

## **Título: PROTOCOLO DE SOMBRAPULMONAR**

### **Autores:**

Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso.  
Especialista de 2do. Grado en Neumología. Profesor Auxiliar

Dr. Eugenio Sollet Soto.  
Especialista de 1er. Grado en Neumología.

DraC. Elia Nenínger Vinageras.  
Especialista de 2do. Grado en Oncología. Profesora Titular

DrC. Edelberto Fuentes Valdés.  
Especialista de 2do. Grado en Cirugía General. Profesor Titular y Consultante.

Dra. Anaisa Hernández Díaz. Especialista de 1er. Grado en Neumología

Dra. Ileidis Vega Rodríguez. Especialista de 1er. Grado en Neumología.

DrC. Orlando Valls. Especialista de 2do. Grado en Imagenología. Profesor Titular

Dra. Haslen Cáceres Lavernia. Especialista de 1er. Grado en Oncología

Dra. Concepción del Castillo. Especialista de 1er. Grado en Radiobiología.

Servicio de Neumología

Email: [neuma@hha.sld.cu](mailto:neuma@hha.sld.cu)

### **Introducción**

El cáncer de pulmón continúa siendo un problema de salud en todo el mundo: es la principal causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. El estimado de muertes por esta enfermedad en el hombre se cree sea 3 veces superior; similarmente en las mujeres ocurre que el estimado de

cáncer de mama es alrededor de 2.5 veces mayor que el de pulmón, pero el índice de mortalidad para este último es dos veces mayor. Se señala que la supervivencia global a los 5 años entre los años 2010 al 2015 fue del 14 al 20 %. Aproximadamente del 75 al 80 % son de histología no células pequeñas, y la mayoría de los pacientes se presenta en estadio avanzado de la enfermedad (Estadio III) o en fase de enfermedad metastásica (Estadio IV).

Los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico con intención curativa presentan una tasa de supervivencia de 50 a 80 %, lo que implica la necesidad de mejores tratamientos sistémicos para curar las micro-metástasis ocultas. La mayoría de los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada requieren quimioterapia y/o radioterapia, lo que hace que el pronóstico global para los pacientes con cáncer pulmonar sea sombrío a pesar de los avances tecnológicos introducidos en la práctica médica actual. Esto representa un alto costo en términos económicos, y, desde el punto de vista social y humano representa un gran número de enfermos por año que podrían salvarse.

El cáncer de pulmón ha sido identificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los mayores problemas de salud que enfrentó la humanidad en el siglo XX y que enfrenta en el siglo actual. En Cuba, según datos del Anuario Estadístico, ésta es la entidad que aporta el mayor número de defunciones por cáncer desde los años 1970 al 2015, siendo la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos. En nuestro hospital se diagnostican alrededor de 250 pacientes con esta enfermedad anualmente;

de ellos sólo alrededor de la quinta parte son tributarios de tratamiento quirúrgico.

## **Objetivos**

- Incrementar las tasas de supervivencia y control del cáncer de pulmón en nuestra institución.
- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos onco-específicos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.
- Perfeccionar la base de datos del grupo.

## **Desarrollo**

### **Procedimientos y herramientas de trabajo**

#### **Universo**

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que sean atendidos en nuestro centro.

## **Procedencia de los pacientes**

- Pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidas a la consulta central de atención de este tipo de enfermedad.

## **Criterios de admisibilidad**

- Todo paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón que se remita a la consulta especializada de nuestro hospital.

## **Sistemática diagnóstica ante una imagen sospechosa de cáncer del pulmón (sombra pulmonar)**

- **Lunes**
  - Ingreso de los pacientes.
  - Confección de la historia clínica.
  - Evaluar radiografía de tórax AP y lateral (de faltar el segundo, ordenarlo)
  - ECG
  - Tac de tórax.
- **Martes**
  - Extracción de sangre para los estudios protocolizados (ver más adelante)
  - TAC de pulmón simple y contrastado.
  - TAC de cráneo contrastado (de ser necesario).
  - TAC de abdomen simple y contrastado (de ser necesario).
  - RMN de columna o cráneo de ser necesario

- Ultrasonido de hemiabdomen superior
- Ultrasonido de rastreo ganglionar.
- Ultrasonido de otros órganos de ser necesario (próstata, testículos, partes blandas, etc.)
- Ecocardiograma.
- **Miércoles**
  - Broncoscopia con lavado bronquial, biopsia con fórceps y/o biopsia aspirativa con aguja fina transbroncoscópica, según se requiera, en lesiones endobronquiales.
  - BAAF de ganglios periféricos o lesiones subcutáneas sospechadas.
- **Jueves**
- Pruebas funcionales respiratorias.
- **Viernes**
  - CAAF transtorácica (ver más adelante) bajo control Tomográfico, fluoroscópico o por US torácico.
  - Recolección de los resultados y análisis de los mismos para la toma de decisiones teniendo en cuenta lo siguiente:
    - ✧ La clasificación de la extensión anatómica del carcinoma broncogénico derivada de la evaluación de:
      - ✦ Parámetros ligados al tumor (T)
      - ✦ A las adenopatías regionales (N)
      - ✦ A las metástasis (M) (ver anexo 1, 2)

Es, junto con la clasificación de estirpes histológicas (ver anexo 3), el sistema que más se utiliza para la planificación terapéutica y para la estimación pronóstica.

- ✧ El tratamiento lo decidirá el grupo multidisciplinario compuesto por el neumólogo, cirujano, oncólogo y radioterapeuta [el único tratamiento que en general puede tener una intención curativa es la cirugía, cuya ejecución debe, por tanto, proponerse siempre que sea posible (Ver anexo 2)]. Dicha reunión multidisciplinaria puede tomar tres conductas posibles:

- ✦ **Traslado a cirugía:**

- ◆ Para exploración mediastinal por mediastinoscopia, mediastinostomía y/o toracoscopia cuando, pese a otros estudios, persisten dudas en cuanto a la extensión mediastinal o pleural del tumor (T4) o la presencia de N2 masivo para decidir operar o no al paciente. Excepcionalmente es necesario realizar alguno de estos procedimientos para obtener una muestra, si el diagnóstico histológico no ha podido establecerse por otros medios.
- ◆ Para tratamiento quirúrgico, si se confirma la etapa en que sea ésta la indicación terapéutica decidida.

- ✦ **Traslado a sala de Oncología** si ha de recibir el tratamiento con quimioterapia de forma inmediata.

- ✦ **Alta y remisión al grupo de tratamiento ambulatorio** de quimioterapia y/ o radioterapia, si es ésta la conducta terapéutica decidida por el grupo multidisciplinario.
  
- ✧ Con toda la información recolectada y analizada, se procede a la reunión con cada paciente y/o sus familiares para informarle, cumpliendo los principios éticos, el resultado final de los estudios realizados, es decir, diagnóstico histológico, estadiamiento, pronóstico, el estado cardiorrespiratorio y físico en general, elementos estos fundamentales a la hora de decidir las opciones terapéuticas específicas para cada paciente a la vez que recoge su consentimiento.

### **Criterios diagnósticos**

- **Anamnesis**

- Por medio del interrogatorio se debe precisar factores de riesgo:
  - ✧ Hacer hincapié en los antecedentes de hábito tabáquico
  - ✧ Exposición a agentes nocivos ambientales e industriales vía antecedentes laborales (minero, contacto mantenido con asbesto)
  - ✧ Antecedentes patológicos personales (enfermedades pulmonares esclerosantes)
  - ✧ Exposición a radiaciones o quimioterapia (el riesgo es mayor en mujeres fumadoras con antecedentes de cáncer de mama, sobre todo si recibieron radioterapia por su neoplasia mamaria; o para los sobrevivientes de un Linfoma de Hodgkin, por la radioterapia y tal vez la quimioterapia, sobre todo si además son fumadores).

- Debe indagarse sobre la presencia inicial de síntomas, secuencia y tiempo de aparición de los mismos: tos, expectoración, hemoptisis y características de la misma, dolor torácico, disnea, disfonía, y otras no tan iniciales como: anorexia, pérdida de peso, síndrome de vena cava superior, dolor extra-torácico, síndromes neurológicos, hepatomegalia y dolores óseos; o manifestaciones paraneoplásicas, como neuromiopatías, síndrome de Cushing, osteoartropatía, presencia de adenopatías metastásicas o lesiones subcutáneas, etc.
- Es de vital importancia la determinación de la capacidad física que realiza el paciente siguiendo la escala de Karnofsky, OMS o ECOG (ver anexo 4).
- **Examen físico**
  - **Examen general:** valorar estado general y nutricional, presencia de metástasis a distancia, posibles manifestaciones de síndromes paraneoplásicos (endocrino-metabólicos, cutáneos, osteomusculares, cardiovasculares, neurológicos u otros).
  - Examen detallado del sistema respiratorio.
  - Examen de posibles sitios metastásicos: cuello, hígado, piel, TCS.
- **Exámenes complementarios**
  - Estudios de laboratorio clínico
 

✧ Hemograma	✧ Leucograma con diferencial
✧ Plaquetas	✧ Eritrosedimentación
✧ TP, TPT	✧ Grupo sanguíneo

- ✧ Serología para HIV y VDRL
- ✧ Creatinina
- ✧ LDH
- ✧ Calcio
- ✧ Ácido úrico
- ✧ Proteínas totales
- ✧ Cituria
- ✧ Glicemia
- ✧ TGO, TGP, Fosfatasa alcalina
- ✧ Ionograma
- ✧ Fósforo sérico
- ✧ Bilirrubina total y directa
- ✧ Albúmina

La LDH será indicada en el carcinoma de células pequeñas, en el cual se considera un marcador tumoral: se encuentra elevada en 33 a 57 % de estos tumores en enfermedad limitada y hasta 85 % en enfermedad extendida). Los demás exámenes nos informan de posible repercusión sobre órganos y sistemas del organismo de la lesión pulmonar e incluso sobre su naturaleza.

➤ **Estudios de esputo**

- ✧ Citología, bacteriología, BAAR y cultivo para tuberculosis.

➤ **Electrocardiograma** (si es necesario realizar ergometría)

- ✧ Preoperatorio
- ✧ En casos que recibirán QTP potencialmente cardiotoxica.

➤ **Ecocardiograma**

- ✧ Si compromiso cardiaco por el tumor
- ✧ Previo al tratamiento con drogas cardiotoxicas
- ✧ Si ECG patológico

➤ **Imágenes**

- ✧ **Rx tórax (vistas PA y lateral):** este estudio sigue siendo el procedimiento básico más importante (con una eficacia global entre 70 y 88 %) para el diagnóstico de sospecha de la enfermedad; hasta 5 % de los casos se descubren de forma casual cuando se realiza este examen de rutina a un paciente asintomático. Permite valorar la localización del tumor, tamaño, contornos, cavitación, abscedación, otros elementos asociados (adenopatías mediastinales, atelectasia, derrame pleural, retracción o desplazamiento mediastinal, etc.).
  
- ✧ **TAC o RMN de tórax:** aporta información más detallada sobre las características de la lesión, su localización y la relación con estructuras vecinas; es superior a la radiografía de tórax en la evaluación de los hilos, mediastino y pared torácica. Se indica cuando haya sospechas de infiltración o compresión medular o vascular y para precisar localización y relación con las estructuras del mediastino o extensión a la pared torácica; será contratada si se sospecha adenopatías mediastinales para facilitar evaluar el tamaño y extensión de los ganglios mediastinales.
  
- ✧ **RMN de columna dorsal:** si hay sospecha de infiltración de columna vertebral.
  
- ✧ **US de abdomen:** para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales.

✧ **TAC (o RMN si no está disponible la TAC) de abdomen:** aún con US abdomen negativo, para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales (muy necesaria en el carcinoma de células pequeñas. La TAC detecta lesiones en aproximadamente 35 % de pacientes con carcinoma de células pequeñas en su presentación). Los cortes se harán a 5 mm y se harán más estrechos según particularidades de cada caso y de determinadas zonas abdominales.

✧ **TAC o RMN de cerebro contrastada:** ante sospecha clínica, por su sintomatología, de metástasis, en aquellos casos en que se ha decidido llevar al salón y/o según resultados anatomopatológicos; su indicación es importante en el **carcinoma de células pequeñas**, y es de valor también en los carcinomas de células no pequeñas (variedades adenocarcinoma y carcinomas de células grandes) en pacientes en que se valora la cirugía, y en los estadios avanzados en que se hará tratamiento con quimio y radioterapia (por la elevada frecuencia de metástasis cerebrales).

✧ **Gammagrafía ósea:** solo en el carcinoma de células pequeñas y en casos con dolores óseos sospechosos de metástasis.

➤ **Otros exámenes diagnósticos**

✧ **Broncoscopia:** permite precisar la localización del tumor y el estadiamiento T y obtener muestras para diagnóstico del tipo celular: por lavado o cepillado bronquial (en los casos con

lesiones visibles endoscópicamente) y biopsia endobronquial si el tumor es visible o biopsia por punción transbronquial, mediante la cual puede obtenerse muestra de un tumor extrabronquial y de ganglios mediastinales, en particular del grupo subcarinal (estadiamiento N); además facilita el estudio bacteriológico, micológico y BAAR de secreciones bronquiales.

✧ **Pruebas funcionales ventilatorias:**

Permite conocer la capacidad funcional respiratoria y es de vital importancia para evaluar al paciente y decidir una resección pulmonar o radioterapia. El estudio principal es la espirometría. Ante resultados dudosos o en pacientes que no logran realizar bien la espirometría, las pruebas prácticas (caminar una distancia o subir escaleras) constituyen una valiosa ayuda; también la espirometría post ejercicio y la gammagrafía ósea con galio en pacientes con alto riesgo quirúrgico y en estadio temprano.

✧ Exploración mediastinal (mediastinoscopia y/o mediastinostomía para-esternal) a todos los pacientes con criterio quirúrgico y lesiones centrales sin diagnóstico final pese a otros estudios y potencialmente quirúrgicas. No se realizará a pacientes con tumores periféricos, o que no sean candidatos a la cirugía o con BAAF de ganglio mediastinal positiva previo a la operación; es muy útil para evaluar la extensión mediastinal del tumor (T4), y confirmar la presencia de N2 y N3 cuando existen ganglios  $\geq 1$  cm.

- ✧ Toracoscopia, útil para el estadiamiento, toma de muestras (citopatología o biopsia), valoración de resecabilidad (hilio pulmonar, mediastino), y para evaluar el tórax ante un derrame pleural con citología negativa.

### **Estudios de Anatomía Patológica**

- ✧ **Biopsia de la lesión**, ya sea tomada por broncoscopia con fórceps o biopsia aspiratoria con aguja fina transbroncoscópica, según se requiera, en lesiones submucosas o periféricas, o del espécimen quirúrgico; en este último debe precisar tamaño del tumor, margen de resección, número de ganglios positivos y su localización anatómica (previamente clasificados por el cirujano).
- ✧ **Estudios cito-patológicos (CAAF)** en ganglios periféricos, lesiones subcutáneas sospechosas de ser metástasis, líquido pleural, o material de alguna otra posible localización extratorácica.
- ✧ **Citología aspirativa con aguja fina (CAAF) transtorácica del tumor**: en lesiones periféricas no visibles endoscópicamente y en casos sin comprobación histológica por otros medios. Puede realizarse bajo control fluoroscópico (lo más común), ultrasonográfico (si hay contacto parietal), o por TAC según lo decida el radiólogo.

- ✧ **Biopsia de médula ósea**, en pacientes con anemia previa al tratamiento con QT y en casos seleccionados entre portadores de carcinoma de células pequeñas.

**Nota:**

- La confirmación cito/histológica es **obligatoria**. Constituye un indicador de calidad en los centros de excelencia de atención de este tipo de tumores. Se utilizará la clasificación histológica de los tumores malignos del pulmón (OMS) (Ver **Anexo # 1 y 2. Ver algoritmo a continuación**).
- En la práctica se agrupa al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes bajo la categoría de **cáncer de pulmón de células no pequeñas**, en oposición al **carcinoma de células pequeñas**. Esto se debe a que los tres primeros comparten un comportamiento biológico que permiten unificar su estadiamiento, tratamiento y pronóstico.
- Los pasos subsiguientes para concluir este ejercicio diagnóstico con vistas a decidir cuál es el tratamiento más recomendable serán los siguientes:
  - Recolección de los resultados y análisis de los mismos para la toma de decisiones teniendo en cuenta lo siguiente:
    - ✧ La clasificación de la extensión anatómica del carcinoma broncogénico derivada de la evaluación de:
      - ✦ Parámetros ligados al tumor (T)

- ✦ A las adenopatías regionales (N)

- ✦ A las metástasis (M) (ver anexo 2)

Es, junto con la clasificación de estirpes histológicas (ver anexo 3), el sistema que más se utiliza para la planificación terapéutica y para la estimación pronóstica.

- ✧ El tratamiento lo decidirá el grupo multidisciplinario compuesto por el neumólogo, cirujano, oncólogo y radioterapeuta [el único tratamiento que en general puede tener una intención curativa es la cirugía, cuya ejecución debe, por tanto, proponerse siempre que sea posible (Ver anexo 2)]. Dicha reunión multidisciplinaria decide una de las tres variantes posibles:

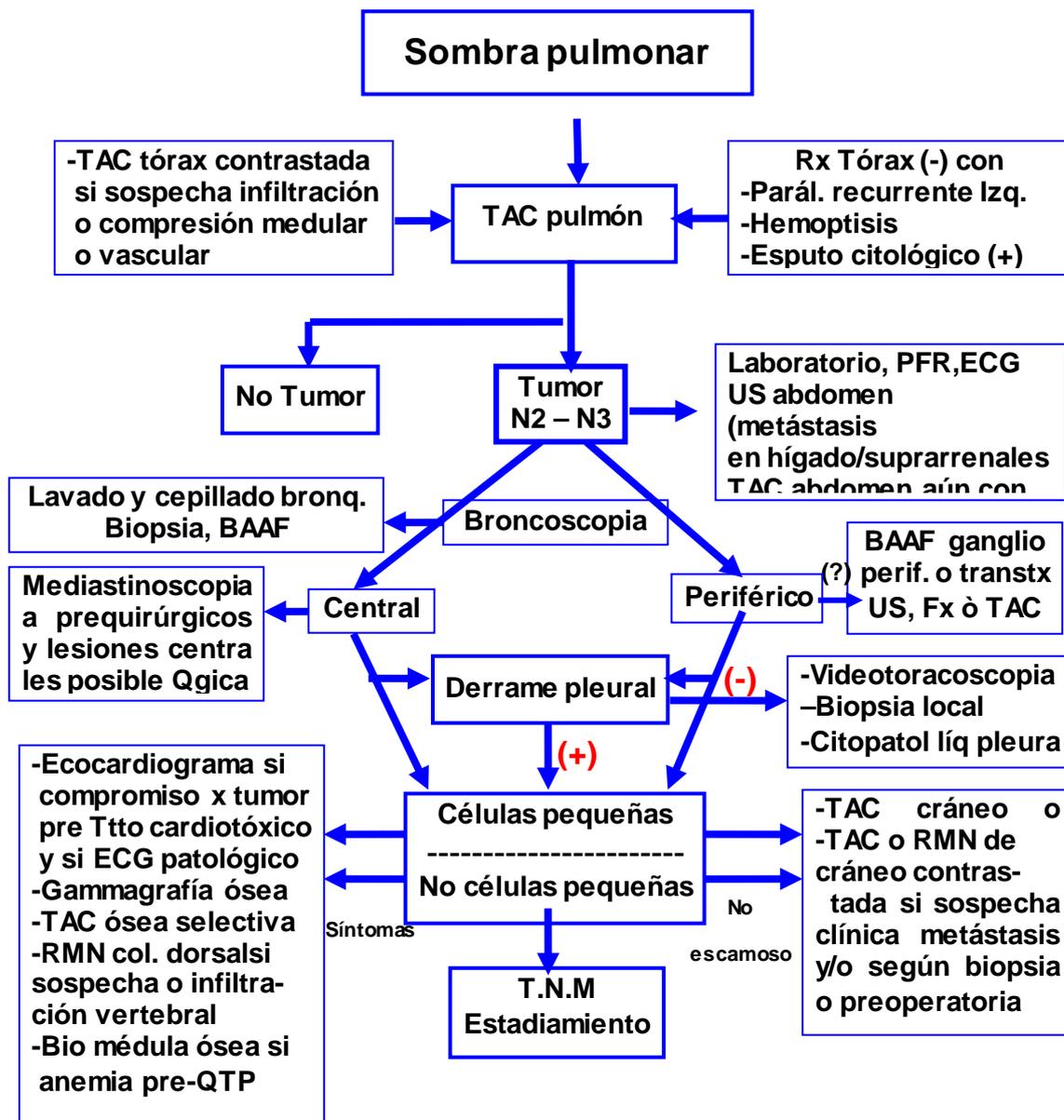
- ✦ Traslado a cirugía para completar estudios endoscópicos y/o tratamiento quirúrgico si se confirma la etapa en que sea ésta la indicación terapéutica decidida.

- ✦ Traslado a sala de Oncología si ha de recibir el tratamiento con quimioterapia de forma inmediata.

- ✦ Alta y remisión al grupo de tratamiento ambulatorio de quimioterapia y/ o radioterapia, si es ésta la decisión terapéutica decidida por el grupo multidisciplinario.

- ✧ Con toda la información recolectada y analizada, se procede a la reunión con cada paciente y/o sus familiares.

**ALGORITMO DIAGNÓSTICO ANTE UNA SOMBRA  
PULMONAR**



La clasificación por grados de diferenciación histopatológica se hará de la forma siguiente:

**GX** No puede evaluarse el grado de diferenciación

- G1** Bien diferenciado
- G2** Moderadamente diferenciado
- G3** Pobremente diferenciado
- G4** Indiferenciado

### **Estadamiento**

- Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadificar el paciente por el sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios más vigente de la AJCC del 2010 (Ver **Anexo # 3**). En el **Anexo # 5** ver factores pronósticos.

### **Nota:**

En el carcinoma de células pequeñas en la actualidad podemos realizar el estadamiento de la misma manera, o utilizar un esquema más práctico, lo divide en enfermedad limitada y enfermedad extendida:

- **Enfermedad muy limitada (EML):** subgrupo dentro de la categoría de “enfermedad limitada”, en que el tumor se presenta como un nódulo pulmonar solitario (estadio I-II) sin evidencias de compromiso ganglionar mediastinal comprobado por mediastinoscopia.
- **Enfermedad limitada (EL):** limitada a un hemitórax, el mediastino o hasta la fosa supraclavicular homolateral (áreas comprendidas dentro de un campo de radioterapia). Incluye las etapas I, II, III-A y parte de la III-B.
- **Enfermedad extendida (EE):** se extiende más allá de los límites señalados para “enfermedad limitada” (etapas III-B y IV).

## Tratamiento

### Estrategia general

- **Principios generales para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón**
  - No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la **confirmación cito o histológica**, de carcinoma pulmonar y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
  - El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su **pleno consentimiento**.
  - El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento **no debe exceder las 3 (tres) semanas**.
  - La calidad del tratamiento se incrementa, al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (cifra óptima: no menos de 50 casos nuevos/año)

## Carcinoma de Células No Pequeñas

### Estrategia general

Etapa	Tratamiento
I	-Cirugía ± QTP ± RTP *

<b>II</b>	-Cirugía ± QTP ± RTP *
<b>III A</b>	-Cirugía + RTP (QTP) -RTP y/o QTP ⇒ Cirugía
<b>III B</b>	-RTP y/o QTP (Cirugía)
<b>IV</b>	-QTP y/o RTP, o sintomático

**Nota:** RTP: Radioterapia; QTP: Quimioterapia. \* RTP adicional si dudas sobre borde de sección o ganglios mediastinales. En **Anexo # 6:** esquemas de quimioterapia.

## Tratamiento según estadio

### Etapa 0: Tis N0 M0

**Cirugía**, lo más conservadora posible (segmentectomía o broncoplastias, según el caso).

- **Alternativas:** si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: RTP con intención curativa; braquiterapia endoscópica; tratamiento con láser por vía endoscópica.

### Etapa I: T1-2 N0 M0

- **Tratamiento primario**
  - **Cirugía**, lobectomía o segmentectomía o resección en cuña (en caso de limitación ventilatoria y linfadenectomía mediastínica).
  - **Alternativas:** si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: RTP con intención curativa; braquiterapia endoscópica; tratamiento con láser por vía endoscópica.
- **Tratamiento adyuvante a la cirugía**

- **Quimioterapia (QTP)**
- **Radioterapia (RTP)** sobre el lecho quirúrgico (50 Gy en 5 semanas) si se realizó resección limitada (en cuña o segmentectomía) -el cirujano debe marcar con *clips* metálicos los límites de la resección- o si el margen quirúrgico resultó positivo.

#### **Etapa II: T1-2 N1 M0, T3 N0 M0**

- **Tratamiento primario**

- **Cirugía:** lobectomía, o con menor frecuencia neumectomía. A veces es necesaria una resección funcional (broncoplastia) y linfadenectomía mediastínica.
- **Alternativas:** si rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad: radioterapia con intención curativa.

- **Tratamiento adyuvante a la cirugía**

- **QTP**
- **RTP** sobre lecho quirúrgico, en particular zona del muñón bronquial, si margen de sección bronquial positivo.
- **Quimo-radioterapia**

#### **Etapa III A: T1, 2 N2 M0, T3 N1, 2 M0**

- **Tratamiento primario**

- **Cirugía,** lobectomía o neumectomía y linfadenectomía mediastínica,
  -

- **QTP y/o RTP** neo-adyuvantes. La RTP y QTP pre-operatoria (neo-adyuvante) tienen su indicación particular en casos de resecabilidad dudosa, en que se opera si se obtiene una respuesta significativa. En estos casos, es conveniente validar el estadiamiento por estudio citológico o histológico de ganglios mediastinales (exploración mediastinal, toracoscopia).
  
- **Alternativas:** si rechazo a la operación, o criterios de inoperabilidad o irresecabilidad:
  - ✧ **RTP + QTP** (paliación y posible prolongación de supervivencia).
  - ✧ **RTP externa** o braquiterapia.
  - ✧ **Recanalización** por láser endobronquial.
  
- **Tratamiento adyuvante a la cirugía**
  - **QTP y/o RTP** adyuvante.

#### **Etapas III B:**

##### **Cualquier T N3 M0**

- **QTP más RTP**

##### **T4 Cualquier N M0**

- **QTP más RTP.** si hay respuesta tumoral puede intentarse un tratamiento quirúrgico.
  
- Los casos III-B por derrame pleural positivo se tratarán según lo recomendado en etapa IV (ver).

- **Alternativas:** inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos

#### **Etapa IV:**

- **Tratamiento paliativo**

- Metástasis cerebral (nódulo solitario) en casos seleccionados: **resección de la lesión cerebral** (ver estereotaxia) más irradiación cerebral total. Tratamiento radiante sobre la lesión pulmonar.
- **Conducta expectante** en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos.
- **Tratamiento sintomático** solamente.
- **RTP paliativa ± QTP.**
- **QTP.**
- **Terapia endobronquial con láser** y/o braquiterapia para aliviar obstrucción.
- **Alternativa:** inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos, garantizando la paliación sintomática de forma convencional y no empeorar la calidad de vida.

#### ***Tumor de Pancoast***

- **Tratamiento con intención curativa en etapa II-B o III-A**
  - **Paso 1:**

✧ **RTP preoperatoria:** 30 Gy en 2 semanas o 45-50 Gy en 5 semanas.

✧ Puede combinarse con **QTP**.

➤ **Paso 2:**

✧ **Cirugía ampliada loco-regional.**

➤ **Paso 3:**

✧ **RTP complementaria post-operatoria**, solo si ha quedado tumor en bordes de sección, si hay ganglios mediastinales positivos (N2), en pacientes en que por alguna causa no se aplicó RTP preoperatoria, o si se hizo implante trans-operatorio (braquiterapia), y no se logró una distribución de dosis satisfactoria.

**Etapa III-B o alternativa en etapa II-B o III-A en que no se opere**

➤ **RTP y/o QTP.** La RTP se llevará hasta una dosis total de 60-70 Gy. Si se consideró irresecable de inicio, pero el paciente tiene buen estado general, el tumor se mantiene localizado y hubo buena respuesta con RTP/QTP, puede valorarse la resección en casos muy bien seleccionados.

**Comentarios**

- **El Lung Cáncer Study Group (LCSG) demostró que la radioterapia adyuvante puede prevenir la recurrencia local en pacientes con N2, sin influencia sobre la supervivencia. De estos datos deriva la racionalidad del tratamiento post-operatorio con radiaciones, que**

**incluye a pacientes dentro de ensayos clínicos y a todos aquellos con margen quirúrgico positivo en los que no es posible una re-intervención.**

- **En varios estudios, por más de 20 años, era dudoso el beneficio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de pulmón reseado. En contraste, el International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (IALT) en un estudio prospectivo, donde 1867 fueron aleatorizados a recibir quimioterapia (con régimen de platino) o no tratamiento adyuvante, demostró en el primer grupo una ventaja absoluta de 5 % de supervivencia libre de enfermedad y 4 % de supervivencia global. En base a estos resultados, se considera con fuerza el uso de la quimioterapia adyuvante en los estadios I, II y IIIA.**
- **En la pasada década se reportaron los resultados de quimioterapia neo-adyuvante con régimen de cisplatino seguido de radioterapia en pacientes en estadio III-A reseables en que la supervivencia media lograda fue de 32 meses y al año fue de 75 %, muy superior a los resultados obtenidos hasta esa fecha. La supervivencia a 3 años fue de 56 % en los pacientes que recibieron quimioterapia en relación al 15 % para los que no lo recibieron. Aunque la modalidad neo-adyuvante se puede asociar con una mortalidad relacionada con el tratamiento entre 5-12 % en instituciones muy prestigiosas, el beneficio potencial supera los riesgos.**

- **El tumor que compromete el surco superior por lo general invade las estructuras vecinas y se asocia con una alta incidencia de recurrencia local. Varios estudios retrospectivos han demostrado incremento en la supervivencia con disminución en el índice de recurrencia local con la combinación de quimio-radioterapia. Algunos estudios en los que se realizó tratamiento neo-adyuvante con quimio-radioterapia seguido por resección quirúrgica demostró una supervivencia a 2 años en el rango del 50-70 %, mayor que el índice histórico de 20 %, cuando se usó solamente la radioterapia post-operatoria**
  
- **En el pasado muchos pacientes con enfermedad avanzada no recibían tratamiento porque la toxicidad a la quimioterapia sobrepasaba los beneficios. Actualmente varios meta-análisis han reportado mejoras en la supervivencia comparado al tratamiento de soporte. El incremento en la supervivencia es de 2 a 4 meses y al año es de 10-20 %. Luego de varios estudios de meta-análisis publicados recientemente pueden llegarse a las siguientes conclusiones:**
  - **En pacientes que no responden al tratamiento, el máximo de administración no deberá superar los 4 ciclos**

- Solo en pacientes con ECOG <2 se deberán utilizar combinaciones de dos fármacos con QTP basada en cisplatino. En pacientes con ECOG de 2, puede utilizarse monoterapia.
  
- No existe una combinación estándar. Debe elegirse en función de la toxicidad y perfil del paciente.
  
- Varios estudios han demostrado que cuando los pacientes de la tercera edad se comparan con pacientes más jóvenes, ambos presentan similares índices de tolerancia y reciben iguales beneficios de la quimioterapia, por lo que deben ser tratados de forma similar.

## Carcinoma de Células Pequeñas

### Estrategia general

Etapa	Tratamiento
I	-Cirugía + QTP (RTP) *
II	-Cirugía + QTP (RTP) *
III A	-QTP (RTP) (+ cirugía en T3N1)
III B	-QTP y/o RTP
IV	-QTP y/o RTP, o sintomático

**Nota:** (\*) Si se diagnostica antes de operar se prefiere tratamiento neo-adyuvante con QTP. En **Anexo # 6**, esquemas de quimioterapia.

### Enfermedad limitada (Etapas I, II, III-A)

#### Opciones de tratamiento

- **QTP + RTP torácica** (50 Gy en 5 semanas). La RTP comienza cuando termina el segundo ciclo de QTP, y debe incluir todo el

volumen tumoral inicial durante los primeros 40 Gy; luego se refuerza con 10 Gy dirigidos al volumen reducido resultante gracias a la QTP.

- En enfermedad muy limitada y casos seleccionados en etapa III (T3N1):

**QTP→Cirugía→QTP+RTP** (a mediastino/fosas supraclaviculares)

- Irradiación profiláctica de SNC: en pacientes con respuesta completa.

### **Enfermedad extendida (etapas IIIB y IV)**

#### **Opciones de tratamiento**

- **QTP**
  - **RTP** de focos metastásicos que requieren alivio inmediato: cerebrales, epidurales, óseos.
  - **Alternativa:** inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos, garantizando la paliación sintomática de forma convencional y no empeorar la calidad de vida.

#### **Comentarios generales**

- El tratamiento estándar, tanto en la enfermedad limitada como en la extendida, deben ser de 4-6 ciclos de quimioterapia.
- No hay tratamiento estándar en quimioterapia de segunda línea. En aquellos pacientes que presentan una recaída luego de tres meses de

haber finalizado el tratamiento con QTP, son los que más pueden beneficiarse de una segunda línea, e incluso algunos casos pueden responder con el mismo esquema de QTP administrado en la primera línea.

- En pacientes que obtengan respuesta completa al tratamiento, puede ofrecérsele tratamiento radiante profiláctico sobre el SNC.
  
- En el 5-10 % de los CCP, el tumor está limitado al parénquima pulmonar. La resección del tumor, como proceder primario, debe ser limitado solo a pacientes quienes no tienen evidencia de metástasis ganglionar mediastinal o supraclavicular y biopsia de médula ósea negativa. La supervivencia a 5 años en este grupo de pacientes es del 70%, cuando es resecado y reciben quimioterapia adyuvante.
  
- La irradiación puede ser incorporada secuencialmente a la quimioterapia, sin embargo, este manejo es inferior en términos de respuesta y supervivencia en comparación a la administración concurrente. Solo deberá reservarse el primero, para aquellos pacientes en que se prevea que pueda ser muy tóxico.
  
- **Obstrucción bronquial**
  - ✧ Laserterapia
  - ✧ Braquiterapia
  - ✧ RTP externa

- **Nódulo tumoral resecable**
  - ✧ Resección quirúrgica
- **Obstrucción de la vena cava superior**
  - ✧ RTP externa
- **Hemoptisis**
  - ✧ RTP externa
- **Metástasis a distancia**
  - ✧ RTP sobre SNC
  - ✧ Tratamiento de soporte
  - **Metástasis óseas sintomáticas**
    - ✧ Radioterapia
    - ✧ Tratamiento del dolor
  - **Metástasis múltiples**
    - ✧ Tratamiento paliativo (sintomático)
  - **Derrame pleural o pericárdico**
    - ✧ Cirugía paliativa (toracoscopia, ventana pericárdica)

## **Seguimiento**

### **Se recomienda**

- En los pacientes con CPNCP, con intención curativa, examen físico e interrogatorio: cada 3 meses, durante los 2 primeros años. Cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente anual.

- En los pacientes con CPCP, examen físico/interrogatorio: cada 2 meses, durante el primer año. Cada 3 meses durante los años 2 y 3. Cada 6 meses hasta los 5 años, y posteriormente, anual.
- Educación al paciente con respecto a los síntomas de recurrencias.
- Coordinación de cuidados (con otros grupos de trabajo, instituciones, etc.).
- No se recomienda la realización rutinaria de hemograma completo, hemoquímica, Rayos X de tórax, Gammagrafía ósea, US de hígado, TAC de tórax, abdomen o pelvis, en pacientes asintomáticos.
- La paciente debe tener la certeza de que en todo momento podrá consultar cualquier inquietud con el equipo de asistencia.

## Indicadores

<b><u>Indicadores de estructura</u></b>		<b><u>Estándar %</u></b>
Recursos humanos	% del personal calificado relacionado con el PA, con entrenamiento específico disponible para su aplicación	100%
Recursos materiales	% del instrumental y equipos médicos, incluyendo imagenología, según PA	>95%
	% de los medicamentos expuestos en el PA	>95%
	% disponibilidad diseño organizativo para aplicar el PA	>95%
Recursos organizativos	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de planillas introducidas en la base de datos	100%

<b><u>Indicadores de procesos</u></b>		<b><u>Estándar %</u></b>
	% de pacientes diagnosticados en el Centro, que son vistos en consulta central de cáncer de pulmón	≥ 95%
	% de pacientes con confirmación cito-histológica de cáncer de pulmón	≥ 90%
	% de pacientes con criterio de cáncer de pulmón que son vistos en consulta central antes de 21 días, desde la primera consulta en el Centro	>80%
	% de pacientes con criterio de cirugía en los que puede realizarse <u>cirugía electiva</u>	>60%
	% de pacientes operados de cáncer de pulmón que comienzan QTP antes de 28 días, luego de la intervención quirúrgica	>75%
	% de pacientes con cáncer de pulmón con criterios de QTP con esquema acorde a las guías de práctica clínica	>85%
	% de pacientes con cáncer de pulmón con criterios de RTP, con <u>metodología acorde con las guías de práctica clínica</u>	>80%
	% de pacientes perdidos de seguimiento	>10%

<b><u>Indicadores de resultados</u></b>	<b><u>Estándar %</u></b>
% de respuestas completas clínicas en pacientes con CPCP	>15%
% de respuestas globales clínicas en pacientes con CPCP	>60%
% de pacientes tratados con QTP con complicaciones que conllevaron a la suspensión de este tratamiento	<10%
% de pacientes tratados con RTP con complicaciones que conllevaron a la suspensión de este tratamiento	<10%

### **Información a pacientes y familiares**

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.
- Realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso).  
(Ver Anexo).
- Confeccionar un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

## **Bibliografía**

Eric B Haura. (2011). Treatment of advanced non-small cell lung cancer: A review of current randomized Clinical Trials and examination of emerging therapies. *Cancer Control* 8;: 326-36.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al, (2010). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*; 50: 7-33

Gridelli C, Perrone F, Gallo C et al (2013). Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italia Lung Cancer in the Elderly Study (Miles) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.*; 95:362-72.

Haro Estarriola M, Rubio Godaya M, Casamitja Sota .MT .( 2012). Avances en broncoscopia.; 39 (06):274-286.

Kuhlman JE, Reyes BL, Hruban RH, et al. ( 2010). Abnormal airfilled space in the lung. *Radiographics*; 13: 47-75.

Perpiñá Tordera M .(2013). Alteraciones en el músculo liso de la vía aérea e hiperreactividad bronquial. En: Perpiñá Tordera M, editor. *Hiperreactividad bronquial inespecífica*. Barcelona: Doyma,; p. 8797.

Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. (2012). Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*; 20:3054-60.

The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completed resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.

Wright CD, Menard Mt, Wain JC et al. (2012). Induction Chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg*; 73:1541-4.

Zadrobilek E, Regal W. (2013).The Macintosh laryngoscope: sixtieth anniversary of the first published description. Internet Journal of Airway Management.;20 (2):312-6 .

## ANEXO 1

### ANATOMIA (incluye ICD)

#### Subsitios anatómicos

- Bronquio principal (C34.0)
- Lóbulos:
  - ✧ superior (C34.1)
  - ✧ medio (C34.2, sólo a la derecha)
  - ✧ inferior (C34.3)

#### Segmentos broncopulmonares

	<u>Pulmón derecho</u>	<u>Pulmón izquierdo</u>
<b>Lóbulo Superior</b>	Segmento 1. Apical Segmento 2. Posterior Segmento 3. Anterior	Segmento 1+2. Apicoposterior Segmento 3. Anterior Segmento 4. Lingular superior Segmento 5. Lingular inferior
<b>Lóbulo Medio</b>	Segmento 4. Lateral Segmento 5. Medial	
<b>Lóbulo Inferior</b>	Segmento 6. Superior del LI Segmento 7. Basal medial Segmento 8. Basal anterior Segmento 9. Basal lateral Segmento 10. Basal posterior	Segmento 6. Superior del LI Segm. 7+8. Anteromedial Segmento 9. Basal lateral Segmento 10. Basal posterior

#### Ganglios linfáticos regionales

##### Mediastinales (N2)

1. Mediastínicos altos
2. Paratraqueales superiores
3. Pretraqueales
4. Paratraqueales inferiores
5. Subaórticos (ventana aórtopulmonar)
6. Para aórticos (aorta ascendente)
7. Subcarinales
8. Paraesofágicos
9. Del ligamento pulmonar

##### Intrapulmonares e hiliares (N1)

10. Del hilio pulmonar
11. Interlobares
12. Lobares
13. Segmentarios
14. Subsegmentarios

Ganglios N3: mediastinales o hiliares contralaterales, y supraclaviculares o escalenos homo o contralaterales.

## ANEXO 2

### HISTOPATOLOGIA

Clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, de 1998

Tumor primario	Variante	Subtipos
<b>Carcinoma epidermoide (de células escamosas)</b>	-Papilar -Células claras -Células pequeñas	
<b>Carcinoma de células pequeñas</b>	-Carcinoma células pequeñas combinado	
<b>Adenocarcinoma</b>	-Acinar -Papilar -Mixto -Adenocarcinoma sólido con formación de mucina	
	Bronquioloalveolar	-No-mucinoso (cél. clara/neumocitos II) -Mucinoso (células caliciformes) -Mixto mucinoso y no-mucinoso (células clara/neumocitos II y cel. caliciformes) -Indeterminado
	Otras variantes	-Adenocarcinoma fetal bien diferenciado -Mucinoso ("coloide") -Cistoadenocarcinoma mucinoso -Células en anillo de sello -Células claras.
<b>Carcinoma de células grandes</b>	-Carcinoma neuroendocrino cél. grandes	-Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado)
	-Carcinoma basaloide	
	-Carcinoma con patrón linfoepiteliomatoso	
	-Carcinoma de células claras	
	-Carcinoma células grandes con fenotipo rabdoide	
<b>Carcinoma adeno escamoso</b>		
<b>Carcinomas c/elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos</b>	-Carcinomas con cél en huso y/o gigantes	-Carcinoma pleomórfico -Carcinoma de células en huso -Carcinoma de células gigante -Carcinosarcoma
	-Blastoma (blastoma pulmonar)	
<b>Tumor carcinoide</b>	-Carcinoide típico -Carcinoide atípico	
<b>Carcinomas de tipo de glándulas salivales</b>	-Carcinoma mucoepidermoide -Carcinoma adenoideo quístico -Otros	
<b>Carcinomas no clasificados</b>		

## ANEXO 3

### ESTADIAMIENTO

- **Categoría T- Tumor primario**

- Tx: No puede evaluarse el tumor primario, o se comprueba que existe por haber células malignas en esputo o secreciones bronquiales pero no puede visualizarse el tumor por imágenes o broncoscopia.
- T0: No evidencias de tumor primario.
- Tis: Carcinoma in situ.
- T1: Tumor de 3cm o menos de dimensión máxima, rodeado por pulmón o pleura visceral, que no afecte al bronquio principal<sup>1</sup>.
- T2: Tumor con cualquiera de las características siguientes:
- ◆ >3 cm
  - ◆ Afección bronquio principal pero  $\geq 2$  cm distalmente a carina
  - ◆ Invasión de pleura visceral
  - ◆ Atelectasia o neumonitis obstructivas asociadas que no afecten todo el pulmón.
- T3: Tumor de cualquier tamaño con alguna de las características siguientes:
- ◆ Extensión directa a pared del tórax (incluyendo tumores surco superior)
  - ◆ Extensión a diafragma, pericardio parietal, pleura mediastinal
  - ◆ Situado en bronquio principal a <2 cm carina (pero sin comprometerla)
  - ◆ Atelectasia o neumonitis obstructiva asociadas que afecten todo el pulmón
- T4: Tumor de cualquier tamaño con alguna de las características siguientes:
- ◆ Extensión a mediastino, corazón, grandes vasos, carina, tráquea, esófago, vértebras
  - ◆ Presencia de otro(s) nódulo tumoral separado, en el mismo lóbulo
  - ◆ Existencia de derrame pleural con citología positiva. Si múltiples exámenes citológicos del líquido son negativos, y los criterios clínicos hacen pensar que el derrame no es de origen tumoral (derrame no hemático, y no es un exudado), éste debe ser excluido como un elemento de clasificación y el tumor se considerará como T1, T2 o T3.

- **Categoría N- Ganglios linfáticos regionales**

- Nx: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0: No evidencias de metástasis en ganglios regionales (para considerarse pN0 de forma convincente deben extirparse al menos 6 ganglios hiliares y mediastinales).
- N1: Metástasis en ganglios intra-pulmonares o hiliares homolaterales (incluye extensión directa del tumor al ganglio).
- N2: Metástasis en ganglios mediastinales homolaterales, y/o en ganglios sub-carinales (grupo común para ambos pulmones).
- N3: Metástasis en ganglios mediastinales o hiliares contralaterales, o en ganglios supraclaviculares o escalenos homo o contralaterales. (si los ganglios son yugulares, son M1)

- **Categoría M- Metástasis a distancia**

- Mx: No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
- M0: No evidencias de metástasis a distancia

---

<sup>1</sup>El caso infrecuente de un tumor de extensión superficial (de cualquier tamaño) con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, aún cuando se extienda proximalmente en el bronquio principal, también se clasifica como T1, siempre que no afecte la carina (caso en el cual es T4).

- M1: Hay metástasis a distancia. Incluye:
- ◆ Lesión tumoral separada del primario en un lóbulo diferente (homo o contralateral).
  - ◆ Lesiones discontinuas en la pared torácica por fuera de la pleura parietal, o en el diafragma.
  - ◆ Adenopatías cervicales que no sean escalenas o supraclaviculares; por ejemplo, yugulares.

**Agrupamiento por estadios\***

<b>Estadio</b>	<b>Categoría T</b>	<b>Categoría N</b>	<b>Categoría M</b>
<b>Carcinoma oculto **</b>	TX	NO	M0
<b>0</b>	Tis	NO	M0
<b>I A</b>	T1	NO	M0
<b>I B</b>	T2	NO	M0
<b>II A</b>	T1	N1	M0
<b>II B</b>	T2	N1	M0
	T3	NO	M0
<b>IIIA</b>	T1,2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
<b>IIIB</b>	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

(\*)AJCC. Cancer Staging Handbook. Sixth edition, 2002.

(\*\*) El carcinoma oculto no es un estadio, sino una categoría.

## ANEXO 4

### Indice de Karnofsky(%).

<b>100</b>	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad
<b>90</b>	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves
<b>80</b>	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
<b>70</b>	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo
<b>60</b>	Requiere atención ocasional sin embargo puede cuidarse de mayoría de sus Necesidades
<b>50</b>	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
<b>40</b>	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales
<b>30</b>	Invalidez severa, hospitalización indicada
<b>20</b>	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén
<b>10</b>	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
<b>0</b>	Muerto

## ANEXO 5

### FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE PULMÓN

<b>Carcinoma de células no pequeñas</b>	
<b>Factor</b>	<b>Peor pronóstico si:</b>
Tamaño del tumor	-Mayor
Ganglios regionales	-Positivos
Subtipo histológico	-Mucinoso
Grado de diferenciación tumoral	-Poco diferenciado
Invasión de vasos linfáticos	-Presente
Nº de vasos sanguíneos en el tumor	-Aumentado
Contenido de colágeno en el tumor	-Ausente
Contenido DNA en células tumorales	-Bajo (aneuploidia)
Receptor de EGF	-Sobre-expresado
Pérdida de peso	- >5 % peso corporal
<b>Carcinoma de células pequeñas</b>	
<b>Factor</b>	<b>Peor pronóstico si:</b>
Sexo	-Femenino
Estado general	-ECOG > 2
Estadio de la enfermedad	-EE
LDH	-Elevada
Fosfatasa alcalina	-Elevada
Presencia síndrome paraneoplásico	-Sí
Pérdida de peso >5 %	-Sí

## ANEXO 6

### TRATAMIENTOS SISTÉMICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
<b>CDDP/VLB</b> (ciclos cada 3 semanas)			
<b>Cisplatino</b>	100 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (1-2 h infus.)	D 1
<b>Vinblastina</b>	6 mg/m <sup>2</sup> /día (dosis máx: 10 mg)	IV (bolo)	D 1
<b>EP</b> (ciclos cada 3 semanas)			
<b>Cisplatino</b>	80 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (1-2 h infus.)	D 1
<b>Etopósido</b>	100 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (1 h infus.)	D 1-3
<b>CAV</b> (ciclos cada tres semanas)			
<b>Ciclofosfamida</b>	750 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (bolo)	D 1
<b>Doxorrubicina</b>	50 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (bolo)	D 1
<b>Vincristina</b>	1,4 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (bolo)	D 1
<b>CBDCA/VP-16</b> (ciclos cada tres semanas)			
<b>Carboplatino</b>	(AUC 5) o 350 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (2 h infus.)	D 1
<b>Etopósido</b>	100 mg/m <sup>2</sup> /día	IV (1 h infus.)	D 1-3