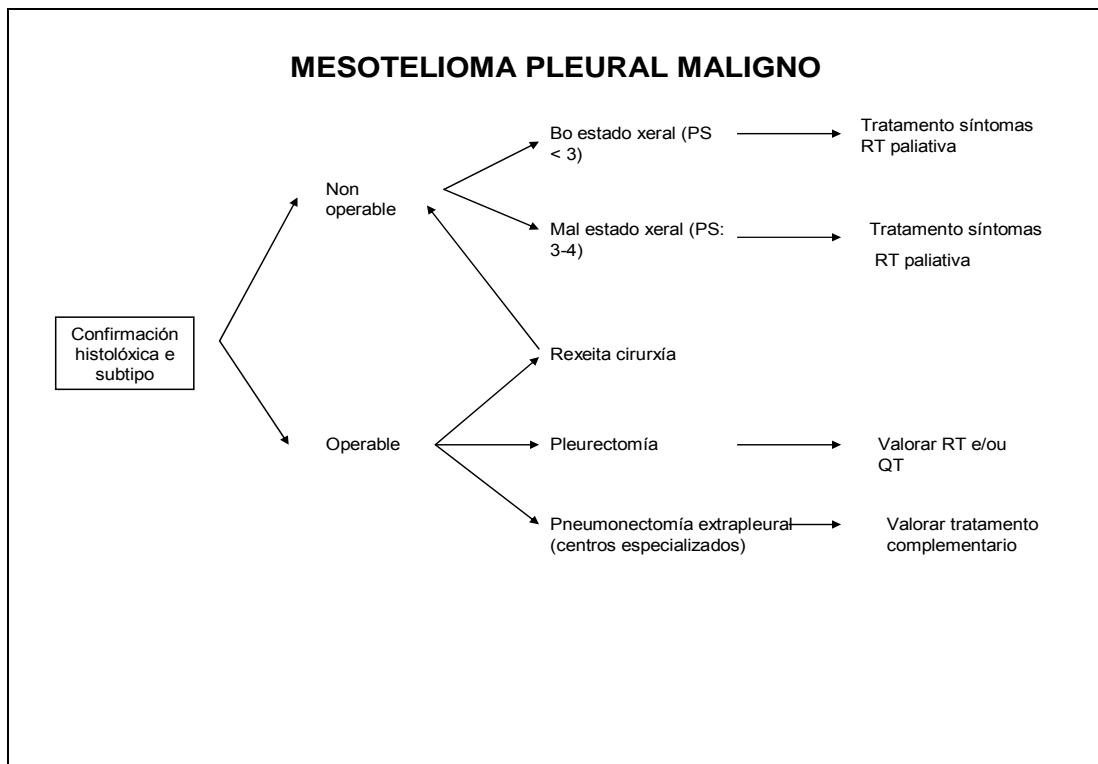
A exclusión cirúrxica prodúcese habitualmente por mala función pulmonar, enfermidade irreseccable (T3-4, N2-3 ou M1) e/ou histoloxía mixta ou

sarcomatoide. En casos non subsidiarios de cirurxía con bo estado xeral deberase formular quimioterapia paliativa versus tratamento de síntomas.

3. Quimioterapia.

En casos non subsidiarios de cirurxía con bo estado xeral deberase formular quimioterapia paliativa versus tratamento de síntomas, **paliativa**. O esquema estándar de quimioterapia, que demostrou beneficio en supervivencia é a combinación de pemetrexed e cisplatino.

Figura 7. Algoritmo de tratamento do mesotelioma pleural.



10. SEGUIMIENTO NO CANCRO DE PULMÓN

Non existe un consenso global no seguimento do cancro de pulmón. As guías das diferentes organizacións relacionadas co cancro destacan a ausencia de eficacia contrastada no uso de probas analíticas e de imaxe de

rutina en pacientes asintomáticos. Establecen ademais unhas recomendacións mínimas que se poden seguir segundo o intervalo libre de enfermidade.

A realización de probas complementarias adicionais ás recomendadas estaría orientada pola anamnese e a exploración física periódica. A TC torácica proporciona maior sensibilidade que a radiografía de tórax na identificación de segundos tumores primarios, pero actualmente non hai datos que determinen o beneficio do emprego da TC rutineiramente no seguimento do paciente asintomático.

Nun estudo en pacientes con factores de risco a realización dunha TAC anual permitiu detectar 484 casos de cancro de pulmón, 85% en estadio I e cunha supervivencia a 10 anos do 88%. Estes datos están a provocar un debate sobre o valor da TAC como proba de screening en poboación seleccionada.

Non está clara a utilidade de CEA, NSE e outros parámetros da análise de sangue no cancro non microcítico de pulmón. No cancro microcítico pode resultar útil a NSE para monitorar a resposta ao tratamento e a aparición de progresión.

Resulta especialmente importante a prevención secundaria, que inclúa o consello sobre o abandono do hábito tabáquico e a educación sanitaria para o recoñecemento de síntomas sospeitosos de recidiva por parte do paciente que lle fagan contactar co seu médico.

Táboa 6. Seguimento en pacientes con carcinoma non microcítico.

	<i>Anamnesese e exploración física</i>	<i>Rx de tórax</i>	<i>Consello tabáquico e educación sanitaria</i>
1-2 ANOS	cada 3-4 meses	cada 3-4 meses	cada 3-4 meses
3-5 ANOS	cada 6 meses	cada 6 meses	cada 6 meses
> 5 ANOS	anual	anual	anual

Táboa 7. Seguimento en pacientes con carcinoma microcítico.

	<i>Anamnese e</i>	<i>Rx de tórax</i>	<i>Hemograma,</i>	<i>Consello tabáquico</i>

	<i>exploración física</i>		<i>bioquímica (LDH, FA, NSE)</i>	<i>e educación sanitaria</i>
1-2 Anos	cada 3-4 meses	cada 3-4 meses	cada 3-4 meses	cada 3-4 meses
3-5 Anos	cada 6 meses	cada 6 meses	cada 3-4 meses	cada 6 meses
> 5 Anos	anual	anual	cada 3-4 meses	Anual

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

- Montero C, Rosales M, Otero I et al: *Cáncer de pulmón en el área sanitaria de A Coruña: incidencia, aproximación clínica y supervivencia*. Arch Bronconeumol 2003; 39:209-16.
- Alonso M, García M, Escudero C. *Características del cáncer de pulmón en una región en el norte de España*. Arch Bronconeumol 2005; 41:478:83.
- Peto R, Darby S, Deo H et al: *Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies*. BMJ 2000; 321:223-9.
- Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson D et al: *Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population*. JAMA 2004; 292:2977-83.
- Goodman G, Thornquist M, Balmes J et al: *The beta-carotene and retinol efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year-follow-up after stopping beta-carotene and retinoid supplements*. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1743-50.

Síntomas e signos

- Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. *Lung cancer: perspectives and prospects*. Ann Intern Med 1970; 73: 1003-10024.
- Kvale PA. *Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest. 2006;129(1 Suppl):147S-153S.

- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes*. Chest. 2003; 123(1 Suppl): 97S-104S.
- The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156(1):320-32.
- Patel AM, Davila DG, Peters SG. *Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer*. Mayo Clin Proc. 1993; 68(3): 278-87.

Diagnóstico inicial. Probas complementarias.

- Rivera MP, Detterbeck F and Mehta AC. Diagnosis of Lung Cancer. *The Guidelines*. Chest 2003; 123: 129S – 136S.
- Hernández J. In: Martín P, Ramos G, Sanchis J, eds. *Medicina Respiratoria, 2.^a ed.*, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Aula Médica Ediciones. Madrid, 2005; pp: 1091 – 1102.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. *Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis*. JAMA 2001; 285: 914 – 924.
- Schreiber G and McCrory DC. *Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer. Summary of Published Evidence*. Chest 2003; 123: 115S – 128S.
- Reid PT and Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. In: Spiro SG, ed. *Lung Cancer*. European Respiratory Society; 2001; Vol. 6, Monograph 17: 151 – 169.

Diagnóstico histológico

- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and Heart*. WHO classification of tumours serie. IARC Press, Lyon 2004.
- *Oncoguía de pulmón*. Barcelona: Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas. Catalunya. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Generalidad de Cataluña, noviembre 2003.

- Scottish Executive Health Department. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with lung cancer. Edimburg, febreiro 2005.
- National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, version 2.2006.

Estadificación do cancro de pulmón.

- Mountain, CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer*. Chest 1997,111:1710-1717.
- Zelen M. *Keynote address on biostatistics and data retrieval, part 3*. Cancer Chemother Rep: 1973; 4:31.

Enfoque multidisciplinar

- Mountain CF. *A new international staging system for lung cancer*. Chest 1986; 89 (4 Suppl): 2555-33.
- Grilli R, Oxman AD, Julian JA. *Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough?* J Clin Oncol 1993; 11(10): 1866-1872.
- Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. *Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature*. Chest 1994; 106(3): 861-865.
- 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.
- National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, version 2.2006.

Tratamento cirúrxico

- Ginsberg RJ, Martini N: Non-small Cell Lung Cancer – Surgical Management. En Pearson F, Cooper J, Deslauriers J, et al: *Thoracic Surgery 2nd Ed.* New York, Churchill Livigstone, 2002.
- Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ: *Surgical Treatment for Higher Stage Non-Small Cell Lung Cancer – “A collective review”*. Ann Thorac Surg 54: 999-1006, 1992.
- Lung Cancer Study Group: *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg 60:615-622, 1995.
- McKenna RJ: *VATS lobectomy with mediastinal lymph node sampling or dissection*. Chest Surg Clin N Am 4:223-232, 1995.
- Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H et al: *Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer*. Ann Thorac Surg 66:886-893, 1998.

Técnicas locais

- Cavalière S, Dumon JF: Laser Bronchoscopy. En Bollinger CT, Marthur PN: *Interventional Bronchoscopy: Progress in Respiratory Research*, Vol. 30, Basel: Karger, 2000.
- Cavalière S, Venuta F, Foccoli P, et al: *Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients*. Chest 110:1536, 1996.
- Macha HN, Becker KO, Kemmer HP: *Pattern of failure and survival in endobronchial laser resection*. Chest 105:1668, 1994.
- Henzel MR: *Outcome, morbidity and mortality of Ng-Yag laser photoresection: Minimally Invasive Techniques in Thoracic Medicine and Surgery*. London, Chapman & Hall, 1995.
- Pache Ph, Radu A, Lang F, Goldberg M, Monnier Ph: “Laser Therapy”. En Pearson F, Cooper J, Deslauriers J, et al: *Thoracic Surgery 2nd Ed.* New York, Churchill Livigstone, 2002

Radioterapia

- Cancer of the Lung, Chapter 27, Sections 1, 2, 3, pages 745-743, *Cancer Principles & Practice of Oncology 7 th edition 2005*.

- Lung Cancer, Chapter 24, pages 1201-1243, *Principles and Practice of Radiation Oncology*, fourth edition 2003.
- Tumors of the Lung, Pleura, and Mediastinum, Chapter 35, pages 779 – 810, *Textbook Radiation Oncology*, second edition 2004.
- Non–Small Lung Cáncer, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), *Clinical Practice Guidelines in Oncology – Version 2.2006*.
- Small Cell Lung Cancer, National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology – v 2.2006* .
- *OncoGuíapulmón, Guía de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña*, OGO2/2003, noviembre 2003.
- J.A Escobar-Sacristán y otros. *Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumors*. *Eur Respir J* 2004; 24: 348 -352.
- American Society of Clinical Oncology, *Treatment Unresectable Non – Small - Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003*.

Cuidados de soporte

- Ahmedzai S.H. and Walsh D. *Palliative medicine and modern cancer care. Seminars in Oncology*. Vol. 27, n.º 1. Feb. 2000. Páx. 1-5.
- Yosuke Uchitomi et al. *Depression and Psychological Distress in Patients During the Year After Curative Resection of Non–Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol* 21:69-77; 2003.
- Canadian Strategy for Cancer Control: *Supportive Care/Cancer. Rehabilitation Workgroup Final Report*, páx. 6; 2002.
- *Cuidados continuos. Situación actual en España. Presente y futuro*. V. Valentín Maganto, M. Murillo González. *Oncología*; 28 (3):170-172, 2005
- Plan galego de cuidados paliativos. *Documento técnico*. Páx. 2, 3. 25-4-2006.

Estudios I

- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al.: *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med* 350 (4): 351-60, 2004.

- Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al.: *A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC)* Intergroup JBR.10. [Abstract] J Clin Oncol 22 (Suppl 14): A-7018, 621s, 2004.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al.: *Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer.* J Natl Cancer Inst. 95 (19): 1453-61, 2003.
- 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.* [Abstract] J Clin Oncol 22 (Suppl 14): A-7019, 621s, 2004.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al.: *Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Clin Oncol 22 (19): 3860-7, 2004.

Estadios II

- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer.* N Engl J Med 352:2589-2597, 2005.
- Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, et al. *ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer patients.* Lung Cancer. 2005;49 (suppl 2):s3. Abstract Pr3.
- Dosoretz E, Galmanari D, Rubenstein JH, et al: *Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of eradication.* Int J Radiat Biol Phys 1993:27-502.

- Rush VW, Giroux DJ, Krawt MJ, et al.: *Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus*. Ann Thorac Surg. 2002 May;73(5):1541-4.
- Wright CD, Menard MT, Wain JC et al.: *Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160)*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Mar;121(3):472-83.

Estadios III

- Non-small cell lung cancer collaborative group: chemotherapy in non small cell lung cancer: *A meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials*. Br Med J 1995; 311:899-909.
- Pfister D, Jhonson D, Azzoli C, Sause W, et al. *American Society Of Clinical Oncology treatment of unresectable Non-small-cell Lung Cancer Guideline: Update 2003*. J Clin Oncol 2004; 22:330-353.
- Rowell N, O'Rourke N. *Concurrent chemoradiotherapy in non small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD002140.
- Robinson, LA, Wagner, H Jr, Ruckdeschel, JC. *Treatment of stage III A non-small cell lung cancer*. Chest 2003; 123:202S.
- Pérez, CA, Bauer, M, Edelstein, S., et al. *Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:539.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. www.nccn.org/physician_gls/index.htm (v.2.2006).
- Strauss G, Schild S. *Management of stage III non-small cell lung cancer*. www.uptodate.com (v14.1; 2006).

Estadios IV. Quimioterapia en ancíans

- Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised trials*. Br Med J 1995;311:899-909.
- Pfister D, Johnson D, Azzoli C, et al. *American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-small cell lung cancer Guideline : Update 2003*. J Clin Oncol 2004; 22:330-353.
- Martins R, Kelly K, Socinsky A, et al. *Management of metastatic non-small cell lung cancer in 2006: Innovations and unique clinical scenarios*. ASCO 2006 Educational Book, PP418-423.
- Schiller J, Harrington D, Belani C, et al. *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer*. N Eng J Med 2002; 346: 92-98.
- 5.-Fosella F, Pereira JR, von Pawell J, et al. *Randomised 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; 21:3016-24.
- Scagliotti G, De Marinis F, Rinaldi M, et al. *Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2002; 20:4285-91.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. *Addition of platinum compounds to a new agent in patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials*. Ann Oncol 2004; 15:1782-1789.
- *Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer*. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999; 91:66-72.
- Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. *Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2000; 18:2529-36.
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. *Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial*. J Nat Cancer Inst 2003; 95:362-72.

- Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: Results of an international experts panel* *J Clin Oncol* 2005; 23:3125-3137.
- Lilenbaum R. *Treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*. ASCO 2006 Educational Book, pp 468-470.

Quimioterapia en PS 2. Segunda línea de tratamiento

- Langer C and Lilenbaum R. *Role of chemotherapy in patients with poor performance status and advanced non-small cell lung cancer*. *Semin Oncol* 2004; 31(suppl 11):8-15.
- Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. *Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel*. *Ann Oncol* 2004; 15: 419-26.
- Milton T and Miller V. *Advances en cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent non-small cell lung cancer*. *Semin Oncol* 2005; 32:299-314.
- Shepherd F, Dancey J, Ramlau R, et al. *Prospective randomized trial of docetaxel vs best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-103.
- Fossella F, DeVore R, Kerr R, et al. *Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens*. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-62.
- Hanna N, Shepherd F, Fossella F, et al. *Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy*. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-97.
- Shepherd F, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. *Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer, a trial of the National*

Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Eng J Med* 2005; 353:123-32.

Cancro microcítico de pulmón. Enfermedad limitada

- Sundstrom S, Bremmes RM, Kaasas S et al. *Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years´ follow-up.* *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
- Pignon JP, Arrigada R, Ihde DC et al. *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer.* *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.
- Turrisi At, Kim K, Blum R et al. *Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide.* *N Engl J Med* 1999; 340:265-271.
- Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. *Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.* Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341:476-484.
- “ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small–cell lung cancer”. *Annals of Oncology* 2005; 16 (suplement 1):i30-i31

Cancro microcítico de pulmón. Enfermedad extensa

- Rosti G, Bevilacqua G, Bidoli P, et al. *Small cell lung cancer.* *Ann Oncol* 2006; 17 (suplement 2): ii5-ii10.
- Chua YJ, Steer C, Yip D. *Recent advances in management of small-cell lung cancer.* *Cancer Treat Rev* 2004; 30:521-543.
- Kurup A, Hanna NH. “Treatment of small cell lung cancer”. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 52:117-126.
- Ardizzoni A. “Topotecan in the treatment of recurrent small cell lung cancer: an update”. *The oncologist* 2004; 9 (suplement 6): 4-13.

Mesotelioma pleural

- Rusch VW; *A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma*. From the International Mesothelioma Interest Group. Chest 1995; 108(4):1122-1128.
- Rusch WV; *Pleurectomy/decortication and adjuvant therapy for malignant mesothelioma*. Chest 1993; 103(4 Suppl):382S-384S.
- Rice TW, Adelstein DJ, Kirby TJ, et al: *Aggressive multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma*. Ann Thorac Surg 1994; 58(1); 24-29.
- Soysal OO, Daraoglanoglu N, Demiracan S, et al: *Pleurectomy/decortication for palliation of malignant pleural mesothelioma: Results of surgery*. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11:210-213.
- Sugarbaker DK, Flores RM, Jaklitsch MT, et al: *Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: Results in 183 patients*. J Thorac Cardiovasc Sur 1999;117(1); 54-63; discussion 63-65.
- Rusch VW, Venkatraman ES: *Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma*. A Lung Cancer Study Group trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102(1); 1-9.
- Vogelzang NJ, Rusthoven KK, Symanowski J, et al: *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol 2003; 21(14):2636-2644.
- Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al: *Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: A phase II study*. J Clin Oncol 1999; 17(1):25-30.
- Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al: *A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma*. Br J Cancer 2002;87(5); 491-496.
- Castagneto B, Zai S, Dongiovanni V, et al: *Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: A phase II study*. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:2637a.

Seguimiento

- Gilbert S, Reid KR, Lam MY et al. **Who should follow-up lung cancer patients after operation?** Ann Thorac Surg 2000; 69:1696-1700.
- Walsh GL, O'Connor M, Willis KM et al. *Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?* Ann Thorac Surg 1995; 60:1563-1572.
- Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D: Follow-up in lung cancer: How often and for what purpose? Chest 1999; 115:1494-1499.
- Nacional Cancer Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/).
- Nacional Comprehensive Cancer Network NCCN (www.nccn.org/).
- *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small and non small lung cancer* (www.esmo.org/reference/referenceGuidelines).
- *Surveillance and follow-up care for patients with advanced lung cancer. ASCO Treatment of Un-resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003.* ([www.asco.org/asco/downloads/Unresectable Non Small Lung Cancer Guideline.pdf](http://www.asco.org/asco/downloads/Unresectable%20Non%20Small%20Lung%20Cancer%20Guideline.pdf)).
- Dorta J, Germá JR. "Cáncer de pulmón no microcítico y Carcinoma microcítico de pulmón". En: *Esquemas en el seguimiento del cáncer*. Ediciones Arán, 1999.
- The International Early Lung Cancer Action Program investigators. *Survival of patients with Stage I Lung cancer Detected on CT screening.* N Engl J Med 2006;355:1763- 71.

GLOSARIO

AJCC: Comité Estadounidense Conxunto sobre o Cancro

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CP: cancro de pulmón.

CPCP: cancro de pulmón de célula pequena.

CPNCP: cancro non microcítico de pulmón.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EE: enfermidade extensa.

EGFR: receptor do factor de crecemento epidérmico.

EL: enfermidade limitada.

ELT: enfermidade limitada a tórax.

EPOC: enfermidade pulmonar obstrutiva crónica.

FBC: fibrobroncoscopia.

FEV₁: volume espiratorio forzado no primeiro segundo.

Gy: Grays.

ICRU: International Commission of Radiation Units.

IMIG: Internacional Mesothelioma Interest Group.

IMRT: radioterapia de intensidade modulada

IPC: irradiación profiláctica craneal.

ISS: Sistema Internacional de Clasificación.

NSCLC: *non small cell lung cancer*.

NSE: enolasa neurón específica.

PAAF: punción aspiración con agulla fina.

PATB: punción aspiración transbronquial.

PET: tomografía por emisión de positróns.

PFR: probas funcionais respiratorias.

PS: *performance status*.

QT: quimioterapia.

RMN: resonancia nuclear magnética.

RT: radioterapia.

TAC: tomografía computarizada de tórax.

TKI: inhibidores de tirosin kinasa.

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer.

VASLG: Veterans' Administration Lung Study Group.

VEGF: factor de crecemento do endotelio vascular.

APÉNDICE 1. CLASIFICACIÓN DA OMS DE TUMORES MALIGNOS

I. Tumores epiteliais malignos:

A. - Carcinoma de células escamosas

- papilar
- de células claras
- de célula pequena
- basaloide

B.- Carcinoma de célula pequena

- mixto (combinado)

C. - Adenocarcinoma

- mixto
- acinar
- papilar
- bronquioloalveolar
 - o non mucinoso
 - o mucinoso
 - o mixto
- Adeocarcinoma sólido con producción de mucina
 - o adenocarcinoma fetal
 - o carcinoma mucinoso (coloide)
 - o cistoadenocarcinoma mucinoso
 - o carcinoma de células en anel de selo
 - o adenocarcinoma de células claras

D. - Carcinoma de células grandes

- neuroendocrino
 - o mixto con carcinoma de células grandes neuroendócrino
- basaloide
- como linfoepitelioma
- de células claras
- de células grandes con fenotipo rabdoide.

E. - Carcinoma adenoescamoso

F. - Carcinoma sarcomatoide

- pleomorfico
- de células ahusadas
- de células xigantes
- carcinosarcoma
- blastoma pulmonar

G. - Tumor carcinoide

- típico
- atípico

H. - Tumores de glándula salival

- carcinoma mucoepidermoide
- carcinoma adenoide quistito
- carcinoma epi-mioepitelial

I.- Lesións preinvasivas

- Carcinoma de células escamosas in situ
- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Hiperplasia de células neuroendocrinas difusa pulmonar idiópatica

II. Tumores mesenquimais:

- A. - Hemangioendotelioma epitelióide
- B.- Anxiosarcoma
- C. - Blastoma pleuropulmonar
- D. - Condroma
- E. - Tumor miofibroblástico congénito peribronquial
- F. - Linfangiomiomatose pulmonar difusa
- G. - Tumor miofibroblástico inflamatório
- H. - Linfangiomiomatose
- I.- Sarcoma sinovial
 - monobásico
 - bifásico
- J. - Sarcoma da artéria pulmonar
- K. - Sarcoma da veia pulmonar

III. Tumores epiteliais benignos:

- A. - Papilomas
 - papiloma de células escamosas
 - o exofítico
 - o invertido
 - papiloma glandular
 - papiloma mixto, escamoso e glandular
- B.- Adenomas
 - adenoma alveolar
 - adenoma papilar
 - adenoma de tipo glândula salivar
 - o adenoma de glândula mucosa
 - o adenoma pleomorfo
 - o outros
 - cistoadenoma mucinoso

IV. Tumores linfoproliferativos:

- A. - Linfoma tipo MALT
- B. - Linfoma difuso de célula B grande
- C. - Granulomatose linfomatóide
- D. - Histiocitose de células de Langerhans

V. Miscelânea de tumores:

- A. - Hamartoma
- B.- Hemanxioma esclerosante
- C. - Tumor de células claras
- D. - Tumor de células germinais
 - teratoma maduro
 - imaturo
 - outros tumores de células germinais

- E. - Timoma intrapulmonar
- F. - Melanoma

VI. Tumores metastáticos:

7. - O mesmo, clasificación histolóxica da OMS, pero para tumores da pleura:

I. Tumores mesoteliais:

- A. - Mesotelioma maligno difuso:
 - o mesotelioma epiteliode.
 - o mesotelioma sarcomatoide.
 - o mesotelioma bifásico.
 - o mesotelioma desmoplásico.
- B.- Mesotelioma maligno localizado.
- C. - Outros tumores de orixe mesotelial:
 - o mesotelioma papilar ben diferenciado.
 - o tumor adenomatoide.

II. Enfermidades linfoproliferativas:

- Linfoma primario de efusións.
- Linfoma asociado a piotórax.
-

III. Tumores mesenquimais:

- Hemanxioendotelioma epiteliode
 - o anxiosarcoma.
- Sarcoma sinovial
 - o monobásico
 - o bifásico
- Tumor fibroso solitario
- Tumor calcificante da pleura
- Tumor desmoplásico de células redondas

APÉNDICE 2. TRATAMIENTOS DE QUIMIOTERAPIA CPNCP.

I/Esquemas adxuvantes:

CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 50 mg/m ² /iv d 1 e 8 VINORELBINA 25 mg/m ² /iv d 1,8,15 e 22	Cada 28 días 4 ciclos
CISPLATINO 100 mg/m ² /iv d 1 VINORELBINA 30 mg/m ² /iv d 1,8,15 e 22	Cada 28 días 4 ciclos
CARBOPLATINO AUC 6 d 1 PACLITAXEL 200 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4 ciclos

II/Esquemas de indución:

CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 40 mg/m ² /iv d 1 e 2 DOCETAXEL 85 mg/m ³ /iv d 1	Cada 21 días 3 ciclos
CISPLATINO 100 mg/m ² /iv d 1 GEMCITABINA 1000 mg/m ² /iv d 1, 8, 15	Cada 28 días 3 ciclos

III/Esquemas de QT indución e QT+RT concomitante:

QT INDUCCIÓN	QT+RT CONCOMITANTE
CISPLATINO 80 mg/m ² /iv d 1, 22 VINORELBINA 25 mg/m ² /iv d 1,8,15,22,29	CISPLATINO 80 mg/m ² d 43 e 64 VINORELBINA 15 mg/m ² d 43, 50, 64, 71 RT -60 Gy dende d 43
CISPLATINO 80 mg/m ² /iv d 1 e 22 PACLITAXEL 225 mg/m ² /iv d 1 e 22	CISPLATINO 80 mg/m ² d 43 e 64 PACLITAXEL 135 mg/m ² d 43 e 64 RT -60 Gy dende d 43
CISPLATINO 80 mg/m ² /iv d 1, 22 GEMCITABINA 1250 mg/m ² /iv d 1, 8, 22 e 29	CISPLATINO 80 mg/m ² d 43 e 64 GEMCITABINA 600 mg/m ² d 43,50,64,71 RT -60 Gy dende d 43
CARBOPLATINO AUC 6 d 1 e 22 PACLITAXEL 200 mg/m ² /iv d 1 e 22	CARBOPLATINO AUC 2/semanal d 43 PACLITAXEL 45 mg/m ² /semanal d 43 RT -66 Gy dende d 43

IV/Esquemas de QT+RT concomitante:

QT	RT
CISPLATINO 80 mg/m ² /iv d 1, 29, 57 e 85 VINORELBINA 25 mg/m ² /iv d 1,8 e 15 VINORELBINA 12,5 mg/m ² /iv ciclos 2 ^a e 3 ^o Cada 28 d, total de 4	RT dende d 4 do 2.º ciclo 60 Gy (9)
CISPLATINO 50 mg/m ² /iv d 1,8,29,36 ETOPOSIDO 50 D 1-5 e 29-33 (máis dous ciclos de consolidación tras RT)	RT dende d 1 61 Gy (10)

V/Estadios IV:**Esquemas de quimioterapia en PS 0-1:**

CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 75 mg/m ² /iv d 1 VINOURELBINA 25 mg/m ² IV(60-80 mg/m ² oral) d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos
CISPLATINO 75 mg ^{/m²} /iv d 1 GEMCITABINA 1250 mg ^{/m²} /iv d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos
CISPLATINO 75 mg/m ² d 1 PACLITAXEL 175 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CARBOPLATINO AUC 4-6 d 1 PACLITAXEL 175 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CISPLATINO 75 mg/m ² d 1 DOCETAXEL 75 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos

Esquemas de quimioterapia en PS 2:

CICLO	ESQUEMA
VINOURELBINA 25 mg/m ² IV(60-80 mg/m ² oral) d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos
GEMCITABINA 1250 mg ^{/m²} /iv d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos
PACLITAXEL 175-225 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
DOCETAXEL 75 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CARBOPLATINO AUC 4-6 d 1 PACLITAXEL 175 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
DOCETAXEL 85 mg/m ² d 8 GEMCITABINA 1000 mg/m ² d 1 e 8	Cada 21 días 4-6 ciclos

Esquemas de tratamiento de 2.^a línea:

CICLO	ESQUEMA
DOCETAXEL 75 mg/m ² IV d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
PEMETREXED 500 mg ^{/m²} /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
ERLOTINIB 150 MG v.o/día	Cada 21 días 4-6 ciclos

APÉNDICE 3. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ESTADIO III

1. Estadio III resecable.

1.1. En pacientes con estadio clínico I-II precirúrgico, confirmado como estadio III tras cirugía (afectación ganglionar mediastínica non sospeitada) se recomienda QT adxuvante cun dobrete baseado en platino por 4 ciclos.

A RT complementaria, de forma secuencial débese considerar en caso de bordos de resección positivos ou incertos e se hai afectación ganglionar mediastínica (N2).

1.2. Pacientes con tumores T3N1. Recoméndase cirugía seguida de QT adxuvante. Se non é resecable, recoméndase QT+RT concomitante. Como alternativa pódese valorar quimioterapia de indución.

1.3. Pacientes con tumores T4N0-1. En caso de T4 por nódulos satélites formular cirugía e posterior QT e RT adxuvante. Opcional QT de indución. En tumores irresecables recoméndase QT+RT concomitante.

2. Estadio III irresecable.

- Descartar cirugía ante afectación ganglionar mediastínica. Como excepción na afectación N2 non voluminosa pódese formular QT de indución.
- Se o estado funcional do paciente e a condición médica o permiten, indícase QT+RT concomitante, cun dobrete baseado en platino.
- Para pacientes que non toleren o dito tratamento indicárase RT radical.
- Se o campo de RT non pode incluír o tumor pódese iniciar QT de indución seguido por RT (secuencial) ou QT+RT concomitante.
- Para pacientes con mal estado funcional (PS 3-4) ou con comorbilidades, non candidatos a tratamento radical, débese indicar paliación sintomática (RT, QT, control derramo etc.).

APÉNDICE 4. TRATAMIENTOS DE QUIMIOTERAPIA CPCP

Enfermedad limitada

CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 60 mg/m ² /iv d 1 ETOPÓSIDO 120 mg/m ² IV d 1-3	Cada 21 días 4 ciclos
Radioterapia: 45 Gy/150 cGy en 2 fracciones/día	

Enfermedad extensa

CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 75 mg/m ² /iv d 1 ETOPÓSIDO 100 mg/m ² IV d 1-3	Cada 21 días 4-6 ciclos
CARBOPLATINO AUC 5-6 iv d 1 ETOPÓSIDO 100 mg/m ² IV d 1-3	Cada 21 días 4-6 ciclos
CISPLATINO 60 mg/m ² d 1 IRINOTECAN 60 mg/m ² /iv d 1, 8, 15	Cada 21 días 4-6 ciclos
TOPOTECAN 1,5 mg/m ² /iv d 1-5	Cada 21 días 4-6 ciclos
CICLOFOSFAMIDA 1000 mg/m ² /iv d 1 ADRIAMICINA 45 mg/m ² /iv d 1 VINCRISTINA 1,4 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos

APÉNDICE 5. TRATAMIENTOS DE QUIMIOTERAPIA EN MESOTELIOMA

CICLO	ESQUEMA
PEMETREXED 500 mg/m ² /iv d 1 CISPLATINO 75 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CISPLATINO 75 mg/m ² /iv d 1 GEMCITABINA 1250 mg/m ² /iv d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos

APÉNDICE 6. ESCALA DE GRAO FUNCIONAL ECOG

- PS 0 O paciente é capaz de realizar todas as súas actividades habituais sen restricións.
- PS 1 Restricións ao realizar actividades físicas esgotadoras pero sen estar na cama e é capaz de realizar traballos.
- PS 2 Non encamado, capaz de coidarse pero incapaz de realizar ningún traballo; levantado máis do 50% das horas que está esperto.
- PS 3 Capaz de coidarse só pero con limitacións; confinado á cama ou nunha cadeira máis do 50% das horas que está esperto.
- PS 4 Completamente incapacitado; non se vale por si mesmo; totalmente confinado á cama ou a unha cadeira.

APÉNDICE 7. ESCALA DE ESTADIO FUNCIONAL

(Karnofsky)

Actividade	Puntuación (%)	Descrición
Actividade normal	100	Normal, sen queixas ou evidencia de enfermidade
	90	Capaz de levar unha actividade normal pero con signos ou síntomas menores de enfermidade
	80	Actividade normal pero que require de esforzo; signos e síntomas de enfermidade máis prominentes
Coidado persoal	70	Capaz de coidar de si mesmo, pero incapaz de traballar ou doutras actividades normais
	60	Capaz de satisfacer a maioría das súas necesidades, pero necesita ocasionalmente de axuda
	50	Necesita de axuda considerable ademais de asistencia médica frecuente; é capaz aínda de atender algunha das súas necesidades
Incapacitado	40	Incapacitado e necesita de coidados especiais e asistencia
	30	Severamente incapacitado; require hospitalización pero a morte pola enfermidade non é inminente
	20	Extremadamente enfermo, necesita de tratamento de mantemento e coidados hospitalarios
	10	Morte inminente
	0	Morte