

AVANCES EN LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL CÁNCER DE PULMÓN. EL SISTEMA DE MEDIDA DE LA EORTC

Juan Ignacio Arraras, Enrique Martínez y Maite Martínez

Hospital de Navarra. Servicios de Oncología. Pamplona.

Resumen

Este trabajo pretende presentar la situación actual de la evaluación de la Calidad de Vida en el cáncer de pulmón. Su valoración es de gran utilidad en la práctica clínica y en los ensayos clínicos con dicha enfermedad. Hay en la actualidad un debate sobre el tratamiento del cáncer de pulmón en el que la evaluación de la Calidad de Vida tiene un papel clave. Se presenta el sistema de medida de la EORTC para cáncer de pulmón, junto con otros dos instrumentos de evaluación. Se da atención a aspectos importantes relacionados con la medición de la Calidad de Vida en dicha enfermedad, entre los que se encuentra su función pronóstica. Se hace una revisión sobre la situación actual del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en enfermedad avanzada, y del papel clave de la valoración de la Calidad de Vida en los avances en dicho tratamiento.

Palabras clave: Calidad de Vida, medición, cáncer de pulmón, EORTC.

Abstract

The aim of the present work is to present the situation of Quality of Life assessment in lung cancer. Quality of Life evaluation is quite useful in clinical practice and in clinical trials with this disease. Nowadays, there is a debate on the treatment of lung cancer in which Quality of Life assessment has a key role. The EORTC evaluation system and two other instruments for lung cancer are presented. Attention is given to important aspects related to Quality of Life assessment in this disease, like its prognostic function. A review of the present situation of the treatment for non small cell lung cancer in advanced disease, and of the key role of Quality of Life assessment in the progress of this treatment is presented.

Key words: Quality of Life, measurement, lung cancer, EORTC.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es uno de los tumores más frecuentes, estimándose que cubre un 13% del total de cánceres que se dan en mujeres y hombres. Es además la principal causa de muerte por cáncer en el varón y comienza a serlo en la mujer. Su tratamiento ha mostrado un progreso limitado en las últimas década-

das⁽¹⁾. La Calidad de Vida de los pacientes con cáncer de pulmón se ve afectada por distintos factores relacionados con el propio paciente (p.e. su estado físico previo, el apoyo social con el que cuenta, su capacidad de adaptación a las dificultades...), la enfermedad, que en el caso del cáncer de pulmón puede presentar unos síntomas intensos y tiende a ir unida a un pronóstico limita-

Correspondencia:

Juan Ignacio Arraras
Monasterio de Urdax 1 - 5º D. 31007 Pamplona
E-Mail: jiarraras@correo.cop.es

El presente trabajo ha contado con la ayuda de una beca del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. (este párrafo debe ir al pie en el lado derecho de la página).

do, y el tratamiento, que en un número importante de ocasiones puede resultar agresivo⁽²⁾.

La evaluación y la intervención en Indicadores de Resultados de los Tratamientos Centrados en el Paciente, entre los que destaca la Calidad de Vida, son reconocidas como claves en el trabajo con pacientes oncológicos, y más, cuando dichos pacientes presentan características como las del cáncer de pulmón. El dar peso a estos indicadores centrados en el paciente supone un avance importante a la hora de ajustar las intervenciones clínicas a las necesidades de los pacientes. La Sociedad Americana de Oncología Clínica entiende que en el caso de la enfermedad avanzada los indicadores de resultados de los tratamientos centrados en el paciente: la toxicidad, la supervivencia y la Calidad de Vida, son más importantes que los indicadores centrados en la enfermedad: duración de la respuesta, tasa de respuesta⁽³⁾. En este sentido, el cáncer de pulmón es diagnosticado en un gran número de casos en estadios avanzados de la enfermedad, cuando la intervención puede tener una intención que se puede entender más como paliativa que como curativa⁽⁴⁾. Los estudios de evaluación de la Calidad de Vida en el paciente oncológico, y dentro de este grupo en el cáncer de pulmón, son por lo tanto reconocidos como fundamentales para entender el bien estar del paciente y cómo experimenta la enfermedad y los tratamientos, y para poder realizar mejoras en dichas intervenciones. Pueden ser especialmente importantes en algunos casos como cuando se comparan tratamientos que tienen pocas diferencias en efectividad, como sucede en los estadios avanzados del cáncer de pulmón⁽⁵⁾. Es importante tener en cuenta que en el caso del cáncer de pulmón en enfermedad avanzada, los objetivos

a intentar conseguir con los tratamientos, son tanto la mejora como el mantenimiento de la Calidad de Vida.

La Calidad de Vida debe ser evaluada tanto en el trabajo clínico diario, como cuando se valoran tratamientos para un grupo determinado de pacientes, o intervenciones, como los equipos de tratamiento a domicilio. Una de las recomendaciones clave es por lo tanto la de evaluar la Calidad de Vida dentro de ensayos clínicos, en especial los fase III, donde se recomienda que dicha valoración se realice de forma prospectiva⁽²⁾. De hecho la mayoría de los Grupos cooperativos de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) y del *Nacional Cancer Institute* de EEUU incluyen dicha valoración de forma habitual en sus ensayos clínicos⁽⁶⁾. Además, cada vez es mayor la recomendación de que se avance en su medición la práctica clínica diaria⁽⁷⁾.

Una muestra de la importancia de la evaluación de la Calidad de Vida dentro de los ensayos clínicos la encontramos en el trabajo de revisión llevado a cabo por Bottomley et al.⁽⁶⁾. Estos autores realizaron en el año 2003 una valoración de los diferentes ensayos clínicos randomizados con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que incluían una medición de Calidad de Vida, en los que se comparaban dos protocolos de tratamiento activo o tratamiento activo frente a de soporte. Algunos de los criterios de selección de los estudios de cara a ser evaluados, eran que debían incluir pacientes que iniciaban tratamiento, que podían encontrarse en diferentes estadios de la enfermedad, y que debían contar con más de 100 pacientes. Estos autores encuentran que la información de Calidad de Vida resulta muy útil para evaluar los tratamientos: identifican veintinueve ensayos que incluían una

medición de Calidad de Vida, de entre los que en veintisiete de ellos se informaba también de haber comparado los grupos de tratamiento en supervivencia. En quince de estos veintisiete ensayos (56%) no se daban diferencias en supervivencia. Pero en nueve de estos quince estudios aparecían diferencias entre los tratamientos en dimensiones de la Calidad de Vida, por ejemplo podían darse mejores resultados en fatiga o en aspectos psicológicos.

En la actualidad podemos decir que hay un debate en relación al tratamiento del cáncer de pulmón en relación a qué modalidades de tratamiento se deberían de aplicar en cada estadio de la enfermedad, y hasta cuando. Este debate se da en especial cuando se valora el papel de la quimioterapia, y dentro de ella, sobre qué citostáticos se deberían aplicar y en qué cantidad. Esta controversia, tal como explicamos más adelante, es más clara en el caso del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, donde, entre otros motivos, los avances en supervivencia que se consiguen con los tratamientos activos frente a los de soporte (control de síntomas) son relativamente limitados⁽²⁾.

Dentro de este debate, hay factores psicosociales que tienen un peso importante, como son el nivel de información que tienen los pacientes sobre su enfermedad (p.e.: si es cáncer, localización, estadio, pronóstico...), sobre las diferentes opciones de tratamiento (p.e.: diferentes protocolos de quimioterapia, radioterapia, tratamiento de soporte...), o lugares donde recibir dicho tratamiento (p.e.: hospital, Unidades de Paliativos, equipos a domicilio)⁽⁸⁾. Otra variable clave es el área cultural de la que los pacientes provienen y en la que son tratados, lo que puede favorecer que haya un mayor o menor optimismo sobre la posible eficacia

de los tratamientos y una actitud más o menos favorable hacia intervenciones más agresivas⁽⁹⁾. También la visión de los profesionales de la salud puede ser clave, en especial cuando dichos profesionales provienen de otras especialidades diferentes a la oncología, ya que pueden tener una visión pesimista sobre la efectividad de los tratamientos para el cáncer de pulmón, a pesar de los avances que se hayan podido dar, o se pueden plantear porqué dar tratamiento agresivos en los estadios avanzados de la enfermedad cuando la supervivencia es baja⁽¹⁾. Una valoración del propio paciente de las diferentes áreas de su vida incluyendo entre ellas las de los síntomas de la enfermedad y la toxicidad creada por los tratamientos, es decir, su Calidad de Vida, puede ser de gran ayuda en este debate.

LA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Los primeros estudios realizados en el campo de la oncología que incluían una evaluación de la Calidad de Vida, tendían a valorar dicha variable a través de escalas que medían únicamente aspectos físicos, como el *performance status* o la toxicidad, escalas que eran además completadas por el personal sanitario. En la actualidad, se considera que debe ser el propio paciente oncológico y no un observador quien mida dicha Calidad de Vida. En este sentido, una valoración del propio paciente del impacto que desde su punto de vista le produce la toxicidad del tratamiento puede ser un buen complemento a la valoración que el facultativo realice de esta área. Además, se entiende que al evaluar Calidad de Vida es importante trabajar con instrumentos multidimensionales y no con escalas que cubran una única dimensión como la toxicidad,

el *performance status* o que ofrezcan únicamente una valoración global de la Calidad de Vida. Tal como decíamos antes, en los primeros estudios se ha tendido a emplear una escala de *performance status*, como el Karnofsky⁽¹⁰⁾, como indicadora de Calidad de Vida, lo que puede llevar a suponer erróneamente que un buen o mal funcionamiento en dicha área, conlleva necesariamente un buen o mal nivel en otras dimensiones de la Calidad de Vida. Schaafsma y Osoba⁽¹¹⁾ han realizado un estudio de comparación entre el Karnofsky y el cuestionario de la EORTC QLQ-C30, en especial con el ítem de esta escala que mide la Calidad de Vida global (ítem 30). Encuentran que el cuestionario de la EORTC, y en concreto el ítem de Calidad de Vida global, recoge mucho mejor el concepto de Calidad de Vida.

Esta necesidad de contar con una evaluación multidimensional es clara en el caso del cáncer de pulmón. En esta enfermedad, dada la intensidad de los síntomas y el grado de toxicidad que pueden llegar a crear algunos tratamientos, existe el riesgo de que el profesional centre la valoración de Calidad de Vida en dimensiones de contenido físico. Sin embargo en esta enfermedad y especialmente en los estadios avanzados, una valoración multidimensional de la Calidad de Vida se hace claramente necesaria, por diferentes motivos. Entre ellos, el que se trata de una enfermedad con un pronóstico limitado que puede afectar a distintas áreas del funcionamiento biopsicosocial del paciente y de su entorno. También que nos podemos encontrar en escenarios tales como que las mejoras que pueden aportar algunos tratamientos, las diferencias entre distintos protocolos de tratamientos, o entre tratamientos activos o cuidados de soporte, se pueden dar en áreas específicas, como el funcionamiento emocional,

social, algunos síntomas o la toxicidad, cuyo peso en el total de la Calidad de Vida puede no ser alto y pasar desapercibido si no se hace una evaluación detallada de dicha variable. También puede que un tratamiento favorezca el que se den mejoras en algunas áreas, como el dolor, pero que vayan acompañadas de un empeoramiento en otras, como la toxicidad⁽⁷⁾.

EL GRUPO DE CALIDAD DE VIDA DE LA EORTC: SISTEMA DE MEDIDA

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, EORTC, es un organismo internacional en el que participan investigadores de diferentes países que trabajan en el área del cáncer. Este organismo cuenta con un Grupo de estudio de la Calidad de Vida. En este grupo trabaja un espectro amplio de profesionales (Oncólogos, psicólogos, estadistas, sociólogos y otros) proveniente de Europa, EE.UU., Canadá y Asia. Los objetivos generales de este grupo son el crear cuestionarios de medición de Calidad de Vida que puedan ser empleados en estudios internacionales, y asesorar a los profesionales que realizan ensayos clínicos en los que la Calidad de Vida sea una de las variables que se miden⁽¹²⁾.

Este grupo decidió crear un sistema modular de medida de la Calidad de Vida formado por un cuestionario general, que recoge las áreas comunes a los diferentes tipos de cáncer y tratamientos, y que se complementa con módulos para cada tumor o tratamiento, los cuales miden aspectos más específicos de las áreas incluidas en el cuestionario general, y otras dimensiones de la Calidad de Vida adicionales afectadas por el tumor o los tratamientos que no se recogen en dicho instrumento general. Este sistema permite comparar los

Tabla 1. **Estructura del QLQ-C30**

Cinco escalas funcionales: funcionamiento físico, rol, emocional, social y cognitivo
Tres escalas de síntomas: fatiga, dolor, y náusea/vómitos
Una escala global de salud/calidad de vida

resultados de diferentes trabajos y a la vez dar una respuesta a las preguntas concretas que puede plantear cada estudio⁽¹³⁾.

Existen dos generaciones del cuestionario general. La primera, QLQ-C36, consta de 36 ítems⁽¹²⁾. La segunda generación del cuestionario general QLQ-C30 tiene 30 preguntas⁽¹⁴⁾. De este cuestionario existen tres versiones. La versión tercera (EORTC QLQ-C30 versión 3.0), es la que está en la actualidad en uso⁽¹⁵⁾. Las tres versiones de este cuestionario general han sido traducidas y validadas para su uso en nuestro país con muestras de pacientes de cáncer de mama, pulmón y cabeza y cuello provenientes del Hospital de Navarra⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. La estructura de este instrumento se presenta en la tabla 1.

La EORTC define un módulo como un grupo de ítems que evalúan áreas que no se cubren o no suficientemente por el cuestionario general, y que se considera que están relacionadas con la población objetivo y la pregunta de la investigación. Estos ítems pueden referirse a:

1. Síntomas de la enfermedad relacionadas con la localización del tumor (Ej.: mama, cabeza y cuello...).
2. Efectos secundarios y otros aspectos relacionados con el tratamiento (Ej.: cambios en la piel a consecuencia de la radioterapia, y otros).
3. Dimensiones de calidad de vida adicionales, como la sexualidad, la imagen corporal, o el miedo a la recaída.

El primer módulo que se desarrolló fue el de cáncer de pulmón, EORTC QLQ-LC13, que ya se utilizó con la primera versión del cuestionario general de 36 preguntas⁽¹³⁾. Este módulo de pulmón, tal como decíamos antes, se creó para valorar los síntomas específicos relacionados con el cáncer de pulmón y su tratamiento, que no estuvieran incorporados o estuvieran cubiertos sólo en términos generales en el QLQ-C30. En su diseño y estudio de validación intervino el Grupo de Calidad de Vida como globalidad, en contraposición a los módulos siguientes que se han trabajado en subgrupos más pequeños.

El módulo QLQ-LC13, fue desarrollado a partir de los consejos de expertos en enfermedad pulmonar provenientes del Grupo de Calidad de Vida y del Grupo Cooperativo de Pulmón de la EORTC, grupo de investigación clínica específica sobre este tumor. Consta de 13 ítems que se organizan en escalas multiítems y preguntas individuales que cubren síntomas del cáncer de pulmón de disnea, dolor, hemoptisis, tos, y efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia de pérdida de pelo, neuropatía, dolor en la boca y disfagia. Las áreas de disnea y de dolor se cubren con escalas multiítems. Todas las puntuaciones en las escalas y en los ítems individuales se transforman en una escala de 0 a 100, en la que las puntuaciones más altas representan niveles más elevados de síntomas (tabla 2).

Tabla 2. **Contenido del módulo de pulmón. EORTC QLQ-LC13**

1. Síntomas del cáncer de pulmón.	- Escalas de disnea y de dolor. - Items de hemoptisis (expulsar sangre al toser), tos.
2. Efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia.	Items de pérdida de pelo, neuropatía, dolor en la boca y disfagia (dificultades para tragar).

El Grupo de Calidad de Vida de la EORTC ha validado este módulo a través de su aplicación en dos estudios multicéntricos internacionales⁽²⁰⁾. En los dos estudios, los criterios de inclusión eran los de pacientes nuevos con diagnóstico de cáncer de pulmón no-resecable, cuyo tratamiento incluyera radioterapia o quimioterapia. Se realizaban dos mediciones con cada sujeto. El módulo EORTC QLQ-LC13 presentó unos niveles adecuados de fiabilidad y validez.

En nuestro país el módulo QLQ-LC13 se ha validado a través de su administración a una muestra de pacientes provenientes del Hospital de Navarra con tumor no resecable en diferentes estadios de la enfermedad, de los grupos histológicos microcítico y no microcítico, y tratados con quimioterapia, o una combinación de esta modalidad de tratamiento con radioterapia⁽²¹⁾. Los pacientes contestaban el cuestionario QLQ-LC13 en tres momentos de los períodos de tratamiento y seguimiento. El cuestionario ha presentado niveles adecuados de fiabilidad y validez, y los resultados han ido a la par de los del estudio de la EORTC de validación.

Win et al.⁽²²⁾ indican que el cuestionario general de Calidad de Vida de la EORTC QLQ-C30 junto con el módulo de pulmón QLQ-LC13 son los instrumentos de evaluación de Calidad de Vida más utilizados en los países europeos en los estudios sobre esta localización tumoral. Bottomley et al⁽⁶⁾ encuentran en una revisión amplia de estudios con

cáncer de pulmón no microcítico, que el sistema de medida de la EORTC era el más usado de los diferentes instrumentos de evaluación de Calidad de Vida. Por otro lado, y tal como decíamos antes, el cáncer de pulmón es diagnosticado en su mayoría en estadios avanzados (no quirúrgicos) de la enfermedad. Las características de los pacientes con enfermedad avanzada hacen que en ellos tengan una gran importancia aspectos como la información, los aspectos espirituales y otros. Por ello se entiende que puede ser adecuado administrar este módulo de pulmón QLQ-LC13 junto con otros módulos que midan estos aspectos, tanto en los estudios clínicos como en la práctica clínica diaria.

Los cuestionarios de la EORTC han sido también empleados en estudios que han evaluado los tratamientos para el cáncer de pulmón desde la perspectiva de la economía. Estos análisis económicos valoran conjuntamente una puntuación de Calidad de Vida creada a partir de los datos obtenidos con los cuestionarios, con otras variables como son los costes de los tratamientos y de los profesionales⁽²³⁾.

OTROS INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE CALIDAD DE VIDA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

En este apartado queremos presentar algunos de los sistemas de medida de Calidad de Vida que además del de la EORTC se han empleado en el cán-

cer de pulmón. A nivel general podemos clasificar los instrumentos de evaluación diciendo que algunos se han desarrollado para valorar dimensiones comunes a diferentes tumores (p.e. funcionamiento físico, social...), otros miden aspectos específicos del cáncer de pulmón, y hay además un tercer grupo, que al igual que el sistema de medida de la EORTC, permiten combinar ambos tipos de valoraciones. De entre estas herramientas queremos destacar, el *Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer* (FACT-L) y el *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS). Montazeri et al.⁽²⁴⁾ creen que estos dos sistemas de medida, junto con las escalas de la EORTC, son los instrumentos que más se han empleado en los estudios con cáncer de pulmón. Estos autores y otros como Win et al.⁽²²⁾ entienden que el sistema de medida de la EORTC es el mejor desarrollado de los tres.

Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer (FACT-L)

David Cella y su equipo⁽²⁵⁾ han desarrollado este sistema de medida de la Calidad de Vida en el paciente oncológico. Dicho sistema emplea un cuestionario general, el *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT), que esta compuesto de subescalas que miden las dimensiones principales de la Calidad de Vida comunes a diferentes tumores. A este cuestionario se le añaden módulos que lo complementan, y que representan áreas relacionadas con diferentes tumores y tratamientos. En este sentido, sigue un camino similar al del cuestionario de la EORTC. Uno de estos módulos se ha creado para su administración junto con el cuestionario general en el cáncer de pulmón, *Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer* (FACT-L)⁽²⁶⁾. Dicho módulo se centra

principalmente en evaluar los síntomas del cáncer de pulmón. Se ha comprobado que presenta un buen funcionamiento estadístico⁽²⁴⁾.

Este sistema de medida ha sido empleado en una variedad de estudios clínicos realizados con pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en diferentes estadios de la enfermedad^(27,28).

Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)

Este cuestionario ha sido desarrollado específicamente para su uso con pacientes con cáncer de pulmón. Se centra principalmente en medir las dimensiones físicas y funcionales de dicha enfermedad. No valora los aspectos psicológicos y sociales, lo que puede limitar su utilidad en determinados estudios. El LCSS presenta dos versiones, para ser contestadas por el paciente y por un observador, aspecto este que entre otras ventajas, permite realizar una comparación de ambas visiones de la enfermedad. La versión para pacientes mide los síntomas principales del cáncer de pulmón y además, el distrés sintomático, el nivel de actividad y la Calidad de Vida global. La versión del observador evalúa los síntomas del cáncer de pulmón. La escala LCSS presenta un buen funcionamiento psicométrico⁽²⁹⁾.

Hollen y Gralla⁽³⁰⁾ comparan las características y el funcionamiento psicométrico del cuestionario general de la EORTC QLQ-C30 y del módulo de pulmón que lo complementa, con el de los otros dos sistemas de medida para cáncer de pulmón que hemos mencionado, el FACT-L y LCSS. Ven que estos tres instrumentos tienen diferencias en aspectos clave como el contenido (más amplio en el QLQ-C30 y el FACT), el número de ítems (menor en el LCSS) o el funcionamiento estadístico, diferencias que creen que conviene conocer y

tener en cuenta a la hora de elegir un cuestionario para un determinado estudio. Podemos encontrarnos por ejemplo con el caso de que sea más importante el hacer una valoración extensa o el repetir las medidas varias veces.

ASPECTOS DE LA MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

En este apartado queremos presentar algunos aspectos de la evaluación de la Calidad de Vida que consideramos como importantes para el caso del cáncer de pulmón.

A la hora de elegir un instrumento de medida, debemos dirigirnos hacia cuestionarios que supongan una carga leve para los pacientes, más si nuestro objetivo es el de realizar varias mediciones con cada sujeto⁽³¹⁾. Esto es algo a tener en cuenta en general con todos los pacientes oncológicos, pero que coge mayor relevancia en el caso del cáncer de pulmón, dado que un número importante de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, donde los síntomas pueden ser más intensos y donde algunos de los tratamientos pueden causar una toxicidad importante. Esta necesidad de evaluar una variedad de áreas de la Calidad de Vida con un número limitado de preguntas es algo también a tener en cuenta cuando se está creando un instrumento de medida.

Consideramos importante contar con una medición de línea base (previa al inicio del tratamiento) en los estudios realizados con cáncer de pulmón en los que se evalúa la Calidad de Vida a lo largo del período de administración de los tratamientos activos (no únicamente de control de síntomas). Esta línea base nos va a permitir diferenciar mejor entre los efectos en la Calidad de Vida

causados por la enfermedad y por los tratamientos.

En dichos estudios suele haber una proporción relativamente importante de pacientes que abandonan el tratamiento sin haberlo finalizado y que hay que tener en cuenta. Dicho abandono suele ser generalmente más frecuente entre los sujetos que tienen una puntuación de Calidad de Vida más baja en la medición realizada antes del inicio del tratamiento. Esta pérdida de sujetos puede hacer que los resultados de los estudios de Calidad de Vida sean engañosos: si estamos evaluando un único protocolo de tratamiento va a ser clave conocer qué proporción de pacientes lo han seguido, ya que puede darse el caso de que las puntuaciones de Calidad de Vida nos indiquen que esta se ha mantenido e incluso mejorado, pero siendo pocos los sujetos que hayan finalizado el tratamiento. Por otro lado, si estamos comparando dos protocolos de tratamiento, nos podemos encontrar con que, contrariamente a lo esperable, el tratamiento menos efectivo presente puntuaciones medias de Calidad de Vida iguales o incluso superiores en las mediciones siguientes a las de inicio del tratamiento que las del más efectivo. Esto sería debido a que entre los pacientes con peor puntuación inicial de Calidad de Vida, aquellos que reciben un tratamiento menos efectivo tienden a dejar antes el ensayo que los del grupo de tratamiento más efectivo, lo que va a influir en las puntuaciones medias sucesivas de cada grupo. Ello puede llevar a que el contraste entre ambas modalidades de tratamiento sea engañoso.

A la hora de estudiar la evolución de las puntuaciones de Calidad de Vida a lo largo de la enfermedad, nos parece importante tener en cuenta que los pacientes pueden ir pasando por un

proceso de adaptación a la enfermedad y al tratamiento. Como ejemplo de esta adaptación, Kaasa, Masterkaasa y Naess⁽⁵⁾ realizan un estudio de Calidad de Vida en pacientes con cáncer de pulmón en enfermedad limitada que recibían tratamiento de quimioterapia o de radioterapia. Encuentran que se da inicialmente un empeoramiento en el funcionamiento psicosocial del grupo de quimioterapia frente al de radioterapia. Sin embargo, se da una recuperación en las puntuaciones de Calidad de Vida en el grupo de quimioterapia hasta igualarse a las del grupo de radioterapia, antes de haber terminado el tratamiento. Entienden que esta recuperación puede estar relacionada con una adaptación del paciente a su situación.

Un aspecto clave en la atención al paciente oncológico, tal como decíamos en la introducción, es el de la información sobre la enfermedad. Centrándonos en la relación entre dicha información y la Calidad de Vida podemos destacar dos aspectos: la influencia que el conocer o no su diagnóstico tiene sobre cómo el paciente valora su situación, y por otro lado, el efecto que recibir el diagnóstico puede tener sobre su Calidad de Vida. En relación al primer tema, cuando un paciente evalúa su Calidad de Vida tiende a comparar su situación actual con el estándar de lo que en ese momento consideraría como adecuado, dadas las limitaciones que entiende que la enfermedad y los tratamientos le pueden provocar. Este estándar entendemos que puede variar si el paciente cree tener cáncer o una enfermedad menos agresiva⁽³²⁾. Sin embargo, esta hipótesis es contraria a los resultados encontrados por Montarezi et al⁽³³⁾ quienes no observan diferencias en las puntuaciones de Calidad de Vida entre dos muestras de pacientes con cáncer de pulmón que conocen o

no su diagnóstico. Este resultado nos orienta a la necesidad de considerar y profundizar en el estudio de los diferentes factores que junto con la información, influyen en la valoración de la Calidad de Vida. En relación al segundo aspecto, el efecto que recibir el diagnóstico puede tener en la Calidad de Vida, queremos referirnos al trabajo de Lheureux et al⁽³⁴⁾ quienes encuentran que la administración del diagnóstico a una muestra de pacientes con cáncer de pulmón tiene influencias en dimensiones emocionales y sociales. Estos autores, coincidiendo con una visión generalizada entre los profesionales, recomiendan ofrecer apoyo emocional a los pacientes que van a recibir su diagnóstico.

Otro aspecto de la medición que nos gustaría destacar es que la valoración de la Calidad de Vida en el cáncer de pulmón puede tener una función pronóstica. Diferentes estudios que han trabajado con los instrumentos de la EORTC, han encontrado que las puntuaciones previas al inicio del tratamiento en algunas de las escalas incluidas en dichos instrumentos, han actuado como factores predictores de la evolución de la enfermedad. Entre estos estudios está el de Maione et al⁽³⁵⁾ quienes observan que la puntuación de línea base de Calidad de Vida predecía la supervivencia en pacientes mayores con tumor no microcítico en estadios avanzados de la enfermedad. Resultados similares han sido encontrados por Langendijk et al⁽³⁶⁾ en pacientes con tumor no microcítico enfermedad localmente avanzada y metastática, y también por Montazeri et al.⁽³⁷⁾ Estos últimos autores creen que la Calidad de Vida debería ser evaluada en la práctica clínica diaria antes del inicio del tratamiento dado su valor pronóstico. Dicha valoración podría, entre otras funciones, ayudar a tomar decisiones

sobre la estrategia de tratamiento más adecuada para cada paciente.

Por otro lado, Bozuck et al.⁽³⁸⁾ presentan otra función predictora de las puntuaciones de Calidad de Vida. Estos autores han encontrado que las puntuaciones pre-tratamiento en algunas áreas de la Calidad de Vida en pacientes con tumor no microcítico enfermedad avanzada les han permitido predecir las mejoras en Calidad de Vida que se obtenían con dicho tratamiento.

SUBTIPOS DE CÁNCER DE PULMÓN. EL CÁNCER NO MICROCÍTICO AVANZADO

En este apartado vamos a hacer una breve presentación de los subtipos del cáncer del pulmón, para posteriormente dar información sobre el efecto del tratamiento quirúrgico en la Calidad de Vida, y a centrarnos en el tipo no microcítico, donde sobre todo vamos a plantear la situación del tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada, y el papel de los estudios de Calidad de Vida en dicho estadio de la enfermedad.

Como pequeño resumen podemos decir que en el cáncer de pulmón se distinguen en general dos grandes grupos de tumor según la anatomía patológica: el carcinoma indiferenciado de células pequeñas o microcítico, que representa el 35 % de todos los tumores pulmonares, y el grupo no microcítico, que incluye a su vez al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y al carcinoma indiferenciado de células grandes⁽³⁹⁾.

El tratamiento activo varía entre un grupo y otro. En el caso del carcinoma no-microcítico, se emplean las tres modalidades de tratamiento de cirugía, radio y quimioterapia solas o combinadas entre ellas. En los estadios iniciales de la enfermedad, la cirugía propor-

ciona una buena oportunidad para la curación. La radioterapia se administra en los diferentes estadios de la enfermedad sola o junto con alguna de las otras dos modalidades de tratamiento y con intención curativa o paliativa, dependiendo con qué modalidad se combina y la intención del tratamiento del grado de extensión de la enfermedad. La quimioterapia en el caso de la enfermedad localmente avanzada se tiende a administrar en combinación con otra modalidad de tratamiento. En el caso de la enfermedad metastásica se puede considerar como el tratamiento activo estándar, empleándose la radioterapia para paliar lugares específicos de la enfermedad. En estadios iniciales, el uso de la quimioterapia es poco frecuente⁽⁴⁰⁾.

El carcinoma microcítico se diferencia de los otros grupos celulares del cáncer de pulmón en su curso más agresivo en ausencia de tratamiento y en su respuesta superior a la quimioterapia y radioterapia. Su historia natural se caracteriza por una progresión rápida del tumor y el desarrollo rápido de metástasis a distancia, lo que hace que la cirugía se emplee en bastantes menos ocasiones que en el grupo no microcítico. La quimioterapia se entiende como el tratamiento de elección sola o en combinación con la radioterapia y con intención curativa o paliativa. Esta última modalidad de tratamiento se emplea sola con intención paliativa⁽⁴¹⁾.

Cirugía

La cirugía es un tratamiento que puede ofrecer mayores tasas de curación cuando el paciente es diagnosticado en estadios iniciales, lo que es más fácil que suceda en el grupo no microcítico⁽⁴⁰⁾. Los estudios de Calidad de Vida son importantes, entre otros motivos,

porque permiten ofrecer a los pacientes información sobre cómo puede ser su situación tras esta intervención. Existen pocos trabajos de Calidad de Vida en cirugía, probablemente porque es un tratamiento que se aplica en ocasiones limitadas, dado que el cáncer de pulmón se suele diagnosticar con más frecuencia en estadios no quirúrgicos. Algunos de estos estudios han medido la Calidad de Vida de forma prospectiva, evaluándola primero antes del tratamiento y posteriormente, tras unos meses de seguimiento^(42,43). En otros estudios la Calidad de Vida se ha valorado tras un seguimiento largo posquirúrgico⁽⁴⁴⁾. Estos trabajos en general encuentran que los pacientes en estadios quirúrgicos de la enfermedad presentan unos niveles de Calidad de Vida preoperatorios razonables al compararlos con el grupo general de pacientes con cáncer de pulmón; que se dan empeoramientos en el período inmediatamente posterior a la cirugía, y que tras un período de seguimiento, los pacientes libres de enfermedad recuperan los niveles previos de Calidad de Vida⁽⁴²⁾.

Tumor no microcítico

El estudio y la mejora de la Calidad de Vida del paciente con tumor no microcítico es importante dado el impacto que pueden tener en ella las limitaciones causadas por la enfermedad, además, de por el nivel bajo de supervivencia que es esperable se de en un número importante de casos. Estas limitaciones causadas por la enfermedad van a depender de la localización y del estadio del tumor. En este sentido, los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico suelen presentar síntomas de tos, disnea y dolor en el pecho. Además, anorexia, fatiga y pérdida de peso se pueden presentar con frecuencia en

pacientes con enfermedad avanzada. Estos síntomas pueden llevar a un empeoramiento en el funcionamiento físico, psíquico y social del paciente⁽⁶⁾.

Algunos estudios han valorado el peso de varios de estos síntomas en la Calidad de Vida del paciente con cáncer de pulmón no microcítico, peso que también podría ser extrapolable al grupo con tumor microcítico. Este tipo de estudios nos orientan hacia que se podrían esperar mejoras en la Calidad de Vida de los pacientes si se diera un adecuado control de dichos síntomas. Di Maio et al.⁽⁴⁵⁾ encuentran que en el grupo de pacientes con enfermedad avanzada, el dolor afecta de manera significativa a la Calidad de Vida y frecuentemente no es controlado del todo. Langendijk et al.⁽⁴⁶⁾ indican que la paliación de la disnea puede tener un efecto clave en la Calidad de Vida.

Tumor no microcítico enfermedad avanzada

Ginsberg et al.⁽⁴⁰⁾ entienden que la mayoría de los pacientes con tumor no microcítico presentan enfermedad metastática en el momento del diagnóstico inicial. Tal como decíamos en la introducción, existe un debate sobre qué modalidades de tratamiento administrar en el cáncer de pulmón, en especial en los casos de enfermedad avanzada. Una preocupación frecuente entre los profesionales es la de si los tratamientos activos podrían mejorar la supervivencia a cambio de crear más toxicidad que los de soporte. Los objetivos del tratamiento para la enfermedad metastática, según Ginsberg et al.⁽⁴⁰⁾, están ampliamente definidos en aumentar el tiempo de supervivencia y mantener una calidad de vida aceptable. En este sentido Gralla y Thatcher⁽⁷⁾ entienden que los avances de los tratamientos para enfer-

medad avanzada deben darse en supervivencia y Calidad de Vida, y nunca elegir una a costa de la otra. Por lo tanto, una de las preguntas clave dentro del tratamiento del cáncer de pulmón se da en este grupo no microcítico estadios avanzados, a la hora de valorar el papel de la quimioterapia frente a los tratamientos de soporte, en pacientes con funcionamiento físico que inicialmente les permita tolerar los citostáticos.

Bunn y Kelly⁽⁴⁷⁾ y D'Addario et al.⁽⁴⁾ hacen un recorrido de la historia reciente del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Ven que en los años 80 y primera parte de los 90 se realizaron estudios de comparación de quimioterapia (protocolos basados en el platino) frente al mejor tratamiento de soporte, para determinar la eficacia de cada modalidad de tratamiento. Metanálisis, como el del *Non-Small Cell Cancer Collaborative Group* en 1995⁽⁴⁸⁾, destacaron el valor de la quimioterapia frente al tratamiento de soporte en supervivencia. Estudios posteriores han encontrado además ventajas en Calidad de Vida en el grupo que recibe quimioterapia frente al tratamiento de soporte⁽⁴⁹⁾. Entre estos estudios se encuentran los ensayos randomizados realizados en Inglaterra⁽⁵⁰⁾. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a partir de los resultados de estos estudios recomendó en 1997 el uso de la quimioterapia basada en el platino en pacientes con buen performance status⁽⁵¹⁾. Un ejemplo de estos estudios que incluían una valoración de calidad de vida sería el de Thongprasert et al⁽⁵²⁾ quienes compararon pacientes con enfermedad avanzada que recibían tratamiento de soporte frente a soporte más uno de dos protocolos de quimioterapia con cisplatino. Encontraron mejoras en Calidad de Vida entre las sucesivas mediciones realizadas durante el tratamiento y se-

guimiento en los grupos que llevaban quimioterapia frente al de soporte solo, que no mejoraba.

Actualmente se está valorando el papel de las nuevas generaciones de citostáticos (taxol, taxotere, vinorelbina, gencitabina), administradas en combinación o no con quimioterapia basada en el platino, en la Calidad de Vida y en otras variables del paciente⁽⁴⁾. Un ejemplo de estos estudios sería el del Grupo de Cáncer de Pulmón de la EORTC⁽⁵³⁾. Estos investigadores han comparado dentro de un estudio multicéntrico dos combinaciones de citostáticos que incluían regímenes de platino (cisplatino o carboplatino) frente a combinaciones sin platino, incluyendo entre las diferentes variables a estudiar, la Calidad de Vida.

Estos estudios sobre la Calidad de Vida en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado han ayudado a progresar en el tratamiento de esta enfermedad. El pronóstico de estos pacientes es limitado y el tratamiento de soporte es una opción clara, pero el hecho de que se observan pequeños logros en la quimioterapia en variables tan importantes como la Calidad de Vida, puede ayudar a disminuir el temor a esta modalidad de tratamiento, en los casos donde sea recomendable⁽⁴⁷⁾. Estos estudios van a favorecer el ajustar mejor el tratamiento al perfil de cada paciente. Además, van a ayudar a elegir a los pacientes entre tratamientos, al poder contar con información sobre el efecto que puede hacer cada uno de ellos, entre otras variables, en su Calidad de Vida⁽⁴⁾.

CONCLUSIONES

Este trabajo ha intentado hacer una presentación de la situación actual del área de la evaluación de la Calidad de Vida en el cáncer de pulmón.

Un primer aspecto clave a destacar, desde nuestro punto de vista, es la relevancia que los profesionales de la oncología dan a los Indicadores de Resultados de los Tratamientos Centrados en el Paciente, entre los que se encuentra la Calidad de Vida. Esta importancia es mayor en el caso de los estadios avanzados de la enfermedad, donde dichos indicadores se consideran como prioritarios.

En este sentido, la evaluación y la intervención en la Calidad de Vida del paciente con cáncer son consideradas como muy importantes tanto en la práctica clínica diaria como en los ensayos clínicos. En el caso del cáncer de pulmón ambos aspectos tienen un papel especial, tal como hemos indicado, dado que se trata de una enfermedad que generalmente es diagnosticada en estadios avanzados, donde se suelen presentar síntomas limitantes y donde los tratamientos activos pueden resultar agresivos.

Además, consideramos también como un avance el que la evaluación de la Calidad de Vida del paciente con cáncer de pulmón se asuma que debe ir dirigida a las diferentes áreas del funcionamiento biopsicosocial, y no sólo a las de contenido físico, áreas en las que erróneamente podría centrarse la evaluación, dada la gravedad de los síntomas y la toxicidad creada por los tratamientos. En este sentido, entendemos como importante que los instrumentos de evaluación de Calidad de Vida que se empleen permitan esta evaluación de las diferentes áreas del funcionamiento de la persona. En la actualidad contamos con cuestionarios adecuados de medición de la Calidad de Vida. Entendemos que más que crear nuevos instrumentos, conviene profundizar en el estudio del funcionamiento psicométrico de los ya desarrollados.

Hoy en día hay un nivel elevado de investigación sobre el tratamiento del cáncer de pulmón, dentro de la cual la evaluación de la Calidad de Vida tiene un papel fundamental. Esta investigación está permitiendo delimitar más en detalle para qué grupos de pacientes, y en qué variables (áreas de su Calidad de Vida, supervivencia...) los tratamientos producen las mejoras. Consideramos que esta mejor delimitación es clave, entre otros aspectos, para ofrecer información a los pacientes sobre las diferentes alternativas terapéuticas, para ajustar mejor los tratamientos a sus necesidades, y también para poder ofrecer una información clara a los profesionales de las diferentes especialidades sanitarias que a lo largo del proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento tienen relación con el paciente.

La psicología tiene en la actualidad un papel investigador muy importante dentro del área de la Calidad de Vida del paciente con cáncer de pulmón: entre otras funciones, ayuda a crear y adaptar instrumentos de evaluación de Calidad de Vida; a profundizar en los aspectos metodológicos relativos a dicha medición; a diseñar los protocolos de evaluación de Calidad de Vida; a combinar dentro de los análisis, los datos clínicos con los de Calidad de Vida. Nuestra experiencia en el Hospital de Navarra y también en el Grupo de Calidad de Vida de la EORTC, nos habla de la demanda y reconocimiento que se da a este papel investigador dentro de los Servicios Sanitarios, y de los beneficios que se derivan de dicha investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarna L. Lung cancer. En: Holland JC, editor. *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press, 1998; p. 340-8.

2. Gridelli C, Perrone F, Nelli F, Ramponi S, De Marinis F. Quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 3: S21-5.
3. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14: 671-9.
4. D'Addario G, Pintilie M, Leigh N, Feld R, Cerny T, Shepherd F. Platinum based versus non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23:2926-36.
5. Kaasa S, Masterkaasa A, Naess S. Quality of Life of lung cancer patients in a randomized clinical trial evaluated by a psychosocial wellbeing questionnaire. *Acta Oncol* 1998; 27:335-42.
6. Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai SH. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2003; 21:2982-92.
7. Gralla R, Thatcher N. Quality-of-life assessment in advanced lung cancer: considerations for evaluation in patients receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 46 Suppl 2:S41-7.
8. Arraras JI, Illarramendi JJ, Valerdi JJ, Wright S. Truth telling to the patient in advanced cancer: family information filtering and prospects for change. *Psych Oncol* 1995; 4:191-6.
9. Kai I, Ohi G, Yano E, Kobayashi Y, Miyama T, Niino N et al. Communication between patients and physicians about terminal care: a survey in Japan. *Soc Sci Med* 1993; 36:1151-9.
10. Karnofsky D, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents against cancer. En: McLeod CM, editor. *Evaluation of Chemotherapeutic agents in cancer*. New York: Columbia University Press, 1949; p.191-205.
11. Schaafsma J, Osoba D. The Karnofsky performance status scale re-examined: a cross-validation with the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 1994; 3(6): 413-24.
12. Aaronson NK, Ahmezdai S, Bullinger M, Crabeels D, Estape J, Filiberti A et al. The EORTC Core Quality of Life Questionnaire: interim results of an international field study. En: Osoba D, editor. *Effect of cancer on Quality of Life*. Boca Raton: CRC Press, 1991; p.185-204.
13. Aaronson NK, Cull A, Kaasa S, Sprangers M. The EORTC modular approach to quality of life assessment in Oncology. *Int J Ment Health* 1994; 23:75-96.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85:365-76.
15. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, Van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *Eur J Cancer* 2000; 1; 36:1796-807.
16. Arraras JI, Illarramendi JJ, Valerdi JJ. El cuestionario de Calidad de Vida para cáncer de la EORTC QLQ-C30. Estudio estadístico de validación con una muestra española. *Rev Psic Salud* 1993; 7:13-33.
17. Arraras JI, Garrido E, Pruja E, Marcos M, Tejedor M, Arias F. El cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC QLQ-C30 (versión 2.0). Estudio psicométrico con pacientes con cáncer de mama. *Clin Salud* 2000; 11(3):329-49.
18. Arraras JI, Pruja E, Tejedor M, Illarramendi JJ, Domínguez MA, Valerdi JJ. El cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC QLQ-C30 (versión 2.0). Estudio de validación para nuestro país con pacientes

- con cáncer de pulmón. *Rev Oncol* 1999; 1:257-63.
19. Arraras JI, Arias F, Tejedor M, Pruja E, Marcos M, Martínez E et al. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) quality of life questionnaire. Validation study for Spain with head and neck cancer patients. *Psychooncology* 2002; 11:249-56.
 20. Bergman B, Aaronson NK, Ahmezdaï S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core Quality of Life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30 A(5):635-42.
 21. Arraras JI, Pruja E, Marcos M, Tejedor M, Illarramendi JJ, Vera R et al. El cuestionario de Calidad de Vida para cáncer de pulmón de la EORTC QLQ-LC13. Estudio de validación para nuestro país. *Oncología* 2000; 23(3):127-34.
 22. Win T, Sharples L, Wells FC, Ritchie AJ, Munday H, Laroche CM. Effect of lung cancer surgery on quality of life. *Thorax* 2005; 60(3):234-8.
 23. Bagust A, Barraza-Llorens M, Philips Z. Deriving a compound quality of life measure from the EORTC-QLQ-C30/LC13 instrument for use in economic evaluations of lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer*. 2001; 37(9):1081-8.
 24. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. *Chest* 1998; 113(2):467-81.
 25. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3):570-9.
 26. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung cancer* 1995; 12(3):199-220.
 27. Spigel DR, Hainsworth JD, Burkett ER, Burris HA, Yardley DA, Thomas M, et al. Single-Agent Gefitinib in Patients with Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Poor Performance Status: A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. *Clin Lung Cancer* 2005; 7(2):127-32.
 28. Cella D. Impact of ZD1839 on non-small cell lung cancer-related symptoms as measured by the functional assessment of cancer therapy-lung scale. *Semin Oncol* 2003; 30(1 Suppl 1):39-48.
 29. Hollen PJ, Gralla RJ, KrisMG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer. Testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 1993; 29A:S51-S58.
 30. Hollen PJ, Gralla RJ. Comparison of instruments for measuring quality of life in patients with lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(2 Suppl 5):31-40.
 31. Olschewski M, Schulgen G, Schumacher M, Altman DG. Quality of Life assessment in clinical cancer research. *Br J Cancer* 1994; 70(1):1-5.
 32. Breetvelt LS, Van Dam FS. Underreporting by cancer patients: the case of response – shift. *Soc Sci Med* 1991; 32:981-7.
 33. Montazeri A, Hole DJ, Milroy R, McEwen J, Gillis. Does knowledge of cancer diagnosis affect quality of life? A methodological challenge. *BMC Cancer* 2004; 19:21.
 34. Lheureux M, Raherison C, Vernejoux JM, Nguyen L, Nocent C, De Lara T, et al. Quality of life in lung cancer: does disclosure of the diagnosis have an impact? *Lung Cancer* 2004; 43(2):175-82.
 35. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manziane L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pre-treatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analy-

- sis of the multicenter italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):6865-72.
36. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JM, ten Velde GP, Muller MJ, Wouters M. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 55(1):19-25.
 37. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001; 31(2-3):233-40.
 38. Bozcuk H, Dalmis B, Samur M, Ozdogan M, Artac M, Savas B.: Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Nur* 2006; 29(2):104-10.
 39. Fernández V. Cáncer de las vías respiratorias: laringe y pulmón. En: Die A, Lombart M, Matilla A, editores. *Manual de Oncología Básica*. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer, 1989; p.107-20.
 40. Ginsberg R, Vokes E, Raben A. Cáncer de pulmón de célula no pequeña. En: De Vitta V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Cáncer: principios y práctica de la oncología (5ª edición)*. Madrid: Panamericana, 2000; p.858-911.
 41. Ihde D, Glastein E, Pass HI. Cáncer de pulmón de célula pequeña. En: De Vitta V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Cáncer: principios y práctica de la oncología (5ª edición)*. Madrid: Panamericana, 2000; p.912-50.
 42. Win T, Sharples L, Wells FC, Ritchie AJ, Munday H, Laroche CM. Effect of lung cancer surgery on quality of life. *Thorax* 2005; 60(3):234-8.
 43. Zieren HU, Muller JM, Hamberger U, Pichlmaier H. Quality of life after surgical therapy of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10(4):233-7.
 44. Li WW, Lee TW, Lam SS, Ng CS, Sihoe AD, Wan IY et al. Quality of life following lung cancer resection: video-assisted thoracic surgery vs thoracotomy. *Chest* 2002; 122(2):584-9.
 45. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C, Manzione L, Brancaccio L, Barbera S et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 14; 90(12):2288-96.
 46. Langendijk JA, Aaronson NK, ten Velde GP, de Jong JM, Muller MJ, Wouters EF. Pretreatment quality of life of inoperable non-small cell lung cancer patients referred for primary radiotherapy. *Acta Oncol* 2000; 39(8):949-58.
 47. Bunn P, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve Quality of Life in Non-small cell lung cancer: a review of literature and future directions. *Clin Can Res* 1998; 5:1087-100.
 48. Non-Small Cell Cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
 49. Ginsberg R, Vokes E, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer. En: De Vitta V, Hellman S, Rosenberg S, editors. *Cancer: principles and practice of oncology (6th edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; p.925-82.
 50. Bilingham LJ, Cullen M, Woods J, Chettyawardana A, Joshi R, Cook J et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: results of a randomized trial evaluating palliation and quality of life. *Lung cancer* 1997; 18 (suppl1):9.
 51. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996-3018.
 52. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. Relationship between quality of life and clinical outcomes in

advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24(1):17-24.

53. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F et al. Three-arm randomized study of two

cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 1(21):3909-17.

