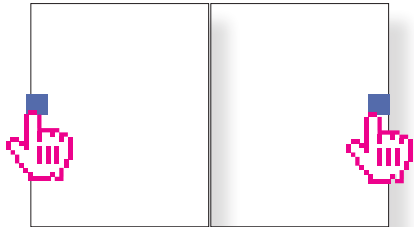


:Guías de diagnóstico e tratamento do cancro de pulmón



grupo galego de cancro de pulmón

XUNTA DE GALICIA



ÍNDICE

PAUTA DE PÁXINA

Un click nos gráficos de páxina
enlaza co índice

Un click nos
capítulos enlaza
coa páxina
correspondente

:guías de
diagnoístico
e tratamento
do cancro de pulmón

PX 4	▶ PRESENTACIÓN	1
PX 6	▶ EPIDEMIOLOXÍA E DIAGNÓSTICO PRECOZ	2
PX 10	▶ VALORACIÓN CLÍNICA DO PACIENTE CON SOSPEITA DE CANCRO DE PULMÓN	3
PX 16	▶ CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA	4
PX 18	▶ DIAGNÓSTICO HISTOLÓXICO	5
PX 26	▶ ESTUDO DE EXTENSIÓN	6
	Estudo de extensión “Cancro pulmón célula non pequena” (CPCNP): Estadificación estándar	
	Estudo de extensión “Cancro pulmón célula non pequena” (CPCNP): Situacións especiais	
	Tumor do sulcus superior	
	Derramo pleural	
	Nódulo pulmonar solitario	
	Paciente con sospeita de metástase única	
	Paciente con dobre tumor pulmonar primario: sincrónico ou metacrónico	
	Estudo de extensión “Cancro pulmón célula pequena” (CPCP)	
PX 44	▶ VALORACIÓN DE OPERABILIDADE	7
	Función pulmonar	
	Valoración de comorbilidades	
PX 60	▶ TÉCNICAS CIRÚRXCAS NO DIAGNÓSTICO E ESTUDO DE EXTENSIÓN	8
PX 64	▶ ORGANIZACIÓN DAS UNIDADES DE ATENCIÓN RÁPIDA DOS PACIENTES CON SOSPEITA DE CANCRO DE PULMÓN	9



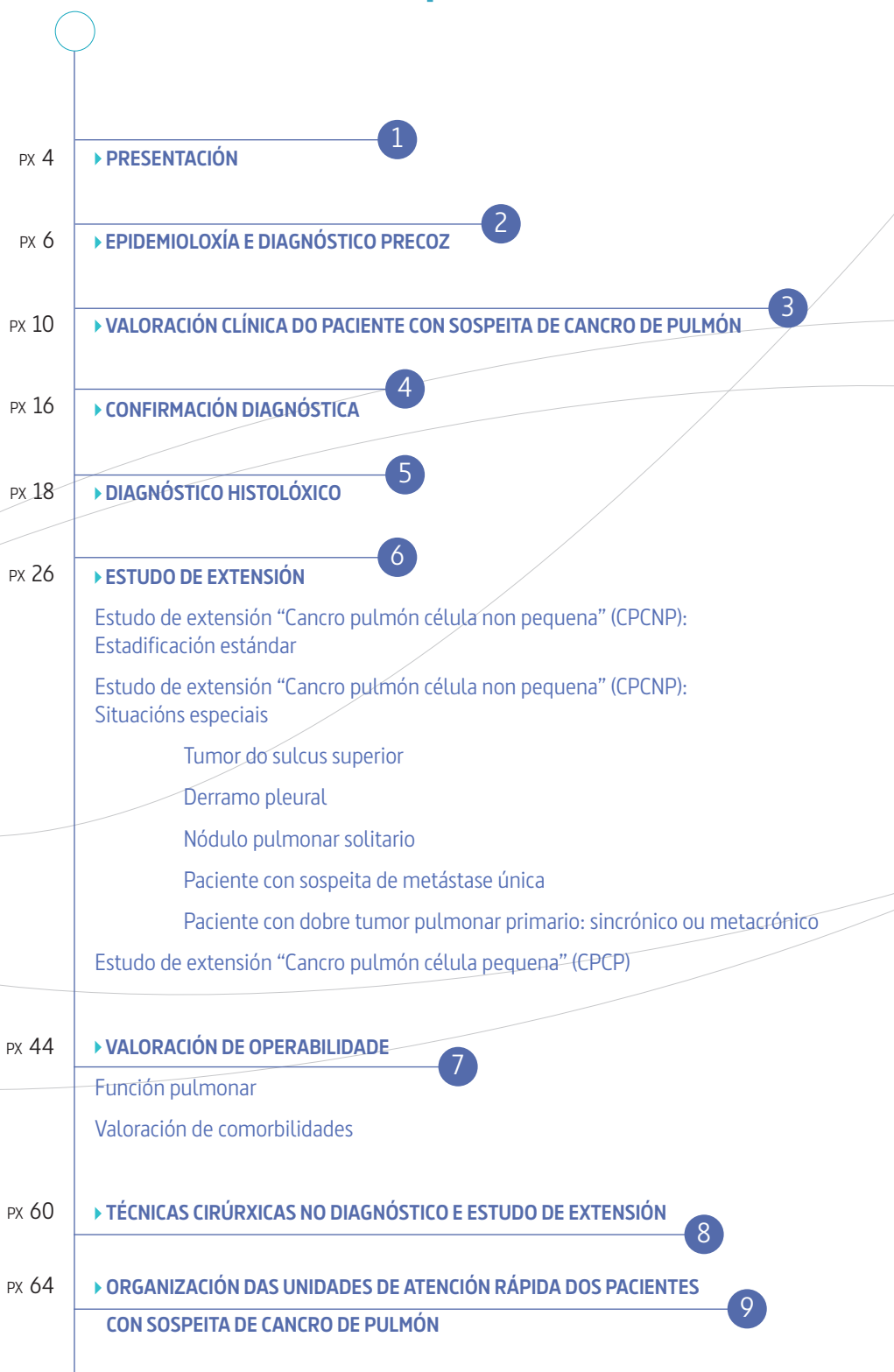
Edita: Xunta de Galicia
Consellería de Sanidade
Servizo Galego de Saúde
Lugar: Santiago de Compostela
Ano: 2013

Coordinación:
Dr. Anido Herránz, Urbano
Dr. León Mateos, Luís

Autores:
Dr. Abal Arca, José
Dr. Abdulkader Nahib, Ihab
Dr. Afonso Afonso, Javier
Dr. Álvarez Dobaño, José Manuel
Dra. Amenedo Gancedo, Margarita
Dr. Anido Herranz, Urbano
Dra. Areses Manrique, María Carmen
Dr. Barón Duarte, Francisco Javier
Dra. Blanco Aparicio, Marina
Dr. Borro Maté, José María
Dr. Caeiro Muñoz, Manuel
Dra. Calvo Crespo, Patricia
Dra. Campos Balea, Begoña
Dra. Capdevila Puerta, Ana María
Dr. Casal Rubio, Joaquín
Dra. Diego Roza, Carmen
Dr. Fernández Calvo, Ovidio
Dra. Fernández Montes, Ana
Dr. Fernández Villar, Alberto
Dr. Fírida Pérez, José Luís
Dr. García Prim, José María
Dr. Golpe Gómez, Antonio
Dr. Gómez Caamaño, Antonio
Dra. Iglesias Rey, Leticia
Dr. Lázaro Quintela, Martín
Dra. Montero Martínez, Carmen
Dr. Núñez Delgado, Manuel
Dr. Pérez de Llano, Luís
Dra. Santomé Couto, Lucía
Dr. Vázquez Estévez, Sergio
Dr. Vereza Hernando, Héctor
Dra. Villanueva Silva, María José

Agradecementos:
A Dña. M^a José Feijoo Lorenzo, do Complexo Hospitalario
Universitario de Vigo, polo seu traballo de tradución.

:Guías de diagnóstico e tratamento do cancro de pulmón



PX 68	▶ TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN	10
	Enfoque interdisciplinar	
	Tratamento cirúrxico	
	Técnicas locais	
	Radioterapia	
	Fármacos antineoplásicos	
	Coidados e soporte	
PX 86	▶ TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN DE CÉLULA NON PEQUENA	11
	Estadio I	
	Estadio II	
	Estadio III	
	Estadio IV	
PX 98	▶ TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUENA	12
PX 102	▶ MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO	13
PX 106	▶ SEGUIMENTO NO CANCRO DE PULMÓN	14
PX 110	▶ ABREVIATURAS	A
PX 112	▶ APÉNDICE 1	Clasificación da OMS de tumores malignos a1
PX 116	▶ APÉNDICE 2	Esquemas de quimioterapia CPCNP a2
PX 120	▶ APÉNDICE 3	Esquemas de quimioterapia CPCP a3
PX 122	▶ APÉNDICE 4	Esquemas de quimioterapia en mesotelioma a4
PX 124	▶ APÉNDICE 5	Escalas de estado funcional a5
PX 127	▶ AUTORES	

1

PRESENTACIÓN

Dr. Antonio Gómez Caamaño.

Servizo de Oncoloxía Radioterápica, CHUS. Presidente do Grupo Galego de Cancro de Pulmón.

Dra. Carmen Montero Martínez.

Servizo Pneumoloxía, CHUAC. Presidenta da Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria.

Dr. Manuel Caeiro Muñoz.

Servizo de Oncoloxía Radioterápica, CHUVI. Presidente da Sociedade Oncolóxica de Galicia.

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

Hai algúns anos, consideramos que para conseguir estes obxectivos non só debiamos desenvolver protocolos asistenciais, promover ensaios clínicos e organizar reunións relacionadas con esta enfermidade, senón que era imprescindible establecer un consenso para homoxeneizar na nosa comunidade a atención ao paciente con cancro de pulmón.

Con esta intención, desenvóléronse as **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 era procurar un consenso básico entre as diferentes especialidades implicadas no diagnóstico, no tratamento multidisciplinar e no seguimento desta patoloxía tan frecuente e na que os avances que se dan son relativamente pequenos en comparación con outras patoloxías tumorais. Un consenso que consideramos beneficioso non só para os especialistas médicos interesados nese tumor, senón para todo o resto do persoal médico do Servizo Galego de Saúde (Sergas), e para a sociedade galega en xeral. Esta idea, xurdida da comunidade científica galega, ofrecéuselle á **Consellería de Sanidade do Sergas**, que nos proporcionou apoio tanto para a súa publicación coma para a súa distribución.

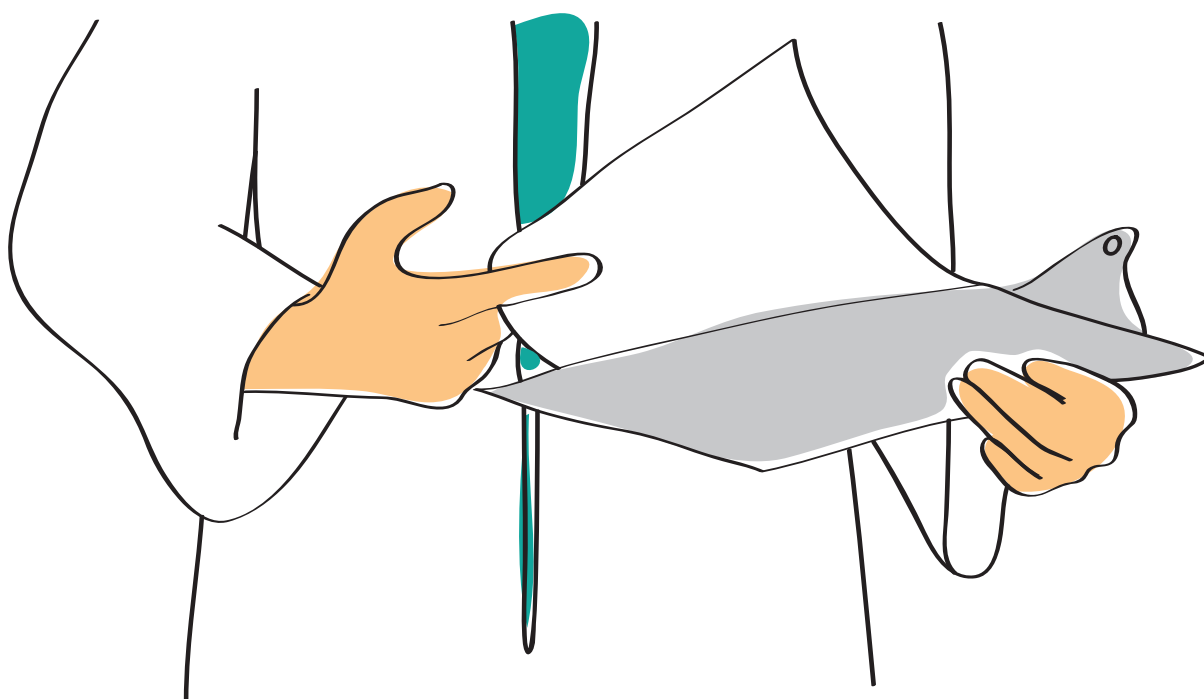
É evidente para todas as persoas que traballan no manexo do cancro de pulmón que a visión pública desta enfermidade está caracterizada pola negatividade. Adóitase incidir nos pobres datos de supervivencia, estigmatízanse os pacientes pola súa relación co hábito tabáquico e permanece na comunidade médica certo nihilismo no que atinxe aos resultados do seu tratamento. Porén, a oncoloxía é unha especialidade médica en constante desenvolvemento, cun fluxo constante de novos coñecementos que deben trasladarse e asimilarse na práctica clínica. Nos últimos anos, o manexo do cancro de pulmón viuse modificado por múltiples avances que afectan tanto o diagnóstico coma o tratamento desta neoplasia. O GGCP non pode permanecer alleo a todas estas innovacións e por isto decidiu, en colaboración coa Sogapar e a SOG, integralas nunha actualización da Guía de práctica clínica en cancro de pulmón e mesotelioma.

Convén reiterar, por último, o noso agradecemento á Consellería de Sanidade polo apoio a este proxecto. E, asemade, cómpre deixar constancia de que todas as persoas implicadas nel desexan que esta actualización estimule o desenvolvemento dunha boa práctica clínica que beneficie os pacientes galegos que sofren esta frecuente e importante enfermidade.

2

EPIDEMIOLOXÍA E DIAGNÓSTICO PRECOZ

Dr. Luis Pérez de Llano.
Servizo de Pneumoloxía, HULA.





Epidemioloxía

O cancro de pulmón (CP) supón un importante problema de saúde pública en España e no mundo. A pesar dos avances realizados no coñecemento dos seus mecanismos xenéticos e patoxénicos durante as últimas décadas, pouco se avanzou na curación e na supervivencia dos pacientes afectados. Na actualidade, é o tumor que máis frecuentemente mata os homes e ocupa a terceira posición nas mulleres (no 2006, 16.482 persoas faleceron por CP no noso país). E cada ano rexístranse 18.500 novos casos de CP en España. Nun estudo observacional realizado en Ourense e que abrangue os anos 1999-2000, a taxa de incidencia bruta calculada foi de 50,34/100.000 (91,65/100.000 nos homes e 12,23/100.000 en mulleres), e a taxa estandarizada foi de 21,26/100.000 (39,93/100.000 nos homes e 4,70/100.000 nas mulleres). Esta taxa de incidencia bruta é superior á reflectida por estudos similares que se realizaron noutras partes do país, aínda que na área de Santiago a incidencia situouse en 80,71 e 5,84 por 100.000 para homes e mulleres, respectivamente.

Un estudo epidemiolóxico levado a cabo na Área Sanitaria de Vigo mostrou que, paralelamente ao aumento do consumo de tabaco, a incidencia do cancro de pulmón está aumentando nas mulleres (21,6 % do total de diagnósticos entre o 2004 e o 2006). Nunha serie procedente de Ourense e que agrupa os casos diagnosticados entre 1999 e 2006, esta porcentaxe foi do 15 % (só o 17 % eran fumadoras). Tamén se incrementou a porcentaxe de adenocarcinomas (43,6 % entre o 2004 e o 2006), ao mesmo tempo que diminuíu o de carcinomas epidermoides (29,2 %). Ademais, e posiblemente porque os pacientes con enfermidade pulmonar obstrutiva crónica (EPOC) –unha poboación na que o CP é particularmente frecuente– están a ser cada vez máis controlados, aumentou a porcentaxe de casos potencialmente resecaes (24,1 % entre 2004 e 2006).

Como é suficientemente coñecido, o tabaquismo é a causa máis importante do CP (está implicado no 90 % dos casos diagnosticados). O risco relaciónase tanto co número de cigarros fumados como coa duración do hábito de fumar, e as posibilidades de sufrir un cancro de pulmón multiplícanse ata por 30 nos fumadores. Nos non fumadores, o tabaquismo pasivo, a exposición residencial ao radon e a polución aérea domiciliaria (biomasa) foron os 3 factores máis estudados. En USA, aproximadamente o 20 % dos CP en non fumadores poden atribuírse ao tabaquismo pasivo, e o incremento do risco (OR) sitúase entre o 1,2 e o 2,0 (risco que é maior se a exposición ocorre na infancia). Aproximadamente un 12 % dos casos relaciónanse coa exposición residencial ao radon, o que supón un risco relativo (RR) de 3,0. A inhalación de fume procedente de cociñas de leña ou carbón podería ser a causa máis frecuente de CP en non fumadores que residen en Asia. Algunhas enfermidades pulmonares previas aumentan o risco de CP, segundo os resultados dunha recente metanálise (EPOC: RR 2,22, risco que diminúe ata 1,22 se o paciente non fumou, pneumonía: RR 1,43, tuberculose: RR 1,76).

Tamén sabemos que o CP só ocorre nunha pequena porcentaxe dos pacientes que fuman e que a súa incidencia tende a agregarse en determinadas familias, independentemente do hábito de fumar. Isto suxire unha predisposición xenética que, actualmente, se está a estudar mediante os estudos GWAS (Genome Wide Association Studies). No ano 2004, localizouse no cromosoma 6q23-25 o primeiro locus que inflúe na susceptibilidade para padecer CP, e o risco aumenta de forma particular en non fumadores ou en fumadores escasos. Dentro desta rexión cromosómica, o xene RGS17 foi identificado como o candidato que podería explicar o CP familiar.



Diagnóstico precoz

Se temos en conta o pouco que se avanzou en diminuír a mortalidade provocada polo CP, resulta doado comprender o interese que suscita a investigación sobre o diagnóstico precoz da enfermidade. A argumentación que a sustenta é: “Se os CP en estadios avanzados rara vez se curan e a maioría dos CP se diagnostican, precisamente, nun estadio avanzado, busquemos un método para detectalos en fases localizadas para que o tratamento logre unha maior supervivencia”. O feito de que os CP non provoquen síntomas ata que están entendidos, obriga a que o diagnóstico precoz se centre en técnicas de cribado en poboacións con alto risco de desenvolver a enfermidade. E, cando falamos de técnicas de cribado, non deberíamos esquecer que as experiencias co cancro de próstata e de mama nos reflicten que a esperada redución da mortalidade (obxectivo final de calquera programa de cribado) non é tan doada de conseguir como se previra. Máis aínda, no CP débese considerar a morbilidade (ou incluso mortalidade) que leva consigo o diagnóstico invasivo (PAAF, broncoscopia etc.) ou a resección de lesións potencialmente malignas.

Os estudos iniciais con radiografía de tórax e citoloxía de esputo levados a cabo durante a década dos 70 resultaron ineficaces para o propósito buscado. Coa mellora técnica e de accesibilidade dos estudos radiolóxicos por tomografía axial computarizada (TC), realizáronse diferentes estudos na pasada década, pero as súas conclusións non foron definitivas, xa que deixaron dúbidas acerca de se realmente poden diminuír a mortalidade por CP.

O recentemente publicado NLST (National Lung Screening Trial) incluíu 53.454 participantes, grandes fumadores de idade comprendida entre 55 e 74 anos, que foron randomizados a someterse a unha radiografía de tórax ou a un TAC de baixa radiación (LDCT), anualmente, durante 3 anos, cun seguimento posterior doutros 3,5 anos. Mostrouse, no grupo asignado a LDCT, unha redución do 20 % na mortalidade atribuíble ao CP, con 247 mortes por 100.000 persoas/ano neste grupo e 309 mortes por 100.000 persoas/ano no grupo de radiografía simple. Porén, este prometedor estudo pode criticarse desde diferentes ángulos:

- Realizouse nun só país (USA) e en grandes hospitais, con facultativos expertos en diagnóstico e tratamento do CP. Das 23.309 persoas randomizadas a LDCT, 7191 (27 %) tiñan unha proba anormal. Moitas destas TC (96,4 %) resultaron ser falsos positivos que foron seguidos mediante radiografía de tórax periódica, sen necesidade de probas diagnósticas invasivas na maior parte dos casos. Non é aventurado supoñer que o manexo destes nódulos en servizos cun menor grao de competencia podería dar lugar a unha maior indicación de PAAF e cirurxía innecesaria, que poderían causar unha maior morbilidade e, mesmo, mortalidade. De feito, 16 suxeitos faleceron no prazo de 60 días despois de que se lles practicase un procedemento diagnóstico invasivo para avaliar o nódulo encontrado no cribado (6 deles non tiñan un cancro).
- Os centros hospitalarios que teñen un volume alto de cirurxía de CP conseguen dobrar a supervivencia aos 5 anos cando se lles compara con outros con menor actividade. Isto podería influír na baixa mortalidade cirúrxica (1 %) encontrada no NLST (os datos de referencia sitúana entre o 3-5 %). Un pequeno incremento nestas cifras de mortalidade por cirurxía diminuíría de forma ostensible o efecto beneficioso do cribado.
- Ademais, a poboación incluída foi máis nova e máis sa do que cabería esperar na práctica clínica rutineira (só o 8 % dos individuos era > 69 anos). Isto fai difícil xeneralizar os resultados á poboación xeral (nesta, o CP diagnósticase a unha idade media de 70 anos).
- Por último, queda por determinar o custo-efectividade dun programa de cribado con LDCT, e máis tendo en conta que os recursos poderían destinarse a intentar que os pacientes pouco comprometidos co seu estado deixen de fumar.



En resumo, **un programa de cribado con LDCT pode salvar vidas, pero hase asumir un custo económico e tamén en morbilidad relacionada coas técnicas diagnósticas e terapéuticas.** A súa aplicación rutineira polos sistemas de saúde sería demasiado precipitada e, por este motivo, espéranse os resultados doutros estudos que están en marcha ou próximos a finalizar.

Ademais de técnicas radiolóxicas, ensaiáronse outros tipos de test para o cribado de CP: análise molecular de marcadores tumorais de esputo, citometría de esputo, análise de compoñentes volátiles do aire exhalado ou o emprego de sensores colorimétricos. Non é previsible que ningún deles se xeneralice á práctica clínica no futuro próximo.



BIBLIOGRAFÍA

Instituto Nacional de Estadística. Banco de datos de series TEMPUS. Defunciones según causa de muerte. Madrid 2007. <http://www.ine.es>.

Abal J., Blanco MAA, Marcos P. e cols. Cáncer de pulmón en la provincia de Ourense: epidemiología, demoras y supervivencia. *Pneuma* 2007; 8: 15-24.q

Prim J. M., Barcala F. J., Esquete J. P., et al. Lung cancer in a health area of Spain: incidence, characteristics and survival. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010; 19(2): 227-33.

Botana M., Fernández-Villar A., Represas Represas C. e cols. Cáncer de pulmón en el Área Sur de Galicia. Cambios epidemiológicos y clínicos en la última década. *Pneuma* 2007; 8: 13-18.

Brenner D. R., McLaughlin J. R., Hung R. J. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Mar 31; 6(3):e17479.

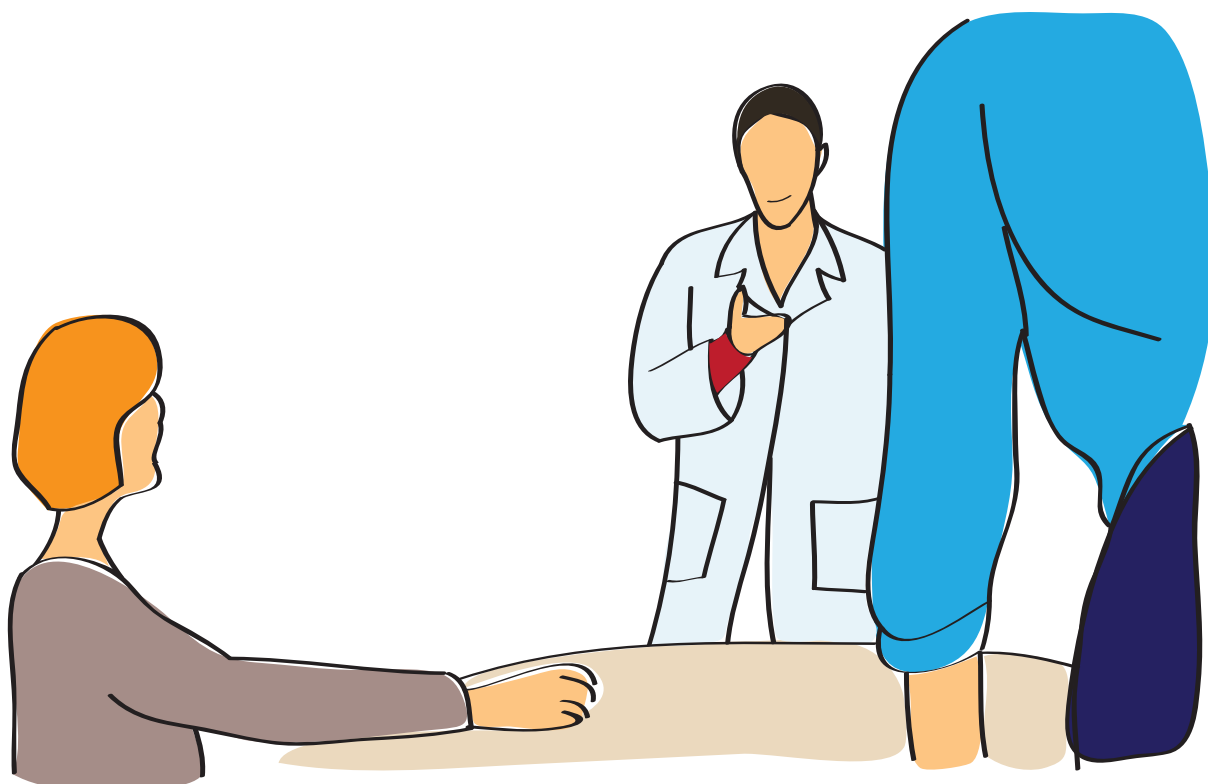
Aberle D. R., Adams A. M., Berg C. D. e cols. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365:395-409.

Diag

3

VALORACIÓN CLÍNICA DO PACIENTE CON SOSPEITA DE CANCRO DE PULMÓN

Dr. Héctor Vereá Hernando.
Servizo de Pneumoloxía, CHUAC.



O paciente asintomático

As manifestacións clínicas dos pacientes con cancro broncoxénico son moi variadas. Pódense presentar na consulta cun amplo espectro de síntomas e signos, xerais, torácicos e derivados da afectación doutros órganos por metástases.

A maioría das veces, o diagnóstico prodúcese en fases evolucionadas da enfermidade, pero non é infrecuente que un cancro pulmonar se detecte en fases asintomáticas, un 13,7 % na casuística de Montero e cols. Esa situación adoita ocorrer como achado radiolóxico inesperado en pacientes en estudo por outros procesos, ou tras unha radiografía de tórax no curso dun exame de saúde. Aínda que este tipo de achado pode presentarse aleatoriamente, é máis frecuente en suxeitos con factores de risco, como ocorre nos que tiveron un gran consumo de tabaco (que está presente en case o 90 % dos pacientes).

A coexistencia de EPOC, unha enfermidade relacionada case en exclusiva co tabaco, aumenta a susceptibilidade para padecer cancro de pulmón. Polo tanto, nesa poboación debe vixiarse especialmente a posible aparición de síntomas e realizar un seguimento periódico con técnicas de imaxe, de maneira especial nos que cursan con obstrución bronquial leve ou moderada e se teñen un índice de masa corporal e unha capacidade de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) baixos. Como ocorre noutros procesos crónicos, estes pacientes adoitan concederlle pouca importancia á aparición de síntomas novos e quítanlle importancia ao aumento de tose, á presenza de molestias torácicas e, incluso, oculares que tiveron esputos hemoptoicos.

A exposición involuntaria ao fume de tabaco, como ocorre coas persoas que conviven ou conviviron con fumadores, aumenta ata un 24 % o risco de padecer cancro de pulmón. Son especialmente susceptibles ao cancro os fumadores que, ademais, estiveron expostos a axentes canceríxenos (amianto, arsénico, berilio, cadmio, cromo, radon, quimioterapia, radioterapia), que padecen fibrose pulmonar, infección HIV, ou que teñen antecedentes familiares de cancro. Aínda que recentemente se sinalou que a realización anual dunha TC de baixa dose de radiación en fumadores de alto risco contribuíu a reducir a mortalidade por cancro, necesítase contrastar esta evidencia nun sistema nacional de saúde e con datos do mundo real.



Síntomas e signos. Manexo inicial

Na avaliación inicial, o clínico debe interrogar e explorar o paciente e reparar especialmente nos datos que poden indicar se se trata dun estadio avanzado. Na táboa I, incluímos as manifestacións máis habituais no momento inicial da consulta. Son signos e síntomas comúns a outros procesos e que obrigan á realización dunha radiografía de tórax.

TÁBOA I. Síntomas e signos iniciais do cancro pulmonar

▶ Tose	8-75 %
▶ Perda de peso	0-68 %
▶ Dispnea	3-60 %
▶ Dor torácica	20-49 %
▶ Hemoptise	6-35 %
▶ Dor ósea	6-25 %
▶ Acropaquias	0-20 %
▶ Febre	0-20 %
▶ Debilidade	0-10 %
▶ S. vea cava superior	0-4 %
▶ Disfagia	0-2 %
▶ Sibilante e estridor	0-2 %
▶ Disfonía	-
▶ Parálise diafragmática	-
▶ Adenopatías palpables	-
▶ Nódulos dérmicos	-
▶ Estupor, cefalea e outras alteracións neurolóxicas	-
▶ Dor abdominal	-

Modificado de Beckles e cols



Situacións moi suxestivas que deben alertar o médico de familia da posibilidade de cancro de pulmón son: persistencia de síntomas tras un episodio interpretado como infección respiratoria, a hemoptise e as artralgias mal definidas nun fumador (sobre todo, a dor no ombro). A hemoptise, un dos síntomas máis destacados, aínda que evidentemente non específico, obriga de inmediato a realizar unha radiografía de tórax como primeiro paso para investigar a presenza de cancro. En fumadores de máis de 50 anos con esputos hemoptoicos durante varios días, se a radiografía fose negativa, deberá pensarse en facer unha broncoscopia e unha TC. No caso de que as imaxes da radiografía sexan confusas ou indeterminadas, debe evitarse a realización dun novo estudo con proxeccións oblicuas e lordóticas, xa que non teñen a capacidade de resolución da TC.

Nesta fase do estudo, ademais dos estudos de imaxe, debe realizarse unha analítica que inclúa coagulación (requírese para a broncoscopia ou para unha eventual punción), calcemia, fosfatase alcalina, transaminasas (as súas alteracións orientan á posibilidade de metástases), ións (no caso de debilidade ou estupor). Porén, os marcadores tumorais teñen escaso interese como *screening* e no manexo inicial.

É importante fixarse nalgúns datos da anamnese e na exploración que suxire unha enfermidade estendida antes de dispoñer de probas de imaxe. Son moi orientativos a perda de peso importante, a presenza de cefalea e náuseas (metástases cerebrais), a dor esquelética con hipercalcemia e fosfatase alcalina elevada (metástases óseas), a dor no cuadrante superior dereito con transaminasas elevadas (metástases hepáticas). Se o paciente presenta dispnea, dor severa, estridor, derramo pleural ou síndrome de vea cava superior, deberase contactar con urxencia co pneumólogo de referencia. Os pacientes con especial gravidade, con estupor, dor intratable ou dispnea severa, deben remitirse ao servizo de urxencia hospitalaria.

Nos estudos de TC coa orientación de cancro pulmonar, deben incluírse cortes do abdome superior para excluír metástases nos órganos abdominais (fígado e suprarrenais son lugares de afectación frecuente). Porén, hai

que sinalar que a TC é pouco específica para o diagnóstico de metástases suprarrenais (só unha pequena parte das alteracións detectadas son malignas), e inferior á tomografía pola emisión de positrons con 18-fluoro-deoxygulucosa (PET) e á resonancia nuclear magnética (RM). Datos recentes indican que a PET tamén é superior á TC na detección de metástases hepáticas.

Moitas lesións óseas clasifícanse como malignas mediante TC, pero para realizar un rastrexo é máis adecuado unha gammagrafía ósea con ⁹⁹Tc. Hai que sinalar que estudos non contrastados suxiren que a sensibilidade do PET é superior á da gammagrafía para detectar lesións óseas.

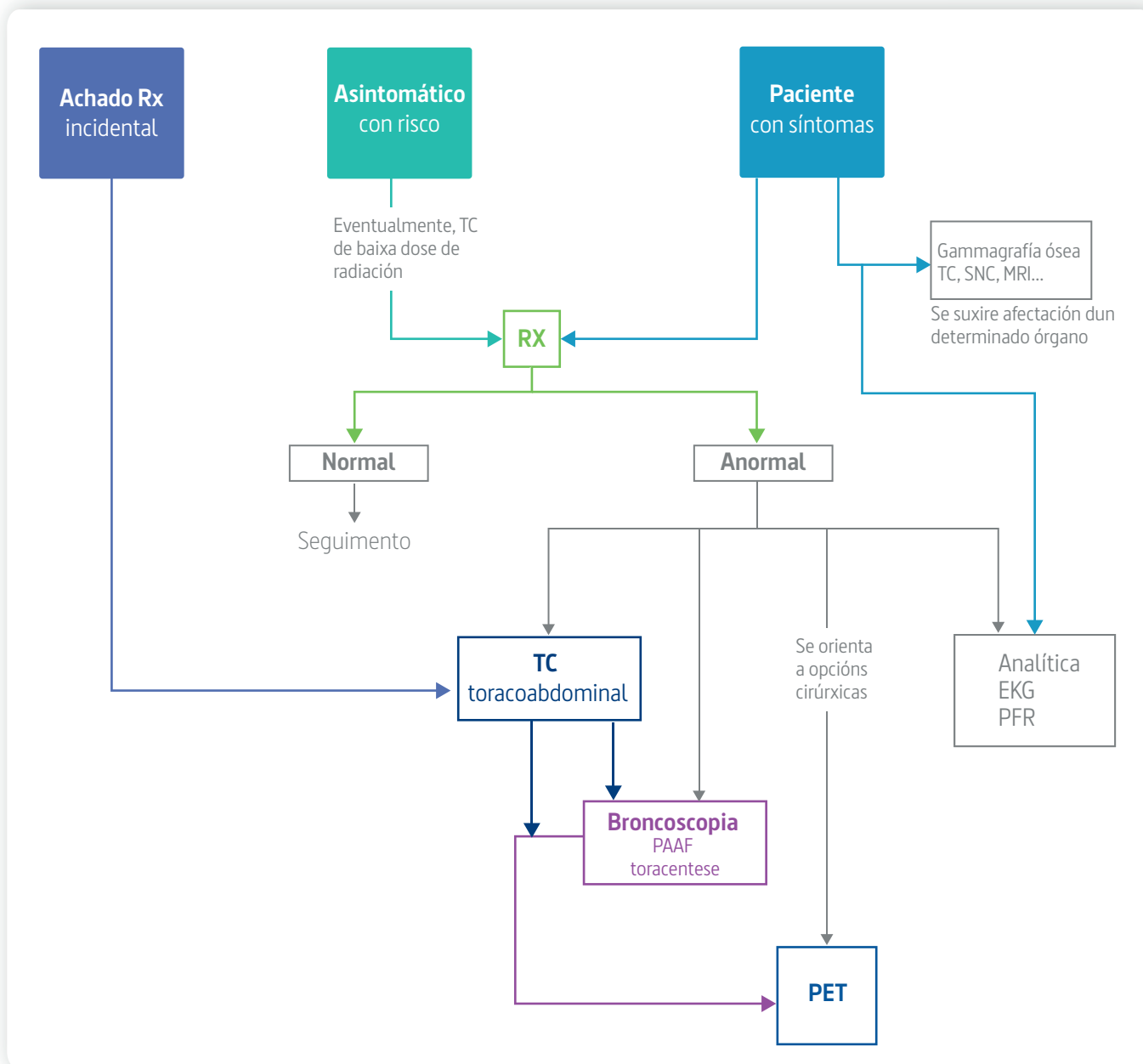
Os pacientes con síntomas suxestivos de metástases cerebrais deben estudarse con TC ou RM (máis sensible esta última), xa que nesta localización a PET ten baixa sensibilidade. Nas neoformacións do sulcus superior (Pancoast) é aconsellable dispoñer dunha RM para estudar a extensión ao plexo braquial.

A presenza de derramo pleural é un signo ominoso en pacientes con cancro torácico. Aínda que un derramo pleural en adultos de idade media-alta, sobre todo se se acompaña de dor, suxire neoplasia, deberan excluírse outras posibilidades. Cando non existe descompensación hidrópica obvia, debe realizarse unha toracentese.



Na figura 1, indícase un algoritmo orientativo para o manexo do paciente con sospeita de cancro pulmonar.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospeita de cancro de pulmón





Alteracións radiolóxicas

Mentres que a ausencia ou a presenza de síntomas depende do avanzado da enfermidade, a radiografía de tórax na maior parte dos pacientes con cancro pulmonar vai ser anormal. A presentación pode ser en forma de consolidación pseudoinfecciosa que non se resolve completamente, atelectasia, masa sólida ou cavitada, derramo pleural, ensanchamento hilar ou lesións óseas. Porén, debe advertirse que unha radiografía normal non exclúe cancro, polo que sempre que se queira descartar esa posibilidade debe remitirse o paciente a un consultor especializado en pneumoloxía.

Un caso particular é o nódulo pulmonar, unha lesión que convencionalmente se define como redondeada e de tamaño menor a 3 cm. O diagnóstico diferencial é un tópico ben establecido. É imprescindible avaliar os antecedentes (tabaquismo, outras enfermidades, comparar radiografías antigas), a morfoloxía do contorno (espículado suxire cancro), presenza de calcificación (hamartoma, granuloma tuberculoso), cavitación (posibilidade de tuberculose) ou se existen máis nódulos (metástases). Na última década, estendeuse o uso da PET como ferramenta diagnóstica para nódulos maiores de 1 cm (sensibilidade 95 % e especificidade 78 %).

Para obter unha mostra para o estudo anatomopatolóxico do nódulo e cando o paciente ou a súa situación clínica esixen un diagnóstico, pódese optar pola abordaxe mediante punción percutánea con agulla fina. Aínda que sinxela, esta técnica non está exenta de riscos, sobre todo en pacientes con comorbilidades cardiopulmonares, en especial a EPOC. A broncoscopia en mans expertas e con guía fluoroscópica permite obter o diagnóstico histolóxico cando menos nun 50 % dos casos, sobre todo cando no TC presenta o signo do bronquio.

Se a probabilidade diagnóstica apunta ao cancro e o paciente non ten risco cirúrxico relevante, pódese optar pola cirurxía mesmo en ausencia doutros estudos coma o PET, aínda que se ha ter en conta que a exactitude diagnóstica desta proba non é total. A modalidade videoasistida (VATS) é a mellor opción por menos riscos e menor tempo postoperatorio. Pola contra, se o tamaño é inferior a 1 cm, a probabilidade pretest do cancro é baixa e, se o paciente ten riscos, pode seguirse unha actitude conservadora, con observación e seguimento mediante unha TC cunha técnica de baixa radiación.



Síndromes paraneoplásicas

Son manifestacións a distancia que non están producidas por infiltración tumoral, senón pola produción de substancias metabolicamente activas orixinadas nas células neoplásicas. Na Táboa II, recóllense os máis frecuentes. Os cadros neurolóxicos adoitan ser de natureza inmune, con anticorpos específicos que reaccionan con antígenos do sistema nervioso e que se poden detectar no soro ou líquido cefalorraquídeo, pero que non responden a inmunosupresores.

En ocasións, como ocorre coa hipercalcemia, poden presentarse en calquera das estirpes patolóxicas de cancro e en fases evolucionadas (non debe confundirse coa hipercalcemia por metástases óseas). Porén, as síndromes endócrinas e neurolóxicas relaciónanse case exclusivamente cos cancros indiferenciados de célula pequena e, en moitas ocasións, preceden as manifestacións do propio tumor. Por isto, nos pacientes que presenten este tipo de alteracións sen datos de tumor na radiografía convencional, é preceptivo buscar o cancro mediante varrido do pulmón e mediastino con TC ou PET.

TÁBOA II Síndromes paraneoplásicas máis frecuentes asociadas ao cancro pulmonar

▶ Endócrinas	Hipercalcemia, SIADH, S Cushing (ACTH ectópica)
▶ Neurolóxicas	Lambert-Eaton LEMS, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, encefalite límbica, encefalomielite, retinopatía
▶ Hematolóxicas	Anemia, policitemia, trombocitose, coagulopatías
▶ Dermatolóxicas	Dermatomiosite, acantose nigricans, eritema multiforme, hipertricose, eritema giratum, dermatite exfoliativa
▶ Reumatolóxicas	Osteopatía hipertrófica, acropaquias

14 15



BIBLIOGRAFÍA

De Torres J. P., Marín J. M., Casanova C., Cote C., Carrizo S., Cordoba-Lanus E., et al. Lung Cancer in patients with COPD: Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 28. [Epub ahead of print]

Beckles M. A., Spiro S. G., Colice G. L., Rudd R. M. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123 (1 Suppl):97S-104S

Hansell D. M., Boiselle P. M., Goldin J., Kauczor H. U., Lynch D. A., Mayo J. R., et al. Thoracic imaging. *Respirology*. 2010; 15(3):393-400.

Wiener R. S., Schwartz L. M., Woloshin S., Welch H. G. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011; 155(3):137-44.

Vock P., Roos J. CT Screening and follow-up of lung nodules: effects of tube current-time setting and nodule size and density on detectability and of tube current-time setting on apparent size. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197(3):623-30.

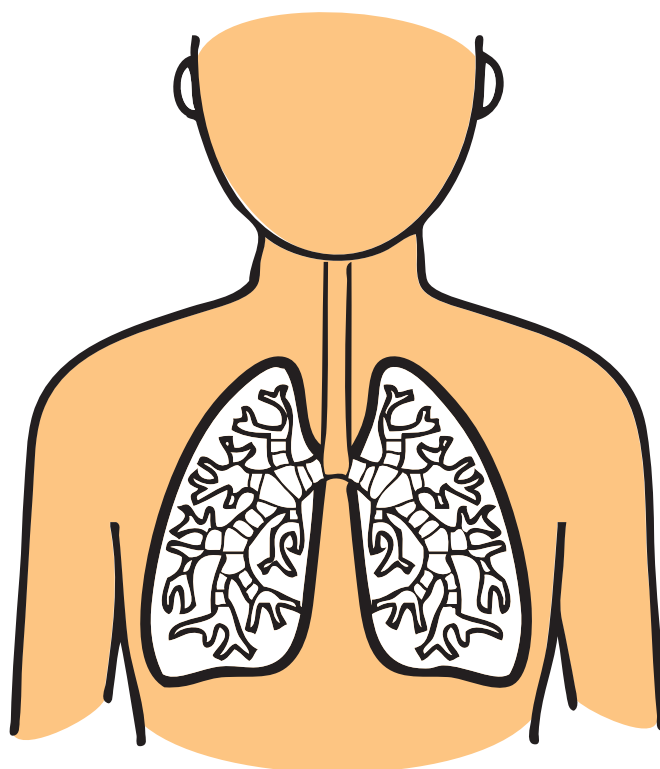
Braik T., Evans A. T., Telfer M., McDunn S. Paraneoplastic neurological syndromes: unusual presentations of cancer. A practical review. *Am J Med Sci*. 2010;340(4):301-8.

Diag

4

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Dr. José Abal Arca.
Servizo de Pneumoloxía. CHUO



O correcto diagnóstico e a estadificación do cancro de pulmón é importante, xa que disto dependen o tratamento e o prognóstico. A ser posible, todos os casos deben ter un diagnóstico citohistolóxico de certeza, preferiblemente de estirpe, ou cando menos ha de distinguirse entre non microcítico (CPNM) e microcítico (CPM).

O método de diagnóstico dependerá do tipo de cancro (CPM ou CPNM), do tamaño e da localización do tumor primario, da presenza de metástases e do estado global do paciente. A fibrobroncoscopia, cos seus diferentes procedementos, é a técnica máis amplamente utilizada. Para un maior rendemento, levarase a cabo tras a valoración da TC torácica. A súa sensibilidade en lesións centrais é do 88 %. A biopsia de lesións centrais visibles ten unha sensibilidade do 78 % e, para os broncoaspirados e cepillados bronquiais, é algo máis baixa, 48 % e 59 %, respectivamente, aínda que a miúdo se combinan coa biopsia. A adición da aspiración transbronquial con agulla fina (TBNA) para obter mostras citolóxicas ou histolóxicas cando hai diseminación submucosa do tumor, tumor peribronquial causante de compresión extrínseca, ou adenopatías mediastínicas, incrementa a sensibilidade.

En lesións periféricas, a biopsia transbronquial proporciona a maior sensibilidade (57 %), seguido polo cepillado bronquial (54 %) e o bronco-aspirado/lavado broncoalveolar (43 %). A TBNA mostrou unha sensibilidade do 65 % nalgúns estudos. A sensibilidade global para todas as modalidades no diagnóstico de lesión periférica é do 78 %, e é maior se a TC mostra signos do bronquio e se se realiza baixo control fluoroscópico. A sensibilidade tamén está afectada polo tamaño da lesión, que é do 34 % en lesións menores de 2 cm, e do 63 % nas maiores de 2 cm. A utilización de sondas radiais e lineais ultrasonográficas, a broncoscopia ultrafina, a fluoroscopia mediante TC, a broncoscopia virtual e a navegación electromagnética incrementan o rendemento diagnóstico.

A sensibilidade da punción transtorácica con agulla fina (PTAF) no diagnóstico de lesións periféricas é do 90 % (varía do 62 ao 99 %), con maior sensibilidade cando é guiada por TC comparado coa fluoroscopia. Polo tanto, para lesións periféricas a sensibilidade da PTAF é máis alta que a broncoscopia. A complicación máis frecuente é o pneumotórax, que se produce nun 12-30 % dos casos.

A ultrasonografía endobronquial (EBUS), en casos de afectación mediastínica, recentemente foi recomendada para o diagnóstico do CP cando outros métodos fracasaron. Ademais, propúxose como a técnica inicial pola súa capacidade para obter material para diagnóstico e estadificación.

O diagnóstico realizado coas técnicas comentadas pode considerarse, en xeral, fiable, xa que a concordancia citoloxía/histoloxía se atopa entre o 65 e o 92 % e, a existente entre mostras de biopsia e cirúrxicas, entre o 62 e o 95 % dos casos. Se se clasifican segundo a estirpe en dous grupos (microcítico e non microcítico), as biopsias obtidas mediante broncoscopia dan lugar a erros diagnósticos en menos do 10 % dos casos.

A citoloxía de esputo debería ser o primeiro paso nun paciente que se presente cunha lesión central con ou sen evidencia de enfermidade metastática, en que na broncoscopia ou a PTAF poderían posuír un máis alto risco. A súa especificidade global acada o 99 %, e a sensibilidade o 66 %, aínda que difire segundo consideremos lesións radiolóxicas centrais (71 %) ou periféricas (49 %).

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 %. Se permanecen sen diagnosticar despois da citoloxía e da biopsia, a toracoscopia pode ser diagnóstica e acadar unha sensibilidade do 95 %.

Nos casos de CP con metástases única extratorácica, aconséllase a confirmación mediante punción con agulla fina (PAF) ou biopsia, se é tecnicamente posible. Nos casos sospeitosos en que, coas técnicas anteriormente referidas, non consigamos chegar a un diagnóstico de certeza, será preciso indicar procedementos máis agresivos (mediastinoscopia, mediastinotomía, videotoracoscopia e, mesmo, toracotomía).



BIBLIOGRAFÍA

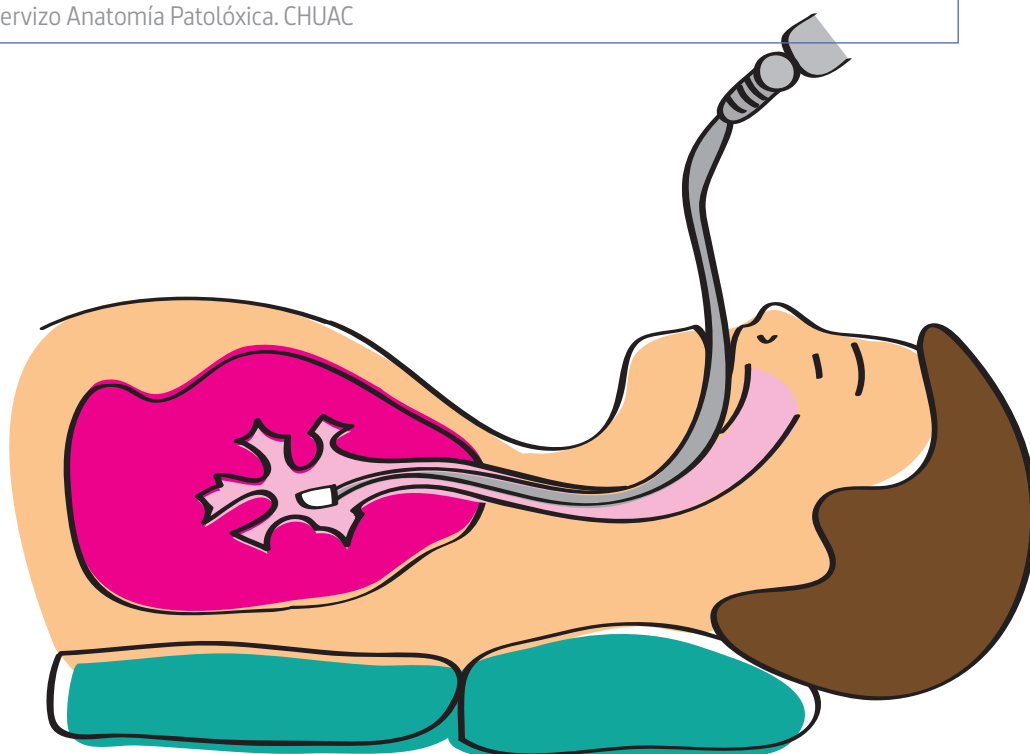
- Rivera M. P. and Metha A. C. Initial diagnosis of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 131S-148S.
- Reid P. T. and Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. In: Spiro S.G., ed. Lung Cancer. European Respiratory Monograph; 2001; Vol 6; pp. 151-169.
- Rami R., Duque J. L., Hernández J. R., et al. Normativa actualizada sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998; 34: 437-452.
- Sanz-Santos J., Andreo F., Sánchez D., et al. Utilidad de una consulta monográfica de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón. Aportaciones de la ecobroncoscopia. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 640-645.

5

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Dr. Ihab Abdulkader Nahib.
Servizo Anatomía Patolóxica. CHUS

Dra. Ana María Capdevila Puerta.
Servizo Anatomía Patolóxica. CHUAC



Os procedementos de **estudo patolóxico** habituais no cancro de pulmón inclúen:

Citoxoloxía
PAAF
Biopsia con agulla grosa
Biopsia por broncoscopia
Peza de resección

TÁBOA III. Métodos de obtención de material histolóxico	
MÉTODO	MATERIAL OBTIDO
Espujo	Citoxoloxía
Broncoscopia	Citoxoloxía (lavado, aspirado e cepillado) Tecido (biopsia)
PAAF transtorácica	Citoxoloxía
Biopsia transtorácica	Tecido
Evacuación derramo pleural	Citoxoloxía
Toracoscopia	Tecido/Citoxoloxía
Mediastinoscopia	Tecido/Citoxoloxía
Toracotomía	Tecido
Mediastinotomía	Tecido

O **exame anatomopatolóxico** do material obtido coas probas mencionadas previamente farase con dous fins:

1. PREOPERATORIO

Estudárase unha lesión sospeitosa de malignidade para lograr tres obxectivos:

- ▼ **Establecer un diagnóstico definitivo** e confirmar a malignidade do proceso tumoral mediante estudos histolóxicos e/ou citolóxicos.
- ▼ **Clasificar o cancro** e diferenciar entre carcinoma de célula pequena e carcinoma pulmonar de célula non pequena (CPCNP) e os seus diferentes tipos histolóxicos.
- ▼ **Axudar á estadificación** (estudo de extensión).

2. INTRA/POSTOPERATORIO

Estudárase a peza cirúrxica e teranse como obxectivos:

- ▼ **Clasificar o cancro** de acordo coa clasificación actual da Organización Mundial da Saúde (OMS-2004, apéndice 1).
- ▼ **Establecer o estado das marxes cirúrxicas.**
- ▼ **Completar a estadificación** (estudo de extensión) do tumor.
- ▼ **Grao histolóxico.** O grao asóciase a unha maior agresividade:
 - _ **Grao 1 (G1):** ben diferenciado.
 - _ **Grao 2 (G2):** moderadamente diferenciado.
 - _ **Grao 3 (G3):** pobremente diferenciado.
 - _ **Grao 4 (G4):** indiferenciado.O carcinoma de células pequenas e o de células grandes considéranse de grao 4. O epidermoide, o adenocarcinoma e os mixtos clasifícanse de 1 a 3.
- ▼ **Coñecer o pronóstico** dos pacientes e establecer, se é posible, a indicación ou a integración das distintas terapias.
- ▼ **Estudar o grao de resposta** ao tratamento quimioterápico.

A información achegada polo estudo anatomopatolóxico debe ser sistemática, estandarizada e uniforme para non omitir datos necesarios e para favorecer a homoxeneidade entre os pacientes de diferentes hospitais. O informe do estudo histolóxico das pezas cirúrxicas debe incluír a seguinte información:



➤ EXAME MACROSCÓPICO

- ▶ **Localización** da resección.
- ▶ **Tipo** de resección.
- ▶ **Tamaño** do/s tumor/es.
- ▶ **Extensión** anatómica.
- ▶ **Relación** coas marxes.



➤ EXAME MICROSCÓPICO

- ▶ **Tipo** histolóxico segundo a clasificación de OMS (apéndice 1).
- ▶ **Grao** histolóxico.
- ▶ **Localización**.
- ▶ **Extensión** anatómica.
- ▶ **Invasión** vascular hematóxena ou linfática (presente/ausente).
- ▶ **Invasión** perineural (presente/ausente).
- ▶ **Invasión** pleural (presente/ausente).
- ▶ **Marxes**.
- ▶ **Ganglios** linfáticos.
- ▶ **Pulmón** non neoplásico.
- ▶ **Estadificación** pTNM.



Case a totalidade dos cancros de pulmón son carcinomas. Destes, o carcinoma epidermoide (células escamosas) é o máis frecuente, seguido do adenocarcinoma. Porén, nos últimos anos observouse un aumento da incidencia do adenocarcinoma, o máis frecuente en moitos países, coma Estados Unidos; ademais, é o subtipo histolóxico máis frecuente en non fumadores. O 20 % dos casos son carcinomas de células pequenas, e un 9 %, carcinomas de células grandes/indiferenciados. No resto dos subtipos histolóxicos, a frecuencia varía en función do sexo; así, por exemplo, o carcinoma de células escamosas supón o 44 % dos casos en homes e o 25 % en mulleres, mentres que o adenocarcinoma representa o 28 % dos casos en homes e o 42 % en mulleres.



Principais tipos histolóxicos en cancro de pulmón

1

CARCINOMA EPIDERMOIDE OU ESCAMOSO

Segundo a definición da OMS, o carcinoma epidermoide ou de células escamosas é un **tumor epitelial maligno que mostra queratinización e/ou pontes intercelulares e que se orixina no epitelio bronquial, de aí a súa localización central preferente**. A maioría (90 %) desenvólvense nos fumadores.

Son tumores brancos ou grises, con áreas centrais con depósitos focais de pigmento de carbón e retracción en forma de estrela na periferia. Pode presentar un crecemento endobronquial ou invasivo e adoita cavitarse. As metástases a distancia son menos frecuentes que no adenocarcinoma e ocorren en fases avanzadas da enfermidade.

A maioría dos carcinomas de células escamosas expresan queratinas de alto peso molecular, citoqueratinas 5/6 e a proteína p63; e moi poucos expresan factor de transcripción tiroide (TTF1) e citoqueratina 7.

2

ADENOCARCINOMA

Segundo a definición da OMS, o adenocarcinoma defínese como un **tumor epitelial maligno con diferenciación glandular ou con produción de mucina, que mostra un patrón de crecemento acinar, papilar, bronquioloalveolar ou sólido con mucina, ou unha combinación destas variantes**.

En moitos países, é xa o subtipo máis común de cancro pulmonar e a súa localización preferente é periférica. A maioría dos casos danse en fumadores, pero é o tipo máis frecuente de cancro de pulmón entre os non fumadores, especialmente nas mulleres.

Pode ser un tumor único ou múltiple que adoita localizarse na periferia do pulmón e provocar un engrosamento focal da pleura con retracción desta. Tamén pode presentar outros patróns macroscópicos característicos, como endobronquial, difuso tipo pneumónico, multifocal pseudomesoteliomatoso ou sobre fibrose.

Histoloxicamente, presenta varios patróns de crecemento, que poden aparecer de forma illada ou combinados en diferentes áreas do mesmo tumor. O máis frecuente é que haxa unha combinación de varios patróns histolóxicos, o que dá lugar ao denominado adenocarcinoma mixto. Este subtipo representa aproximadamente o 80 % dos adenocarcinomas resecados cirurxicamente. Cantos máis grande é o tumor, máis frecuente é que presente unha combinación de diferentes patróns histolóxicos.

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.

Definición da OMS: o carcinoma de células grandes é un **tumor pobremente diferenciado que carece das características citolóxicas e de citoarquitectura dos carcinomas de células pequenas e que non presenta diferenciación glandular ou escamosa. Polo tanto, o diagnóstico realízase por exclusión.**

Aproximadamente o 9 % de todos os cancros de pulmón son carcinomas de células grandes, e a maioría deles preséntanse en homes. A súa orixe son células proxenitoras pluripotentes capaces de diferenciación multidireccional.

Estes tumores desenvólvense principalmente con masas de gran tamaño na periferia do pulmón, polo que se detectan habitualmente nas radiografías de tórax. Con frecuencia, o tumor invade a pleura visceral, a parede torácica ou outras estruturas veciñas.



CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CÉLULAS PEQUENAS

Definición da OMS: é un **tumor epitelial maligno formado por células pequenas con escaso citoplasma, de límites mal definidos, cromatina nuclear de distribución granular fina, e nucléolos ausentes ou pouco visibles. As células son redondas, ovaís ou fusiformes. A necrose é tipicamente extensa, o moldeamento nuclear é importante e o reconto mitótico é alto.**

O carcinoma indiferenciado de células pequenas, tamén denominado “oat cell carcinoma”, carcinoma anaplásico de célula pequena e carcinoma microcítico, é a neoplasia maligna máis agresiva do pulmón e supón o 20 % dos carcinomas pulmonares. De localización central preferente, adoita estar nun estadio avanzado no momento do diagnóstico e non adoita detectarse nos estudos radiográficos. É por definición un tumor de alto grao histolóxico. Describíronse algunhas variantes histolóxicas (carcinoma de células pequenas combinado), que consiste nunha combinación (mestura) de compoñentes de carcinoma de células pequenas asociado cun carcinoma de células non pequenas (escamoso, célula grande ou adenocarcinoma). É normalmente positivo para citoqueratinas, marcadores neuroendócrinos (sinaptofisina, cromogranina e CD56) e TTF1.

O **carcinoma adenoescamoso** é un tumor mixto coas características do carcinoma de células escamosas e do 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 epi-mioepitelial.



MESOTELIOMA PLEURAL

Segundo a definición da OMS, é un **tumor maligno que se orixina nas células mesoteliais da pleura e que mostra un patrón de crecemento difuso na superficie pleural.**

A clasificación da OMS (apéndice 1) 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 epitelioide, o sarcomatoide, o bifásico e o desmoplásico. Os casos puramente epitelioides teñen mellor supervivencia e os sarcomatoides peor, mentres que os patróns mixtos quedan nun punto intermedio. 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 se dispón dun marcador específico polo que se recomenda empregar unha batería de catro anticorpos, cando 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, WT1 e D2-40. Entre os segundos, CEA, CD15, BerEP4, MOC-31, B72.3 e TTF1. A inmunohistoquímica xoga un papel limitado no diagnóstico diferencial do mesotelioma sarcomatoide con outros sarcomas fusocelulares ou carcinoma sarcomatoide metastático pulmonar ou renal. En ocasións, pode necesitarse empregar un “cóctel” amplo para citoqueratinas e outros marcadores como S100, desmina, CD34 e CD10. O estudo ultraestrutural e a correlación clínico-radiolóxica tamén axudan no diagnóstico.



Marcadores moleculares

Os marcadores moleculares poden empregarse como factores predictivos de resposta ao tratamento quimioterápico e radioterápico, ou como dianas terapéuticas. Recentemente, as técnicas moleculares identificaron a amplificación de oncoxenes e a inactivación de xenes supresores de tumores no CPCNP. Entre as alteracións máis importantes do CPCNP, destacamos as mutacións que involucran a familia de oncoxenes RAS, EGFR e ALK.

O receptor do factor de crecemento epidérmico (EGFR) desempeña un papel fundamental na regulación da proliferación epitelial, diferenciación e supervivencia celular. Na actualidade, a análise das mutacións de EGFR representa a proba máis exacta da que dispoñemos para predicir a resposta aos inhibidores de tirosina-quinasa. Moitos estudos apoian a súa utilidade como marcador de resposta terapéutica e de supervivencia. A combinación da análise do estado mutacional coa determinación da amplificación de EGFR mediante FISH ou CISH pode proporcionar tamén información adicional de utilidade clínica.

EML4-ALK é un novo oncoxene de fusión no CPCNP. Este reordenamento de ALK é relativamente infrecuente e ocorre no 3-5 % dunha poboación non seleccionada con CPCNP. As características clínico-patolóxicas destes pacientes non se estableceron definitivamente, aínda que a maioría dos tumores son adenocarcinomas, con frecuencia do subtipo de células de anel de selo. A fusión EML4-ALK identifícase mediante FISH e pode confirmarse por inmunohistoquímica pola expresión de ALK.



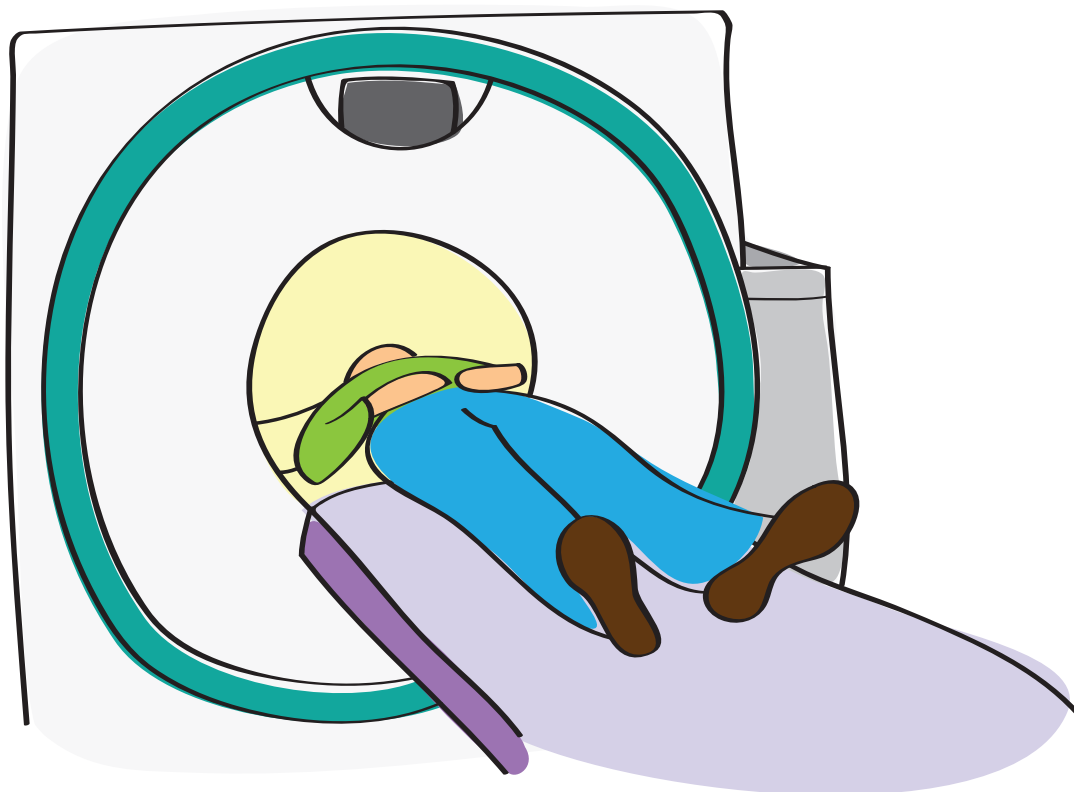
BIBLIOGRAFÍA

- Travis W. D., Brambilla E., Müller-Hermelink H. K., Harris C. C. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and Heart. WHO classification of tumours serie. IARC Press, Lyon 2004.
- Junker K., Langner K., Klink F., Bosse U., Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. Chest. 2001; 120:1584-91.
- Travis W. D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A. G., Geisinger K. R., Yatabe Y., Beer D. G., Powell C. A., Riely G. J., Van Schil P. E., Garg K., Austin J. H., Asamura H., Rusch V. W., Hirsch F. R., Scagliotti G., Mitsudomi T., Huber R. M., Ishikawa Y., Jett J., Sánchez-Céspedes M., Sculier J. P., Takahashi T., Tsuboi M., Vansteenkiste J., Wistuba I., Yang P. C., Aberle D., Brambilla C., Flieder D., Franklin W., Gazdar A., Gould M., Hasleton P., Henderson D., Johnson B., Johnson D., Kerr K., Kuriyama K., Lee J. S., Miller V. A., Petersen I., Roggli V., Rosell R., Saijo N., Thunnissen E., Tsao M., Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6:244-85.
- Rekhtman N., Ang D. C., Sima C. S., Travis W. D., Moreira A. L. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol. 2011; 27. [Epub ahead of print].

Diag

6

ESTUDO DE EXTENSÃO



Estudo de extensión “Cancro pulmón célula non pequena” (CPCNP):

estadificación estándar

Dr. Antonio Golpe Gómez.
Servizo de Pneumoloxía. CHUS

Dra. Carmen Montero Martínez.
Servizo de Pneumoloxía. CHUAC

No carcinoma de pulmón de células non pequenas, o estudo de extensión é decisivo para a elección do tratamento e para coñecer o pronóstico. A estadificación correcta permite rescatar a pacientes que por técnicas de imaxe se clasifican falsamente como estadios avanzados para realizar un tratamento radical e, contrariamente, evita tratamentos radicais inútiles e con toxicidade en pacientes con enfermidade avanzada.

A extensión valórase mediante o sistema TNM (tamaño, nódulos linfáticos e metástases). Na táboa IV, pódese observar a definición destes descritores TNM para o cancro de pulmón segundo a última clasificación (IASLC 2009, 7.^a edición) e, na táboa V, a agrupación nos diferentes estadios.

TÁBOA V. Estadios segundo descritores TNM

T/M	Subgrupo	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3>7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Invasivo	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Satélite	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 Invasivo	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 Nódulo ipsilateral	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a Nódulo contralateral	IV	IV	IV	IV
	M1a Diseminación pleural	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

TÁBOA IV. Definición dos descritores T (tamaño), N (adenopatías), M (metástases)

T	Tx: o tumor primario non pode determinarse, o tumor comprobado pola presenza de células malignas en esputo ou aspirados bronquiais, pero non visualizado por técnicas de imaxe ou broncoscopio
	T0: non evidencia de tumor primario
	Tis: carcinoma in situ
	T1: tumor ≤ 3 cm na súa dimensión maior, rodeado por pulmón ou pleura visceral, sen evidencia broncoscópica de invasión proximal ao bronquio lobar (é dicir, non en bronquio principal)
	T1a Tumor ≤ 2 cm na súa dimensión maior
	T1b Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm na súa dimensión maior
	T2: Tumor > 3 cm, pero ≤ 7 cm ou tumor con calquera das seguintes características: ☐ Afectación de bronquio principal, ≥ 2 cm distal á carina ☐ Invasión de pleura visceral ☐ Asociado con atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende á rexión hiliar, pero sen afectar a todo o pulmón
	T2a Tumor < 3 cm, pero ≤ 5 cm na súa dimensión maior
	T2b Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm na súa dimensión maior
	T3: Tumor > 7 cm ou que invade directamente algunha das seguintes estruturas: Parede torácica (incluíndo tumores do suco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal ou tumor no bronquio principal a menos de dous cm da carina, pero sen invasión desta, ou atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmón, ou nódulos pulmonares tumorais separados do tumor principal no mesmo lobo
	T4: Tumor de calquera tamaño que invade algunha das seguintes estruturas: mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recorrente, esófago, corpo vertebral, carina ou nódulos pulmonares tumorais nun diferente lobo do mesmo pulmón
N	N1: Metástases en ganglios peribronquiais/ou perihiliares e intrapulmonares, incluíndo cando a infiltración é por extensión directa
	N2: Metástases en ganglios ipsilaterais or subcarinais
	N3: Metástases en ganglios mediastínicos contralaterais, hiliares contralaterais, escalenos ipsilaterais ou contralaterais ou supraclaviculares
M	Mx: Non se pode determinar a existencia de metástases a distancia
	M0: Sen evidencia de metástases a distancia
	M1: Presenza de a distancia:
	M1a Nódulos tumorais en pulmón contralateral. Presenza de nódulos pleurais ou derramo pleural ou pericárdico maligno.
	M1b Outras metástases a distancia.



Estudo da extensión local (T)

Todos os estudos de cancro de pulmón deben incluír unha radiografía de tórax e unha TC tóracoabdominal con contraste (agás contraindicación para inxección de contraste por alerxia, insuficiencia renal...). A radiografía de tórax proporciona información sobre o tamaño, a presenza de atelectasia, a localización central ou periférica e a extensión local. A TC torácica proporciona maior información que a radiografía de tórax sobre o tamaño do tumor, e a extensión a estruturas adxacentes e, ademais, permite diferenciar entre tumor sólido e pneumonite distal a este.

▼ Porén, **a TC torácica** non é óptima para confirmar a afectación da parede torácica ou mediastino. A presenza de destrución costal ou dunha masa que se estende adxacente ás costelas son os únicos signos seguros de extensión á parede torácica. No resto dos casos, a resonancia magnética proporciona mellor información dada a súa maior resolución. A presenza dun engrosamento pleural non implica necesariamente unha infiltración tumoral, e pode deberse a fibrose local.

▼ **A resonancia magnética** é a exploración de elección no estudo de extensión do tumor de Pancoast para descartar a afectación do plexo braquial, da arteria subclavia ou do corpo vertebral. Tamén é de utilidade para aclarar a extensión ao mediastino, ás estruturas vasculares, ao pericardio, ao corazón ou ao diafragma, en caso de existir dúbidas na exploración con TC. O desenvolvemento da TC multidetector pode eliminar a necesidade de resonancia nestes casos, especialmente naqueles pacientes con contraindicacións (p. ex.: presenza de marcapasos).

▼ **O PET** non parece chegar nada ao estudo da extensión local, malia que o PET-TC pode chegar ocasionalmente datos sobre a extensión mediastínica. Incidentalmente, describiuse a utilidade do PET para valorar a afectación recorrential mediastínica, ao valorar a ausencia de metabolismo a nivel da musculatura larínxea.

▼ **A broncoscopia** é, así mesmo, unha exploración imprescindible en todo cancro de pulmón e, no caso de tumores T1a-b, recoméndase realizar a exploración intraoperatoriamente. Deben realizarse biopsias tanto a nivel das lesións observadas coma nas zonas próximas a estas para determinar a extensión intrabronquial da lesión. Un problema importante é a presenza de tumores pulmonares sincrónicos. Nun estudo sobre pacientes falecidos por cancro de pulmón, un 15 % presentaban un segundo carcinoma in situ, de aí a importancia de revisar exhaustivamente toda a árbore bronquial en pacientes con cancro de pulmón. A utilización de broncoscopia con autofluorescencia pode ser de utilidade, porén o seu papel na estadificación do cancro de pulmón está por definir.

En resumo:

En todos os pacientes con carcinoma broncoxénico debe realizarse unha TC tóracoabdominal (tórax e abdome superior).

A resonancia magnética non se recomenda como exploración de rutina, agás en tumores de Pancoast e sospeita de afectación mediastínica con TC inconcluente.

En pacientes cunha neoplasia operable e sospeita de enfermidade T3 e T4 nos que a TC e a resonancia non son concluíntes, non debe denegarse a cirurxía só con base nas exploracións radiolóxicas. A toracoscopia pode ser de utilidade nestas situacións.



Estudo da afectación ganglionar (N)

A tomografía computadorizada (TC) é a proba inicial para o estudo da afectación ganglionar. En xeral, acéptase que o tamaño de 1 cm no diámetro máis curto dun ganglio é o límite superior da normalidade, pero no cancro de pulmón este criterio non é útil para discernir entre malignidade e benignidade. Aproximadamente o 40 % dos ganglios mediastínicos suxestivos de malignidade segundo a TC son benignos e, contrariamente, unha alta porcentaxe de ganglios con criterios de benignidade presentan infiltración tumoral, incluso en estadios clínicos precoces.

Aínda que o PET/TC mellora a eficacia diagnóstica, tamén ten falsos positivos en procesos benignos (granulomas, infeccións, antracose etc.) e falsos negativos en tumores con pouca actividade metabólica. Por isto, aconséllase confirmar o diagnóstico citohistolóxico en todos os casos de PET positivo, se o paciente é subsidiario dunha opción cirúrxica. Porén, o PET negativo ten un alto valor predictivo negativo e só sería necesario tomar mostras citohistolóxicas nas seguintes situacións: tumores centrais, tumores con baixa actividade metabólica, cando hai alta sospeita de afectación N1 e cando as adenopatías teñen un tamaño superior a 1,5 cm de diámetro menor. Nesta última situación, unha metaanálise revelou unha probabilidade post-test de afectación ganglionar do 21 %. Na Figura 2: Algoritmo de estadificación, expóñense os pasos aconsellados en cada situación.

A confirmación citohistolóxica debe realizarse inicialmente mediante punción aspiración transbronquial e só en caso de mostra non satisfactoria ou unha mostra negativa e PET positiva sería necesario indicar outros métodos cirúrxicos para confirmar ou excluír a afectación tumoral ganglionar.

A punción aspiración transbronquial pode ser a cegas ou baixo control ecográfico. En ambos os casos realízase de forma ambulatoria e ten poucas complicacións. A exploración con control ecográfico permite explorar practicamente todo o compartimento mediastínico e todos aqueles ganglios intrapulmonares adxacentes á árbore bronquial. Pódense acadar as estacións medias-tínicas altas, 2, 3p, e 4, a subcarinal e as intrapulmonares hiliares e as lobares. Outras estacións como a 5 e as

mediastínicas baixas 8 e 9 abórdanse por vía esofáxica e poden explorarse no mesmo acto se dispoñemos de ultrasonografía dixestiva ou ben dunha ecobroncoscopia especialmente deseñada para a punción transesofáxica.

Aínda que nestes momentos non dispoñemos de suficientes estudos que avalen a panendoscopia medias-tínica realizada no mesmo acto e por un único equipo, parece razoable que isto sexa a práctica máis atractiva e con menos custo.

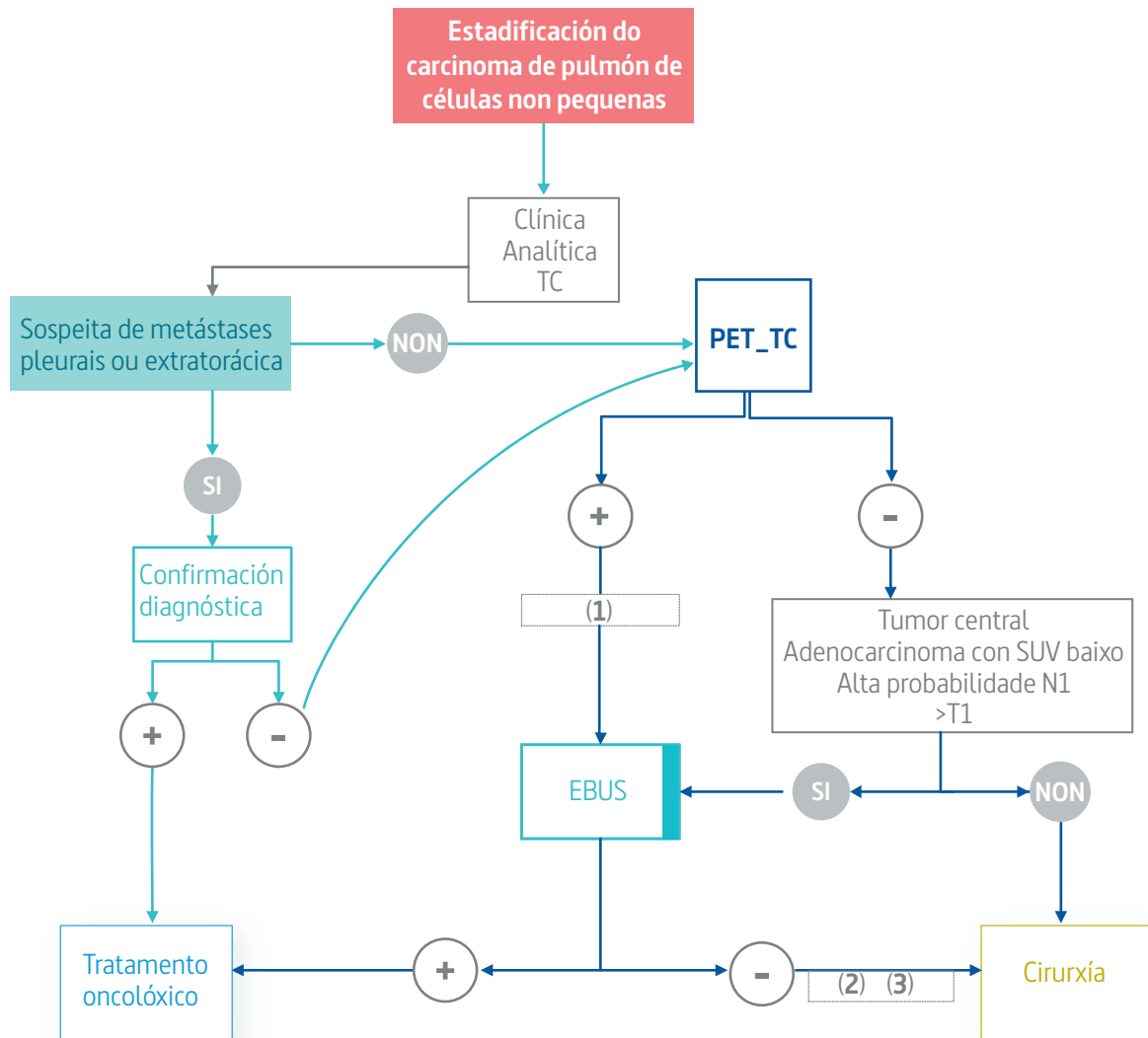
A punción transbronquial a cegas está dispoñible en todos os hospitais, require menos adestramento e é máis barata, pero a súa sensibilidade é moi inferior á punción baixo control ecográfico. Esta exploración podería ser custo-efectiva cando hai unha alta prevalencia de infiltración tumoral mediastínica na TC e, fundamentalmente, en localizacións moi accesibles como a rexión subcarinal, na que se puido observar que a eficacia se aproxima á punción con control ecográfico.

Para a estadificación non cirúrxica do mediastino, o EBUS é a exploración de elección. Nunha revisión de 1299 pacientes con cancro de pulmón estudados mediante este procedemento e cuxa prevalencia de enfermidade tumoral mediastínica era do 53 %, a sensibilidade global foi do 93 % e a especificidade do 100 %. Na análise por subgrupos destaca que a selección dos pacientes con ganglios anormais na TC ou PET, así como a dispoñibilidade de diagnóstico citohistolóxico in situ aumentaban a sensibilidade. En ausencia de diagnóstico citohistolóxico in situ, a rendibilidade está en relación co número de puncións e excede o 69 % na primeira punción, ata o 83 % na segunda e o 95 % na terceira.

Outra das causas que pode alterar a rendibilidade diagnóstica é a non estandarización deste procedemento. Na práctica clínica, o máis aceptado é: a) explorar e puncionar todos os ganglios sospeitosos de malignidade, de forma secuencial N3, N2 e N1, b) explorar as estacións ganglionares N3 con ganglios $\geq$ a 5 mm en todos os casos subsidiarios de tratamento curativo.

As estacións ganglionares supraclaviculares, cervicais e preescalénicas son xeralmente máis doadas de abordar. Cando as adenopatías supraclaviculares ou cervicais se palpan na exploración física, a punción aspiración con agulla fina é moi eficaz. Se as adenopatías son máis profundas e nas preescalénicas, a punción con ecografía transtorácica é de grande utilidade.

Figura 2. Algoritmo de estadificación



- 1 En adenopatías > de 2 cm e alta probabilidade de infiltración tumoral, valorar PTB a cegas.
- 2 Se hai unha alta probabilidade de infiltración pulmonar, realizar estadificación cirúrxica.
- 3 En estadios II e III, valorar a resonancia magnética cerebral.



Estudo da extensión a distancia (M)

Unha porcentaxe moi elevada das neoplasias pulmonares presentan metástases a distancia no momento do seu diagnóstico (ata un 40 % das non microcíticas). Os sitios máis frecuentes son **cerebro, óso, fígado, glándulas suprarrenais e pulmón**.

É importante realizar unha exhaustiva historia clínica, seguida por unha exploración física e unha analítica. A TC tóraco-abdominal proporciona unha avaliación inicial sobre a presenza de nódulos pulmonares, afectación pleural ou pericárdica, lesións suprarrenais, hepáticas ou renais.



▼ METÁSTASES PULMONARES

A presenza dun nódulo illado no pulmón contralateral pode corresponder a un tumor sincrónico e debe intentarse realizar un diagnóstico histopatolóxico, especialmente se non existen outros criterios de irresecabilidade ou inoperabilidade. A presenza de nódulos pulmonares de pequeno tamaño poden ser achados casuais da TC e adoitan ser de orixe benigna, polo cal non deben supoñer contraindicación para a cirurxía e, en caso de dúbida, debe intentarse realizar un diagnóstico histopatolóxico.



▼ PLEURA

A presenza dun derramo pleural obriga á realización de toraconcetese para confirmar a presenza de células malignas, dado que a citoloxía pode resultar negativa ata nun 40 % de pacientes con metástases pleurais e, en caso de que sexa negativa, debe repetirse cando menos unha vez.

A realización de biopsia pleural cega debería realizarse baixo control ecográfico ou TC, dada a irregular distribución dos implantes pleurais ao longo da cavidade pleural.

Aínda en ausencia de confirmación citohistolóxica, as técnicas de imaxe poden ser de utilidade. A presenza de engrosamento pleural nodular na TC ou na ecografía torácica pode ser diagnóstica dunha invasión pleural, cunha sensibilidade de ata o 79 % e cunha especificidade que pode acadar o 100 %.

A PET tamén pode ser de utilidade no diagnóstico das metástases pleurais, cunha sensibilidade de ata un 100 %, unha especificidade do 71 % e un valor predictivo negativo do 100 %.

En caso de dúbida, debe realizarse unha toracosopia, especialmente en casos nos cales o derramo pleural sexa o único criterio de inoperabilidade.



CEREBRO

A necesidade de estudo de metástases cerebrais presenta controversias. A presenza de metástases cerebrais adoita asociarse a unha sintomatoloxía neurolóxica e calcúlase que as metástases cerebrais asintomáticas ocorren nun 2,7 a un 9,7 % de pacientes. Por outra parte, as metástases cerebrais ocorren máis frecuentemente en tumores maiores de 3 cm e en adenocarcinomas e indiferenciados de células grandes.

Na actualidade, recoméndase realizar o estudo de metástases cerebrais en todos aqueles casos con sintomatoloxía e en estadios II e III e en IV, en caso de metástases únicas, especialmente se se contempla un tratamento cirúrxico. A recomendación de realizar o estudo en estadio Ib é controvertida.

O procedemento de elección é a resonancia magnética, a TC cranial pode ser de utilidade ante unha alta sospeita clínica, pero nese caso unha TC negativa obriga á realización posterior dunha resonancia. A PET non é de utilidade, dado o alto consumo de glicosa do cerebro.



SUPRARRENAIS

As metástases suprarrenais ocorren en aproximadamente un 7 % de pacientes. Pero a presenza de adenomas suprarrenais é frecuente na poboación xeral (ata un 10 % de adultos). En pacientes con carcinoma broncoxénico, a incidencia de adenomas é superior á de metástases (68 % vs 32 %), por isto ante o achado dunha lesión suprarrenal menor de 3 cm de diámetro debe excluírse o adenoma.

A TC torácica é de utilidade na diferenciación entre adenoma e metástases. Debido á presenza de contido lipídico nos adenomas, unha densidade inferior a 10 unidades Hounsfield nunha TC sen contraste é específica de adenoma nun 98 % dos casos.

A realización da TC con contraste e posteriores cortes a nivel de adrenais é de utilidade, a presenza aos 15 minutos dunha densidade menor de 30 Unidades Hounsfield ou un lavado de contraste maior do 60 % é específico de adenoma nun 96 %. En caso de dúbida, a resonancia magnética pode ser de utilidade.

A PET ten unha alta sensibilidade (100 %) e especificidade (80-100 %) para lesións superiores a 1 cm de diámetro. A taxa de falsos negativos e falsos positivos para a PET é menor ao 5 %.

A suprarrenal esquerda pode ser biopsiada a través da ecoendoscopia dixestiva, a dereita non é accesible a esta técnica, polo que en caso de precisar confirmación histolóxica debe realizarse unha punción transparietal.



ÓSO

Debe realizarse unha busca de metástases óseas nos pacientes sintomáticos. A gammagrafía ósea ten unha alta taxa de falsos positivos (30 a 60 %) e debe confirmarse sempre mediante outros métodos de imaxe, como TC ou resonancia magnética. En caso de dúbida, debe realizarse unha biopsia.

A PET presenta unha sensibilidade similar (92 %) e unha especificidade superior (92 % vs 50 %) á gammagrafía ósea, cunha menor taxa de falsos positivos.



FÍGADO

Habitualmente, a TC tóracoabdominal é capaz de detectar lesións hepáticas e, en caso de dúbida, a resonancia magnética pode ser de utilidade. Porén, a confirmación definitiva só é posible mediante biopsia.



BIBLIOGRAFÍA

- Hayat M. A. (Ed). Cancer imaging lung and breast carcinomas Elsevier; 2008.
- Ratto, G. B., Placenza, G., Frola, C., Musanic F., Serrano, J., Giua, R., Salio, M., Jacovoni, P., and Rovida, S. 1991. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann. Thorac. Surg.* 1991; 51:182–188.
- Quint L. E., Francis I. R., Wahl R. L., et al. Preoperative staging of non-small cell carcinoma of the lung: imaging methods. *Am J Roentgenol.* 1995; 164:1349–1359.
- McCloud T. C. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002;23:123–136.
- Webb W. R., Gatsonis, Zerhouni E. A., Heelan R. T., Glazer G. M., Francis I. R., McNeil B. J., C. T. and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178:705.
- Syrgios K. N., Nutting C. N., Roussos C. H., Eds. Tumors of the chest. Springer; 2006.
- Ettiger E. D., Akerley W., Bepler G., Blum M., Chang A., Cheney R., Chirieac L., D'Amico T., Demmy T., Ganti A. K. P., Govindan R., Grannis Jr F. W., Jahan T., Jahanzeb M., Johnson D., Kessinger A., Komaki R., Kong F. Kris M., Krug L., LeQ, Lennes I., Martins R., O'Malley J., Osarogiagbon R., Otterson G., Patel J., Pisters K., Reckamp K., Riely G., Rohen E., Simon G., Swanson S., Wood D. Yang S. Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:740-801.
- Simoff M. J., Sterman D. H., Ernst A Eds. Thoracic endoscopy: advances in interventional pulmonology. Blackwell; 2006.
- Gu P., Zhao Y. Z., Jiang L. Y., ZHANG W., Xin Y., Han B. H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:1389-96.
- Tournoy K. G., et al. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node mapdefinition in the seventh edition of the tumor, node, metastases classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009, 12:1576-84.
- Herth F. J., Krasnik M., Kahn N., Eberhardt R., Ernst A. Combined Endoesophageal-Endobronchial Ultrasound-Guided, Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes through a Single Bronchoscope in 150 Patients with Suspected Lung Cancer. *Chest.* 2010 Feb 12. PMID: 20154073.
- Gómez M., Silvestri G. A. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:180-86.
- Herth F., Becker H. D., Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004;125:322-5
- Keogan M. T., Tung K. T., Kaplan D. K., Goldstraw P. J., Hansell D. M. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. *Clin Radiol.* 1993; 48(2): 94-6.
- Roberts M. E., Neville E., Berrisford R. G., Antunes G., Ali N. J., Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40.
- Erasmus J. J., McAdams H. P., Rossi S. E., Goodman P. C., Coleman R. E., Patz E. E. FDGPET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175:245.
- Patz E. F., Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117:90,23
- Silvestri G. A., Littenberg B, Colice G. L. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:225.
- Dunnick N., Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:559.

Estudo de extensión “Cancro pulmón célula non pequena” (CPCNP): situacións especiais

Dr. Manuel Núñez Delgado.
Servizo de Pneumoloxía. CHUVI



Tumor do sulcus superior

Fálase de tumor do sulcus superior ou tumor de Pancoast cando o cancro asenta no apex pulmonar invadindo localmente as estruturas aquí localizadas (vasos subclavios, plexo braquial, ganglio estrelado, primeiras costelas ou corpos vertebrais) e preséntase clinicamente con síntomas e signos secundarios á afectación das devanditas estruturas (dor en ombreiro e brazo, síndrome de Horner etc.).

Por definición, son tumores localmente avanzados, T4 se hai afectación de vasos subclavios, ramas superiores do plexo braquial, corpo vertebral ou canle neural, e T3 no resto dos casos.

Histoloxicamente, corresponde a carcinomas escamosos ou adenocarcinomas. Menos do 5 % dos casos corresponden a carcinomas microcíticos.

O estudo de extensión debe facerse seguindo as normas xerais de estadificación dos tumores non microcíticos, tendo en conta as seguintes consideracións:

- En certos casos altamente seleccionados (T3 e algúns T4; N0-1; M0), está indicada a resección cirúrxica como parte de tratamento multimodal (quimioterapia, radioterapia de indución) e acádanse supervivencias de ata o 54 % se se consegue unha resección completa. A existencia de metástases extratorácicas, de afectación ganglionar mediastínica, a invasión de vasos subclavios, corpo vertebral, plexo braquial e forame neural, ademais da presenza de Síndrome de Horner ou Síndrome de vea cava superior, contraindica a cirurxía.

▼ Dado que a cirurxía que se vai realizar será en moitas ocasións estendida, é preciso unha estadificación co máximo grao de certeza da extensión local, mediastínica e sistémica.

▼ Este tipo de tumor a miúdo metastatiza ao cerebro.

Así, para mellor a valoración da extensión local, cómpre completar a estadificación con resonancia magnética locorrexional, ademais da TC torácica, cando menos nos casos en que se contempla a resección cirúrxica ou outros tratamentos radicais.



Así mesmo, en todos os casos cirúrxicos, recoméndase RM cranial e PET/TC, así como levar a cabo unha estadificación invasiva do mediastino cando menos con EBUS, independentemente de que haxa ou non captación na PET/TC. A realización de mediastinoscopia sistemática previa á cirurxía (antes ou despois do tratamento de indución) depende de cada grupo, aínda que, en casos de ausencia de captación mediastínica en PET, podería abondar coa realización de EBUS.

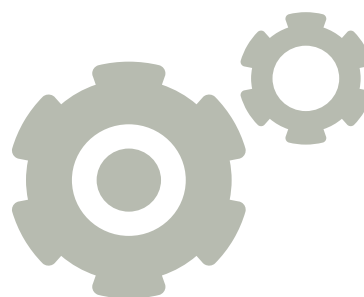


Derramo pleural

Aínda que a normativa de estadificación TNM-estadios do carcinoma broncoxénico é pouco clara no que ten que ver co derramo pleural (DP) maligno, e malia que con certa frecuencia se constata a existencia de derramos non relacionados co tumor (TEP, pneumonite, bloqueo linfático etc.), a maior parte dos DP asociados ao cancro de pulmón que son visibles nunha Rx de tórax simple débense á enfermidade e comportan un pronóstico desfavorable, cunha clasificación do tumor de M1a e, polo tanto, irresecable e cunha esperanza de vida reducida, á vez que significa a máis que probable necesidade de tratamento local sobre o espazo pleural.

Ademais do derramo pleural con citoloxía ou biopsia pleural positiva, os focos tumorais na pleura visceral ou na pleura parietal ipsilateral que son descontinuos co tumor orixinal cualifícanse como M1a.

Polo tanto, a presenza dun DP significativo na Rx simple de tórax fai preciso o seu estudo individualizado, mediante a realización, en primeiro lugar e o máis pronto posible, dunha toracocentese diagnóstica (sensibilidade de ao redor de 60 %) ás veces como proba diagnóstica inicial (e, en ocasións, a única necesaria), posto que ten poder diagnóstico e de estadificación. No caso de resultar a primeira citoloxía negativa, débese obter unha segunda mostra que incrementa o rendemento en, aproximadamente, un 15 % adicional. No achado de pequenos derramos pleurais descubertos en CT e non visibles en Rx simple non se considera imprescindible o estudo individualizado, aínda que sempre que sexa posible debe intentarse cando menos unha toracocentese guiada por eco para estudo citolóxico.



Os estudos máis invasivos, logo da valoración detallada das probas de imaxe e metabólicas (TC; PET), están indicados nos casos polo demais elixibles para tratamentos radicais (cirúrxicos ou non). A biopsia pleural cega con agulla ten un baixo rendemento que pode aumentar se se realiza asistida por técnicas de imaxe (TC; ecografía), e son a toracosopia médica con anestesia local ou a videotoracosopia cirúrxica con anestesia xeral as técnicas de elección, polo seu maior rendemento (sensibilidade de entre 93 e 95 %). Deben levarse a cabo como último procedemento previo á resección (se estivese indicada) e pódese, en caso de demostrar invasión pleural, proceder no mesmo acto a efectuar pleurodese con talco.



Nódulo pulmonar solitario

Un número limitado de carcinomas de pulmón debutan como nódulo pulmonar solitario (NPS) e enténdese como tal unha opacidade radiolóxica redondeada, única, de tamaño igual ou menor a 3 cm de diámetro, rodeada de pulmón aireado e non asociada a outras alteracións mediastínicas nin pleuroparenquimatosas, en doente a maioría das veces asintomáticos. En estudos de screening de cancro de pulmón, a prevalencia de NPS variou do 8 ao 51 %; deles, a prevalencia de malignidade varía segundo as series entre 1,1 a 12 %.

Polo tanto, a meirande parte destes nódulos son de etioloxía benigna e, aínda que algúns son subsidiarios de tratamentos específicos, a maioría non precisan ningunha acción terapéutica. Por outra banda, a maior parte dos NPS malignos son carcinomas pulmonares primitivos non microcíticos. Estes tumores corresponderán por definición a estadios Ia ou Ib e, polo tanto, son susceptibles na súa maior parte de tratamentos radicais con boas taxas de supervivencia.

O certo é que, ao contrario do que ocorre na maioría dos casos de cancro de pulmón, nos que o diagnóstico non é un problema, si o é cando nos atopamos diante dun doente cun NPS. Aquí, o esencial é establecer canto antes e co maior grao de certeza unha correcta clasificación de maligno/benigno, co fin de poder operar (ou tratar con tratamentos radicais) a maior parte dos nódulos malignos e evitar someter a riscos innecesarios os doentes con nódulos non malignos e ofertar, se é o caso, o tratamento específico que precisen.

Desafortunadamente, e malia os moi apreciáveis avances diagnósticos, non existe un método clasificatorio non cirúrxico definitivo, polo que haberá que adoptar estratexias baseadas na probabilidade de malignidade de cada caso que, como é sabido, depende en parte das características clínicas do doente (idade, tabaquismo, neoplasia previa etc.) e, por outra banda, das características intrínsecas do nódulo (tamaño, densidade, forma, aspecto dos bordos, patrón de calcificación e, sobre todo, a existencia de crecemento cun tempo de duplicación de volume comprendido entre 20 e 400 días).

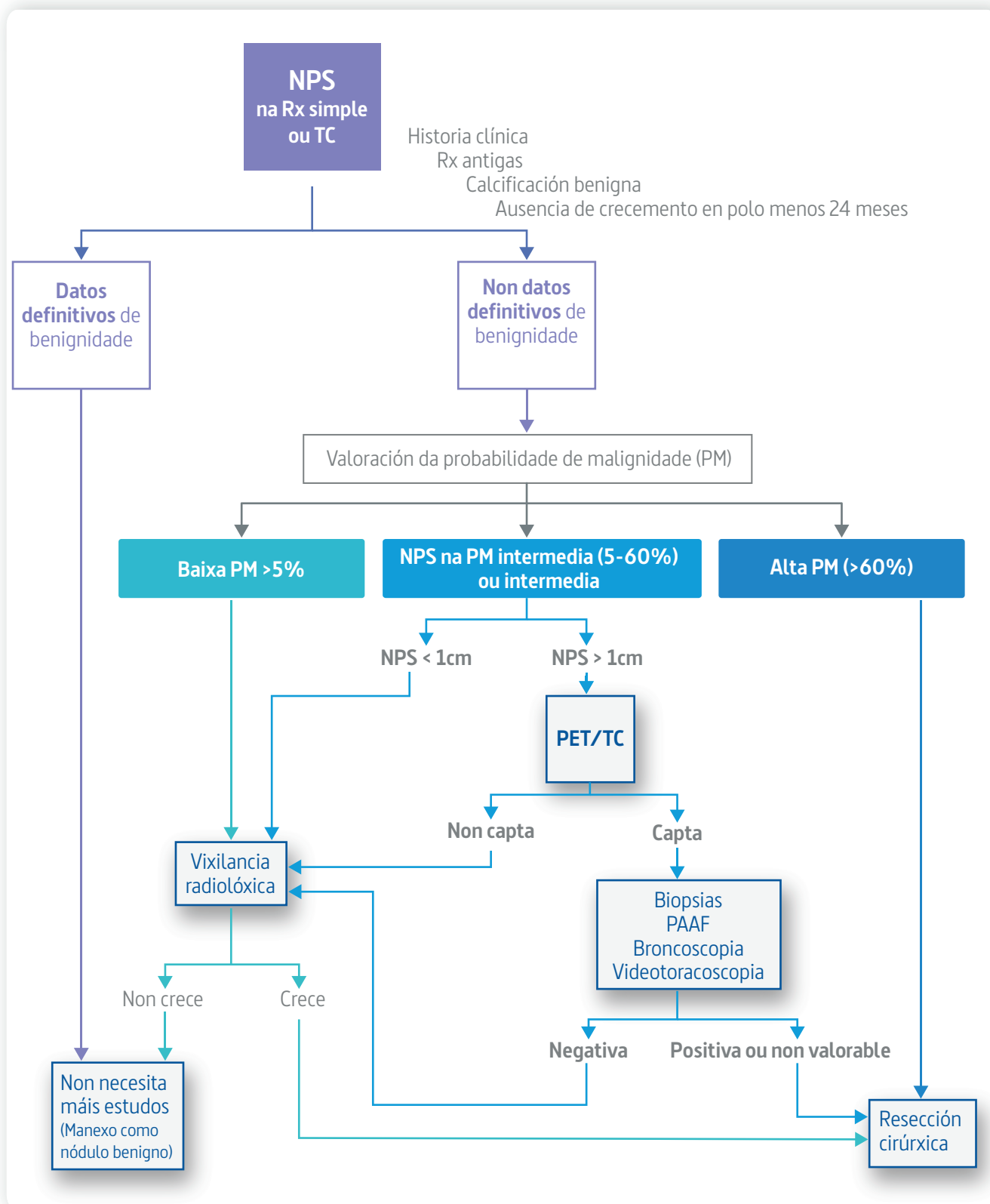
Unha vez estratificada a probabilidade inicial de malignidade, adoptaranse decisións que varían desde obter

diagnóstico citohistolóxico inmediato por técnicas invasivas (sen excluír a biopsia cirúrxica), ata establecer estratexias de vixilancia radiolóxica periódica.



Por suposto, nos casos en que se obtivo diagnóstico de certeza citohistolóxico, por métodos non cirúrxicos, debe proseguirse a estadificación estándar, tal e como se describe nas páxinas anteriores.

Figura 3. Algoritmo manexo diagnóstico do NPS



EXPLICACIÓN DO ALGORITMO

Practicamente a totalidade dos doentes con NPS debe ter unha TC torácica con contraste que valorará moito mellor que a radiografía simple o tamaño, a situación exacta e as características morfolóxicas do nódulo e, ademais, achegará información respecto da posible presenza doutros nódulos e de adenopatías mediastínicas.

Ao mesmo tempo, débese facer unha valoración inicial da operabilidade, tendo en conta que un número considerable de casos terán indicación de tratamento cirúrxico.

Nesta primeira fase do algoritmo (análise da Rx simple, revisión de Rx antigas, historia clínica inicial e estudo do TC torácico), un considerable subgrupo de casos (calcificación benigna, estabilidade en tamaño por máis de dous anos, sempre que non presenten densidade de vidro deslustrado) serán considerados como definitivamente benignos e non necesitarían novas valoracións; o resto, incluídos os que non posúan Rx previas (nese caso, débese asumir que o nódulo é de recente aparición ou está crescendo), deberán someterse a unha valoración inicial da probabilidade de malignidade empregando modelos cuantitativos ou empiricamente. Ambos os métodos analizan variables do doente e do nódulo asociadas á probabilidade incrementada de malignidade (táboa VI).

TÁBOA VI. Variables asociadas co incremento da probabilidade de malignidade en NPS

Características clínicas do doente

Idade (maior de 40 anos)
Tabaquismo e exposición a outros carcinógenos, asbestos, radiacións...
Antecedentes de neoplasias previas ou sincrónicas

Características radiolóxicas do nódulo

Tamaño (a maior tamaño, maior probabilidade de malignidade)
Bordos espiculados e mal definidos
Densidade en vidro deslustrado
Ausencia de calcificación ou calcificación excéntrica

> 60%

Os nódulos con alta probabilidade de malignidade (> 60 %) deben someterse sen demora a manexo agresivo para confirmar ou descartar citohistoloxicamente o diagnóstico de cancro. Moitos consideran axeitado proceder directamente a unha biopsia cirúrxica (habitualmente videotoracoscopia) e a unha resección regulada, se fose o caso; outros prefiren empregar previamente técnicas biópsicas non cirúrxicas (PAAF, broncoscopia). Ambas as estratexias son axeitadas. En todo caso, é conveniente contar cunha **PET/TC con fins de estadificación** antes da cirurxía para descartar a presenza de metástases extratorácicas ou captacións ganglionares non detectadas na TC e que obrigarian á exploración mediastínica.

< 5%

Os nódulos con baixa probabilidade de malignidade (< 5 %) deben someterse a un manexo conservador mediante a vixilancia radiolóxica periódica con TC, co fin de constatar a ausencia de crecemento nun período de 2 anos, o que se considera un criterio definitivo de benignidade (sempre que non se trate dun nódulo con densidade “vidro deslustrado” ou semisólido). Nese caso, poderíase tratar dun carcinoma bronquiolo alveolar que pode crecer con moita lentitude e necesita proseguir a vixilancia máis tempo.

5-60%

Os nódulos con probabilidade intermedia (5-60 %) ou indeterminada de malignidade deben reavaliarse tras unha exploración con **PET/TC para caracterizar o nódulo**, sempre que teña un diámetro igual ou maior de 10 mm (nos subcentimétricos, a sensibilidade desta técnica é moi baixa). En caso de presentar captación, deberán biopsiarse mediante **PAAF transtorácica** (que ten un alto rendemento nos nódulos periféricos a custa dunha moderada –arredor do 25 %– incidencia de pneumotórax), mediante **broncoscopia con biopsia e/ou punción transbronquial** (que presenta un baixo rendemento en nódulos menores de 2 cm e periféricos, aínda que pode mellorar o emprego de navegadores electromagnéticos, ecografía endobronquial e broncoscopios ultrafinos) ou mediante **videotoracoscopia ou toracotomía**.

Na Táboa VII recóllense outras indicacións para técnicas biópsicas non cirúrxicas.

TÁBOA VII. Indicacións de técnicas biópsicas (non cirúrxicas) no NPS

Probabilidade elevada de malignidade en doentes non candidatos a cirurxía.
Probabilidade intermedia de malignidade con datos discordantes na PET (p. ex.: tamaño maior de 15 mm con PET negativo).
Nódulos de moi fácil accesibilidade á agulla de PAAF (subpleurais) ou á BTB (maiores de 2 cm, centrais e con signo do bronquio).
Preferencia do doente.

No caso de que as biopsias non cirúrxicas resulten negativas para malignidade, pero sen diagnóstico alternativo definitivo (sempre que o material obtido sexa representativo segundo o criterio do patólogo), a probabilidade de malignidade diminúe e pódese adoptar a estratexia de vixilancia. No caso de non presentar captación, serán sometidos a vixilancia radiolóxica periódica con TC, segundo protocolos ben establecidos.

A sensibilidade da PET/TC en nódulos subcentimétricos é moito menor, polo que non se recomenda. Polo tanto, os menores de 10 mm deberán vixiarse periodicamente con TC de baixa dose e, se presentan crecemento, pasan a ser considerados de alta probabilidade de malignidade e actuarase en consecuencia.

Nesta situación, está indicada especialmente a toma de decisións compartidas co doente tendo en conta as súas preferencias, unha vez informado das probabilidades estimadas de malignidade e dos riscos que supón cada actuación proposta.



Paciente con sospeita de metástase única

A constatación de enfermidade metastática (estadio IV) converte o tumor en irreseccable, coa excepción de que se trate **dunha metástase única sincrónica localizada no SNC** en que, baixo certas condicións, se podería considerar o tratamento con dobre cirurxía (torácica e neurocirurxía ou radiocirurxía), ou de que se trate **doutro nódulo pulmonar**. A resección de **metástases únicas suprarrenais** é máis controvertida.

Así pois, en caso de imaxe única sospeitosa de metástases suprarrenal, hepática ou ósea, deberá confirmarse con RM e PAAF, e mesmo con biopsias cirúrxicas, cando sexa necesario, co fin de confirmar a verdadeira natureza da lesión e de non excluír o paciente dun tratamento potencialmente curativo.

En caso de que se trate dunha metástases no SNC (e, en xeral, sempre que se suscite a posibilidade de dobre cirurxía), debe asegurarse coa máxima certeza o carácter único desta mediante a busca activa doutras metástases ocultas, aínda en ausencia de síntomas, e hase indicar a realización de PET, resonancia cerebral, se non estaba realizada, e a estadificación invasiva do mediastino con EBUS e/ou mediastinoscopia en todos os casos.

Para rematar, débese asegurar que a antigüidade das imaxes da TC ou PET/TC non sexa maior de 1 mes.



Paciente con dobre tumor pulmonar primario: sincrónico ou metacrónico

Durante o estudo de extensión de tumores pulmonares sen diseminación sistémica (estadios I a III), é relativamente frecuente (entre 10 a 16 %) a constatación de nódulos pulmonares adicionais non calcificados, dos cales a maior parte corresponde a lesións benignas. As lesións malignas poden corresponder a metástases única pulmonar hematóxenas do tumor primitivo ou a segundos tumores primitivos pulmonares chamados **sincrónicos**, se son detectados ao mesmo tempo que o tumor inicial. Se aparecen logo de que transcorra un período de tempo, denomínanse **metacrónicos** (Táboa VIII). A incidencia duns e doutros varía segundo o estadio do tumor primitivo e o momento de presentación do segundo foco. A nova clasificación TNM estadios clasifica os distintos supostos de nódulos pulmonares múltiples sincrónicos con modificacións con respecto á clasificación previa.

Aínda que, en xeral, a supervivencia dos casos resecados é sempre algo peor que en caso do mesmo tumor sen outros nódulos, **recoméndase a resección cirúrxica** tanto en casos de tumores sincrónicos homolaterais coma contralaterais con supervivencias maiores, cando se empregan tratamentos coadxuvantes e cando se pode evitar a pneumonectomía.

Táboa VIII. Criterios para diagnosticar segundos tumores primitivos de pulmón

Tumor sincrónico	Segundo tumor epitelial maligno, separado, concorrente con diferente histoloxía .	
	Tumor coa mesma histoloxía que se desenvolve en diferentes localizacións, sempre que:	- Teña distintas características moleculares. - Proveña dunha lesión premaligna distinta ou se constate un carcinoma in situ. - Non haxa afectación linfática no territorio común a ambos. - Non haxa metástases extrapulmonares no momento do diagnóstico. - Se descarte que ambos corresponden a metástases múltiples pulmonares de neoplasias doutra orixe.
Tumor metacrónico	Segundo tumor de distinta histoloxía que se presenta logo de que transcorra un tempo despois do diagnóstico e do tratamento do tumor primitivo.	
	Se presenta a mesma histoloxía , esíxese:	- Intervalo de presentación maior de 4 anos. - Ausencia de metástases doutro cancro extratorácico. - Constatación por parte do patólogo de diferenzas morfolóxicas inmunohistoquímicas ou moleculares.

Así, na práctica, podemos atoparnos con distintas situacións:



▼ **Nódulos satélites no mesmo lobo que o tumor primitivo:** a meirande parte deles corresponden a nódulos benignos, e a supervivencia dos casos resecaados que corresponden ao tumor (cualificados como **T3**) é só lixeiramente inferior ca en doentes sen nódulo satélite, polo que non adoita ser necesaria a comprobación citohistolóxica adicional e pode procederse á resección cirúrxica cando estea indicada.



▼ **Nódulo ou masa homolateral en distinto lobo que o tumor primitivo:** pode tratarse dun segundo carcinoma primitivo pulmonar sincrónico (para o que se esixe diferente histoloxía ou, en caso de ter a mesma, suficientes diferenzas morfolóxicas ou moleculares para poder catalogalo como tal, en ausencia de afectación mediastínica ou extensión sistémica). Así pois, debe intentarse sempre un diagnóstico de certeza, incluídos estudos moleculares para diferenciar segundos primitivos de metástases solitarias e, en caso de non ser posible, a existencia desta situación non debe impedir a resección cirúrxica se está indicada. Se se tratase do mesmo tumor, clasificaríase como T4 e, en caso de tratarse de segundo primitivo, clasifícase o T máis alto e sinálase o carácter múltiple. Aínda que a supervivencia de pacientes nestas circunstancias é bastante pobre, mesmo en doentes con tumores de distinta histoloxía, a única presenza desta situación non contraindica a cirurxía. Porén, hai que facer en todos os casos un meticuloso estudo de extensión que inclúa PET, RM cerebral e estadificación invasiva do mediastino (EBUS e/ou mediastinoscopia)



▼ **Nódulo ou masa contralateral:** catalogarase de segundo primitivo sincrónico cos mesmos criterios que no punto anterior e, neste caso, deberá clasificarse cada tumor de forma independente. No caso de tratarse do mesmo tumor, clasifícase como M1a, e deberá facerse un estudo de extensión acorde coas normas descritas no punto 6.4 (doentes con sospeita de metástases única)



▼ **Segundo carcinoma pulmonar primario meta-crónico:** entre os doentes que sobreviven a un CP, existe un risco de desenvolver un novo cancro de entre 1 e 6 % por doente e ano. A probabilidade de que se trate dunha metástases é maior a medida que o intervalo de tempo é menor. Así, se o intervalo é menor de 2 anos, a probabilidade de metástases é moi alta e, se o intervalo é maior de 4 anos, o mais probable é que a segunda lesión corresponda a un novo primario, a miúdo do mesmo tipo histolóxico, sobre todo se son Ca escamosos. Se o intervalo está entre 2 e 4 anos, as probabilidades equilíbranse. Máis da metade de segundos tumores metacrónicos poden researse con supervivencia a 5 anos de entre 20 a 50 %.



Así, **en ausencia de recidiva local ou sistémica manifesta**, a aparición dun novo tumor tras un intervalo de 2 anos tras o diagnóstico e tratamento do foco primitivo indica a confirmación citohistolóxica mediante as técnicas habituais e, se o doente presenta unha reserva funcional axeitada, farase un exhaustivo estudo de extensión para descartar a afectación mediastínica ou extratorácica, co fin de ofrecer un tratamento radical.



BIBLIOGRAFÍA

- Shen K. R., Meyers B. F., Larner J. M., et al Special Treatment Issues in Lung Cancer ACCP evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007; 132: 290s-305s.
- Detterbeck, F. C., Jones, D. R., Rosenman, J. G. Pancoast tumors. Detterbeck, F. C. Rivera, M. P. Socinski, M. A., et al eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician 2001, 233-243 WB Saunders. Philadelphia, PA:
- Heelan, R. T., Demas, B. E., Caravelli, J. F., et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. Radiology 1989;170,637-641.
- Rusch V. W., Giroux D. J., Kraut M. J. et al. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) J Clin Oncol. 2007; 25: 313-318.
- The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M. descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh edition of the TNM classification of malignant tumors. Groome P. A., Bolejack V., Crowley J. J., Kennedy C., Krasnik M., Sobin L. H., Goldstraw P.; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. J Thorac Oncol. 2007 Aug;2(8):694-705.
- Hooper C.; Gary Le; YC Maskell o all Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 Thorax 2010;65 (Suppl 2) ii4-ii7
- L. Encuentra, A. en representación do Grupo Cooperativo Médico Cirúrgico de Carcinoma Broncoxénico do Hospital 12 de Outubro. Pauta Carcinoma Broncoxénico Atualización 2010 <http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>.
- Adams R. F., Gleeson F. V. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant efusión Radiology 2001;219: 510-514.
- Ratto G. B., Frola C.; Sacco A, et al. The prognostic significance of minor pleural effusions in patients with potentially operable bronchogenic carcinoma. Lung Cancer 1987; 3: 117-122.
- Whahidi M. M.; Govert J. A., Goudar R. K., et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules. When is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). Chest 2007; 132:94S- 107S.
- Gould M. K.; Fletcher J., Iannettoni M. D., et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules. When is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). Chest 2007; 132:108S- 130S.
- Swesen S. J.; Silverstein M. D.; Ilstrup D. M., et al; The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. Arch Intern Med. 1997; 157849-855.
- Herder G. J., van Tinteren H.; Golding R. P., et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest 2005; 128:2490-2496.
- Gurney J. W. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis: part I: Theory. Radiology 1993; 186:405-413.
- Sánchez de Cos J. Hernández Hernandez J., Jiménez López M., Padrones Sánchez S., Rosell Gratacós A., Rami Porta R. Normativa SEPAR de estadificación del carcinoma de pulmón 2010 Editorial Respira.
- Lim E.; Baldwin D., Beckles M. o a o. Guidelines on the radical Management of patients with lung cancer. Thorax 2010; 65 (Suppl 3) iii1-iii27.
- Guías NICE 2005 (Update marzo 2011) <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13465/54199/54199.pdf>.
- Keogan M. T., Tung K. T., Kaplan D. K., et al. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. Clin Radiol 1993; 48: 94-96.
- Deslauriers, J., Brisson, J., Cartier, R., et al. Carcinoma of the lung. Evaluation of satellite nodules as a factor influencing prognosis after resection J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; 97: 504-512.
- Rostad H., Strand C. H. E., Naalsund A., Norstein J. Resected synchronous primary malignant lung tumors: a population-based study. Ann Thorac Surg. 2008; 85:204.
- Trousse D., Barlesi F., Loundou A., et al. Synchronous multiple primary lung cancer; an increasing clinical occurrence requiring multidisciplinary management. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 133:1193.
- Kocaturk C. I., Gunluoglu M. Z., Cansever L., et al Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers. Eur J Cardiothorac Surg., February 1, 2011; 39(2): 160 - 166.

Estudo de extensión “Cancro pulmón célula pequena” (CPCP)

Dra. Patricia Calvo Crespo.

Servizo de Oncoloxía Radioterápica. CHUS

No cancro de pulmón de célula pequena ou carcinoma microcítico pulmonar (CPCP), utilízase clásicamente a clasificación que propuxo o grupo de estudo da Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) que diferencia entre enfermidade limitada (EL) e enfermidade extensa (EE). Define a EL como a enfermidade confinada a un hemitórax e que é susceptible de irradiarse con intención radical nun mesmo campo de radioterapia e a EE como a enfermidade diseminada máis alá dun hemitórax ou con derramo pleural maligno ou metástases. Esta clasificación resulta especialmente controvertida para a definición da EL, 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 coma contralateral) e a mediastínica contralateral. Independentemente do anterior, é aconsellable realizar a clasificación TNM con fins prognósticos e de comparabilidade de resultados de tratamento entre series de pacientes.

Todos os pacientes con CPCP requiren quimioterapia, de modo que a estadificación da enfermidade proporciona unha guía para a administración de radioterapia torácica, a cal está primariamente indicada nos casos de EL. As probas recomendadas inclúen unha historia clínica e exploración física, TC con contraste intravenoso que valore tórax, fígado e glándulas suprarrenais e RMN cerebral (preferido) ou TC cerebral (sempre con contraste intravenoso). Nos casos nos que non se evidencia enfermidade metastática, pode realizarse un PET para descartala.

Aproximadamente o 20 % dos pacientes que son avaliados con PET son reestaticados de EL a EE, mentres que só no 8 % destes sucede á inversa. Unha modificación no manexo terapéutico en función dos achados do PET é obxectivada no 25-30 % dos casos, principalmente debido a cambios nos campos de irradiación inicialmente planeados. A gammagrafía ósea queda limitada a pacientes nos cales non se realiza PET.

En caso de que se valore a posibilidade de resección cirúrxica, é necesaria a estadificación patolóxica do mediastino para confirmar os resultados do PET en pacientes con enfermidade clínica T1-T2 N0.

A biopsia da medula ósea debe reservarse para casos seleccionados con pancitopenia e ausencia de evidencia de enfermidade metastática nas probas de imaxe.

42 43



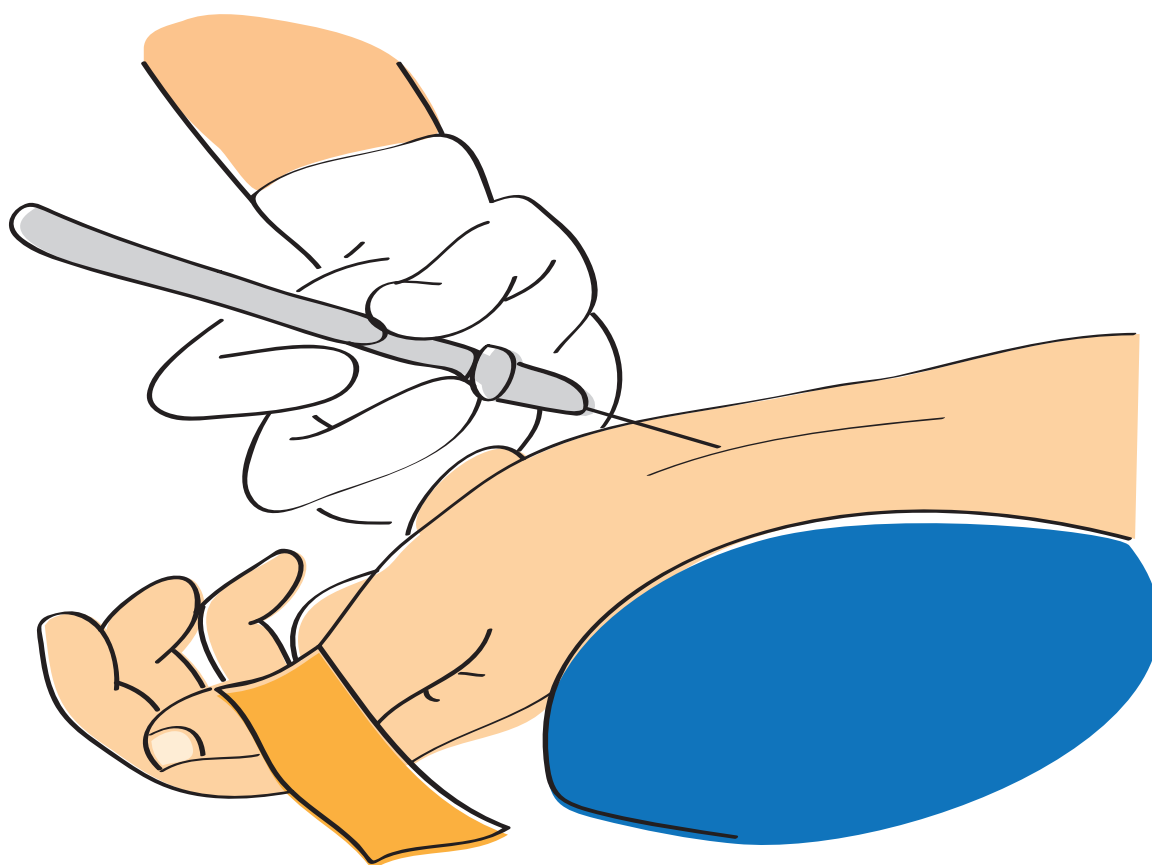
BIBLIOGRAFÍA

- Micke P., Faldum A., Metz T., et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer-what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37: 271-276.
- Kalemkerian G. P. Staging and Imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2011;11: 253-258.
- Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C., et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- Azad A., Chionh F., Scott A. M., et al. High impact of 18F-FDG-PET on Management and prognostic stratification of newly diagnosed small cell lung cancer. *Mol Imaging Blo*. 2010;12: 443-451.
- Medford A. R., Bennett J. A., Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15: 334-342.

Diag

7

VALORACIÓN DE OPERABILIDADE



Dr. José Manuel Álvarez Dobaño.
Servizo de Pneumoloxía. CHUS

A cirurxía de resección pulmonar continúa a ser o tratamento de elección do carcinoma broncoxénico en estadios precoces, pero debido á relación entre a extensión da resección e a morbilidad postoperatoria inmediata deben establecerse uns criterios fiables para definir a operabilidade e non excluír a pacientes de alto risco, pero potencialmente curables.



Probos de función respiratoria

GASOMETRÍA ARTERIAL

Aínda que o valor predictivo da gasometría arterial na inoperabilidade dos pacientes candidatos a resección pulmonar é pequeno, unha $\text{PaO}_2 < 50\text{-}60$ mmHg considerouse como factor de risco para a resección pulmonar e contraindicado para a cirurxía. Actualmente, antes da exclusión destes pacientes, recoméndase realizar unha proba de exercicio e observar a resposta da PaO_2 durante este. Tamén se consideraron de alto risco os pacientes con valores de PaCO_2 persistentemente por riba de 45 mmHg, sen enfermidade neuromuscular ou hipoventilación inducida por fármacos, aínda que hai autores que non detectaron un maior risco de morbilidad.

ESPIROMETRÍA

O FEV₁ é o principal e máis fiable factor prognóstico na identificación de pacientes con alto risco cirúrxico. Por este motivo, todo paciente que se vaia someter a unha resección pulmonar debe realizar unha espirometría cando se atope clinicamente estable e co máximo tratamento médico. En pacientes con obstrución ao fluxo aéreo, a espirometría pode repetirse tras 1 ou 2 semanas de tratamento broncodilatador intensivo.

As recomendacións sobre os valores mínimos aceptables do FEV₁ varían. Considerábase que un FEV₁ > 2000 ml para unha pneumonectomía e >1500 ml para unha lobectomía era indicativo dunha mortalidade < 5 %, polo que serían valores seguros, sempre e cando o paciente non presentase signos dunha enfermidade pulmonar intersticial. Porén, é máis adecuado empregar as porcentaxes respecto do valor teórico e algúns autores definen como límite de seguridade un FEV₁ > 80 %. Para os autores que continúan empregando valores absolutos, se o FEV₁ se atopa entre 800 e 2000 ml, é necesario realizar máis probas, como o cálculo do FEV₁ postoperatorio, antes de tomar decisións. Debido ás variacións en función da idade, o sexo, o talle e a raza, preconízase o uso do 30 % do FEV₁ teórico como indicativo de inoperabilidade, en substitución do clásico valor de 800 ml.

DIFUSIÓN

A medida da capacidade de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) é un bo indicador das complicacións pulmonares da resección pulmonar e posiblemente tamén da mortalidade. A DL_{CO} debería realizarse cando exista a sospeita dunha enfermidade pulmonar intersticial en pacientes con dispnea non xustificable polos seus valores espirométricos, nin por disfunción cardíaca e en pacientes que recibiron quimioterapia de indución. Clasicamente, considerouse que un valor da DL_{CO} < 60 % é indicativo de inoperabilidade para a pneumonectomía e cando é < 50 % para a lobectomía, o que nos obrigaría a realizar outras probas antes de rexeitar o paciente para a cirurxía.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Elaboradas con criterios de medicina baseada na evidencia, as guías de práctica clínica (GPC) para a valoración do risco cirúrxico no cancro de pulmón das sociedades europea, americana e británica recomendan a proba de esforzo cardiopulmonar (PECP) na avaliación funcional preoperatoria dos pacientes con baixa reserva funcional respiratoria; pero, debido a que algúns centros non teñen posibilidades de realizar esta proba, propoñen alternativas como a proba de subir escaleiras ou o shuttle test que permiten seleccionar os pacientes que terán que derivarse a outro centro para realizar a PECP. As diferenzas entre estas guías están recollidas na táboa IX, que mostra as recomendacións para a avaliación preoperatoria de pacientes candidatos a cirurxía de resección pulmonar e ás que se fará referencia no texto.

TÁBOA IX. Avaliación preoperatoria en resección pulmonar

Risco cirúrxico	Europea (2009)	Americana (2007)		Británica (2001)	
		Lobectomía	Pneumonectomía	Lobectomía	Pneumonectomía
ALTO	FEV ₁ < 30 %	FEV ₁ < 1,5 L FEV ₁ ppo < 40 %	FEV ₁ < 2 L FEV ₁ ppo < 40 %	FEV ₁ < 1,5 L FEV ₁ ppo < 40 %	FEV ₁ < 2 L FEV ₁ ppo < 40 %
	DL _{CO} < 30 %	DL _{CO} ppo < 40 %	DL _{CO} ppo < 40 %	DL _{CO} ppo < 40 %	DL _{CO} ppo < 40 %
	VO ₂ máx < 10 ml/min/kg ou < 40 %	VO ₂ máx < 15 ml/min/kg ou SWT < 250 m	VO ₂ máx < 10 ml/min/kg ou SWT < 250 m	VO ₂ máx < 15 ml/min/kg	VO ₂ máx < 15 ml/min/kg
				SWT < 250 m + desat. O ₂ > 4 %	SWT < 250 m + desat. O ₂ > 4 %
BAIXO	FEV ₁ > 80 %	FEV ₁ > 1,5 L FEV ₁ ppo > 40 %	FEV ₁ > 2 L FEV ₁ ppo > 40 %	FEV ₁ > 1,5 L FEV ₁ ppo > 40 %	FEV ₁ > 2 L FEV ₁ ppo > 40 %
	DL _{CO} > 80 %	DL _{CO} ppo > 40 %	DL _{CO} ppo > 40 %	DL _{CO} ppo > 40 %	DL _{CO} ppo > 40 %
	VO ₂ máx > 20 ml/min/kg ou > 75 %			VO ₂ máx > 15	

Historicamente, considerouse o valor do FEV_1 como determinante para decidir se o paciente podía operarse con baixo risco ou precisaba máis probas, xa que varios estudos clásicos evidenciaban que o risco postoperatorio se incrementaba significativamente cando o FEV_1 era menor do 40 % do teórico. En estudos máis recentes, nos que se valoran as complicacións postoperatorias, o FEV_1 , previsto postoperatorio (FEV_1 -ppo), non predí a morbilidade postoperatoria en pacientes cun FEV_1 por debaixo de 70 % e, por outra parte, hai series onde se viu que un grupo de pacientes cun FEV_1 -ppo menor do 40 % a mortalidade só foi do 4,8 %, explicada polo efecto redución de volume, que pode compensar a perda funcional en pacientes con EPOC grave. Na guía europea, pónense de manifesto as limitacións deste parámetro e, aínda que se admite que se o FEV_1 -ppo está por debaixo do 40 % o paciente ten un risco alto para a resección pulmonar, propón baixar ao 30 % o valor do FEV_1 -ppo, valorando os avances nas técnicas cirúrxicas e o manexo postoperatorio.

Dispoñemos de dous métodos para calcular os valores previstos postoperatorios (-ppo) de calquera parámetro da función respiratoria: 1) a contaxe de segmentos, que consiste en calcular o valor que quedará despois da resección, descontando a parte da función que achega o número de segmentos non obstruídos que se van resear (valor ppo = valor preoperatorio $\times$ (1- a/b), onde a é o número de segmentos non obstruídos que se van resear e b é o número total de segmentos non obstruídos), e 2) calcular estes valores empregando unha técnica de imaxe como a gammagrafía de perfusión pulmonar con contaxe. Os valores calculados con estas técnicas son mellores para valorar o risco cirúrxico, pero non son precisos ao calcular a función que terá o paciente tras a resección, sobre todo nos pacientes con EPOC.

DIFUSIÓN

Algo máis controvertido é se lles hai que realizar unha proba de difusión de CO (DL_{CO}) de forma sistemática a todos os pacientes ou soamente aos pacientes seleccionados polo seu maior risco. As recomendacións das guías internacionais difiren ao respecto, así a guía do American College of Chest Physicians recomenda realizar a proba só nos casos de dispnea non explicada polos valores da espirometría forzada ou cando hai evidencia radiolóxica de enfermidade pulmonar intersticial asociada, mentres que a guía das sociedades europeas (European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons) recoméndalles realizala a todos os pacientes dentro da valoración funcional inicial. Os primeiros estudos publicados demostraron que a DL_{CO} diminúe tras a cirurxía de resección pulmonar e que un valor baixo de DL_{CO} se asocia cun incremento na mortalidade despois dunha pneumonectomía e, posteriormente, foi o primeiro parámetro que de forma independente se mostrou útil para predicir a morbmortalidade no postoperatorio da resección pulmonar. Un valor preoperatorio baixo relacionouse cun aumento de reingresos e unha peor calidade de vida a longo prazo. A utilidade do DL_{CO} -ppo como predictor de complicacións en pacientes non seleccionados parece demostrada, incluso en pacientes sen EPOC. Admítese que se DL_{CO} -ppo está por debaixo do 40 % o paciente ten un risco alto para a resección pulmonar e, da mesma maneira que ocurría co valor do FEV_1 -ppo, a guía europea tamén suxire que este valor se pode baixar ao 30 %.



Estimación da función pulmonar poscirúrxica

ESTUDO DA FUNCIÓN UNILATERAL

O estudo gammagráfico da distribución rexional da perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina marcados con Tc99 é o máis empregado na actualidade para a estimación da función pulmonar poscirúrxica, dado que é de execución sinxela e bastante accesible.

Cálculo da función pulmonar poscirúrxica

Con medicións de función unilateral. Para a estimación do FEV_1 -ppo, as fórmulas empregadas comunmente son, no caso de pneumonectomía:

$$FEV_1\text{-ppo} = FEV_1\text{-pre} \times (1 - \% \text{ perfusión pulmón a resecar} / 100)$$

E no caso de lobectomía:

$$FEV_1\text{-ppo} = FEV_1\text{pre} \times [1 - (\% \text{ perfusión pulmón a resecar} / 100 \times n.^\circ \text{ segmentos lobo a resecar} / n.^\circ \text{ segmentos pulmón})]$$

Onde $FEV_1\text{pre}$ = FEV_1 preoperatorio (habitualmente, tras un broncodilatador). De forma análoga ao FEV_1 -ppo, pode estimarse o valor postoperatorio da DL_{CO} -ppo e do consumo de osíxeno no esforzo “pico” (VO_2 pico-ppo).

A partir do número de segmentos resecados. Unha alternativa sinxela para o cálculo da función pulmonar poscirúrxica, sen realizar estudos de función unilateral, baséase só no número de segmentos extirpados na cirurxía. Fórmula para o cálculo do FEV_1 -ppo: $FEV_1\text{-ppo} = FEV_1\text{-pre} \times 19 - n / 19$

Onde n é o número de segmentos para resecar e 19 é o número total de segmentos en ambos os pulmóns. Esta fórmula tamén se aplicou ao cálculo da DL_{CO} -ppo e observouse unha boa correlación co valor medido tras a intervención.

Expresión dos resultados. É preferible expresar sempre o FEV_1 -ppo, a DL_{CO} -ppo e o VO_2 pico-ppo como porcentaxe do valor de referencia, aínda que este último se expresou habitualmente en mL/min/kg.

Parámetros multifactoriais. Recentemente, desenvolveuse o concepto de produto postoperatorio estimado (PPP), variable que resulta de multiplicar o FEV_1 -ppo pola DL_{CO} -ppo e expresados ambos como % do valor de referencia.

Implicacións clínicas. Os parámetros obtidos na estimación da función pulmonar poscirúrxica son bos preditores de complicacións no período postoperatorio, aínda que non foi posible establecer valores “límite” suficientemente contrastados que permitan establecer con precisión a contraindicación da cirurxía.



Proba de esforzo cardiopulmonar

A proba de esforzo cardiopulmonar (PECP) ten como obxectivos someter todo o sistema cardiorrespiratorio a unha carga que permita avaliar a reserva fisiolóxica dispoñible despois da cirurxía de resección pulmonar, xa que durante o exercicio o pulmón experimenta un aumento da ventilación, do consumo de osíxeno (VO_2), da produción de anhídrido carbónico (VCO_2) e do fluxo de sangue similares ás observadas durante o período postoperatorio. Considérase que os pacientes que non poden realizar unha PECP tampouco van ser capaces de afrontar o estrés da cirurxía ou as potenciais complicacións.

As GPC coinciden na indicación dunha proba de esforzo estandarizada a todos os pacientes con valores da espirometría ou da proba de difusión de CO por debaixo da normalidade, aínda que difiren no valor do FEV_1 e da DL_{CO} a partir da cal hai que indicar a proba. A guía americana só considera necesaria esta proba cando o valor do FEV_1 ou a DL_{CO} previstos postoperatorios están por debaixo do 40 %, e a europea establece un valor menos restritivo (FEV_1 ou $\text{DL}_{\text{CO}} < 80 \%$), con base no estudo prospectivo do grupo de Bolliger.

REALIZACIÓN DA PROBA DE ESFORZO CARDIO PULMONAR

A PECP debe realizarse de forma estandarizada, cun protocolo incremental, limitada por síntomas e empregando un tapiz rodante ou un cicloergómetro. É unha proba segura e reproducible. Durante a proba rexístrase a presión arterial, a frecuencia cardíaca, as 12 derivacións de GCG, o VO_2 e a VCO_2 en cada respiración, a ventilación minuto e a saturación de O_2 . O parámetro que se emprega na avaliación preoperatoria dos candidatos a resección pulmonar é o VO_2 máx, estandarizado por quilogramo de peso e pode estar diminuído por unha limitación cardiocirculatoria, por unha limitación ventilatoria, por debilidade dos músculos que realizan o exercicio ou por factores psicolóxicos. Así, non só permite avaliar a reserva cardiorrespiratoria, senón que ademais permite coñecer a causa desta limitación.

PUNTOS DE CORTE PARA O VO_2 MÁX

Recomendáronse distintos puntos de corte do VO_2 máx para estimar cando se pode realizar unha resección pulmonar con maior seguridade, ou que extensión da resección é posible en cada enfermo. No consenso europeo establécese que cun VO_2 máx $> 20 \text{ mL/min/kg}$ pode realizarse ata unha pneumonectomía, mentres que con valores $< 10 \text{ mL/min/kg}$ hai un risco alto para calquera tipo de resección pulmonar. En % sobre os valores teóricos, sería $> 75 \%$ e $< 40 \%$. Neste consenso recoméndase que para os valores intermedios ($10\text{-}20 \text{ mL/min/kg}$) se empregue o valor do VO_2 máx-ppo, baseándose na alta mortalidade comunicada en pacientes con VO_2 -ppo $< 10 \text{ mL/min/kg}$.



Outras probas

Nos centros que non dispoñen da PECP, recoméndase o uso de alternativas para seleccionar os pacientes que deberán derivarse a outro centro para realizar a PECP antes da resección pulmonar.

▼ PROBA DA MARCHA DOS 6 MINUTOS

O consenso europeo non recomenda empregar esta proba na valoración precirúxica destes pacientes. Aínda que en suxeitos normais, en pacientes con EPOC e en transplantados se viu unha boa correlación entre a distancia percorrida en 6 minutos e o VO_2 máx, os datos son discordantes con respecto á avaliación preoperatoria dos candidatos a resección pulmonar.

▼ SHUTTLE TEST

É unha proba de exercicio limitada por síntomas, na que o paciente camiña arredor dun circuíto cunhas dimensións estandarizadas, a unha velocidade marcada por un ritmo audible que se incrementa cada minuto, ata que non é capaz de mantela por dispnea ou fatiga muscular. É reproducible, pero hai datos dispares respecto da correlación co VO_2 máx. Na guía europea recoméndase non empregar, de forma illada, esta proba para seleccionar os pacientes de risco, aínda que pode empregarse como cribado cun punto de corte de < 400 metros percorridos (que pode corresponder a un VO_2 máx < 15 mL/min/kg), para enviar a estes pacientes a outro centro para realizar a PECP.

▼ PROBA DE SUBIR ESCALEIRAS, LIMITADA POR SÍNTOMAS

Considérase unha alternativa válida para a avaliación preoperatoria dos candidatos a resección pulmonar. Consiste en que o paciente suba escaleiras ao seu propio ritmo o máximo número de chanzos e pare por extenuación, dispnea, fatiga nas pernas ou dor torácica. Ao final da proba, calcúlase a altura percorrida, así como o número de chanzos subidos pola súa altura. Na guía europea recomendan empregar esta proba como alternativa de baixo custo á PECP para discriminar os pacientes que non van presentar complicacións (aqueles que percorren máis de 22 metros).

Recomendacións actuais

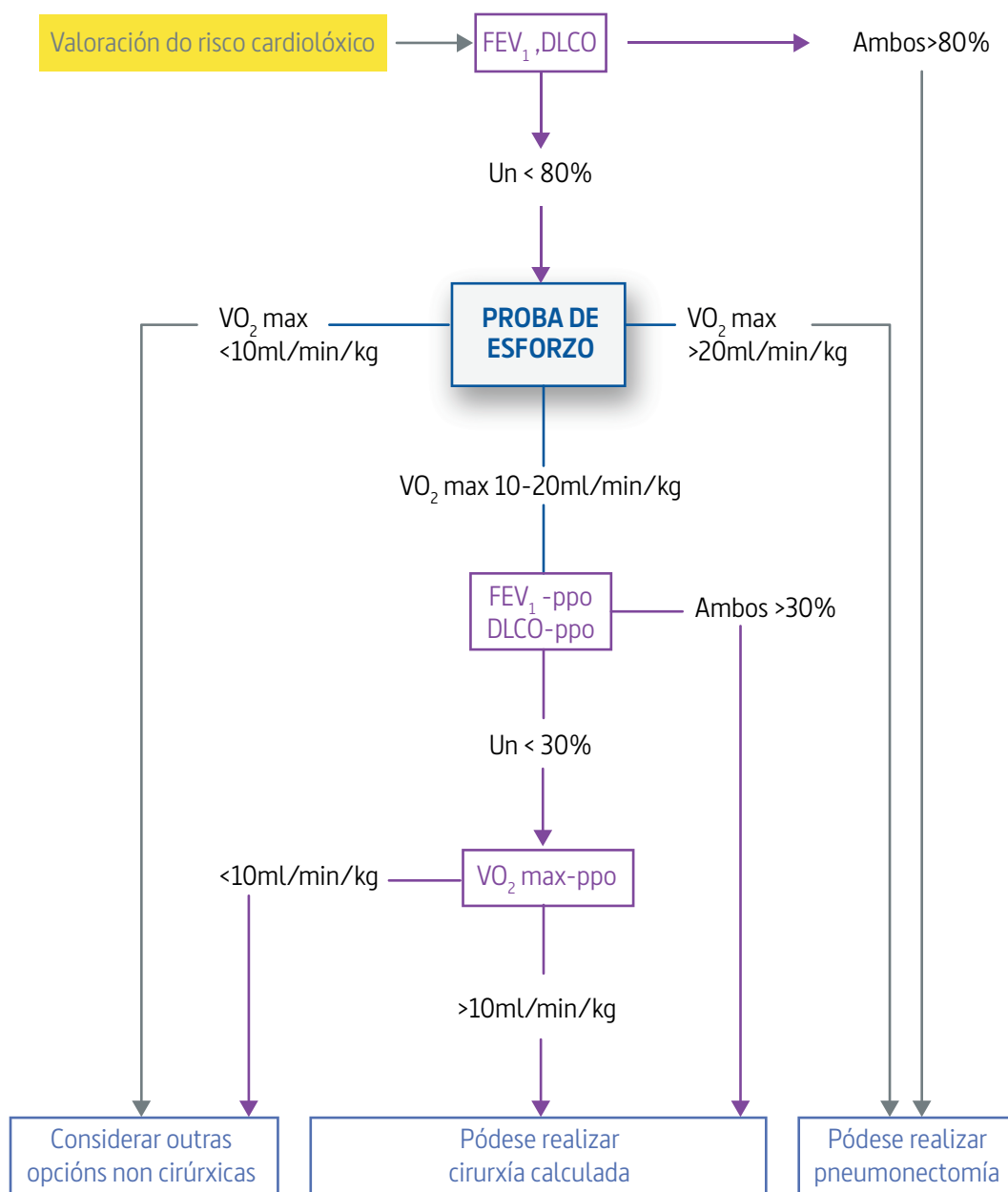
O proceso de toma de decisións cun determinado paciente debe basearse nas recomendacións das guías clínicas, aplicadas de forma individualizada e interdisciplinar, e adaptadas aos medios dispoñibles.

Na normativa SEPAR 2005 sobre valoración do risco cirúrxico no carcinoma broncoxénico, recomendábase unha proba de consumo de osíxeno en exercicio en pacientes con FEV_1 -ppo e/ou $DL_{CO} < 40\%$, xa que un VO_2 máx ≥ 10 -15 ml/min/kg identifica pacientes operables

e un VO_2 máx ≤ 10 ml/min/kg contraindica a cirurxía de resección pulmonar.

A guía europea promove un algoritmo (figura 4) baseado no validado por Bolliger en 1998, onde a realización da PECP ten un papel fundamental. Neste algoritmo recoméndase que os pacientes se estratifiquen empregando índices de risco cardiolóxico validados coma o Revised Cardiac Risk Index (RCRI). Este índice ten seis preditores independentes de complicacións cardíacas no postoperatorio (táboa X).

Figura 4. Algoritmo de valoración de risco cirúrxico



TÁBOA X. Valoración do risco cardiolóxico nos pacientes candidatos a cirurxía non cardiolóxica

Criterios RCRI (Revised Cardiac Risk Index)

- ▶ Procedemento cirúrxico de risco (torácico, abdominal ou vascular suprainguinal)
- ▶ Cardiopatía isquémica (IAM previo, ángor, uso de nitroglicerina sublingual, test de esforzo +)
- ▶ Insuficiencia cardíaca (datos clínicos de fracaso VI, episodios de DPN, historia de EAP, radiografía de tórax con datos de edema pulmonar)
- ▶ Enfermidade cerebrovascular (TIA previa, ACVA previo)
- ▶ Diabetes mellitus insulín dependente
- ▶ Insuficiencia renal crónica (creatinina > 2 mg/dl)

IAM: infarto agudo de miocardio; VI: ventrículo esquerdo; DPN: dispnea paroxística nocturna; EAP: edema agudo de pulmón; TIA: accidente isquémico transitorio; ACVA: accidente cerebro-vascular agudo.

Se o paciente ten máis de 2 RCRI ou enfermidade cardíaca que requira medicación ou sospeita de enfermidade cardíaca e un grao funcional basal malo con incapacidade de subir dous pisos de escaleiras, recoméndase que sexa valorado por cardioloxía para optimizar o tratamento ou realizar probas complementarias. Os pacientes que se consideran de baixo risco cardiolóxico ou nos que, aínda sendo o risco alto, se optimizou a súa situación cardiolóxica, pasan á avaliación respiratoria. Recoméndase realizarlles unha espirometría e unha proba de difusión de CO a todos os pacientes. Se o FEV₁ e DL_{CO} están por debaixo do 80 %, pasa a realizarse unha PECP con medida do consumo máximo de O₂. Se o VO₂ máx > 20 ml/min/Kg pode realizarse unha resección pulmonar ata unha pneumonectomía, mentres que con valores < 10 ml/min/kg hai un risco alto para calquera tipo de resección pulmonar. Non hai suficiente evidencia científica para recomendar puntos de corte para realizar lobectomías. Neste consenso recoméndase que, para os valores intermedios (10-20 ml/min/kg), se utilice o valor do VO₂ máx-ppo, e non se recomenda a cirurxía aos pacientes VO₂-ppo <10 ml/min/kg.

Nunha revisión sobre a estimación preoperatoria do risco da resección pulmonar, resúmense as recomendacións para a avaliación funcional do paciente candidato a resección pulmonar, a mortalidade esperada do procedemento e como se deben empregar na práctica os índices de risco da cirurxía de resección pulmonar.



Resumo

Nos últimos anos, a valoración funcional preoperatoria do paciente ao que se lle vai practicar unha resección pulmonar espertou un grande interese. Ademais da espirometría, a DL_{CO} debe realizárselles a todos os pacientes teoricamente operables, incluídos os casos con FEV₁ conservado. Dado que a maioría dos criterios para decretar a inoperabilidade o son cun grao de evidencia baixo, máis que unha soa cifra dun só parámetro, debe considerarse un conxunto de variables (función pulmonar, estado clínico xeral, función cardíaca, outras comorbilidades etc.).



BIBLIOGRAFÍA

- ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Brunelli A., Charloux A., Bolliger C. T., Rocco G., Sculier J. P., Varela G., Licker M., Ferguson M. K., Faivre-Finn C., Huber R. M., Clini E. M., Win T., De Ruysscher D., Goldman L. On behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. Eur Respir J. 2009; 34: 17-41.
- Colice G. L., Shafarzand S., Griffin J. P., Keenan R., Bollinger C. T., American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (3 suppl): 161S-177S.
- Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Armstrong P., Congleton J., Fountain S. W., Jagoe T., McAuley D. F., MacMahon J., Muers M. F., Page R. D., Plant P. K., Roland M., Rudd R. M., Walker W. S., Williams T. J., Saunders M. I., Nicholson A. G. Thorax. 2001; 56: 89-108.
- NORMATIVA SEPAR 2005. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. Varela-Simó G., Barberà-Mir J. A., Cordovilla-Pérez R., Duque-Medina J. L., López-Encuentra A., Puente-Maestu L. Arch Bronconeumol. 2005;41(12):686-97.
- Estimación preoperatoria del riesgo de la resección pulmonar. Cilleruelo Ramos A., Martínez Barenys C., Paradelo de la Morena M., Varela G. Arch Bronconeumol. 2011;47 Suppl 3:2-4.

Dra. Marina Blanco Aparicio.
Servizo de Pneumoloxía. CHUAC

O desenvolvemento dun plan terapéutico para un paciente con cancro de pulmón depende do tipo histolóxico (carcinoma de célula pequena versus non célula pequena), do seu estadio e da valoración clínica do paciente baseada na idade, o estado funcional e as comorbilidades. Neste capítulo, referímonos ao carcinoma pulmonar non célula pequena.

Idade

A maioría dos casos de CP diagnóstícanse entre os 55 e os 75 anos, pero nos últimos anos detéctase unha tendencia á alza de pacientes de máis de 75 anos, o cal constitúe un novo reto para os profesionais. A idade considérase un predictor independente de mortalidade tras a resección pulmonar. En pacientes con ≥ 70 anos a probabilidade de mortalidade para a pneumonectomía (14 %) duplica a existente para os menores de 60 anos (6,5 %).

Porén, existe acordo no que os pacientes non deberían excluírse para cirurxía só con base na súa idade e é aconsellable ter en conta unha combinación de variables: estadio tumoral, tipo de resección e comorbilidade. En pacientes con ≥ 70 anos un factor desfavorable é a necesidade de pneumonectomía, sobre todo se é dereita. Nos pacientes con ≥ 80 anos, desaconséllase a pneumonectomía e a lobectomía ampliada. Porén, se se realizan exhaustivos estudos preoperatorios de valoración da función pulmonar e cardiolóxica, **a cirurxía pode levarse a cabo con garantías, nalgúns pacientes de idade avanzada ben seleccionados.** Por exemplo,

un paciente de ≥ 70 anos en estadio IIIA por T3 (afectación dunha costela por invasión directa), N1M0 de 4 cm, sen comorbolidade e tratable con lobectomía, pódese considerar para cirurxía.

As guías clínicas sobre o tratamento cirúrxico do carcinoma pulmonar consideran que os pacientes de > 70 anos candidatos a cirurxía desde o punto de vista funcional e xeral deben tratarse da mesma forma que os que pertencen a grupos de menor idade.

Estado funcional

O estado clínico xeral (performance status) mide o grao de autonomía xeral do paciente. Os pacientes cun “pobre performance status” (ex.: ECOG ≥ 2 ou Karnofsky Performance Status ≤ 70) supoñen o 30 a 40 % de pacientes con NSCLC avanzado. Considérase que un índice ECOG ≥ 2 (“necesidade de estar na casa durante o 50 % ou máis do tempo diario”), que é equivalente ao 50 % do índice de Karnofsky, é un valor límite para calquera resección pulmonar.



Comorbilidade

A valoración da comorbilidade é esencial para tomar decisións tanto en pacientes con tumor resecable coma en pacientes subsidiarios de tratamentos non cirúrxicos alternativos (quimioterapia e/ou radioterapia). As enfermidades asociadas con CP poden influír na valoración do risco de complicacións ou morte en cirurxía de resección pulmonar, na contraindicación para o tratamento quimioradioterápico ou na predición prognóstica.

A frecuencia de comorbilidade está directamente relacionada coa idade; entre 45 e 64 anos, a comorbilidade

preséntase no 26,6 % dos casos; entre 65 e 74 anos, no 39 %, e entre 75 e 90 anos, no 46 %. Nun estudo español con cerca de 3000 casos de CP operadores entre 1993 e 1997 en 19 hospitais, o 73 % dos casos presentaban algunha ou varias comorbilidades.

A principais comorbilidades que convén ter en conta son:

1

ALTERACIÓNS NUTRICIONAIS

► **IMC:** un IMC baixo ou unha perda de peso significativa (máis do 10 % do peso habitual) considéranse factores de risco de complicacións tras unha cirurxía pulmonar. A obesidade considérase outro factor de risco para calquera cirurxía e, en especial, para a torácica debido á maior facilidade de atelectasias ou de enfermidade isquémica cardíaca asociada. Nunha publicación recente, as complicacións despois dunha pneumonectomía son 5 veces máis frecuentes en pacientes con sobrepeso ou obesidade que nos que teñen $IMC < 25 \text{ Kg m}^{-2}$.

► **Hipoalbuminemia:** diversas series consideraron a hipoalbuminemia como un factor consistente de risco de complicacións. A corrección, no posible, destes parámetros relacionados co peso e coa nutrición pode facer reverter o risco, e preconízase a terapia nutricional durante os 7-10 días previos á cirurxía en casos de perda recente de peso superior ao 10 % ou presenza de albumina sérica inferior a 2,5 g/dL. Recentemente, observouse que os valores de lactato deshidroxenase sérica (LDH) poden ser un factor predictivo independente de complicacións pulmonares tras unha lobectomía por CP.

2

HTA

É moi importante o control previo á cirurxía.

3

DIABETES MELLITUS

Constitúe un factor de risco de enfermidade cardiovascular, en especial de isquemia miocárdica silente.



ENFERMIDADE CARDIOVASCULAR

Estímase que o 24 % dos pacientes con CP teñen enfermidade cardiovascular. Nun traballo recente español, a mortalidade operatoria en presenza de enfermidade cardíaca (a maioría por enfermidade isquémica) é o dobre ca en ausencia, e isto é válido para a pneumonectomía (o 25 % fronte ao 12 %) e para o resto de reseccións pulmonares (o 7,6 % fronte ao 4,6 %).

► Enfermidade coronaria (EC)

É frecuente nesta poboación, xa que comparte co CP un mesmo axente etiolóxico (tabaco). A valoración necesaria depende de cada situación e pode resumirse nos seguintes puntos:

Non requiren probas: a ausencia dos seguintes factores define un grupo de baixo risco que é improbable que requira máis estudos: ausencia de anxina previa, IAM, fallo cardíaco, ondas Q en ECG, DM, sobre todo se teñen boa capacidade funcional.

Indicación de tests non invasivos (ergometría, ecocardiograma de stress ou SPECT perfusión miocárdica). Están indicados cando existe unha pobre capacidade funcional non xustificada por patoloxía respiratoria e factores de risco cardíaco e/ou historia de anxina ou claudicación. O ecocardiograma con Dobutamina require precaución en pacientes con arritmias serias, hipertensión ou hipotensión graves e o SPECT de perfusión miocárdica en broncoespasmo ou enfermidade de carótidas.

Cateterismo cardíaco: está indicado nos seguintes casos: a) pacientes con enfermidade coronaria (demostrada ou sospeita) que teñen alto risco para tests non invasivos b) anxina de peito sen resposta a tratamento médico, anxina inestable, test non invasivo non diagnóstico ou equívoco nun paciente de alto risco. Pode ser de axuda en: resultados de risco intermedio en tests non invasivos, test non invasivo dubidoso, cirurxía non cardíaca urxente nun paciente que se recupera de IAM agudo e IAM perioperatorio. Non é necesario en: pacientes con EC coñecida e baixo risco en tests non invasivos,

screening de EC sen tests non invasivos adecuados, pacientes asintomáticos despois de revascularización coronaria e excelente capacidade de exercicio, pacientes con anxina estable con boa función ventricular esquerda e resultados de tests non invasivos de baixo risco, pacientes non candidatos para revascularización debido a enfermidades concomitantes, arteriografía coronaria normal nos últimos 5 anos, disfunción ventricular esquerda severa en pacientes non considerados candidatos para revascularización ou que rexeitan o procedemento. Os pacientes con revascularización coronaria nos 5 anos previos e non recorrencia de síntomas isquémicos teñen baixo risco para complicacións perioperatorias e non é necesario máis screening.

Revascularización coronaria: a revascularización coronaria profiláctica non reduce o risco cirúrxico. Porén, en presenza de estenose coronaria con indicación cirúrxica, a cirurxía debe realizarse antes da resección pulmonar. É preferible indicar anxioplastia soa ou un stent non liberador de fármaco para evitar a antiagregación dobre (aspirina e clopidogrel) no momento da resección pulmonar.

Outras recomendacións en EC: aínda que non haxa ensaios clínicos adecuados nos cales basear as recomendacións, parece razoable esperar 4-6 semanas despois dun IAM para facer unha cirurxía electiva. Se os pacientes están tratándose con Betabloqueantes, antagonistas de canles de calcio, nitritos, Aspirina® ou estatinas antes da cirurxía, a continuación no período operatorio e postoperatorio pode protexer fronte ás tendencias isquémicas causadas polo stress perioperatorio.

► Enfermidade cardíaca valvular

As valvulopatías estenóticas sintomáticas están asociadas con alto risco de fallo cardíaco perioperatorio ou shock e con frecuencia requiren valvulotomía percutánea ou substitución valvular antes da cirurxía non cardíaca para diminuír o risco. A estenose aórtica grave posúe o maior risco para cirurxía non cardíaca. Se é grave e sintomática, a cirurxía non cardíaca debe pospoñerse ou cancelarse ata proceder á substitución valvular. En determinadas ocasións, pode xustificarse unha valvuloplastia aórtica con balón percutáneo como medida paliativa para diminuír o risco cando o paciente non é candidato para substitución valvular. Na estenose mitral severa, o paciente benefíciase de valvuloplastia mitral con balón ou substitución antes da cirurxía.

A insuficiencia valvular adoita tolerarse mellor e pode estabilizarse preoperatoriamente con tratamento médico intensivo e monitorización. Son excepcións unha insuficiencia valvular grave con función ventricular esquerda reducida. A insuficiencia aórtica non se beneficia dunha frecuencia cardíaca moi baixa, xa que pode aumentar o volume de regurxitación e aumentar a cantidade de tempo para a diástole. Os pacientes con insuficiencia mitral grave benefíciense de reducir a sobrecarga e de administrar diuréticos para producir a estabilización hemodinámica máxima antes da cirurxía.

Recomendacións: optimizar o tratamento médico, valorar a cirurxía, a profilaxe de endocardite e o manejo da anticoagulación.

► Enfermidade miocárdica

A miocardiopatía dilatada e hipertrófica asóciase cun aumento da incidencia de fallo cardíaco perioperatorio. As catecolaminas deben evitarse debido a que poden aumentar o grao de obstrución dinámica e diminuír o enchido diastólico.

► Insuficiencia cardíaca

É importante realizar o esforzo de descartar un fallo cardíaco por historia clínica e exame físico e identificar a etioloxía, xa que o pronóstico é distinto se é debido a enfermidade hipertensiva ou coronaria. O maior risco de complicacións obsérvase en pacientes con fracción de exesión de ventrículo esquerdo (FEVI) < 35 %. Para cuantificar a severidade da disfunción sistólica ou diastólica emprégase o ecocardiograma. Recoméndase en pacientes con fallo cardíaco actual ou mal controlado (se existe ecocardiograma recente e se se documenta unha disfunción do ventrículo esquerdo severo, pode non necesitarse repetilo) ou en pacientes con fallo cardíaco previo e dispnea de etioloxía non aclarada ou antecedente de insuficiencia cardíaca e FEVI < 40 %.

► Arritmias e trastornos da condución:

As arritmias supraventriculares poden producir isquemia en pacientes con enfermidade coronaria. Os trastornos de condución cardíaca de alto grao, tales como bloqueo AV completo, poden aumentar o risco cirúrxico e necesitar un marcapasos temporal ou definitivo. As indicacións para tratamento antiarrítmico e marcapasos cardíaco son idénticas ás de contexto non cirúrxico.

Valoración cardiolóxica: o ECG debe realizarse en todos os pacientes con CP nos que se prevé cirurxía e en cuxos ecocardiogramas se presenten sopros cardíaco, dispnea inexplicable, signos clínicos de fallo cardíaco, disfunción VI ou en sospeita de hipertensión pulmonar. Os pacientes sen antecedentes de enfermidade cardíaca, ECG normal e ausencia de sopros poden someterse a resección pulmonar sen máis valoración do risco cardíaco. Os pacientes con baixo risco cardiolóxico ou con tratamento cardiolóxico optimizado poden proceder coa avaliación pulmonar.

Na táboa XI, pode observarse a valoración do risco cardiovascular perioperatorio segundo as guías da American College of Cardiology. Os pacientes con risco cardíaco alto ou intermedio requiren a valoración do cardiólogo antes da cirurxía. Nos pacientes que non están no suposto anterior pode usarse o índice de risco cardíaco (táboa XII). Os pacientes con 2 factores de risco e boa capacidade funcional (capaces de subir un

piso de escaleiras sen síntomas cardíacos) poden proceder a cirurxía sen máis investigacións. Os pacientes con pobre capacidade funcional non xustificada por patoloxía respiratoria ou con 3 factores de risco deberían someterse a varias investigacións para despistaxe de isquemia cardíaca reversible, fallo cardíaco ou arritmias. Na valoración da enfermidade cardíaca hai que definir etioloxía, gravidade, estabilidade e tratamento previo.

TÁBOA XI. Valoración do risco cardiovascular

Risco alto	- Síndrome coronaria inestable - Anxina inestable ou grave-clase III ou IV (Sociedade Canadense) - IAM recente (< 1mes)	- Arritmias significativas - Bloqueo AV Mobitz II - Bloqueo AV 3.º grao - Arritmia ventricular sintomática - Arritmias supraventricular con FV non controlada (FC > 100 l/min) - Bradicardia sintomática - Taquicardia ventricular
	- Fallo cardíaco descompensado - Clase funcional IV NYHA - Empeoramento do fallo cardíaco - Fallo cardíaco de inicio	- Enfermidade valvular grave* - Estenose aórtica g rave (gradiente > 40 mmHg, área válvula < 1,0 cm² ou sintomática. - Estenose mitral sintomática: dispnea de esforzo progresiva, presíncope ou fallo cardíaco.
Risco Intermedio	Anxina de peito estable	DM
	IAM previo	ECG anormal
	Fallo cardíaco previo ou compensado	Ritmo non sinusal
Risco baixo	Capacidade funcional baixa	
	Antecedente de accidente cardiovascular	
	Hipertensión sistémica non controlada	

* Ver texto para insuficiencia valvular

TÁBOA XII. Índice de risco cardíaco

N.º factores*	Risco de complicacións cardíacas maiores**
0	0,4 %
1	1 %
2	7 %
> 3	11 %

*Factores de risco: cirurxía de alto risco (inclúe toda a cirurxía torácica), enfermidade cardíaca isquémica, historia de fallo cardíaco conxectivo, historia de enfermidade cerebrovascular, diabetes tratada con insulina, creatinina preoperatorio > 177 umol/L.

** Complicacións cardíacas definidas como: IAM, edema pulmonar, fibrilación ventricular ou paro cardíaco, bloqueo cardíaco completo.

► **Enfermidade vascular periférica**

Na guía británica considérase que en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular ou isquémico transitorio, ou de sopro carotídeo, se precisa a avaliación con eco-Doppler e, se a obstrución é > ao 70 %, cabe considerar a cirurxía vascular pretoracotomía.

► **Enfermidade vascular pulmonar**

Non hai estudos sistemáticos do risco de cirurxía non cardíaca para pacientes con enfermidade cardíaca conxénita, corrixida ou non corrixida. Aínda que moitos expertos están de acordo en que a hipertensión pulmonar posúe un risco aumentado para cirurxía non cardíaca, non hai ningún estudo ao respecto que estableza límites exactos para a contraindicación.

5

▼ **COMORBILIDADE RESPIRATORIA**

Determinadas patoloxías respiratorias, como a EPOC ou a silicose, teñen maior risco de CP, independentemente do hábito de fumar. Por outra parte, a presenza de enfermidade pulmonar restritiva ou obstrutiva coloca o paciente nun maior risco de desenvolver complicacións perioperatorias. Os límites funcionais da operabilidade detállanse noutro capítulo desta guía. Porén, debe contemplarse o tratamento combinado de resección de cancro e CRVP nun subgrupo de pacientes con enfisema de LLSS. A morbilidade e a mortalidade é aceptable seguindo CRVP en pacientes con nódulo solitario e extremadamente pobre función pulmonar.

Os trastornos respiratorios do sono non contraindican a cirurxía, pero requiren un manexo perioperatorio especial no que se manteña o tratamento con CPAP.

6

▼ **INSUFICIENCIA RENAL**

é frecuente nos pacientes de idade avanzada e constitúe por si soa unha contraindicación cirúrxica. É necesario manter un volume intravascular axeitado para a perfusión renal e evitar fármacos nefrotóxicos.

7

▼ **ALTERACIÓNS HEMATOLÓXICAS**

a anemia imponse un stress ao sistema cardiovascular que pode exacerbar a isquemia miocárdica e agravar o fallo cardíaco. A transfusión preoperatoria, cando se usa axeitadamente en pacientes con EC avanzada e/ou fallo cardíaco, pode reducir a morbilidade cardíaca perioperatoria.

8

▼ **COMORBILIDADE PSIQUIÁTRICA**

considérase inoperable o paciente cunha enfermidade mental que limite seriamente, e de forma permanente ou prolongada, as capacidades psicofísicas máis básicas do paciente ou cuxo pronóstico intrínseco sexa fatal a curto prazo.



Índices multiparamétricos

Probablemente o mellor modelo predictivo de morbi-mortalidade postoperatoria tras cirurxía de CP sexa o que combine variables funcionais (FEV_1 e disfunción preditas postoperatorias), estadificación tumoral TNM e tipo de cirurxía (lobectomía, pneumonectomía), idade, estado xeral e as comorbilidades que demostraron ser predictivas de risco de complicacións en cirurxía pulmonar (HTA, DM, obesidade, hipoalbuminemia, enfermidade cardíaca, enfermidade cerebrovascular ou vascular periférica, insuficiencia renal crónica, enfermidade hepática grave, EPOC, enfermidade neuromuscular ou deformidade de parede torácica). Cando se compararon diferentes índices de predición do risco cardíaco (índice da Sociedade Americana de Anestesia, índice de Goldman etc.), observouse que todos teñen unha área baixo a curva ROC similar (arredor de 0,6-0,7). Aínda existe unha alta probabilidade de variabilidade non controlada cos índices propostos, polo que son válidos como guías xenéricas máis que para un cálculo exacto do risco.



Calquera comorbilidade cun prognóstico demostrado peor que o do CP sen tratamento cirúrxico debe considerarse un criterio de inoperabilidade.



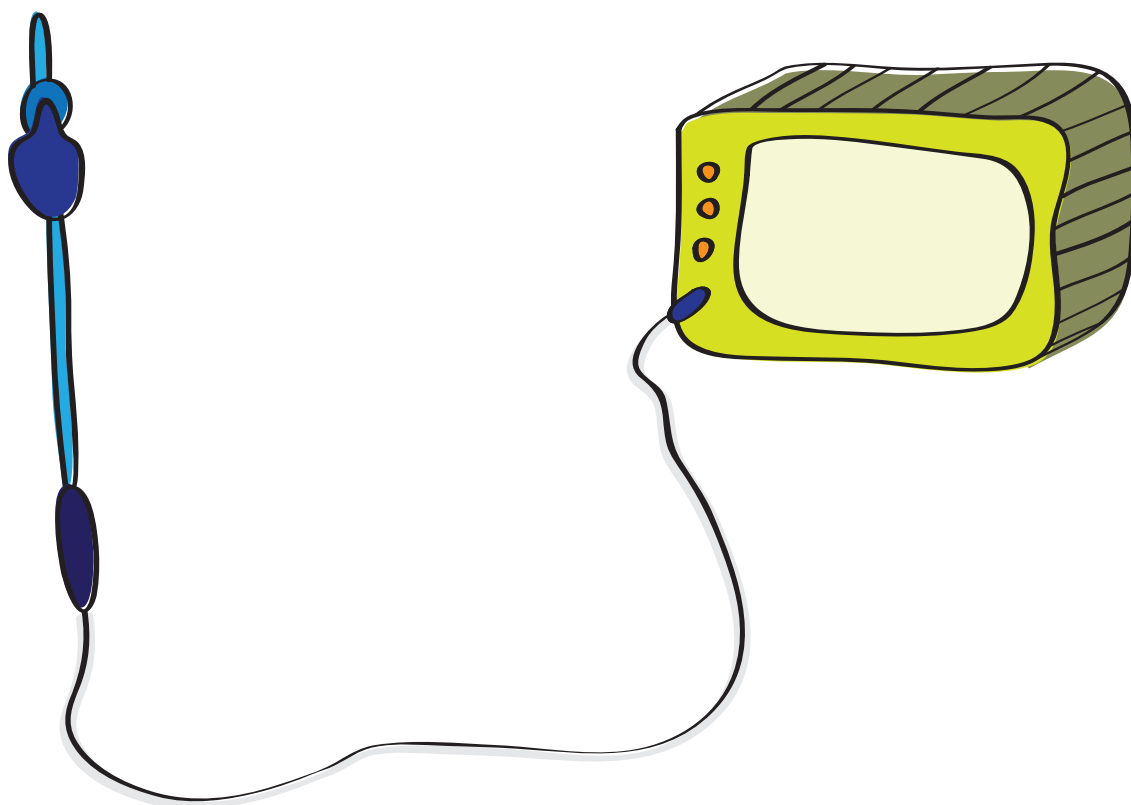
BIBLIOGRAFÍA

- Owonikoko T. K., Ragin C. C., Belani C. P., et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2007; 25(35):5570–5577.
- Colice G. L., Shafazand S., Griffin J. P., et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl 3, 161S–177S.
- Eagle K. A., Brundage B. H., Chaitman B. R., et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. *Circulation* 1996; 93: 1278–1317.
- Lim E., Baldwin D., Beckles M., Duffy J., Entwisle J., Faivre-Finn C., Kerr K., Macfie A., McGuigan J., Padley S., Popat S., Screation N., Snee M., Waller D., Warburton C., Win T; British Thoracic Society; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1–27.
- Brunelli A., Charloux A., Bolliger C. T., et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009; 34: 17–41.
- Rowell N. P., Williams C. J. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628–638.
- Petrella F., Radice D., Borri A, et al. The impact of preoperative body mass index on respiratory complications after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. Results from a series of 154 consecutive standard pneumonectomies. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2011; 39: 738–744.
- Choong C. K., Meyers B. F., Battafarano R. J., et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127:1323–1331.

8

TÉCNICAS CIRÚRXCAS NO DIAGNÓSTICO E
ESTUDO DE EXTENSIÓN

Dr. José María García Prim.
Servizo de Cirurxía Torácica. CHUS



Recientes investigacións achegan datos sobre a diferente resposta a tratamentos quimioterápicos de distintos subtipos de carcinoma broncoxénico non microcítico (CBNM). Por isto, é de vital importancia a obtención de mostras tumorais dun tamaño axeitado para a realización das diferentes análises inmunohistoquímicas e de mutación xenética que permitan unha tipificación correcta do tumor e indicar o tratamento máis idóneo.

En xeral, nos pacientes sospeitosos de padecer un CBNM, o diagnóstico debe confirmarse polo método menos invasivo. Só naqueles casos en que procedementos pouco invasivos non leven a un diagnóstico ou non sexa posible a súa utilización se procederá a unha biopsia cirúrxica.

O diagnóstico mediante **biopsia cirúrxica** poderá obterse do tumor primitivo (videotoracoscopia, toracotomía), de metástases ganglionares (videotoracoscopia, videomediastinoscopia, videomediastinotomía, biopsia supraclavicular) ou de metástases hematóxicas.

En pacientes sospeitosos de ter un CBNM e que presenten un derramo pleural accesible, deberá facerse unha **videotoracoscopia**, co fin de determinar a natureza do líquido pleural se previamente non houbese diagnóstico tras a realización de cando menos dúas toracocenteses.

No caso de nódulos pulmonares solitarios, pequenos, periféricos, sospeitosos de ser un CBNM en estadio precoz e en pacientes operables, pode formularse a posibilidade de realizar unha **biopsia escisional** mediante videotoracoscopia. En caso de confirmarse o CBNM, deberá continuarse co tratamento cirúrxico do tumor no mesmo acto.

Unha vez que se estableceu o diagnóstico de CBNM ou se existe unha alta sospeita clínica, deberá determinarse o grao de extensión do tumor; é dicir, establecer o seu estadio segundo a clasificación TNM. A realización dunha correcta estadificación permitiranos predicir a probabilidade de supervivencia e indicar o tratamento

máis apropiado. Se se descarta a presenza de metástases hematóxicas, entón a determinación do estado ganglionar mediastínico é de crucial importancia.

As **probas de imaxe (TC) e os estudos metabólicos (PET)** proporcionan unicamente unha sospeita de se existe ou non diseminación linfática tumoral aos ganglios mediastínicos, aínda que en moitas ocasións é necesario confirmar a natureza dos ditos ganglios mediante técnicas invasivas.

Existen diferentes **procedementos invasivos para a estadificación mediastínica**: **TBNA** (aspiración transbronquial con agulla), **TTNA** (aspiración transtorácica con agulla), **EBUS-NA** (ecografía endobronquial e aspiración con agulla), **EUS-NA** (ecografía esofágica e aspiración con agulla), **VATS** (cirurxía torácica vídeo asistida), **videomediastinoscopia** e **videomediastinotomía**. De todos eles, serían estritamente procedementos cirúrxicos a VATS, a videomediastinoscopia e a videomediastinotomía, xa que deben realizarse nun quirófano e con anestesia xeral.

A **VATS** é un procedemento que só avalía os ganglios dun hemitórax, en cuxo lado esquerdo é difícil o acceso á área paratraqueal. Ademais, tamén pode ser útil para a avaliación do estadio T, especialmente para confirmar ou descartar tumores T4 ou para determinar a natureza de derramos pleurais. Por outra parte, o uso da VATS de forma rutineira pode diagnosticar a presenza de metástases pleurais non sospeitosas ata no 5 % dos casos. O emprego da VATS para estadificación mediastínica non ten descrita mortalidade e presenta un índice de morbilidade do 2 %. A súa sensibilidade varía entre o 50 e o 100 % e a taxa de falsos negativos (FN) é do 15 %. A especificidade descrita é do 100 % e a taxa de falsos positivos (FP) é do 0 %.

A través da videomediastinoscopia, son accesibles os ganglios paratraqueais dereitos e esquerdos (niveis segundo a American Thoracic Society 2R, 2L, 4R e 4L) e os subcarinais anteriores (7). Non serían accesibles os ganglios subcarinais posteriores (7), paraesofágicos (8R e 8L) e os do ligamento pulmonar (9R e 9L). As taxas de mortalidade e morbilidade desta técnica son do 0,08 % e do 2 %, respectivamente. A súa sensibilidade é do 80 % e a taxa de FN é do 10 %. A especificidade é do 100 % e a taxa de FP do 0 %.

Os tumores do lobo pulmonar superior esquerdo teñen predilección á drenaxe linfática cara aos ganglios da ventá aorto-pulmonar. A biopsia desta área ganglionar pode realizarse mediante VATS, videomediastinoscopia

extendida ou videomediastinotomía paraesternal esquerda (procedemento de Chamberlain).

Nos pacientes con diagnóstico de CBNM ou sospeita deste, as situacións clínicas que requirirán unha **exploración invasiva do mediastino** son:

- ▶ En ausencia, metástases a distancia, cando en TC se aprecien ganglios de diámetro axial superior a 1 cm, independentemente dos achados da PET.
- ▶ En ausencia de metástases a distancia, cando se trate dun tumor central, independentemente dos achados da TC e da PET.
- ▶ En ausencia de metástases a distancia, cando exista un agrandamento de ganglios N1, independentemente dos achados da PET.
- ▶ En ausencia de metástases a distancia, cando en tumores periféricos a PET mostre un aumento de actividade metabólica en ganglios mediastínicos.
- ▶ No caso de tumores do lobo pulmonar superior esquerdo, deberá realizarse un procedemento invasivo sobre os ganglios da ventá aorto-pulmonar nas situacións clínicas descritas previamente.

Respecto do modo de realizar esta exploración mediastínica, parece razoable comezar cos procedementos invasivos non cirúrxicos (TBNA, TTNA, EBUS-NA), sempre que exista dispoñibilidade destes e experiencia suficiente no seu uso. No caso de obter un diagnóstico negativo, deberá realizarse a continuación un procedemento invasivo cirúrxico (VATS, videomediastinoscopia, videomediastinotomía, videomediastinoscopia extendida) para a confirmación do resultado, debido á elevada taxa de FN que presenta nos primeiros procedementos.

Os pacientes diagnosticados como estadio IIIA por N2 positivo, en xeral van ter un pronóstico malo e a gran maioría deles non serán candidatos a unha resección cirúrxica. Porén, hai subgrupos de N2 que si poden beneficiarse dun tratamento cirúrxico, en especial aqueles nos que se produciu unha baixada de estadio por desaparición de tumor en ganglios mediastínicos tras o tratamento neoadxuvante (describíronse taxas de supervivencia aos 5 anos de ata o 40-50 % tras a resección destes tumores).

É de grande importancia, polo tanto, a identificación dos pacientes que presentan ganglios N2 negativos tras un tratamento neoadxuvante; é dicir, realizar unha reestadificación destes.

A TC, a PET e a PET-TC non demostraron ser técnicas válidas para a reestadificación mediastínica debido ás ele-

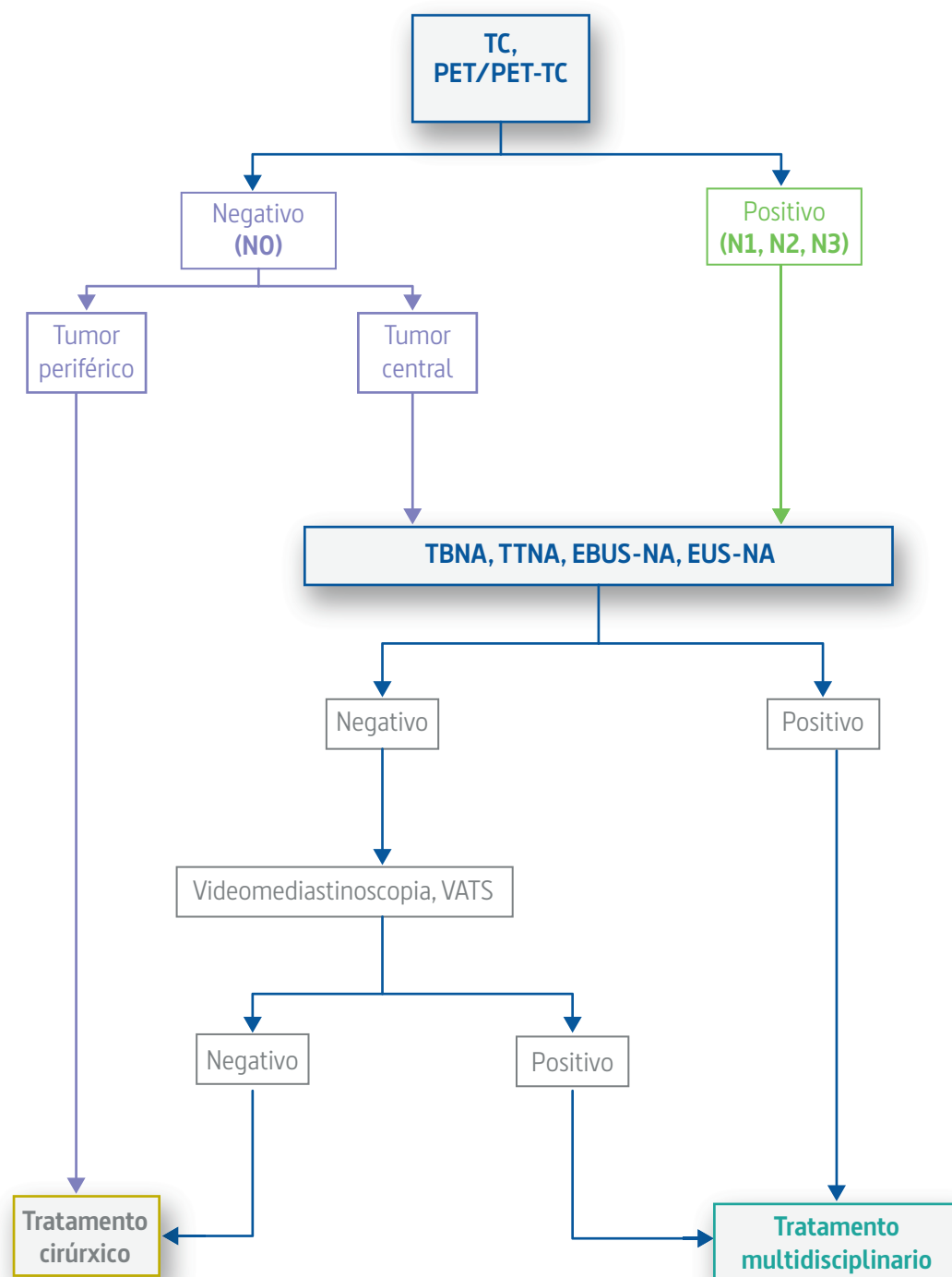
vadas taxas de FP e FN que presentan. Por outra banda, os procedementos invasivos non cirúrxicos (TBNA, TTNA, EBUS-NA, EUS-NA) presentan aínda taxas de FN máis altas en reestadificación ca en primeira estadificación. O procedemento máis sensible e específico para realizar unha reestadificación é a videomediastinoscopia, sempre e cando esta técnica non se empregue para a estadificación previa á neoadxuvancia. Neste último caso, a revideomediastinoscopia supón unha técnica complexa e con resultados equiparables aos procedementos invasivos non cirúrxicos.



BIBLIOGRAFÍA

- Detterbeck F. C., Jantz M. A., Wallace M., Vansteenkiste J., et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd -edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):202S-220S.
- Lardinois D. Pre- and intra-operative mediastinal staging in non-small-cell lung cancer. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13168.
- De Leyn P., Lardinois D., Van Schil P. E., et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Jul;32(1):1-8.
- De Cabanyes Candela S., Detterbeck F. C. A systematic review of restaging after induction therapy for stage IIIa lung cancer: prediction of pathologic stage. J Thorac Oncol. 2010 Mar;5(3):389-98.
- Lim E., Baldwin D., Beckles M., et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1-27.

Figura 5. Algoritmo de estadificación ganglionar mediastínica

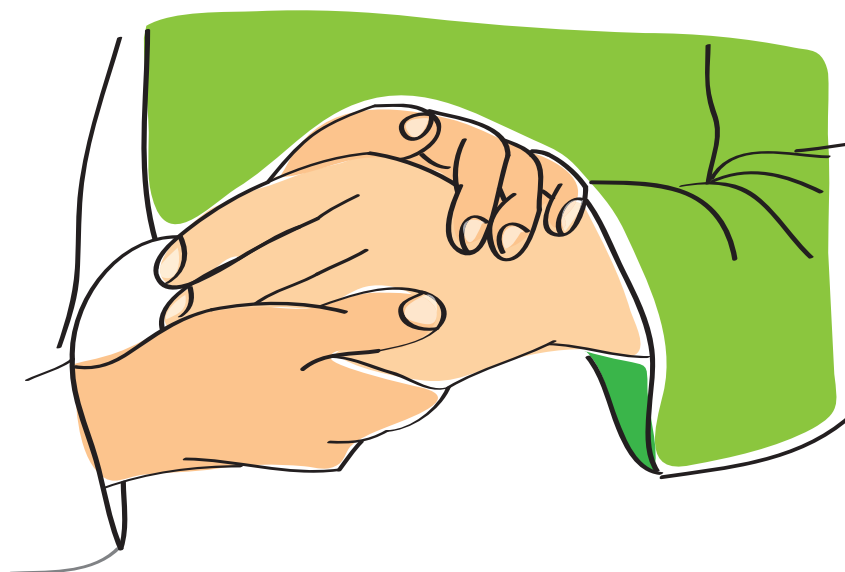


Diag

9

ORGANIZACIÓN DAS UNIDADES DE ATENCIÓN RÁPIDA DOS PACIENTES CON SOSPEITA DE CANCRO DE PULMÓN

Dr. Alberto Fernández Villar.
Servizo de Pneumoloxía. CHUVI



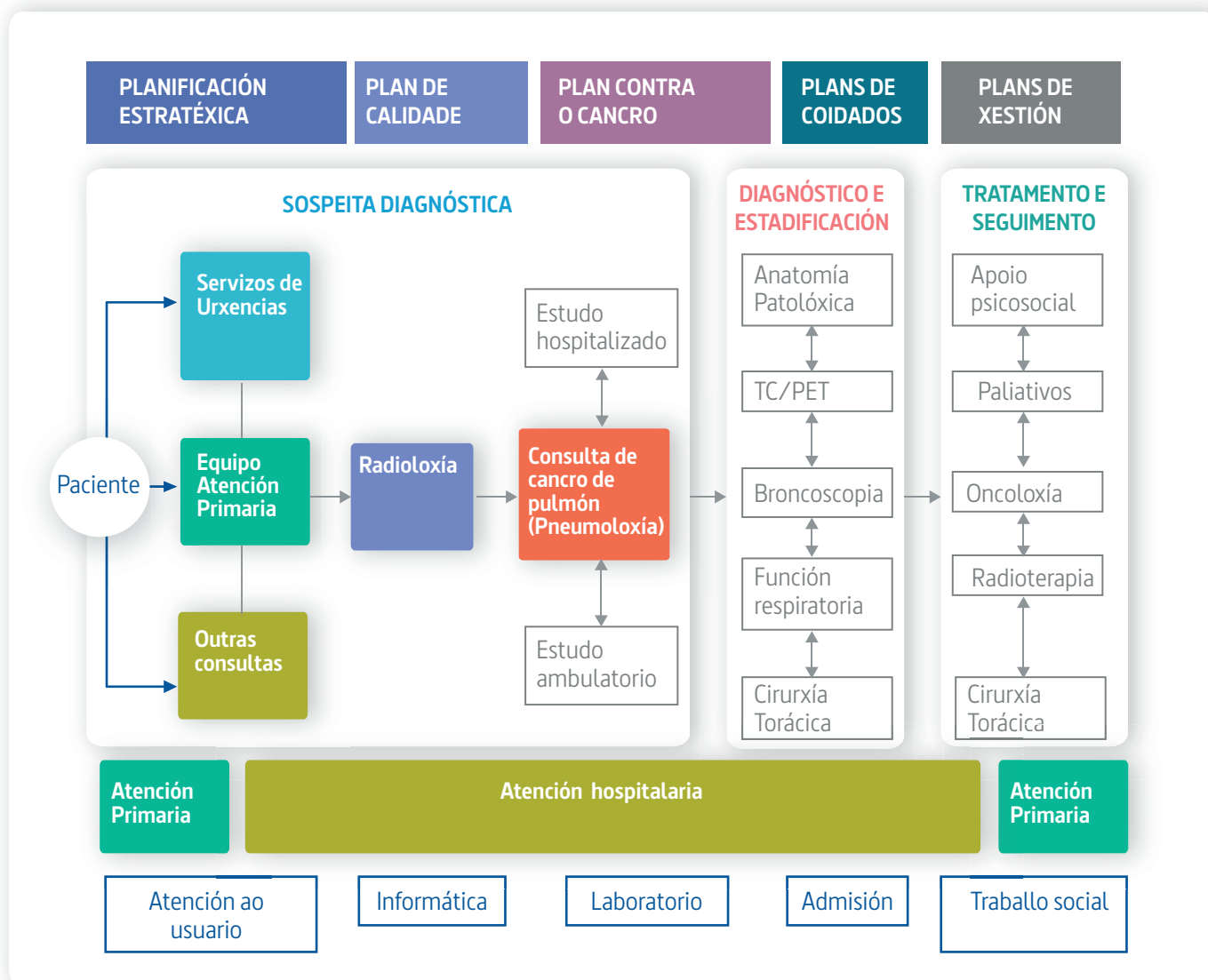
O mal pronóstico actual dos pacientes con cancro de pulmón débese en parte á propia natureza da enfermidade, de evolución moi rápida e diagnóstico tardío, de forma que máis da metade dos pacientes xa presentan no momento do diagnóstico metástases. Así mesmo, os enfermos con CP adoitan ter unha serie de enfermidades concomitantes que atrasan o seu diagnóstico e complican posteriormente o seu tratamento; ademais, son frecuentes as demoras na realización das probas imprescindibles para o correcto diagnóstico e estadificación clínica e o inicio do tratamento axeitado. Por último, a eficacia dos tratamentos administrados segue sendo bastante limitada, pois a supervivencia global permanece moi baixa.

Aínda que a evidencia do efecto concreto sobre a supervivencia é controvertida, parece probable que o diagnóstico e o tratamento realizados de forma rápida poderían mellorar algo o pronóstico da enfermidade, ademais do potencial efecto tranquilizador que tería sobre os pacientes e as súas familias. De feito, na Estratexia Nacional en Cancro do SNS (SNS 2006) propóñense uns prazos mínimos de tempo nos que debe asegurarse o axeitado manexo diagnóstico e terapéutico: confirmación diagnóstica en dúas semanas, plan terapéutico nunha semana, cirurxía en dúas semanas, quimioterapia nunha semana e radioterapia en 4 semanas. O cumprimento destes tempos no noso sistema sanitario obriga a adoptar cambios organizativos asistenciais para mellorar a utilización hospitalaria e evitar todos os inconvenientes e custos da hospitalización convencional, como é a constitución de unidades de diagnóstico rápido (UDR) que permitan axilizar e coordinar os distintos procedementos diagnósticos sen diminución da calidade asistencial e coa mesma accesibilidade de todo tipo de pacientes con sospeita de CP.

O ingreso hospitalario debe limitarse a casos con situacións clínicas ou sociais que así o aconsellen, como hemoptise ameazante, obstrucións da vea cava superior ou vía aérea principal, derramo pleural masivo ou pericárdico, insuficiencia respiratoria producida pola propia enfermidade neoplásica, ben directamente (linfexite carcinomatosa) ou indirectamente (pneumonía postobstrutiva), ou descompensación de enfermidades cardiorespiratorias concomitantes, afectación metastática ou paraneoplásica grave, idade moi avanzada ou enfermidade psiquiátrica importante ou problema social. A diferenza das UDR, a consulta externa convencional adoita ser pouco áxil ante a sospeita de CP, debido ao atraso na programación de visitas e nas exploracións diagnósticas.

Polas características da propia enfermidade e polo seu manexo cada vez máis tecnificado, a atención dos pacientes con CP require unha complexa coordinación dos servizos ofrecidos polos especialistas médicos e cirúrxicos, os administradores sanitarios e os provedores de saúde, tal e como se representa na figura 6, condicionada ademais polos distintos plans de saúde e estratexias organizativas inherentes a cada centro e comunidade.

Figura 6. Esquema no que se representa o proceso cancro de pulmón, os servizos e unidades implicadas e a integración entre os distintos plans de saúde e niveis asistenciais



Esta organización debe incluír a totalidade do proceso e, ao igual que outros procesos asistenciais integrados (PAI), debe abarcar desde a sospeita diagnóstica, xeralmente en atención primaria ou servizos de urgencias, ata as fases máis avanzadas da enfermidade. A súa descrición detallada excede as posibilidades da presente guía, polo que se fará unha síntese xeral.

Para poder realizar de forma axeitada esta asistencia coordinada é recomendable a atención destes pacientes a través de unidades especializadas ou equipos multidisciplinares que, pola súa vez, requirirán a implicación dos servizos centrais, de diversas unidades funcionais e da colaboración doutras especialidades de protagonismo menor. Estas unidades funcionais de CP son grupos asistenciais multidisciplinares cun proxecto común e

un compromiso de traballo en equipo e cuxo obxectivo principal é organizar a asistencia a estes pacientes de forma que se garanta o diagnóstico máis adecuado (de certeza e de extensión) da enfermidade e o mellor tratamento dos dispoñibles coa menor morbilidad, todo isto no menor intervalo de tempo posible. Para a posta en marcha destas unidades funcionais ou equipos multidisciplinares, é necesario en primeiro lugar que desde a dirección de cada centro se realice a proposta aos responsables asistenciais (especialmente aos líderes naturais nesta patoloxía) de desenvolvemento desta estrutura funcional, a constitución dun grupo de traballo formado por membros do equipo directivo e área de calidade e procesos, e profesionais de cada unha das especialidades básicas implicadas (Pneumoloxía, Oncoloxía Médica e Radioterápica, Cirurxía Torácica, Radio-

loxía, Anatomía Patolóxica, Coidados Paliativos, Atención Primaria). É importante a creación da figura dun coordinador, que incluso podería ser un para as fases de sospeita diagnóstica e diagnóstico de certeza e estadificación (preferiblemente, un pneumólogo) e outro para a fase de tratamento e seguimento (oncólogo médico ou cirurxián torácico). Aínda que, como se comentou, estes PAI deben adaptarse ás características de cada centro e área sanitaria e deben seguir unhas normas básicas.

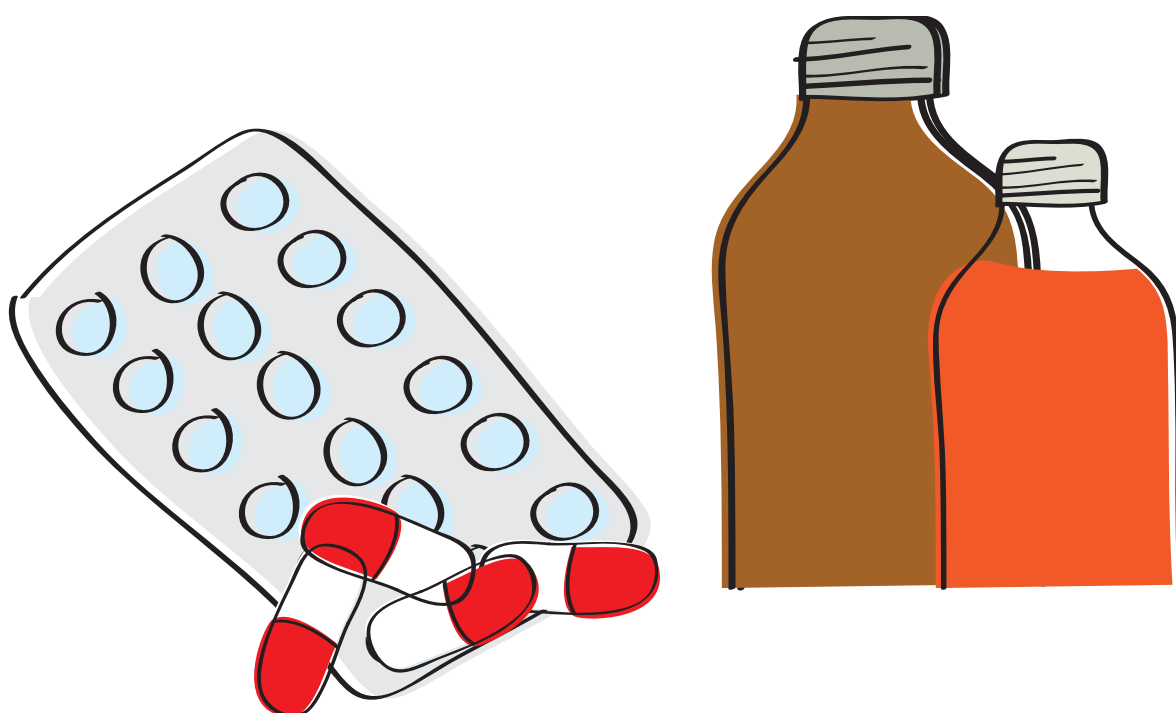
Deben definirse os fluxos de pacientes, consensuar os protocolos de derivación inicial á UDR e de diagnóstico (de certeza e de extensión), de tratamento e de seguimento máis axeitado ás necesidades do enfermo baseados nas guías actuais. Ademais, deben definirse e utilizarse uns indicadores que inclúan aspectos de calidade e demoras máximas para poder analizar como se han de cubrir. Debe existir un documento escrito no que figuren os protocolos de diagnóstico, tratamento e seguimento do CP consensuados e asumidos, así como os criterios de revisión, o acordo sobre historia clínica e o rexistro do paciente (incluído o seguimento), o repartimento de tarefas entre os membros, a relación co comité de tumores do centro e coa subcomisión de tumores torácicos, o fluxo de pacientes, a axenda de consultas e as necesidades para o axeitado funcionamento. Pode existir un para a súa inclusión no propio proceso CP do centro hospitalario, e que constitúe o subproceso de atención preferente de pacientes con sospeita de CP e onde o papel de Atención Primaria, Pneumoloxía, Radioloxía e o Servizo de Admisión é fundamental, e outro para os outros subprocesos, no que ademais participarán as outras especialidades referidas. O médico responsable da confirmación diagnóstica e estadificación presentará o caso en sesión clínica multidisciplinaria para acordar a toma da decisión terapéutica.

É importante que se lles proporcione ao paciente e ás persoas que autorice unha información clara e detallada sobre a súa enfermidade, que se soliciten os distintos consentimentos informados e que estes teñan doada accesibilidade aos responsables do proceso en cada fase deste.



BIBLIOGRAFÍA

- Abal Arca J., Blanco Ramos M., García de la Infanta R., Pérez López P., González Pérez L., Lamela López J. Coste hospitalario del diagnóstico del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2006; 42:569-574.
- Alberts W. M., Bepler G., Hazelton T., Ruckdeschel J. C., Williams J. H. Jr.; American College of Chest Physicians. Lung cancer. Practice organization. Chest. 2003;123(1 Suppl):332S-337S.
- Bonfill X., Puig T., Bolívar I., Quintana M. J. El control del cáncer de pulmón en España: un análisis de la situación actual. Informe SESPAS 2008. Gac Sanit. 2008;22(Supl 1):169-78.
- Botana M. I., Fernández-Villar A., Represas C., Leiro V., Núñez M., Piñeiro L. Cáncer de pulmón en el área Sur de Galicia. Cambios epidemiológicos y clínicos después de una década. Pneuma 2007; 9:13-18.
- Capella S., Comasa P., Piella T., Rigau J., Pruna X., Martínez F., Montull S. Unidad de diagnóstico rápido: un modelo asistencial eficaz y eficiente. Experiencia de 5 años. Med Clin (Barc). 2004;123:247-50.
- NICE. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2005 Feb.
- Olsson J. K., Schultz E. M., Gould M. K. Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review. Thorax 2009;64:749-56.
- PAI Andalucía. Proceso asistencial integrado cáncer de pulmón de Andalucía, 2006. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/procesos/documentos.asp?idp=114>.
- Pérez G., Porta M., Borrell C., Casamitjana M., Bonfill X., Bolibar I., Fernández E.; INTERCAT Study Group. Interval from diagnosis to treatment onset for six major cancers in Catalonia, Spain. Cancer Detect Prev. 2008;32:267-75.
- SNS. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.



Dr. Urbano Anido Herranz.
Servizo de Oncoloxía Médica. CHUS

O cancro de pulmón é a primeira causa de morte por cancro en homes e a súa incidencia está a aumentar entre as mulleres. A cirurxía é o principal tratamento con intención curativa, pero só un terzo dos pacientes son susceptibles de resección radical ao diagnóstico. A distribución dos pacientes con cancro non microcítico de pulmón diagnosticados é: 10 % estadios I, 20 % estadios II, 15 % estadios IIIA, 15 % estadios IIIB e 40 % estadios IV. A supervivencia mediana a 5 anos destes pacientes é do 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 estes datos de supervivencia, estimulouse a busca doutros tratamentos complementarios á cirurxía.

NO TRATAMENTO DO CANCRO NON MICROCÍTICO DE PULMÓN

combínase o uso de radioterapia, cirurxía e quimioterapia.

A quimioterapia baseada en platino incrementa as taxas de supervivencia e mellora a calidade de vida en pacientes con enfermidade avanzada, o que levou a trasladala a estadios máis temperáns da enfermidade. Denomínase quimioterapia neoadxuvante a empregada antes do tratamento radical, e adxuvante ou complementaria a empregada despois de cirurxía ou radioterapia administradas con intención curativa.

Tamén se pode empregar radioterapia neoadxuvante, complementaria e como profilaxe de metástases cerebrais.

NO CANCRO MICROCÍTICO DE PULMÓN,

a cirurxía emprégase con fins diagnósticos. O tratamento combina radioterapia e quimioterapia en enfermidade localizada e quimioterapia en enfermidade avanzada.

Nos últimos anos, apareceron novos fármacos máis específicos e con menos efectos secundarios que a quimioterapia, como os inhibidores de tirosinquinasa (erlotinib, gefitinib, afatinib...), anticorpos monoclonais (cetuximab), axentes antianxioxénicos (bevacizumab) ou inhibidores de novas dianas moleculares (crizotinib).

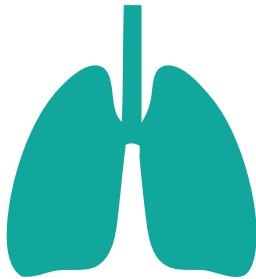
Por todo isto, faise necesario o traballo coordinado de diversos especialistas como pneumólogos, cirurxiáns, patólogos, radiólogos, oncólogos médicos e oncólogos radioterapeutas.



BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E. & Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
- Alberts W. M. Lung Cancer Guidelines*. *Chest* 2003;123:1S.
- Goldstraw P., Ball D., Jett J. R., et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2011.
- Baas P., Belderbos J. S. & van den Heuvel M. Chemoradiation therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2011;23:140-9.
- Van Meerbeeck J. P., Fennell D. A. & De Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer. *The Lancet* 2011.

Dr. José María Borro Maté.
Servizo de Cirurxía Torácica. CHUAC



O cancro de pulmón segue a ser a principal causa de morte por cancro da poboación e isto débese, principalmente, a que só arredor dun 15 % dos casos ten a enfermidade limitada ao pulmón no momento do diagnóstico inicial. Aínda que se basea sobre todo en estudos observacionais, a resección cirúrxica, con preferencia lobectomía, segue sendo o tratamento de elección dos individuos con cancro de pulmón de células non pequenas nos estadios iniciais.

É importante resaltar que a cirurxía mellorou a súa morbi-mortalidade e, aproveitando as novas técnicas de video-toroscopia, diminuíu estancias e custos, polo que se están ampliando as súas indicacións.

Todos aqueles pacientes con CPNCP que puidesen beneficiarse de tratamento local da súa enfermidade deben valorarse por un especialista en cirurxía torácica, preferentemente en sesión multidisciplinar, á hora de establecer a posible indicación cirúrxica e a estratexia terapéutica.

ESTADIOS CIRÚRXICOS

O principal obxectivo da cirurxía no CPNCP é a resección completa da enfermidade tumoral. Para isto, tras os primeiros estudos (historia clínica, analítica, TC toracoabdominal) que nos permitan sospeitar a existencia dun CPNCP e descartar a presenza de metástases a distancia, o noso esforzo debe dirixirse a descartar a diseminación ganglionar mediastínica (broncoscopia, PET, EBUS/EUS ou mediastinoscopia). Con estes estudos, aos que lles engadiremos a espirometría para valorar inicialmente a función respiratoria, estaremos en condicións de recomendar a resección cirúrxica como principal opción terapéutica nos estadios I e II; é dicir, tumores T1 e T2 con N0 ou N1 e os T3 con invasión de estruturas resecables e N0.

A quimioterapia neoadxuvante aumentou o número de pacientes que poden incluírse en estadios cirúrxicos cando se consegue diminuír o seu estadio tras a qui-

mioterapia. Aínda que existen discrepancias respecto do tratamento cirúrxico en pacientes con estadios IIIA e IIIB precirúrxicos, pode considerarse en casos seleccionados sempre que se poida levar a cabo unha teórica extirpación total da enfermidade tumoral e no contexto dun tratamento multidisciplinar.

De forma similar, nos pacientes no estadio IV as metástases cerebrais ou suprarrenais únicas poden valorarse para resección cirúrxica do proceso pulmonar como parte do tratamento oncolóxico, cando sexa posible realizar unha extirpación completa da metástases e non exista evidencia de afectación neoplásica a outros niveis.

ABORDAXE CIRÚRXICA

As reseccións pulmonares poden levarse a cabo por diferentes vías de abordaxe. Durante moitos anos, a técnica estándar foi a toracotomía posterolateral que permite un excelente acceso a toda a cavidade torácica e segue a ser a incisión preferida nas reseccións complexas.

► A **toracotomía anterior** e as toracotomías sen sección muscular melloran a función respiratoria e diminúen a dor postoperatoria, adoitan empregarse en reseccións sinxelas e cabe sempre a posibilidade de ser ampliadas ou reconvertidas a toracotomía estándar, se fose preciso.

► A **esternotomía media** e as técnicas que combinan esternotomías parciais con cervicotomías ou toracotomías están descritas para procesos neoplásicos complexos que afectan as estruturas mediastínicas ou supraclaviculares.

Os avances tecnolóxicos nos elementos necesarios para a videocirurxía converteron a cirurxía minimamente invasiva, sempre que se realice con técnica de disección hiliar e se respecten os principios oncolóxicos, nunha das técnicas da cirurxía de resección do cancro de pulmón. Diversos traballos demostraron a utilidade e a fiabilidade desta técnica nos estadios iniciais I e II do CPNCP. O procedemento realízase mediante unha incisión de traballo de 4-5 cm sen separación costal e outras 1-3 mínimas incisións para a instrumentación de axuda, co que se consegue menos dor postoperatoria, menor dano tisular e maior colaboración postoperatoria do paciente. Aínda que non existen estudos aleatorizados, diversos estudos observacionais suxiren que a VATS é unha técnica válida para os estadios iniciais do CPNCP que permite beneficiarse da cirurxía a pacientes de maior idade ou con certas comorbilidades. No momento actual, non existe ningunha evidencia de que os CPNCP con T3 ou N2 sexan candidatos a este tipo de abordaxe.

TIPO DE RESECCIÓN PULMONAR

Respecto do tipo de resección que se vai realizar, a maior parte dos estudos suxiren que as reseccións regradas, lobectomías, son as que producen os mellores resultados, aínda que pode considerarse a segmentectomía (preferentemente típica), sempre que se manteñan marxes de resección maiores de 2 cm ou marxe maior que o propio nódulo, en casos iniciais con función respiratoria límite u outras comorbilidades que contraindiquen ou desaconsellen a lobectomía.

Así mesmo, pode considerarse a resección segmentaria nos nódulos pulmonares menores de 2 cm cuxa histoloxía é carcinoma bronquioloalveolar puro, cando a aparencia en TC mostra aspecto de vidro deslustrado nun 50 % do nódulo ou cando no seguimento se confirma que tarde en duplicar o seu tamaño máis de 400 días. En calquera caso, sempre debe realizarse limpeza ou mostraxe ganglionar das estacións N1 e N2 dependentes.

O tratamento cirúrxico pretende a resección completa do tumor (R0). Considérase resección microscópica incompleta (R1) cando exista enfermidade microscópica residual nos bordos de resección, extensión extracapsular nas marxes dos ganglios extraídos ou citoloxía positiva no derramo pleural ou pericárdico e resección macroscópica incompleta (R2) cando exista afectación tumoral nas marxes de resección, extensión extracapsular da neoplasia nos ganglios extirpados, ganglios positivos que non poden researse na súa totalidade e ganglios pleurais e/ou pericárdicos positivos.

A pneumonectomía ten maior morbilidade que as reseccións menores, polo que diversos traballos se apoian na realización de plastias bronquiais ou arteriais, para evitar a pneumonectomía, sempre que se realice unha resección completa con bordos libres de tumor.

Por outra banda, é controvertida a realización de pneumonectomías postquimioterapia; porén, un traballo recente suxire aceptables resultados con baixa morbilidade nun grupo seleccionado de pacientes realizados en centros con experiencia.

1

A resección ganglionar

A limpeza adenopática ten dous obxectivos, resecar os ganglios afectos e estatificar correctamente o paciente. Habitualmente, se existe sospeita de afectación ganglionar, recoméndase realizar unha disección completa de todas as estacións ganglionares pero, en calquera caso, para considerar unha axeitada estadificación a sociedade internacional recomenda a disección de ganglios das estacións 2R, 4R, 7, 10R e 11R no tumores dereitos e as estacións 5, 6, 7, 10L e 11L nos esquerdos. Na resección dos lobos inferiores, debe incluírse ademais a estación 9. É recomendable que os ganglios se marquen de acordo coa táboa de definicións e os mapas da IASLC.

A UICC suxire que sexan extirpados cando menos seis ganglios linfáticos ou estacións que deberían estar libres de enfermidade para consideralo N0p. Tres deses ganglios ou estacións deberían ser mediastínicos e outros 3 en estacións N1.

2

O estadio IIIA

O pronóstico dos pacientes con enfermidade N2 no CPNCP é moi variable e controvertido, debido a que se poden incluír desde casos con micrometástases encontradas ocasionalmente durante a cirurxía ata adenopatías de máis de 3 cm, a varios niveis ou con infiltración extracapsular. O tratamento multidisciplinar é obrigatorio nestes pacientes. Por isto, unha estratexia que parece razoable sería, se o estudo preoperatorio completo con PET/TC non é suxestivo de enfermidade N2 e o paciente é polo demais candidato a cirurxía, o achado de N2 na resección obrigaranos a unha limpeza ganglionar completa e a tratamento oncolóxico adxuvante. Se se suxire afectación N2, debe intentar confirmarse, a ser posible por EBUS/EUS (mediastinoscopia opcional). A existencia de N2 no estudo preoperatorio aconsella comezar con tratamento quimioterápico (neoadxuvante) se non existe contraindicación, e realizar unha nova avaliación posquimioterapia na que se debe incluír a valoración mediastínica. A utilidade das exploracións radiolóxicas PET/TC e da remediastinoscopia é controvertida tras o tratamento oncolóxico. Se non se demostra afectación N2 nesta segunda avaliación, pode reconsiderarse a cirurxía como parte do tratamento multidisciplinar.

3

O estadio III B

Os pacientes con CPNCP tipo T4 por infiltración de grandes vasos, traquea, esófago ou corpos vertebrais, entre outros, poden beneficiarse, en casos seleccionados, da abordaxe multidisciplinar que inclúa a cirurxía con resección completa en ausencia de N2.

4

Metástases pulmonares

A presenza de metástases pulmonares obriga a descartar a existencia de metástases noutros órganos; porén, a presenza de metástases no mesmo pulmón non debe descartar a cirurxía seguida de tratamento oncolóxico. Se o nódulo é contralateral e sincrónico, preséntase a dúbida diagnóstica entre metástases ou segundo primario, a estratexia actual sería a resección completa de ambas as lesións se é posible tanto oncolóxica coma funcionalmente.

5

Recidivas locais

Aínda que pode aparecer en lobectomías, as reseccións segmentarias teñen maior posibilidade de recorrencias locais e marxes afectas. O tratamento máis aconsellable nestes casos é a reintervención para completar a resección, se é posible oncoloxicamente e se o estado do paciente o permite.

6

Estratexia cirúrxica no carcinoma pulmonar de células pequenas (CPCP)

O CPCP é o máis frecuente dos tumores neuroendócrinos pulmonares. O estadio I (T1-2 N0) do CPCP é o único que pode beneficiarse dun tratamento cirúrxico e preséntase en menos do 5 % dos pacientes co dito diagnóstico. Debería confirmarse o estadio realizando PET-TC, resonancia cerebral e mediastinoscopia previa. Tras a resección completa, preferentemente lobectomía, debe realizarse tratamento quimioterápico se non existen ganglios positivos e engadir radioterapia mediastínica se aparecen ganglios positivos no estudo anatomopatolóxico. Recoméndase a irradiación cranial profiláctica se o estado xeral do paciente o permite.



Conclusión

Tras a revisión actualizada do tratamento do cancro de pulmón, pode concluírse que a cirurxía segue a ter un importante papel no diagnóstico, estadificación e tratamento do CPNCP. Estes pacientes deben valorarse en sesións multidisciplinares nas que se debe contar cun especialista en cirurxía torácica que debe ser igualmente responsable do tratamento cirúrxico que sexa preciso. Os estadios I e II son eminentemente cirúrxicos, mentres que nos estadios III e IV debe realizarse unha valoración individualizada de cada caso antes de decidir a posible contribución da cirurxía no tratamento multidisciplinar. O desenvolvemento de técnicas minimamente invasivas, que producen menor agresión ao organismo, ampliaron o campo da cirurxía a persoas de maior idade e con certas comorbilidades.

7

Outros tumores neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos de células grandes trátanse cirurxicamente, seguindo a guía do CPNCP.

Os tumores neuroendócrinos de grao intermedio (carcinoide atípico) e de baixo grao (carcinoide típico) son habitualmente candidatos a tratamento cirúrxico nos estadios I, II e IIIa con altas taxas de supervivencia que supera o 90 % nos típicos e está arredor do 55 % nos atípicos. Debe realizarse linfadenectomía, posto que a presenza de ganglios positivos adoita empeorar o pronóstico a longo prazo.

Nos carcinoides típicos centrais pode considerarse a resección local do tumor, sen extirpación de tecido pulmonar, sempre que se aseguren bordos de resección libres de tumor. Así mesmo, pode considerarse a resección segmentaria típica neste tipo de tumores de baixa malignidade.



BIBLIOGRAFÍA

- Ettinger D. S., Akerley W., Bepler G., Blum M. G., Chang A., Cheney R. T., et al. Non-Smal Cell Lung Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8:740-801.
- Scott W. J., Howington J., Feigenberg S., Movsas B., Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007;132:234S-242S.
- Rueth N. D., Andrade R. S. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? Ann Thorac Surg. 2010; 89:S2107-11.
- Manser R., Wright G., Hart D., Byrnes G., Campbell D., Wainer Z., Tort S. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD004699. Review up to date 10 feb 2010.
- Weder W., Collaud S., Eberhardt W. E., Hillinger S., Welter S., Stahel R., Stamatis G. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:1424-1430.
- Rusch V., Asamura H., Watanabe H., Giroux D. J., Rami-Porta R., Goldstraw P., et al. The IASLC Lung Cancer study Ptoject: A Proposal for a new International Lymph Node Map in The forthcoming (seventh) Edition of the YNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2009;4:568-577.

Dra. Carmen Montero Martínez.

Servizo de Pneumoloxía. CHUAC

Dr. Manuel Caeiro Muñoz.

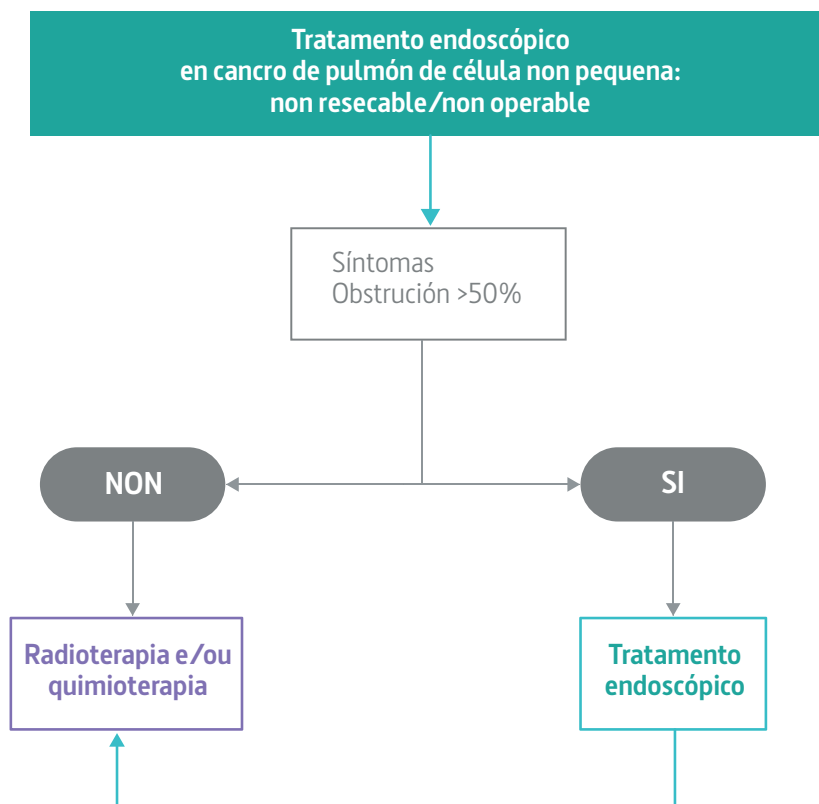
Servizo de Oncoloxía Radioterápica. CHUVI



Tratamento local no cancro de pulmón

O tratamento endoscópico debe formar parte da abordaxe multidisciplinaria do cancro de pulmón (Fig. 7). En pacientes con enfermidade sintomática por lesións tumorais na vía aérea central, demostrouse que cando se realiza o tratamento endoscópico mellora a calidade de vida e a supervivencia.

Figura 7. Algoritmo de tratamento endoscópico





INDICACIÓN

► CARCINOMA IN SITU

A definición de carcinoma in situ máis aceptada é aquela lesión radioloxicamente oculta, que ten unha área de superficie menor de 2 cm, ben delimitada nas marxes, que non infiltra a cartilaxe bronquial e que corresponde a un carcinoma epidermoide. O tratamento endoscópico nos pacientes non cirúrxicos ou naqueles nos que esta lesión se detecta no toco de resección bronquial non está ben definido. O tipo de tratamento no que hai máis experiencia é a terapia fotodinámica, pero é cara e pouco accesible na maioría dos hospitais. Recentemente, achegáronse resultados similares con outros tratamentos endoscópicos: crioterapia, electrocauterio, láser e braquiterapia. Os mellores resultados observáronse en lesións pequenas e con marxes ben delimitadas.

► TUMORES DE BAIXO GRAO DE MALIGNIDADE

En tumores de baixo grao de malignidade que presentan contraindicación para un tratamento cirúrxico ou o risco é alto, o tratamento endoscópico é de grande utilidade para tratar a lesión endoluminal. En pacientes con adenocarcinoma cístico non subsidiarios de cirurxía, o tratamento endoscópico da lesión endoluminal combinado con radioterapia mostrou supervivencias moi prolongadas e similares ao tratamento cirúrxico con resección incompleta. En pacientes con carcinoide típico cuxa base é pediculada, o tratamento con láser pode ser curativo. En carcinoides típicos non pediculados e no carcinoide atípico, o tratamento cirúrxico é a mellor opción terapéutica e o tratamento endoscópico é paliativo.

► CARCINOMA DE PULMÓN NON CÉLULA PEQUENA CON AFECTACIÓN DA VÍA AÉREA CENTRAL

A indicación do tratamento endoscópico nestes casos pode ter unha finalidade neoadxuvante, adxuvante ou paliativo.

Indicación como **tratamento neoadxuvante**

► **Pacientes candidatos** a tratamento cirúrxico, quimioterapia e/ou radioterapia que presentan pneumonía obstrutiva refractaria a tratamento antibiótico.

► **Insuficiencia respiratoria ou hemoptise** que poñen en perigo a vida do paciente e que require unha actuación urxente.

Indicación como **tratamento adxuvante**

► **Enfermidade residual no toco bronquial** despois da cirurxía.

► **Persistencia de tumor na vía aérea central** que produce síntomas despois de tratamento con quimioterapia e/ou radioterapia.

Indicación como **tratamento paliativo**

Esta é a principal indicación. Aproximadamente un terzo de pacientes presentan ao longo da evolución complicacións secundarias á afectación da vía aérea central. As máis frecuentes son dispnea, hemoptise e pneumonía obstrutiva.

A elección do tipo de tratamento endoscópico realízase segundo a urxencia que presenta o paciente e a relación da lesión tumoral coa vía aérea.

Na táboa XIII, móstranse as principais características dos diferentes tratamentos e na figura 8 a efectividade de cada tratamento segundo as características da lesión pulmonar.

Os resultados do tratamento dependen da localización do tumor e das características da lesión. En pacientes con tumores endoluminais que asentan na traquea, o éxito é superior ao 90 %. Porén, cando o tumor se localiza en bronquios principais a probabilidade de me-

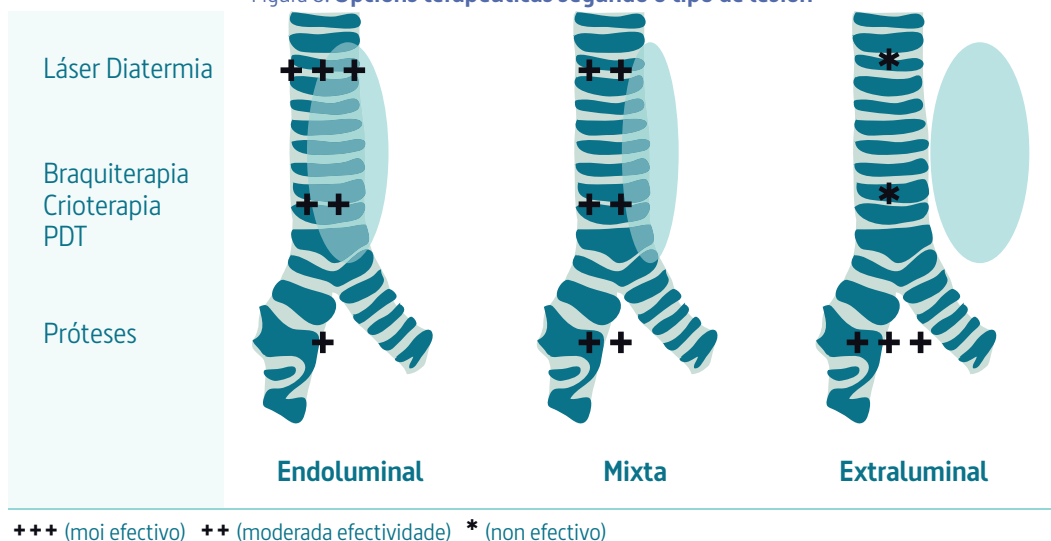
lloría diminúe ao 50-70 %. Outros factores asociados con menor éxito son a presenza de enfermidade na vía aérea distal ou a presenza de linfexite carcinomatoxa. Hand CC e colaboradores achegan unha melloría da dispnea no 76 %, da hemoptise no 90 % e da tose no 75 % dos seus casos. Outros autores observaron que a supervivencia de pacientes con tumores que asentan na vía aérea central e que son tratados con láser ou prótese teñen a mesma supervivencia que pacientes con tumores que asentan en zonas periféricas.

TÁBOA XIII. Principais características dos diferentes tratamentos

	Láser	EC	APC	Crio	PDT	TFD	Prótese	BQ
▶ Rapidez	+++	+++	+++	-	-	-	+++	-
▶ Desobstrución	+++	+++	+++	++	++	++	+++	++
▶ Control hemoptise	+++	+	+++	+	+	++	+++	++
▶ Función pulmonar	+++	++	++	++	+/-	+/-		++
▶ Antitumoral	-	-	-	+/-	++	+++	-	+++
▶ Custo	++	+/-	+	+/-	++	++	+++	++

EC= electrocauterio; argón plasma; Crio= crioterapia; TFD= terapia fotodinámica. (+++) BQ= braquiterapia. moi efectiva (+++); efectiva (++/-); moderada efectividade; (-/-) non efectiva

Figura 8. Opcións terapéuticas segundo o tipo de lesión





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 específico se a dose adoita ser de 5 Gy por fracción, sendo o número de fraccións variable en función da indicación.

TRATAMENTO PALIATIVO

- ▶ Tumorações malignas primitivas ou metastáticas que comprometen a luz e que 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 doses 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 nos que se emprega braquiterapia para sobreimpresión (boost).



BIBLIOGRAFÍA

- Praveen N. Mathur, Eric Edell, Ton Sutejeda and J. M. Vergnon. Treatment of early Stage Non- Small Cell Lung Cancer Chest 2003; 123:176s-180s.
- Seijo L. M., Sterman D. H. Interventional Pulmonology. New Engl J M. 2001;344:740-749.
- Han C. C., Prasetyo D., Wright G. M. Endobronchial palliation using Nd-YAG laser is associated with improved survival When combined with multimodal adjuvant treatment. J Thorac Oncol. 2007;2: 59-64.
- Chhajed P. N., Baty F.; Pless M. Outcome of treated advanced non-small cell lung cancer with and without central airway obstruction. Chest 2006; 130: 1803-1807.
- J. A. Escobar-Sacristán e outros. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumors. Eur Respir J. 2004; 24: 348 -352.
- M. Caeiro e outros. Aspectos generales de la braquiterapia torácica, capítulo 10.1, páxinas 433-440; J. L. Guinot e outros editores. Guía de braquiterapia SEOR, 2008.



Carcinoma de pulmón non célula pequena

Dr. Antonio Gómez Caamaño.
Servizo de Oncoloxía Radioterápica. CHUS
Dr. Manuel Caeiro Muñoz.
Servizo de Oncoloxía Radioterápica. CHUVI

RADIOTERAPIA RADICAL EXCLUSIVA

O papel da radioterapia nos estadios “precoces” (estadio I e II) debe limitarse aos pacientes inoperables por causa médica, pacientes anciáns e aqueles que rexeiten a cirurxía. Polo xeral, empréganse 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 60-74 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 70 Gy, con fraccionamento convencional de 180-200 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 6Mv. Se as doses aos tecidos normais están estritamente limitadas aos seus límites de tolerancia, esquemas de radioquimioterapia que acadan os 74 Gy poden administrarse con seguridade. En situacións nas que o plan de tratamento inclúe a irradiación de grandes volumes de tecido pulmonar san, así como en tumores localizados na proximidade de estruturas vitais críticas (medula), pode formularse a utilización de técnicas de IMRT (radioterapia de intensidade modulada), co obxectivo de evitar toxicidades.

RADIOTERAPIA COMPLEMENTARIA POSTOPERATORIA

O papel da radioterapia postoperatoria segue a ser obxecto de debate a pesar do tempo transcorrido desde a súa introdución na práctica clínica. Recoméndase naqueles casos nos que queda enfermidade residual tras a cirurxía, nos que os bordos de resección bronquial están afectados ou próximos e nos casos N2 poscirúrxicos. En tumores resecados N2 con marxes negativas a quimioterapia adxuvante adoita preceder a administración de radioterapia, malia que a secuencia máis axeitada non se estableceu. En tumores con marxes positivas a radioquimioterapia adxuvante é o tratamento recomendado en pacientes medicamente aptos, e débese iniciar o tratamento radioterápico o antes posible debido a que o patrón de fallo predominante neste grupo de pacientes é fundamentalmente locorrexional. Nos estadios III clínicos tras cirurxía aos que previamente se lles administrase quimioterapia neoadxuvante, recoméndase administrala incluíndo as cadeas ganglionares clinicamente afectas antes da QT. As doses establecidas de uso común varían de 50 a 70 Gy en función dos achados histopatolóxicos. Seguiranse as mesmas recomendacións técnicas ca en puntos anteriores.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

As doses variarán en función da localización, dos síntomas que se van controlar e do estado xeral do paciente. As doses totais máis empregadas varían entre 8 e 40 Gy, en función do fraccionamento empregado. Recoméndase dar doses altas por fracción e volumes limitados.

TÉCNICAS ESPECIAIS

► Radiocirurxía das metástases intracraniais

A radiocirurxía das metástases intracraniais forma parte dos coidados especiais do cancro de pulmón. Trátase dunha técnica radioterápica que permite dar altas doses nunha única fracción a unha diana cun alto gradiente de doses 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 holocranial e adminístrase con fraccións de doses que non superan os 300 cGy/fracción/día.

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

► Braquiterapia endobronquial con fontes de Ir 192 (alta taxa de dose). Ver capítulo anterior

► Irradiación profiláctica cranial (IPC)

Malia que diminúe o risco de recorrencia local, a IPC non demostrou un claro beneficio sobre a supervivencia xeral en pacientes con carcinoma non microcítico, polo que non se considera un tratamento estándar. A súa indicación debe establecerse tras valorar co paciente posibles beneficios e riscos, indicación que se limitará a casos seleccionados (estadio III, resposta a tratamento multimodal, histoloxía desfavorables).

► Outras técnicas especiais

Radiocirurxía esterotáxica extracranial: A radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), tamén coñecida como radioterapia estereotáxica ablativa (SABR), é unha técnica de alta precisión baseada na administración de altas doses de radiación dunha maneira mono ou hipofraccionada. Representa un tratamento claramente establecido en pacientes con carcinoma non microcítico inoperables ou que rexeitan cirurxía, cunha taxa de control local e supervivencia superiores ás obtidas con técnicas conformacionais 3D. Malia que tanto a dose coma o fraccionamento (1-4 fraccións) permanecen como obxecto de investigación, a administración dunha dose biolóxica efectiva alta (BED > 100 Gy) asóciase a unha mellor supervivencia.

► **Radioterapia guiada pola imaxe:** a radioterapia guiada pola imaxe (IGRT) está baseada na xeración de imaxes anatómicas do paciente inmediatamente antes ou durante o propio tratamento radioterápico. O seu obxectivo é detectar e corrixir erros no posicionamento do paciente e avaliar o movemento do tumor e dos órganos de risco.

► **Radioterapia adaptada á respiración:** a radioterapia adaptada á respiración inclúe diferentes técnicas cuxo obxectivo é controlar o movemento dos tumores pulmonares. Este tipo de intervencións poden integrarse durante a planificación do tratamento coa inclusión do movemento respiratorio no TC de simulación (TC 4D), ou ben realizarse durante o propio proceso de tratamento. Dentro destas últimas, destacan o dampening (o campo de irradiación permanece estático e ábrese cando o paciente detén a respiración nunha fase do ciclo respiratorio), o gating (o campo de irradiación permanece estático e ábrese unha fase do ciclo respiratorio na que o tumor está na dirección do campo) e o tracking (o campo de irradiación móvese seguindo o desprazamento do tumor).

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 tratamentos. Este sinerxismo é máis efectivo canto máis precoz é a concomitancia, e aconséllase que esta se acerque ao primeiro dos ciclos de QT e se administre de maneira hiperfraccionada no rango dos 45 Gy (dúas fraccións de 150 cGy administradas cun intervalo mínimo de 6 horas).

RADIOTERAPIA SECUENCIAL DE CONSOLIDACIÓN TORÁCICA

En enfermidade limitada a tórax, estas indicacións inclúiran 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 doses oscilarán entre 45 a 60 Gy, e a habitualmente elixida é a de 50,4 Gy a fraccionamento de 180 cGy días.

Dentro de estudos ou ensaios clínicos, poderán incluírse pacientes con enfermidade extensa con baixa carga tumoral que acadasen a resposta sistémica tras quimioterapia.

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 acadan respostas parciais significativas ou respostas completas. As doses oscilan entre 24 e 36 Gy con fraccionamento convencional de 200-250 cGy día. Co obxectivo de minimizar a toxicidade crónica en longos superviventes, administraremos doses de 30 Gy día en fracción de 200 cGy ou de 25 Gy en fraccións de 250 cGy.

Os pacientes con enfermidade extensa e que acadasen respostas tras QT deben incluírse en protocolos de irradiación profiláctica cranial, xa que un recente estudo fase III demostrou o seu beneficio sobre a supervivencia libre de enfermidade e supervivencia xeral.



BIBLIOGRAFÍA

- Guía de práctica clínica do cancro de pulmón e mesotelioma. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia; 2007.
- T. P. Dang, et al. Cancer of the Lung, Chapter 37, Sections 1, 2, 3, pages 887-965, Cancer Principles & Practice of Oncology, De Vita & Hellman & Rosenberg's 8 th edition 2008.
- J. Y. Chang, et al., Lung Cancer, Chapter 48, pages 1076-1109, Principles and Practice of Radiation Oncology, Perez & Brady, Volume One Fifth Edition 2008.
- Tumors of the Lung, Pleura, and Mediastinum, Chapter 35, pages 779-810, Textbook Radiation Oncology, second edition 2004.
- Non Small Lung Cancer, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology-V1.2012.
- Small Cell Lung Cancer, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology-V1.2012.
- Onco guía pulmón, Guía de práctica clínica en cáncer de Cataluña, OGO2/2003, Noviembre 2003.
- A. Artal Cortés, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer. Clinical Translational Oncology, pages 27-31, Volume 12(1),2010.
- J. M. Trigo Perez, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer. Clinical Translational Oncology, pages 735-741, Volume12(11), 2010.
- American Society of Clinical Oncology, Treatment Unresectable Non-small - Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003.
- T. D. Solberg, et al, Image-guided Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy, pages 85-98, Image – Guided and Adaptative RADIATION THERAPY, Robert Timmerman Lei Xing editors Lippincott & Williams & Wilkins 2010.
- S. Jiang, et al., Lung Cancers, pages 191-201, Image –Guided and Adaptative RADIATION THERAPY, Robert Timmerman Lei Xing editors Lippincott & Williams & Wilkins 2010.
- Lagerwaard F. J., Senan, Lung Cancer: Intensity-Modulated Radiation Therapy, Four-Dimensional Imaging and Mobility Management, pages 239-252; IMRTy otr-IGRT-SBRT Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. Editor J. L. Meyer. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology Vol. 40 2007.

Dr. Ovidio Fernández Calvo.

Servizo de Oncoloxía Médica. CHUO

Dr. José Luís Fírvida Pérez.

Servizo de Oncoloxía Médica. CHUO



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, poden distinguirse 3 etapas:

80 81

Quimioterapia clásica (ata 1990)

Considéranse citostáticos activos (respostas obxectivas $\geq 15\%$) o **cisplatino, carboplatino, ifosfamida, etopósido, mitomicina, vindesina e vinblastina**. En carcinoma microcítico de pulmón (CMP) tamén demostraron actividade a **vincristina, adriamicina e 4-Epirubicina**.

Quimioterapia moderna ou fármacos de terceira xeración

Vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, irinotecán, topotecán e pemetrexed.

Pemetrexed é un axente antifolato multidiana que exerce a súa acción mediante a interrupción dos procesos metabólicos dependentes do folato e que son necesarios para a replicación celular. Está indicado no tratamento de pacientes con cancro de pulmón non microcítico localmente avanzado ou metastático, agás aqueles que teñan unha histoloxía predominantemente de célula escamosa, en primeira liña de tratamento e en combinación con cisplatino.

Tamén está indicado como tratamento de mantemento naqueles pacientes que non progresaron inmediatamente despois dun réxime quimioterápico de primeira liña baseado en platino (docetaxel, paclitaxel, gemcitabina), e en segunda liña en monoterapia en pacientes con histoloxía non escamosa.

Novos fármacos antidiana

Durante os últimos anos, desenvolvéronse fármacos dirixidos fronte a dianas específicas, o que permitiu o avance cara a unha terapia máis individualizada. Destacan os inhibidores tirosín-quinasa (TKI) e os anticorpos monoclonais. Gefitinib e erlotinib son dúas pequenas moléculas que inhiben de forma reversible o dominio tirosín-quinasa do receptor de EGFR.

GEFITINIB

Está indicado en pacientes con CPNM localmente avanzado ou metastático con mutacións activadoras de EGFR-TK.

ERLOTINIB

Está indicado como tratamento de mantemento en pacientes con CPNM localmente avanzado ou metastático, con enfermidade estable tras recibir 4 ciclos de quimioterapia estándar baseada en platino. En segunda liña en pacientes con CPNM localmente avanzado ou metastático, independentemente do estado do EGFR. Resultados preliminares do estudo EURLAC, publicados en ASCO 2011, demostran un incremento en supervivencia libre de progresión en primeira liña en pacientes con mutación do EGFR.

CRIZOTINIB

Unha fusión xenética do cromosoma 2 (2p) provoca a formación do xene de fusión EML4/ALK (inv(2)(p21p23)). O oncoxene de fusión EML4-ALK define un novo subgrupo molecular de CPNM con distintas características clínicas e patolóxicas. Deseñáronse terapias dirixidas capaces de inhibir a actividade catalítica do xene ALK, como crizotinib. Os resultados iniciais dos estudos fase I/II indican que crizotinib é activo en pacientes cuxo tumor contén o xene EML4-ALK.

AFATINIB

É un TKI de nova xeración, que destaca por inhibir de forma irreversible o receptor do factor de crecemento epidérmico (EGFR) e o receptor 2 do factor de crecemento epidérmico humano (HER2). Resultados do estudo Lux-Lung 1 suxiren que afatinib é activo en pacientes con CPNM avanzado cuxa enfermidade progresou despois de recibir quimioterapia e un TKI de primeira xeración (gefitinib ou erlotinib).

BEVACIZUMAB

É un anticorpo monoclonal dirixido fronte ao factor de crecemento do endotelio vascular (VEGF). Demostrou eficacia no tratamento dalgunhas neoplasias, coma no cancro de colon ou de ril. En cancro de pulmón non microcítico está indicado na primeira liña de tratamento, en combinación con quimioterapia baseada en platino, en pacientes con enfermidade non resecable, metastática ou recidivante, agás aqueles con histoloxía predominantemente de células escamosas.

CETUXIMAB

É un anticorpo monoclonal dirixido fronte ao factor de crecemento epidérmico (EGFR). En CPNM, estudouse en primeira liña en combinación con quimioterapia baseada en platino.

TÁBOA XIV. Fármacos antineoplásicos

QT CLÁSICA	QT MODERNA (3.ª X)	NOVAS DIANAS
Cisplatino	Vinorelbina	Erlotinib
Carboplatino	Gemcitabina	Gefitinib
Ifosfamida	Docetaxel	Cetuximab
Etopósido	Paclitaxel	Bevacizumab
Mitomicina	Irinotecan	Crizotinib
Vindesina	Topotecan	Afatinib
Vinblastina	Pemetrexed	
Vincristina		
Adriamicina, 4-Epirrubicina		



BIBLIOGRAFÍA

Gronberg B. H., Bremnes R. M., Flotten O., Amundsen T., Brunsving P. F., Hjelde H. H., et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (19): 3217.

Scagliotti G. V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (21): 3543.

Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C., Kim J. H., Krzakowski M., Laack E., et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, doubled-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374 (9699): 1432.

Hanna N., Shepherd F. A., Fossella F. V., Pereira J. R., De Marinis F., von Pawel J., et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (9):1589.

Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S., Yang C. H., Chu D. T., Saijo N., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 947.

Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L., Cícenás S., Szczesna A., Juhász E., et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(6): 521.

Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E. H., Hirsh V., Thongprasert S., et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005. 353(2):123.

Rosell R., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Cardenal F. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EORTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7503).

Kwak E. L., Bang Y. L., Camidge D. R., Shaw A. T., Solomon B., Maki R. G., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Méd.* 2010;363(18):1693.

Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller J. H., Dowlati A., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Méd.* 2006; 355 (24):2542.

Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., Ramlau R., Gorbounova V., Hirsh V., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8):1227.

Pirker R., Pereira J. R., Szczesna A., von Pawel J., Krzakowski M., Ramlau R., et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373 (9674):1525.

Dr. Francisco Javier Barón Duarte.
Servizo de Oncoloxía Médica. CHUS



Se revisamos a raíz do termo curar, comprobamos que procede do verbo latino curo, que significa “coidar”, “preocuparse”. O substantivo cura tamén recolle este significado: coidado, atención, solicitude, tratamento, preocupación. Curar e coidar son dous termos intrinsecamente relacionados.

Nos anos 90 do século pasado, comparouse en estudos aleatorizados prospectivos a supervivencia e a calidade de vida de pacientes con cancro de pulmón avanzado tratados con Best Supportive Care vs. quimioterapia engadida ao Best Supportive Care. A metaanálise de 1995 mostra un aumento de supervivencia con combinacións baseadas en cisplatino (HR=0.73) e con mellora na calidade de vida. No ano 2008, o Grupo Colaborativo de Cancro de Pulmón revisa 2,714 pacientes de 16 ensaios aleatorizados desde o ano 1995 e conclúe nunha metaanálise que a quimioterapia en estadios avanzados engadida ao mellor tratamento de soporte mellora un 9 % a supervivencia ao ano e unha media de 1,5 meses de supervivencia.

Alguns autores critican que nos estudos non existe unha definición homoxénea e consensuada do concepto “mellor tratamento de soporte”. Na metaanálise do 2008, incluíase no tratamento de soporte analxesia, antibióticos, radioterapia paliativa e apoio psicosocial, pero non se precisa se de modo sistematizado e precoz ou a demanda.

No traballo de Temel, incluíronse enfermos con cancro de pulmón non microcítico metastático diagnosticados

nas últimas oito semanas e cun estado xeral aceptable (ECOG 0 a 2). Todos recibiron tratamento antineoplásico, pero a asignación aleatoria levou a que 77 se atendesen en menos de tres semanas antes do inicio do tratamento polo equipo de coidados paliativos e a que 74 só o fosen por solicitude do paciente, da familia ou do oncólogo responsable. A atención por parte do equipo de coidados supuña a valoración por un dos seus membros (médico ou enfermeira) e seguido, cando menos de maneira mensual, na consulta. Esta atención centrábase nos síntomas e nos problemas psicosociais e levaba a establecer uns obxectivos, a apoiar o paciente na toma de decisións e a coordinar uns coidados centrados nas súas necesidades individuais. O 28 % dos enfermos presentaban metástases cerebrais de inicio. Dous de cada tres enfermos recibiron tratamento sistémico (quimioterapia ou inhibidores da tirosín-quinasa). Non se rexistraron desequilibrios relevantes nos factores prognósticos entre os dous brazos. Comprobouse que 27 pacientes (18 %) faleceron antes das 12 semanas. Dos 124 pacientes restantes, 107 (86 %) completaron a avaliación prevista ás 12 semanas. Aplicáronse as medidas de calidade de vida con escalas Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) e a súa subescala específica de síntomas pulmonares (LCS), así como a ESCALA

DE DEPRESIÓN HADS-D e a Trial Outcome Index (TOI) que suma os escores de LCS e os escores de benestar e actividade funcional de FACT-L. Os resultados da valoración das escalas de calidade de vida eran claramente mellores en todas as valoracións nos pacientes do brazo de tratamento antineoplásico máis coidados precoces. Por outra parte, a media de supervivencia foi máis prolongada nestes pacientes (12 vs. 9 meses; $p = 0,02$).

O problema deste traballo é que a considerada “atención estándar” non achega de modo regulado e sistematizado máis que a quimioterapia ou o tratamento antineoplásico indicado e deixa os coidados e o tratamento de síntomas ao azar do paciente, da familia e do médico fronte a coidados precoces e sistematizados noutro brazo. Así, non son de esperar resultados de mellor supervivencia e calidade de vida.

A conclusión é que o tratamento sinérxico de tratamento antineoplásico e coidados precoces mellora non só a calidade de vida, senón tamén a supervivencia.

Segundo o Plan galego de coidados paliativos, os coidados dos pacientes con tratamento antineoplásico son responsabilidade dos servizos de oncoloxía que valoran e administran os ditos tratamentos. “Os pacientes que estean recibindo tratamento específico con intención de modificar a traxectoria da enfermidade non serán responsabilidade das unidades de coidados paliativos, malia que as UCP poderán prestar apoio nos coidados paliativos do dito paciente”. Os pacientes con estadios avanzados sen tratamento antineoplásico atenderanse en dispositivos asistenciais convencionais (atención primaria, hospitalización domiciliaria ou hospital) ou ben en dispositivos específicos de coidados paliativos (unidades de coidados paliativos ou equipos de soporte de coidados paliativos), segundo a complexidade que presenten.

A supervivencia global dos pacientes con cancro de pulmón de peor pronóstico (os estadios IV ao diagnóstico) mellora significativamente nas cohortes con

supervivencias aos 2 anos do 0,3 % en 1998, 4 % en 2003 e 15 % en 2008. Ademais, as melloras de supervivencia en estadios precoces e na enfermidade locorrexional fan que, sen chegar ás espectaculares melloras de supervivencia global obtidas no cancro de mama, asistamos na última década a un aumento do número total de pacientes superviventes con cancro de pulmón crónico ou potencialmente curado. Estes pacientes teñen necesidades físicas, psicolóxicas e sociais importantes que xeran diminución da súa calidade de vida e complicacións e sobrecargas na atención destes, ademais de ter que realizar o clásico seguimento de recurrencias curables.

Existen distintos modelos de atención ao supervivente con cancro. Moitos autores propugnan modelos compartidos cos equipos de atención primaria con responsabilidade secuencial ou modelos coma o proposto por Sugimura. En calquera caso, resulta claro que o paciente con cancro precisa unha atención integral, que cubra todos os aspectos relacionados coa súa enfermidade, desde o tratamento antineoplásico ao control de síntomas, incluído o soporte psicolóxico e social, tanto do enfermo coma dos seus achegados.



BIBLIOGRAFÍA

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 clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.

C-hemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient. Data From 16 Randomized Controlled Trials NSCLC. Meta-Analyses Collaborative Group *J Clin Oncol*. 26:4617-4625.

Temel J. S., Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 733-42.

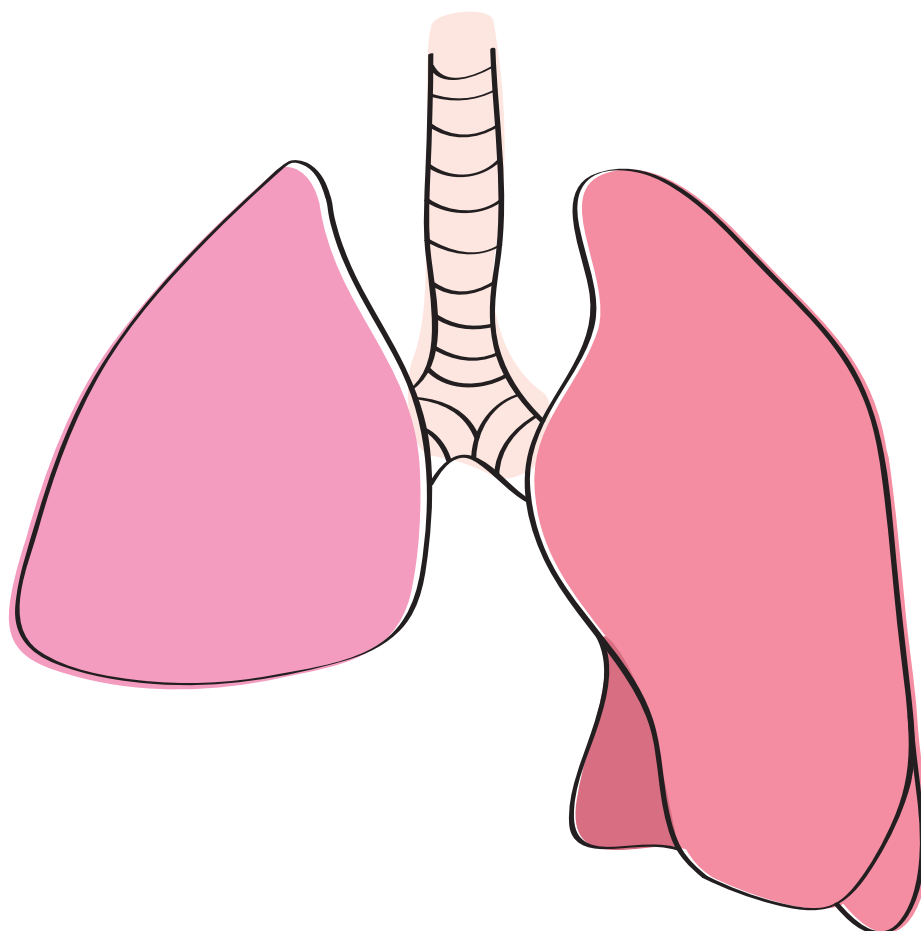
Plan galego de coidados paliativos. Segunda edición; 2007.

Hiroshi Sugimura Long-term Survivorship in Lung Cancer. A Review. *Chest* 2006; 129:1088-1097.

Tto

11

TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN DE
CÉLULA NON PEQUENA



Dra. Margarita Amenedo Gancedo.
Servizo de Oncoloxía Médica. COG

A cirurxía é o tratamento estándar nos pacientes con CPCNP estadio I. A lobectomía é a cirurxía de elección, incluso nos tumores máis pequenos. Os pacientes con mala función pulmonar poden considerarse para resección segmentaria ou en cuña do tumor primario ou incluso para radioterapia. A resección guiada por video-toracoscopia, en mans experimentadas, é segura, cunha morbilidade baixa e coa mesma supervivencia que unha lobectomía por toracotomía.

Os pacientes inoperables poden ser candidatos para radioterapia con intención curativa, e lógranse taxas de supervivencia aos 5 anos superpoñibles aos tratados con cirurxía. Se a cirurxía levase consigo unha pneumonectomía, especialmente dereita, podería valorarse a radioterapia con ou sen quimioterapia como unha alternativa de tratamento.

Os pacientes con enfermidade estadio IA non se benefician da quimioterapia complementaria. Nos pacientes con estadio IB hai resultados dispares en varios estudos aleatorizados, e non se recomenda quimioterapia adxuvante baseada en cisplatino de modo estándar, aínda que podería valorarse de modo individual nalgúns pacientes.

TRATAMENTO DE ESTADIOS I

- ▶ Lobectomía ou resección segmentaria (estándar).
- ▶ Radioterapia radical para pacientes con contraindicación cirúrxica.
- ▶ Valorar quimioterapia adxuvante despois de resección en estadios IB.
- ▶ En caso de que as marxes sexan positivas, a reintervención sería a opción preferible, aínda que a radioterapia sería unha alternativa como tratamento complementario.



BIBLIOGRAFÍA

- 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.* 2004;350:351-60.
- Baumann P., Nyman J., Hoyer M., et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3290-6.
- Bogart J. A., Hodgson L., Seagren S. L., et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol.* 2010;28:202-6.
- Crabtree T. D., Denlinger C. E., Meyers B. F., et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:377-86.
- Douillard J. Y., Rosell R., De Lena M., et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719-27.
- Fang L., Komaki R., Allen P., et al. Comparison of Outcomes for Patients with Medically Inoperable Stage I Non-small Cell Lung Cancer Treated with Two-Dimensional Versus Three-Dimensional Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2005;63:S227-.
- Grills I. S., Mangona V. S., Welsh R., et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:928-35.
- Palma D., Visser O., Lagerwaard F. J., Belderbos J., Slotman B. J. & Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28:5153-9.
- Pepe C., Hasan B., Winton T. L., et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol.* 2007;25:1553-61.
- Strauss G. M., Herndon J. E., Maddaus M. A., et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043-51.
- Timmerman R., Paulus R., Galvin J., et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-6.
- Timmerman R. D., Paulus R., Galvin J., et al. Toxicity analysis of RTOG 0236 using stereotactic body radiation therapy to treat medically inoperable early stage lung cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007;69:86.
- Winton T., Livingston R., Johnson D., et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-97.

Dra. Lucía Santomé Couto.
Servizo de Oncoloxía Médica. Hospital POVISA

Inclúense dentro de estadio II todos aqueles tumores T1a-b,2aN1M0, e T2bNOMO (IIA), T2a-bN1M0 e T3NOMO (IIB).

Nos últimos 10 anos, publicáronse os datos de varios ensaios clínicos realizados, nos que se demostra un beneficio na supervivencia de pacientes que recibiron quimioterapia con esquemas baseados en platino, tras o tratamento cirúrxico en estadios iniciais.

Os ensaios IALT, JBR10 e ANITA mostran unha redución do 14 ao 31 % do risco de morte a 5 anos tras administración de 4 ciclos de quimioterapia adxuvante baseada en cisplatino; ademais, dúas metaanálises posteriores confirman este beneficio. Nos dous estudos homoxéneos nos que se realizaron análises por subgrupos, atopáronse diferenzas estatisticamente significativas en estadio II, que están expostos de forma esquemática na táboa XV.

TÁBOA XV. Quimioterapia adxuvante en CPNCP

Autor	N.º Pts	Quimioterapia	% beneficio absoluto de supervivencia aos 5 anos	P Valor
Winton e cols. (JBR.10)	482	Cisplatino-Vinorelbina	15	.03
Douillard e cols. (ANITA)	840	Cisplatino-Vinorelbina	8	.013

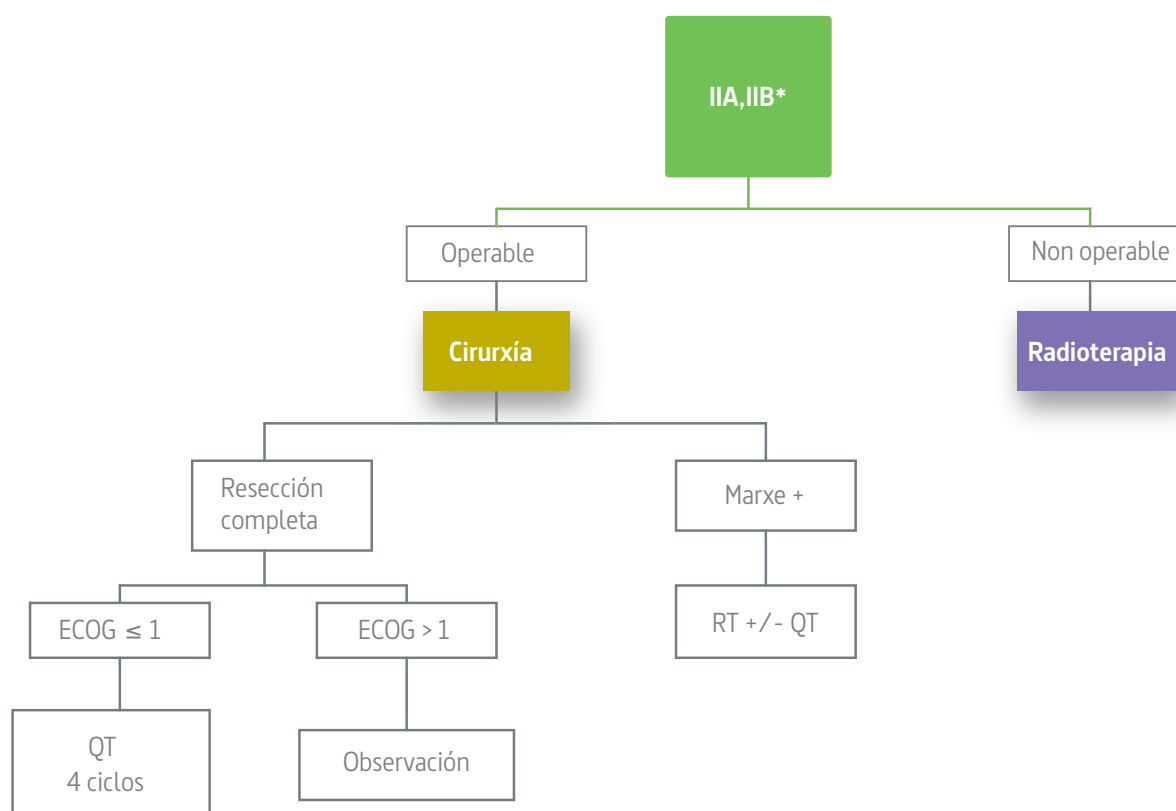
Pts = pacientes

Na metaanálise LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) analizáronse os datos de 4.584 pacientes incluídos en 5 estudos publicados, nos que o brazo de tratamento incluía esquemas baseados en cisplatino (estudos ALPI, ANITA, BLT, IALT e JBR10). O beneficio absoluto da quimioterapia en supervivencia foi do 5,3 % aos 5 anos. Para estadio II, HR 0,83 (95 % IC 0,73-0,95).

Dados os resultados publicados, na actualidade considérase a quimioterapia adxuvante baseada en cisplatino o tratamento estándar nos estadios II. 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 tumores do sulcus superior, que invaden a parede torácica no ápex, debido á proximidade e á rápida afectación do plexo braquial, das estruturas vasculares e da columna, polo que a realización inicial dunha resección completa non adoita ser posible, o que implica un empeoramento na supervivencia. O tratamento de indución con quimio e radioterapia concomitante mostrou melloría na supervivencia comparado con controis históricos e un aumento de reseccións completas, polo que a pesar da falta de estudos da fase III que demostren o beneficio de terapia combinada neoadxuvante este debe ser o tratamento que se vai valorar.

Figura 9. Algoritmo de tratamiento en CPNCP estadio II



*Os T3N0 sulcus superior trataranse con QT/RT e, posteriormente, con cirurxía.



BIBLIOGRAFÍA

- 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
- Douillard J. Y., Rosell R., De Lena M., et al.: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association. ANITA.). *Lancet Oncol* 2006; 7:719.
- Pignon J. P., Tribodet H., Scagliotti G. V., et al.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552.
- Rowell N. P., Williams C. J.: Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001.
- Rush V. W., Giroux D. J., Krawt M. J., 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 C. D., Menard M. T., Wain J. C., 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.

Dr. Joaquín Casal Rubio.
Servizo de Oncoloxía Médica. CHUVI
Dra. María José Villanueva Silva.
Servizo de Oncoloxía Médica. CHUVI

Agrupa ata un 30 % de todos os pacientes diagnosticados de CPNCP e a súa presentación é cun tumor locorrexionalmente avanzado, ben con extensión intrapulmonar (T3 ou T4) ou ben con afectación ganglionar mediastínica (N2 ou N3) sen metástases a distancia.

O seu manexo require un enfoque interdisciplinar coa combinación de cirurxía, radioterapia e quimioterapia, debido á gran heteroxeneidade de presentacións que exclúe unha única modalidade de tratamento. Para isto, é importante ter en conta a localización tumoral, a confirmación da afectación ou non ganglionar mediastínica e factores propios do paciente, como son o estado funcional e a función pulmonar. A selección de tratamento debe diferenciar entre o estadio IIIA (que pode ter opción cirúrxica) e o estadio IIIB, considerado en xeral como irresecable e subsidiario de tratamento radical con QT e RT. Dentro do estadio IIIA, hai que distinguir a presentación “voluminosa” (ganglios mediastínicos > de 2-3 cms ou múltiples menores de 2 cm ou afectación multiestación) cuxa opción cirúrxica tamén é remota. En todo caso, a intención do tratamento, de inicio, debe ser curativa.

Enfermidade resecable

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

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.

AFECTACIÓN T3/T4N0/1

Se é por nódulos satélites no mesmo lobo (T3) ou noutro lobo ipsilateral (T4) e N0-1, a cirurxía pode ser a opción de inicio, xa que consegue aceptables supervivencias a 5 anos. Posteriormente, está indicada quimioterapia complementaria e RT en caso de marxes positivas.

SITUACIÓN ESPECIAL

Tumores do sulcus superior (T3/4N0/1). Nesta presentación especial da enfermidade, está indicado de inicio tratamento preoperatorio con QT+RT. Posteriormente, determínase se é factible a cirurxía, senón completárase o tratamento radical con radioterapia.



Recomendacións

Enfermidade irresecable

Existen diferentes situacións. Nalgúns pacientes non pode descartarse a cirurxía (T4 por extensión mediastínica ou N2 non voluminoso), pero esta en todo caso formularase 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, sobre todo se a cirurxía leva consigo a realización dunha pneumonectomía.

O resto de pacientes con tumores T4 (con afectación de grandes vasos, columna, traquea, carina, esófago, corazón) e/ou afectación N2 voluminosa e N3, está indicado un tratamento radical con QT e RT, sempre que as condicións funcionais e o estado xeral do paciente o permitan. As posibilidades son esquemas secuencias de QT e RT, concomitantes con QT + RT ou QT de indución seguido por QT + RT. Os mellores resultados en poboación ben seleccionada (bo estado xeral e boa función pulmonar) ofréceos o tratamento concomitante, a expensas dunha maior toxicidade esofáxica; a QT de indución non achega melloría, agás que sexa necesario diminuír o tamaño tumoral para o campo de RT, nin tampouco a QT de consolidación.

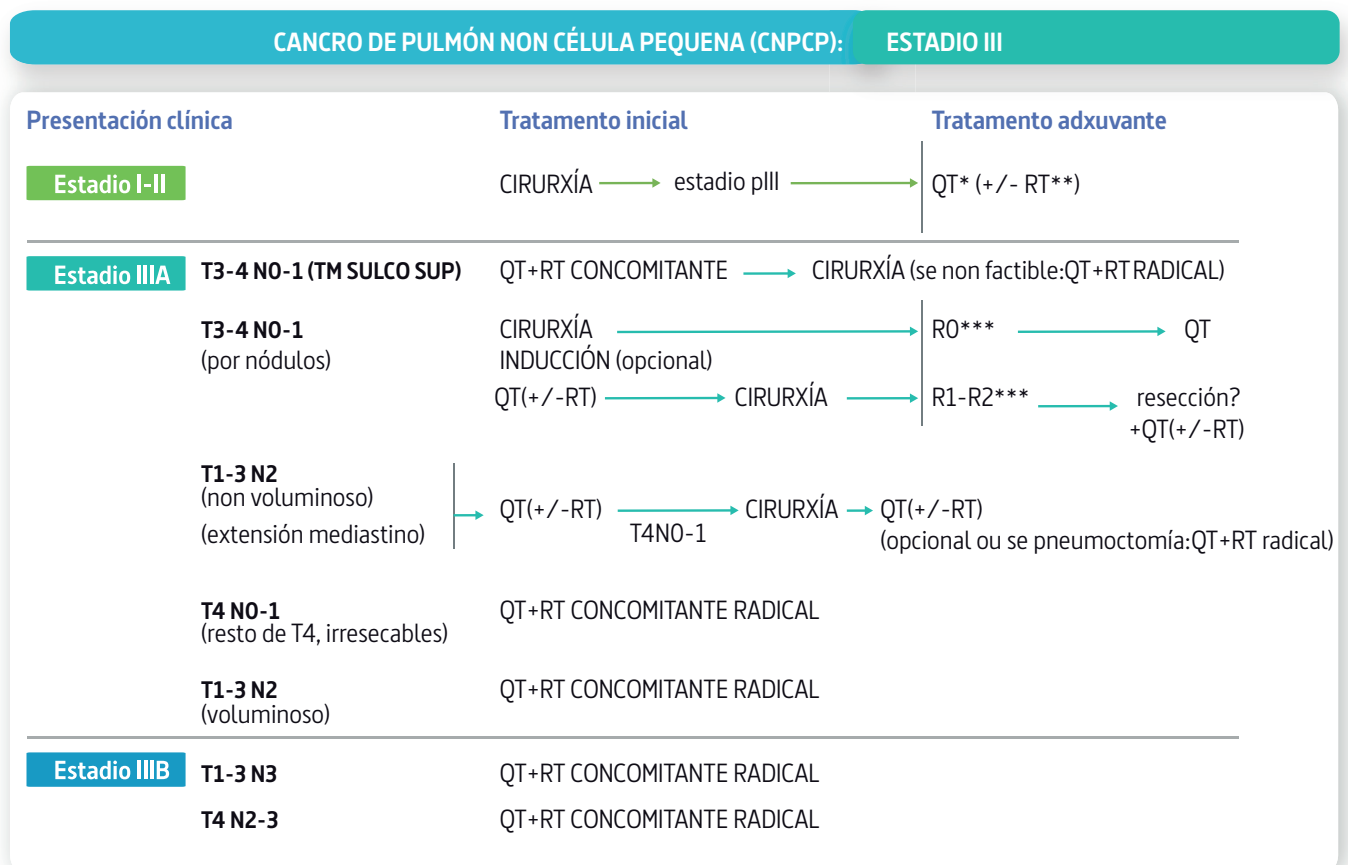
ESTADIO III RESECABLE

- ▶ En pacientes con estadio clínico I-II precirúrxico, confirmado como estadio III tras cirurxía (afectación ganglionar mediastínica non sospeitosa), recoméndase QT adxuvante cun dobrete baseado en platino por 4 ciclos. A RT complementaria de forma secuencial debe considerarse en caso de bordos de resección positivos ou incertos e se hai afectación ganglionar mediastínica (N2).
- ▶ Pacientes con tumores T3/4 (por nódulos nun mesmo ou en diferente lobo) N0/1. Recoméndase cirurxía seguida de QT adxuvante.
- ▶ Tumores do sulcus superior (T3/4N0/1): tratamento preoperatorio con QT+RT. Se non é resecable, compléctase o tratamento con radioterapia.
- ▶ Pacientes con tumores T4 (mediastino) N0-1 ou N2 non voluminoso. Opcional QT de indución (+/- RT), con posterior rescate cirúrxico. Se non é factible, realizarase un tratamento radical concomitante con QT + RT.

ESTADIO III IRRESECABLE

- ▶ Se o estado funcional do paciente e a condición médica o permiten, indícase QT + RT radical concomitante, cun dobrete baseado en platino.
- ▶ Se o campo de RT, polo tamaño do tumor, implica un maior risco de pneumonite, a QT de indución é unha opción, seguido por RT (+/- QT) (tratamento secuencial).
- ▶ Para pacientes que non poidan tolerar o dito tratamento valorarase RT radical.
- ▶ En pacientes con mal estado funcional (PS 3-4) ou con comorbilidades, non candidatos a tratamento radical, debe indicarse exclusivamente tratamento paliativo (sintomático, RT).

Figura 10. Algoritmo de manexo do CPNCP estadio III



* QT: Quimioterapia

** RT: Radioterapia

*** R0: Non tumor residual; R1: Residuo microscópico; R2: Residuo macroscópico



BIBLIOGRAFÍA

S. E. Schild, S. S. Ramalingam, E. Vallieres. Management of stage III non-small cell lung cancer. www.uptodate.com (v19.1; 2011).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. www.nccn.org/physician_gls/index.htm (v.3.2011).

L. Crino, W Weder, J. Van Meerbeek, E Felip. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell-lung cancer: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;21:v103-v115.

Robinson L. A., Ruckdeschel J. C., Wagner H. Jr., Stevens C. W. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007; 132(3 Suppl):243S.

Auperin A., Pechoux C., Rolland E., et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181-90.

J. Casal Rubio. Tratamiento del Carcinoma no célula pequena estadio III. Guía de práctica clínica de cáncer de pulmón y mesotelioma. Ed. Xunta de Galicia, Consellería de Sanidad (1.ª ed.). Santiago, 2007.41-45.

Dr. Sergio Vázquez Estévez.

Servizo de Oncoloxía Médica. HULA

Dra. Begoña Campos Balea.

Servizo de Oncoloxía Médica. HULA



Poboación xeral

Sen dúbida, este é un dos puntos do carcinoma de pulmón non microcítico onde máis novidades terapéuticas atopamos nos últimos anos, debido ao grande avance dos tratamentos dirixidos contra dianas específicas. Ata agora, era claro o beneficio no estadio IV do CPN-CP do tratamento con quimioterapia, fronte ao mellor tratamento de soporte que incrementa a media de supervivencia en 1,5-2 meses, e mellora os síntomas e a calidade de vida na metade dos pacientes. Unha metaanálise de 1995 confirmaba o incremento na media de supervivencia para as combinacións baseadas en cisplatino (HR=0,73) e un aumento dun 10 % na supervivencia a un ano.

A actitude actual ante todo paciente diagnosticado de CPNCP en estadio IV é solicitar de inicio a determinación do status do xene EGFR na mostra tumoral a partir da cal se estableceu o diagnóstico. Se se detecta mutación en EGFR, o tratamento de elección é un fármaco TKI, gefitinib ou erlotinib, independentemente do PS do paciente, entre 0 e 4, como se recolle nas guías NCCN 2011, versión 3. Demostrouse unha taxa de respostas de ata o 67 %, con mediana de supervivencia global de 24 m. Este tratamento debe administrarse ata a progresión ou ata que se chegue a uns límites de toxicidade inaceptables. Se non existe mutación de EGFR, orientaremos o tratamento con quimioterapia segundo a estirpe histolóxica tumoral:

En tumores non escamosos, a combinación de cisplatino con pemetrexed, ou de dobrete de platino con paclitaxel asociado a un fármaco antianxioxénico como bevacizumab, demostraron os mellores resultados (media de supervivencia global 12,6 e 14 meses, respectivamente). Este antianxioxénico non debe administrarse se hai historia previa de hemoptise ou se o tu-

mor é de localización central con afectación de grandes vasos. A duración da quimioterapia será de 4 ciclos se existe estabilización, e de non máis de 6 ciclos en caso de resposta, aínda que ha de valorarse un tratamento de mantemento ou unha secuenciación en pacientes seleccionados.

En tumores epidermoides, a combinación de cisplatino cun fármaco de terceira xeración segue sendo 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 %, e media de supervivencia de 7-11 meses. A elección dun dos dobretes individualizárase en función de factores como comorbilidade, perfil de toxicidade ou custo-efectividade. A combinación de 2 fármacos de terceira xeración sen cisplatino podería considerarse unha opción alternativa. Carboplatino é similar a cisplatino, aínda que unha metaanálise recente determina unha maior taxa de respostas obxectivas e un aumento na media de supervivencia a favor dos dobretes 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 unha maior toxicidade. A duración da quimioterapia será de 4 ciclos se existe estabilización, e de non máis de 6 ciclos en caso de resposta.



Quimioterapia en anciáns

Diversos estudos prospectivos aleatorizados demostran a eficacia da quimioterapia en anciáns. Seguindo as guías clínicas da American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011 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, pode valorarse o tratamento con dobretes con cisplatino ou carboplatino, ou dobretes de novos fármacos sen platino. É conveniente realizar unha valoración xeriátrica previa ao inicio do tratamento nestes pacientes.



Quimioterapia de primeira liña en PS 2

O estándar de tratamento para estes pacientes continúa a ser 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 dobretes 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 contéplanse como obxectivos dos estudos a melloría dos síntomas, o beneficio clínico e a calidade de vida. Os pacientes con PS 3-4 non se benefician do tratamento con quimioterapia, aínda que si con TKI se son candidatos a isto.



Quimioterapia de segunda 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 e fronte a vinorelbina ou ifosfamida. 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 como para o beneficio sintomático. No estudo incluíronse pacientes en segunda e terceira liña, e con PS (ECOG) 0-3.

No estudo TITAN, randomizáronse os pacientes a recibir erlotinib, pemetrexed ou docetaxel tras a progresión durante a quimioterapia baseada nun dobrete con platino. Non se atoparon diferenzas significativas na SG nin na SLP, nin diferenzas entre os diferentes subgrupos, incluída a poboación EGFR wild-type.

Non está clara a actitude que se ha tomar ante unha progresión franca a gefitinib e erlotinib en pacientes con mutacións activadoras do EGFR. Estudos en marcha contestarán esta pregunta. A recomendación nestes momentos é usar quimioterapia ou incluír os pacientes no seu ensaio clínico.



Tratamento de mantemento

Falamos deste tipo de tratamento cando usamos un ou varios dos axentes utilizados de inicio na primeira liña, cos que se continúa ata progresión ou toxicidade. No estudo Paramount, analizouse o papel do pemetrexed administrado como terapia de mantemento tras a non progresión a 4 ciclos de quimioterapia de indución con pemetrexed máis cisplatino en histoloxía non escamosa. Demostrouse un beneficio significativo para a SLP a favor do pemetrexed fronte a placebo. Non dispoñemos aínda de datos de SG.

Os únicos axentes biolóxicos que demostraron beneficio na SG son o cetuximab, en poboación seleccionada pola determinación do EGFR mediante IHQ, aínda que o seu uso non está autorizado, nestes momentos, pola EMA, e o bevacizumab, en pacientes con histoloxía non escamosa. A vantaxe na SG, aínda que si na SLP, con bevacizumab non foi confirmada noutros dous estudos, no último destes asociado a erlotinib. É evidente que a hipótese do beneficio de cetuximab e bevacizumab como mantemento ten que confirmarse e que os ensaios clínicos non foron deseñados para responder esta cuestión, malia que é certo que o beneficio se obtivo cun esquema que levaba mantemento.



Segunda liña precoz/switch

Usamos este termo cando continuamos con outro axente distinto ao empregado nos 4 a 6 ciclos iniciais de indución sen que exista progresión. No estudo JMEN, analizouse o papel do pemetrexed administrado como tratamento secuencial tras a non progresión a 4 ciclos de quimioterapia de indución usando dobretes con platino. Demostrouse un beneficio significativo tanto para a SG como para a SLP a favor do pemetrexed fronte ao placebo. Este beneficio limitouse aos pacientes con histoloxía non escamosa. As diferenzas en SG foron superiores en caso de estabilización tras a quimioterapia de indución.

No estudo SATURN, comparouse erlotinib con placebo en pacientes que non progresaran tras 4 ciclos de quimioterapia de indución. Demostrouse un beneficio significativo tanto para a SG como para a SLP a favor de erlotinib. Unha análise en pacientes con mutacións activadoras do EGFR demostrou un grande aumento da SLP en pacientes que recibiron erlotinib en comparación con placebo, aínda que similar SG, probablemente polo crossover. Nunha análise de subgrupos recentemente publicado, demostrouse un beneficio estatisticamente significativo para a SG só en caso de estabilización tras os 4 ciclos de quimioterapia de indución.

No estudo ATLAS, os pacientes que non progresaron a 4 ciclos de dobretes de platino máis bevacizumab foron randomizados a bevacizumab máis erlotinib ou placebo. Atopouse unha diferenza estatisticamente significativa para a SLP, pero non para a SG, probablemente polo peche prematuro do estudo, para o brazo de erlotinib.

No estudo IFCT-GFPC 0502, randomizáronse os pacientes sen progresión tras 4 ciclos de gemcitabina máis cisplatino a erlotinib, gemcitabina ou placebo. Demostrouse unha diferenza significativa na SLP, obxectivo primario do estudo, para erlotinib ou gemcitabina fronte a placebo, pero non na SG.

Nunha metaanálise recentemente publicada destes tres estudos demostrouse un beneficio na SG e na SLP para pacientes tratados con erlotinib de mantemento, cun beneficio non limitado a un subgrupo en particular, aínda que máis pronunciado en mulleres non fumadoras con histoloxía non escamosa e PS 0.

Debe considerarse o mantemento e o switch en pacientes con PS 0-1 que non progresaron nin experimentaron unha excesiva toxicidade durante a primeira liña e que desexan continuar tratamento. Cos datos de que dispoñemos, os pacientes respondedores parecen beneficiarse máis do mantemento e aqueles con enfermidade estable do switch ou segunda liña precoz. De todos modos, outra opción que convén ter en conta é realizar un seguimento máis estreito destes pacientes e tratar a progresión.

Fig 11. Algoritmo en estadio IV

CANCRO DE PULMÓN NON CÉLULA PEQUENA (CNPCP):		ESTADIO IV
Presentación clínica		Tratamento
Estadio IV		
PRIMEIRA LIÑA		
→ mutación EGFR positiva		Gefitinib-Erlotinib (PS 0-4)
→ mutación EGFR negativa		
→ histoloxía non escamosa		QT baseada en platino+Pemetrexed dobrete con platino+Bevacizumab
→ histoloxía epidermoide		QT baseada en platino
PS 0-1		QT: monoterapia
PS 2/ anciáns		QT: dobrete con ou sen carbopratino
PS > 2		Tratamento sintomático
MANTEMENTO/"SWITCH"(versus seguimento estreito)*		
en pacientes seleccionados		
PS 0-1		
boa tolerancia a tratamento de 1ª liña		
→ histoloxía non escamosa		Pemetrexed Bevacizumab
→ poboación xeral		Erlotinib
SEGUNDA LIÑA		
PS 0-2		QT: Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib
PS > 2		Tratamento sintomático: Erlotinib

* Os pacientes respondedores parecen beneficiarse máis do mantemento, e aqueles con enfermidade estable do "switch" ou segunda liña precoz



BIBLIOGRAFÍA

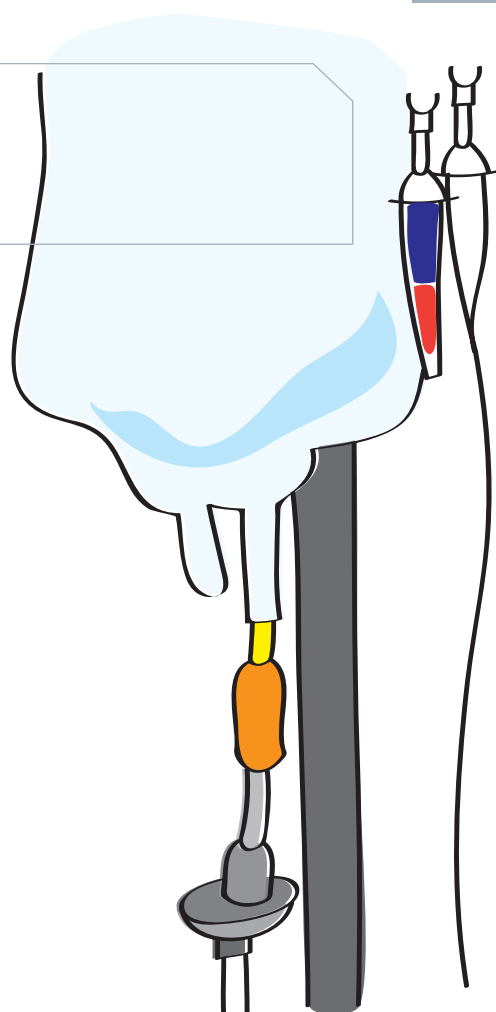
- Azzoli C. G., Bakers S., Jr., Temin S., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009.
- Chemotherapy in Non-small-Cell Lung Cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311:899-909.
- Jakman D. M., Millern V. A., Cioffredi L. A., et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untrated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinicals trials. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:5267-5273.
- Sequist L. V., Joshi V. A., Janne P. A., et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007; 12:90-98.
- Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
- Inoue A., Kobayashi K., Usui K., et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:1394-1400.
- Scagliotti G. V., Parikh P., von Pawel J., et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551.
- Sandler A., Yi J., Dahlberg S., et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1416-1423.
- Schiller J. H., Harrington D., Belani C. P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
- Pujol J. L., Breton J. L., Gervais R., et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol.* 2005;16:602-610.
- Ardizzoni A., Boni L., Tiseo M., et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-857.
- 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.
- Ciuleanu T., Stelmakh L., Cienas S., et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with poor prognosis: the phase III TITAN study. EMCTO, Lugano, Switzerland, 24-26 February 2001 (88PD).
- Paz-Ares L. G., et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2011; 29 (18s): abstr CRA7510.
- Pirker R., Pereira J. R., Szczesna A., et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1525-31.
- Sandler A., Gray R., Perry M. C., et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2006; 355 (24): 2542-50.
- Reck M., von Pawel J., Zatloukal P., et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (8): 1227-34.
- Kabbinavar F. F., Miller V. A., Johnson B. E., et al. Overall survival in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemopotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2010; 28:15s (suppl; abstr 7526).
- Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C., et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374 (9699): 1432-40.
- Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L., et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (6): 521-9.
- Coudert B., Ciuleanu T., Park K., et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011; doi: 10.1093/annonc/mdr125.
- Pérol M., Chouaid C., Milleron B. J., et al. Maintenance with eiher gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy un advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:15s (suppl; abstr 7507).
- Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., et al. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials. *Anti-Cancer Drugs* 2011; 22:1010-1019.

Tto

12

TRATAMENTO DO CANCRO DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUENA

Dr. Martín Lázaro Quintela.
Servizo de Oncoloxía Médica. CHUVI
Dra. Leticia Iglesias Rey.
Servizo de Oncoloxía Médica. CHUVI





Enfermidade limitada a tórax

O carcinoma microcítico de pulmón (CPCP) representa aproximadamente o 15 % de todos os tumores de pulmón, aínda que a súa incidencia está en claro descenso e, na maioría dos casos, relaciónase co tabaco. Nun 33 % dos pacientes preséntase como enfermidade limitada a tórax (ELT), tipicamente con afectación hiliar e mediastínica.

A quimioterapia é un 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 combinación con radioterapia torácica mellora a supervivencia en pacientes con ELT e esta debe comezarse de forma precoz, cunha dose de 1,5 Gy dúas veces ao día, ata unha dose total de 45 Gy, ou 1,8 Gy ao día, ata acadar 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.

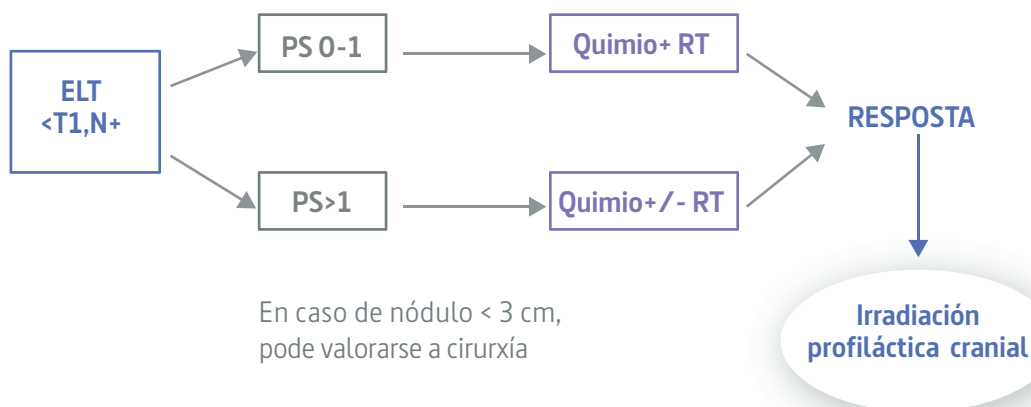
En enfermidade limitada ao tórax, pode valorarse radioterapia secuencial de consolidación en pacientes desestimados con anterioridade para RT, como son os que presentan derramo pleural, afectación supraclavicular, gran volume tumoral, mal performance status ou idade superior a 75 anos.

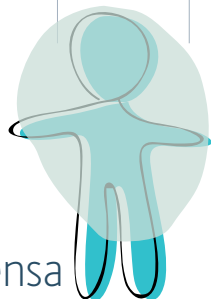
As metástases cerebrais poden aparecer en máis dun 50 % dos pacientes con CPCP. Unha metaanálise de todos os estudos publicados de irradiación cranial profiláctica (ICP) demostra un descenso do 25 % na incidencia de metástases cerebrais a 3 anos e un incremento na supervivencia a 3 anos do 5,4 %. Con base nesta metaanálise, a ICP recoméndase en todos aqueles pacientes con enfermidade limitada ao tórax que acada nunha resposta completa ou parcial superior ao 90 % tras o tratamento con quimio-radioterapia.

En caso de intervención cirúrxica en pacientes con estadio I, debe valorarse a administración de quimioterapia postoperatoria soa ou concorrente con radioterapia.

98 99

Figura 12. Algoritmo de tratamento en carcinoma microcítico ELT





Enfermidade extensa

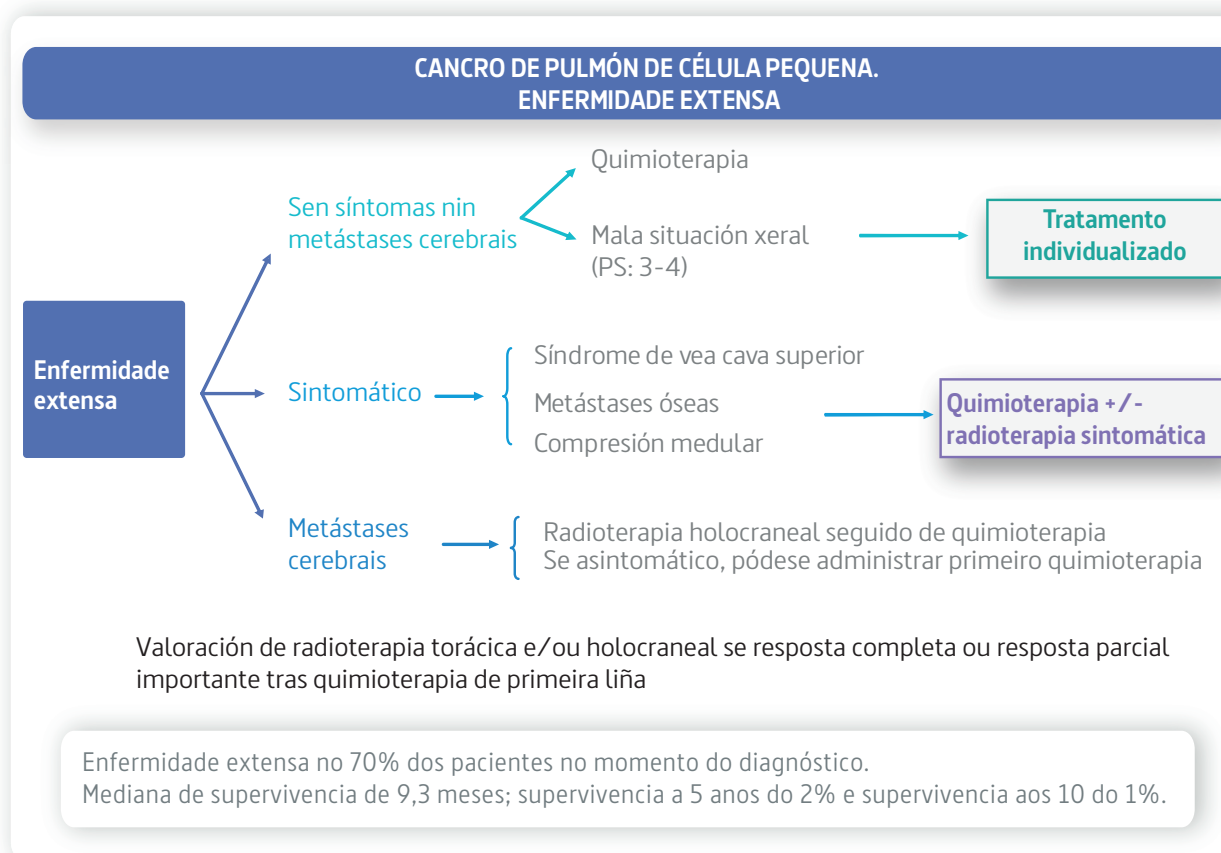
A pesar da alta sensibilidade á quimioterapia, case todos os pacientes acabarán progresando ao tratamento, cunha media de supervivencia de 9,3 meses. A porcentaxe de pacientes que sobreviven aos 5 anos é do 2 % e aos 10 anos do 1 %. A quimioterapia baseada en cis ou carboplatino é o tratamento de elección.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

mesmo esquema que na primeira liña se este fose activo e se pasasen 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, topotecán 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 acadasen resposta completa tras QT, poden incluírse en protocolos de irradiación profiláctica cranial, debido a que diminúe a incidencia de metástases cerebrais e mellora a taxa de supervivencia a un ano.

Figura 13. Algoritmo de tratamento en carcinoma microcítico EE





BIBLIOGRAFÍA

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 J. P., 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.

Kurup A., Hanna N. H. 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 (supplement 6): 4-13.

Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G., et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:664-672.

Tto

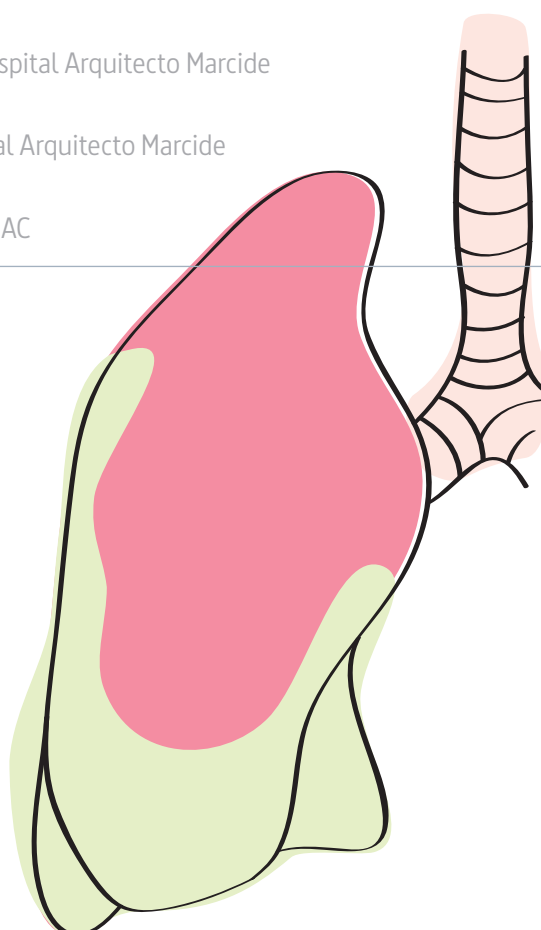
13

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

Dr. Javier Afonso Afonso.
Servizo de Oncoloxía Médica. Hospital Arquitecto Marcide

Dra. Carmen Diego Roza.
Servizo de Pneumoloxía. Hospital Arquitecto Marcide

Dr. José María Borro Maté.
Servizo de Cirurxía Torácica. CHUAC



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

O diagnóstico do mesotelioma pleural maligno (MPM) desde o punto de vista clínico presenta numerosas dificultades. Os síntomas son a miúdo insidiosos e inespecíficos, polo que non deben usarse como criterios diagnósticos, incluso no caso de que houbera unha exposición coñecida previa ao amianto ou ao asbesto. A Rx tórax adoita mostrar un derramo pleural unilateral ou un engrosamento, pero por si soa non serve para o diagnóstico do MPM. Debemos sospeitar mesotelioma ante un paciente cos seguintes datos: dor torácica, derramo pleural (adoita estar presente na maioría dos casos pero non sempre e, ademais, a súa presenza nin confirma nin descarta o diagnóstico), crecemento no grosor ou aspecto festoneado das placas pleurais, dor en pacientes con placas pleurais asintomáticas previas e historia laboral de risco e período de latencia desde a primeira exposición ao amianto compatible (mínimo: 15 anos). A TC torácica non é diagnóstica de MPM, pero a presenza de engrosamento pleural difuso ou nodular é suxestivo de enfermidade. A RM e o PET tampouco son útiles no diagnóstico, aínda que se empregan para a estadificación e o estudo de extensión (recentes estudos apoian o uso do PET e PET-TC para diferenciar o MPM da patoloxía pleural benigna). Non hai suficiente evidencia científica para recomendar o uso de marcadores biolóxicos tumorais.

O diagnóstico do MPM é histolóxico. Este adoita ser complicado, xa que moitas veces hai que descartar metástases ou infiltración pleural por un tumor pulmonar, dada a similitude entre o MPM e o adenocarcinoma. É necesaria a extracción de mostras suficientemente grandes como para completar o estudo con tests inmunohistoquímicos. Por este motivo, ante sospeita clínica ou radiolóxica de mesotelioma, a toracoscopia é o mellor método. A citoloxía do líquido pleural é especialmente confusa, debido á gran dificultade para diferenciar as células mesoteliais reactivas a un proceso inflamatorio pleural e as células mesoteliais realmente malignas. A biopsia pleural cega con agulla fina adoita tamén presentar problemas diagnósticos difíciles, de-

bido ao pequeno tamaño das mostras obtidas (ambas as técnicas teñen moi baixa sensibilidade e alto risco de diagnóstico erróneo). Hai, porén, ocasións en que o mesotelioma cursa con moi pouco derramo ou incluso total ausencia del, e entón cabe pensar na punción percutánea das masas pelurais guiadas por TC ou ecografía.

Descríbense 3 subtipos histolóxicos, que confiren valor prognóstico: epitelióide (o máis frecuente e con mellor prognóstico), sarcomatóide, desmoide e mixto. Por definición, o mesotelioma desmoide é un subtipo altamente agresivo. O perfil inmunohistoquímico é moi importante para realizar un correcto diagnóstico diferencial con outras neoplasias, coma o adenocarcinoma. Non dispoñemos dun marcador específico, polo que se recomenda empregar unha batería de catro anticorpos, cando menos dous positivos para mesotelio e dous negativos para epitelio para así realizar o diagnóstico de mesotelioma. Entre os clásicos de mesotelioma, temos a calretinina, CK 5/6 e WT1. Entre os segundos, o CEA, CD15, BerEP4, MOC-31 e B72.3.

O diagnóstico de extensión require a realización de radiografía de tórax, TC de tórax e abdome superior ou RM 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 necesítase a opinión e a participación do cirurxián torácico, do oncólogo médico e do oncólogo radioterapeuta. As posibilidades de tratamento radical adoitan ser escasas e dependen da extensión do tumor, do estado funcional do paciente, das probas funcionais respiratorias e do subtipo histolóxico. Así, tras confirmación histolóxica e estudo de extensión débese definir como enfermidade potencialmente operable ou inoperable.



Tratamento cirúrxico

Considérase resecable aquel mesotelioma pleural maligno de estirpe epitelial ou mixto, confinado localmente na cavidade torácica (pleura, parede torácica, diafragma ou pericardio), sen afectación ganglionar ou afectación exclusiva de ganglios hiliares ou broncopulmonares ipsilaterais (NO ou N1).

As técnicas cirúrxicas máis frecuentemente empregadas son:

▼ **A pleuropneumonectomía con resección do hemidiafragma e pericardio en bloque** proporciona a posibilidade de extirpación radical e debe propoñérselles a pacientes con bo estado xeral e axeitada función cardiopulmonar que permita a pneumonectomía.

▼ **A pleurectomía parietal e visceral** demostrou en traballos recentes unha similar supervivencia con menor morbilidade no postoperatorio inmediato e mantemento da función respiratoria, polo que se está considerando nos estadios iniciais.

▼ **A pleurodese cirúrxica por videotoracosopia con instilación de axentes esclerosantes** ten intención paliativa, e é efectiva no 90 % dos casos.

Aínda que diversos traballos suxiren que a cirurxía, dentro dun tratamento con quimioterapia asociada ou non a radioterapia, mellora a supervivencia, requírense estudos aleatorizados para confirmar estes resultados. A exclusión cirúrxica prodúcese habitualmente por mala función pulmonar, enfermidade irsecable (T3-4, N2-3 ou M1) e/ou histoloxía sarcomatoide. En casos non subsidiarios de cirurxía con bo estado xeral, deberá formularse quimioterapia paliativa versus tratamento de síntomas.



Radioterapia

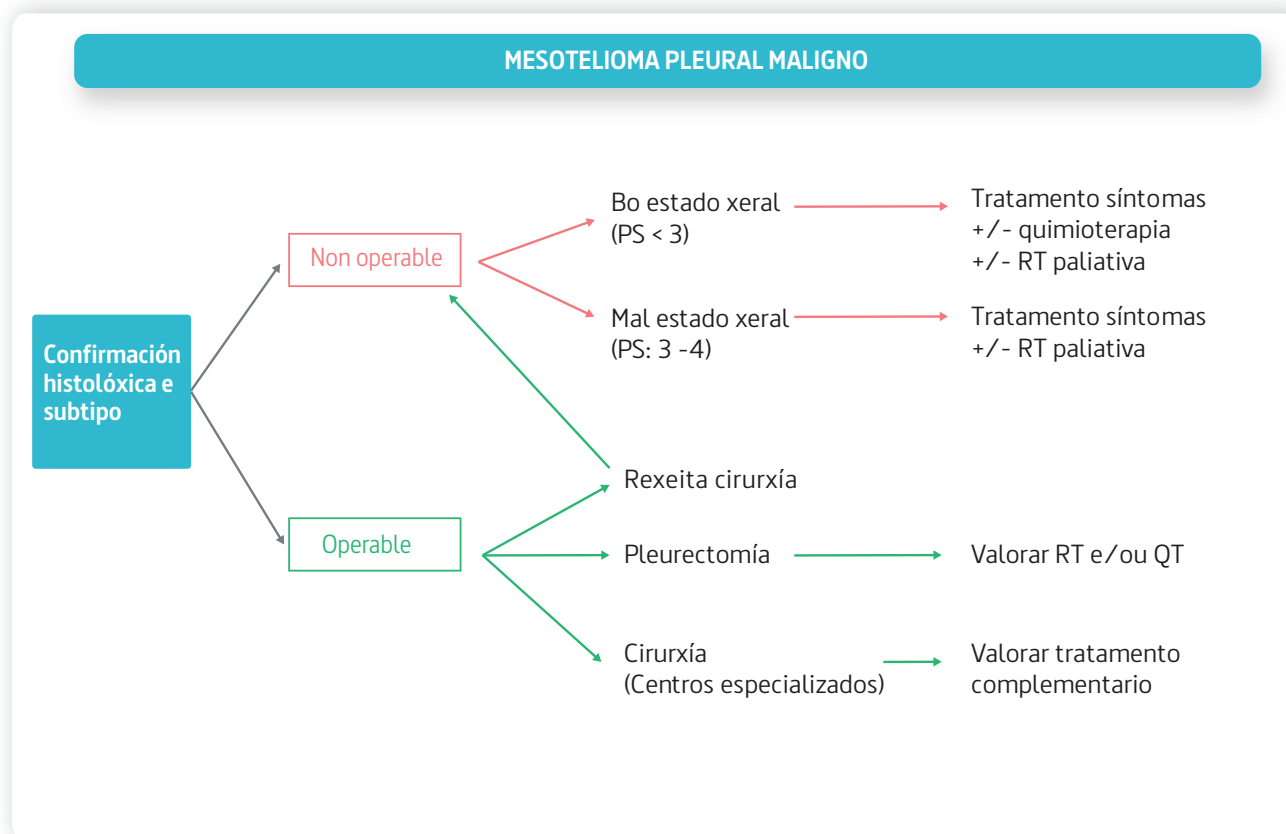
A radioterapia pode ser beneficiosa nalgúns pacientes tras pleurectomía con intención de diminuír a incidencia de recorrencia local. A radioterapia como único tratamento non demostrou beneficios no control da enfermidade ou na supervivencia global.



Quimioterapia

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

Figura 14. Algoritmo de tratamento do mesotelioma pleural



BIBLIOGRAFÍA

Rusch W. V.; Pleurectomy/decortication and adjuvant therapy for malignant mesothelioma. *Chest* 1993;103(4 Suppl):382S-384S.

Soysal O. O., 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.

Flores R. M., Pass H. I., Seshan VE, Dycoco J., et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Mar;135(3):620-6, 626.e1-3. Epub 2008 Feb. 14.

Sugarbaker D. K., Flores R. M., 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.

Vogelzang N. J., Rusthoven K. K., 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.

Scherpereel A., Astoul P., Baas T., et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010; 35: 479-495.

Zahid I., Sharif S., Routledge T., Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Feb;12(2):254-9.

Isidro Montes I., Abu Sham K., Alday E., et al. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:153-68.

Dra. Maria Carmen Areses Manrique.

Servizo de Oncoloxía Médica. CHUO

Dra. Ana Fernández Montes.

Servizo de Oncoloxía Médica. CHUO



O seguimento dos pacientes tratados por un carcinoma pulmonar persegue detectar recaídas locais ou sistemáticas da enfermidade ou ben un segundo tumor primario, co obxecto de instaurar un tratamento precoz que sexa beneficioso en termos de supervivencia ou calidade de vida. 106 107

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. Só existe un estudo prospectivo que avale esta actitude. Westeel, et al seguiron a 192 pacientes mediante radiografía de tórax cada tres meses e unha TC e broncoscopia cada 6 meses, e concluíron que un seguimento intensivo podería mellorar a supervivencia de pacientes asintomáticos, ao detectar recaídas precoces potencialmente curables.

As diferentes guías establecen unhas recomendacións mínimas, cun seguimento máis exhaustivo durante os dous primeiros anos tras o tratamento con intención curativa. Este baséase en que as recaídas do tumor primario son máis frecuentes neste período. Posteriormente, as visitas espázanse durante os tres anos subseguintes, ata converterse en anuais tras os cinco anos.

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 iden-

tificación de segundos tumores primarios, pero actualmente non hai datos que determinen o beneficio do emprego da TC rutineiramente no seguimento do paciente asintomático.

As guías ESMO recomendan, de acordo coa literatura publicada, realizar unha TC cada 6 meses durante dous anos e despois anualmente. Recomendan, así mesmo, a inclusión de pacientes en programas para deshabitación do hábito tabáquico. Non existen evidencias do beneficio de seguimento mediante PET/TC.

Por outro lado, as guías NCCN recomendan un exame físico, anamnese e TC con contraste cada 4-5 meses durante dous anos e, posteriormente, un seguimento anual mediante TC. Non se recomenda nin PET/TC nin RM cerebral como parte do seguimento rutineiro.

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 monitorizar 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 pacientes que o fagan contactar co seu médico.

TÁBOA XVI. Recomendacións no seguimento do CPNCP

	ANAMNESE E EXPLORACIÓN FÍSICA	RX DE TÓRAX	CONSELLO TABÁQUICO E EDUCACIÓN SANITARIA
▶ 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 XVII. Recomendacións no seguimento do CPCP en pacientes asintomáticos

	ANAMNESE E EXPLORACIÓN FÍSICA	RX DE TÓRAX	HEMOGRAMA E BIOQUÍMICA CON LDH E FOSF. ALCAL. +/- NSE	CONSELLO TABÁQUICO E EDUCACIÓN SANITARIA
▶ 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

Dorta J., Germá J. R. Cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma microcítico de pulmón. En: Esquemas en el seguimiento del cáncer. Ediciones Arán, 1999.

ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small and non small lung cancer (www.esmo.org/reference/referenceGuidelines).

Gilbert S., Reid K. R., Lam M. Y., et al. Who should follow-up lung cancer patients after operation? Ann Thorac Surg. 2000;69:1696-1700.

Rubins J., Unger M., Colice G. L., American College of Chest Physicians. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition. Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):355S-367S.

Walsh G. L., O'Connor M., Willis K. M., et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? Ann Thorac Surg 1995;60:1563-1572.

Westeel V., Choma D., Clément F., Woronoff-Lemsi M. C., Pugin J. F., Dubiez A., et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2000 Oct;70(4):1185-90.

Younes R. N., Gross J. L., Deheinzelin D.: Follow-up in lung cancer: How often and for what purpose? Chest 1999;115:1494-1499.

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.



ABREVIATURAS

AJCC	Comité estadounidense conxunto sobre o cancro
ASCO	American society of clinical oncology
CEA	Antixeno carcinoembrionario
CP	Cancro de pulmón
CPCP	Cancro de pulmón de célula pequena
CPNCP	Cancro non microcítico de pulmón
DP	Derramo pleural
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 respiratorio forzado no primeiro segundo
GY	Grays
ICRU	International comission of radiation units
IMIG	Internacional mesothelioma interest group
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
IPC	Irradiación profiláctica cranial
ISS	Sistema internacional de clasificación
NPS	Nódulo pulmonar solitario
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 positrons
PFR	Probas funcionais respiratorias
PS	Performance status
QT	Quimioterapia
RMN	Resonancia nuclear magnética
RT	Radioterapia
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TKI	Inhibidores de tirosin kinase
UICC	Unión internacional contra o cancro
VASLG	Veterans' administration lung study group
VEGF	Factor de crecemento do endotelio vascular

apéndice
1

a1

CLASIFICACIÓN DA OMS DE TUMORES MALIGNOS

Tumores epiteliais malignos

- ▶ Carcinoma de células escamosas
 - ▶ Papilar
 - ▶ De células claras
 - ▶ De célula pequena
 - ▶ Basaloide
- ▶ Carcinoma de célula pequena
 - ▶ Mixto (combinado)
- ▶ Adenocarcinoma
 - ▶ Mixto
 - ▶ Acinar
 - ▶ Papilar
 - ▶ Bronquioloalveolar
 - ▶ Non mucinoso
 - ▶ Mucinoso
 - ▶ Mixto
 - ▶ Adenocarcinoma sólido con
producción de mucina
 - ▶ Adenocarcinoma fetal
 - ▶ Carcinoma mucinoso (coloide)
 - ▶ Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - ▶ Carcinoma de células en anel de selo
 - ▶ Adenocarcinoma de células claras
- ▶ Carcinoma de células grandes
 - ▶ Neuroendócrino
 - ▶ Mixto con carcinoma de células grandes
neuroendócrino
 - ▶ Basaloide
 - ▶ Como linfoepitelioma
 - ▶ De células claras
 - ▶ De células grandes con fenotipo rabdoide
- ▶ Carcinoma adenoescamoso
- ▶ Carcinoma sarcomatoide
 - ▶ Pleomórfico
 - ▶ De células afusadas
 - ▶ De células xigantes
 - ▶ Carcinosarcoma
 - ▶ Blastoma pulmonar
- ▶ Tumor carcinoide
 - ▶ Típico
 - ▶ Atípico
- ▶ Tumores de glándula salival
 - ▶ Carcinoma mucoepidermoide
 - ▶ Carcinoma adenoide quístico
 - ▶ Carcinoma epimioepitelial
- ▶ Lesións preinvasivas
 - ▶ Carcinoma de células escamosas in situ
 - ▶ Hiperplasia adenomatosa atípica
 - ▶ Hiperplasia de células neuroendócrinas difusa pulmonar idiopática

Tumores mesenquimais

- ▶ Hemanxioendotelioma epitelióide
- ▶ Anxiosarcoma
- ▶ Blastoma pleuropulmonar
- ▶ Condroma
- ▶ Tumor miofibroblástico conxénito peribronquial
- ▶ Linfangiomatose pulmonar difusa
- ▶ Tumor miofibroblástico inflamatorio
- ▶ Linfangioleiomiomatose
- ▶ Sarcoma sinovial
 - ▶ Monobásico
 - ▶ Bifásico
- ▶ Sarcoma da arteria pulmonar
- ▶ Sarcoma da vea pulmonar

Tumores epiteliais benignos

- ▶ Papilomas
 - ▶ Papiloma de células escamosas
 - ▶ Exofítico
 - ▶ Invertido
 - ▶ Papiloma glandular
 - ▶ Papiloma mixto, escamoso e glandular
- ▶ Adenomas
 - ▶ Adenoma alveolar
 - ▶ Adenoma papilar
 - ▶ Adenoma de tipo glándula salivar
 - ▶ Adenoma de glándula mucosa
 - ▶ Adenoma pleomorfo
 - ▶ Outros
 - ▶ Cistoadenoma mucinoso

Tumores linfoproliferativos

- ▶ Linfoma tipo MALT
- ▶ Linfoma difuso de célula B grande
- ▶ Granulomatose linfomatoide
- ▶ Histiocitose de células de Langerhans

Miscelánea de tumores ▼

- ▶ Hamartoma
- ▶ Hemanxioma esclerosante
- ▶ Tumor de células claras
- ▶ Tumor de células xerminais
 - ▶ Teratoma maduro
 - ▶ Inmaduro
 - ▶ Outros tumores de células xerminais
- ▶ Timoma intrapulmonar
- ▶ Melanoma

Tumores metastáticos ▼

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

- ▶ Tumores mesoteliais
 - ▶ Mesotelioma maligno difuso
 - ▶ Mesotelioma epiteliode
 - ▶ Mesotelioma sarcomatoide
 - ▶ Mesotelioma bifásico
 - ▶ Mesotelioma desmoplásico
 - ▶ Mesotelioma maligno localizado
 - ▶ Outros tumores de orixe mesotelial
 - ▶ Mesotelioma papilar ben diferenciado
 - ▶ Tumor adenomatoide
- ▶ Enfermidades linfoproliferativas
 - ▶ Linfoma primario de efusións
 - ▶ Linfoma asociado a pitorax
- ▶ Tumores mesenquimais
 - ▶ Hemanxioendotelioma epiteliode
 - ▶ Anxiosarcoma
 - ▶ Sarcoma sinovial
 - ▶ Monobásico
 - ▶ Bifásico
 - ▶ Tumor fibroso solitario
 - ▶ Tumor calcificante da pleura
 - ▶ Tumor desmoplásico de células redondas

a2

apéndice
2

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA **CPCNP**

I. Esquemas adxuvantes

CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 50 mg/m ² /iv d 1 e 8 VINOELBINA 25 mg/m ² /iv d 1,8,15 e 22	Cada 28 días 4 ciclos
CISPLATINO 100 mg/m ² /iv d 1 VINOELBINA 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 inducción

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 inducción e QT + RT concomitante

QT INDUCCIÓN	QT+RT CONCOMITANTE
CISPLATINO 80 mg/m ² /iv d 1, 22 VINOELBINA 25 mg/m ² /iv d 1, 8, 15, 22, 29	CISPLATINO 80 mg/m ² d 43 e 64 VINOELBINA 15 mg/m ² d 43, 50, 64, 71 RT-60 Gy desde 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 desde 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 desde d 43
CARBOPLATINO AUC 6 d 1 y 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 - 66Gy desde d 43

IV. Esquemas de QT + RT concomitante

QT

CISPLATINO 80 mg/m²/iv d 1, 29, 57 e 85
VINOELBINA 25 mg/m²/iv d 1, 8 e 15
VINOELBINA 12,5 mg/m²/iv ciclos 2.º e 3.º
Cada 28 d, total de 4

CISPLATINO 50 mg/m²/iv d 1, 8, 29, 36
ETOPOSIDO 50 D 1-5 e 29-33
(máis dous ciclos de consolidación tras RT)

RT

RT desde d 4 do 2.º cicl
60 Gy (9)

RT desde d 1
61 Gy (10)

V. Estadios IV

CICLO	ESQUEMA
-------	---------

Esquemas de quimioterapia en PS 0-1

CISPLATINO 75 mg/m ² /iv d 1 VINOELBINA 25 mg/m ² IV(60-80 mg/m ² oral) d 1,8	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
CISPLATINO 75 mg/m ² d 1 PACLITAXEL 175 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CARBOPLATINO AUC 4-6 d 1 PACLITAXEL 175 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CISPLATINO 75 mg/m ² d 1 DOCETAXEL 75 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos

Esquemas de quimioterapia en PS 2

VINOELBINA 25 mg/m ² IV(60-80 mg/m ² oral) d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos
GEMCITABINA 1250 mg/m ² /iv d 1,8	Cada 21 días 4-6 ciclos
PACLITAXEL 175-225 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
DOCETAXEL 75 mg/m ² /iv d 1	Cada 21 días 4-6 ciclos
CARBOPLATINO AUC 4-6 d 1 PACLITAXEL 175 mg/m ² /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

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

a3

apéndice
3

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA **CPCP**

Enfermedad limitada	
CICLO	ESQUEMA
CISPLATINO 60 mg/m ² /iv d 1 ECTOPÓSIDO 120mg/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

a4

apéndice
4

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EN MESOTELIOMA

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

a5

apéndice
5

ESCALA DE GRAO FUNCIONAL

ESCALA ECOG

PS 0	O pacientes 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 de si mesmo; totalmente confinado á cama ou a unha cadeira.

Escala 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



AUTORES



NOME	SERVIZO	HOSPITAL
Dr. Abal Arca, José	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO)
Dr. Abdulkader Nahib, Ihab	Anatomía Patolóxica	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)
Dr. Afonso Afonso, Javier	Oncoloxía Médica	Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol
Dr. Álvarez Dobaño, José Manuel	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dra. Amenedo Gancedo, Margarita	Oncoloxía Médica	Centro Oncolóxico Galego (COG)
Dr. Anido Herranz, Urbano	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dra. Areses Manrique, María Carmen	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Ourense
Dr. Barón Duarte, Francisco Javier	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dra. Blanco Aparicio, Marina	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario da Coruña (CHUAC)
Dr. Borro Maté, José María	Cirurxía Torácica	Complexo Hospitalario Universitario da Coruña
Dr. Caeiro Muñoz, Manuel	Oncoloxía Radioterápica	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI)
Dra. Calvo Crespo, Patricia	Oncoloxía Radioterápica	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dra. Campos Balea, Begoña	Oncoloxía Médica	Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA)
Dra. Capdevila Puerta, Ana María	Anatomía Patolóxica	Complexo Hospitalario Universitario da Coruña
Dr. Casal Rubio, Joaquín	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
Dra. Diego Roza, Carmen	Pneumoloxía	Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol
Dr. Fernández Calvo, Ovidio	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Ourense
Dra. Fernández Montes, Ana	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Ourense
Dr. Fernández Villar, Alberto	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
Dr. Fírvida Pérez, José Luís	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Ourense
Dr. García Prim, José María	Cirurxía Torácica	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dr. Golpe Gómez, Antonio	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dr. Gómez Caamaño, Antonio	Oncoloxía Radioterápica	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Dra. Iglesias Rey, Leticia	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
Dr. Lázaro Quintela, Martín	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
Dra. Montero Martínez, Carmen	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario da Coruña
Dr. Núñez Delgado, Manuel	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
Dr. Pérez de Llano, Luis	Pneumoloxía	Hospital Universitario Lucus Augusti
Dra. Santomé Couto, Lucía	Oncoloxía Médica	Hospital Povisa
Dr. Vázquez Estévez, Sergio	Oncoloxía Médica	Hospital Universitario Lucus Augusti
Dr. Vereas Hernando, Héctor	Pneumoloxía	Complexo Hospitalario Universitario da Coruña
Dra. Villanueva Silva, María José	Oncoloxía Médica	Complexo Hospitalario Universitario de Vigo

