



SEPAR habla

## Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas



Felipe Villar Álvarez<sup>a,\*</sup>, Ignacio Muguruza Trueba<sup>b,1</sup>, José Belda Sanchis<sup>c</sup>, Laureano Molins López-Rodó<sup>d</sup>, Pedro Miguel Rodríguez Suárez<sup>e</sup>, Julio Sánchez de Cos Escuin<sup>f</sup>, Esther Barreiro<sup>g</sup>, M. Henar Borrego Pintado<sup>h</sup>, Carlos Disdier Vicente<sup>i</sup>, Javier Flandes Aldeyturriaga<sup>j</sup>, Pablo Gámez García<sup>k</sup>, Pilar Garrido López<sup>l</sup>, Pablo León Atance<sup>m</sup>, José Miguel Izquierdo Elena<sup>n</sup>, Nuria M. Novoa Valentín<sup>o</sup>, Juan José Rivas de Andrés<sup>p</sup>, Íñigo Royo Crespo<sup>p</sup>, Ángel Salvatierra Velázquez<sup>q</sup>, Luís M. Seijo Maceiras<sup>r</sup>, Segismundo Solano Reina<sup>s</sup>, David Aguiar Bujanda<sup>t</sup>, Régulo J. Avila Martínez<sup>k</sup>, Jose Ignacio de Granda Orive<sup>u</sup>, Eva de Higes Martínez<sup>v</sup>, Vicente Diaz-Hellín Gude<sup>k</sup>, Raúl Embún Flor<sup>p</sup>, Jorge L. Freixinet Gilart<sup>e</sup>, María Dolores García Jiménez<sup>m</sup>, Fátima Hermoso Alarza<sup>k</sup>, Samuel Hernández Sarmiento<sup>t</sup>, Antonio Francisco Honguero Martínez<sup>m</sup>, Carlos A. Jimenez Ruiz<sup>w</sup>, Iker López Sanz<sup>n</sup>, Andrea Mariscal de Alba<sup>k</sup>, Primitivo Martínez Vallina<sup>p</sup>, Patricia Menal Muñoz<sup>x</sup>, Laura Mezquita Pérez<sup>l</sup>, María Eugenia Olmedo García<sup>l</sup>, Carlos A. Rombolá<sup>m</sup>, Iñigo San Miguel Arregui<sup>y</sup>, María de Valle Somiedo Gutiérrez<sup>j</sup>, Ana Isabel Triviño Ramírez<sup>m</sup>, Joan Carles Trujillo Reyes<sup>c</sup>, Carmen Vallejo<sup>z</sup>, Paz Vaquero Lozano<sup>s</sup>, Gonzalo Varela Simó<sup>o</sup> y Javier J. Zulueta<sup>aa</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, IIS Fundación Jiménez Díaz, UAM, CIBERES, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Cirugía Torácica, Hospitales Idcsalud, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Mútua Terrassa, España

<sup>d</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Instituto Clínic Respiratori, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín», España

<sup>f</sup> Sección de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

<sup>g</sup> Grupo de Investigación en Desgaste Muscular y Caquexia en Enfermedades Crónicas Respiratorias y Cáncer de Pulmón, Instituto de Investigación del Hospital del Mar (IMIM)-Hospital del Mar, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS), Universidad Pompeu Fabra, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB); Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>j</sup> Unidad de Broncoscopias y Neumología Intervencionista, Servicio de Neumología, ISS Fundación Jiménez Díaz, UAM, CIBERES, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Univer, Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>m</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España

<sup>n</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Donostia, España

<sup>o</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España

<sup>p</sup> Hospital Universitario Miguel Servet, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa e IIS Aragón, Zaragoza, España

<sup>q</sup> Unidad de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>r</sup> Servicio de Neumología, IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES, Madrid, España

<sup>s</sup> Unidad de Tabaquismo, Servicio de Neumología H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>t</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín», España

<sup>u</sup> Servicio de Neumología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>v</sup> Servicio de Neumología, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

<sup>w</sup> Unidad Especializada de Tabaquismo, Comunidad Autónoma de Madrid, España

<sup>x</sup> Servicio de Radiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>y</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín», España

<sup>z</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>aa</sup> Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [fvillarleon@yahoo.es](mailto:fvillarleon@yahoo.es), [fvillara@fjd.es](mailto:fvillara@fjd.es) (F. Villar Álvarez).

<sup>1</sup> Tanto Ignacio Muguruza como Felipe Villar son coautores como primeros firmantes y así debe aparecer en el manuscrito, haciéndoselo saber a los efectos oportunos.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 22 de noviembre de 2015

Aceptado el 24 de febrero de 2016

On-line el 27 de mayo de 2016

*Palabras clave:*

Cáncer de pulmón

Recomendaciones

Diagnóstico

Tratamiento

## RESUMEN

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), a través de las áreas de Cirugía Torácica y de Oncología Torácica, ha promovido la realización de un manual de recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Las elevadas incidencia y mortalidad de esta patología hacen necesaria una constante actualización de las mejores evidencias científicas para su consulta por parte de los profesionales de la salud.

Para su confección se ha contado con un amplio grupo de profesionales de distintas especialidades que han elaborado una revisión integral, que se ha concretado en 4 apartados principales. En el primero se ha estudiado la prevención y el cribado de la enfermedad, incluyendo los factores de riesgo, el papel de la deshabituación tabáquica y el diagnóstico precoz mediante programas de cribado. En un segundo apartado se ha analizado la presentación clínica, los estudios de imagen y el riesgo quirúrgico, incluyendo el cardiológico y la evaluación funcional respiratoria. Un tercero trata sobre los estudios de confirmación cito-histológica y de estadificación, con un análisis de las clasificaciones TNM e histológica, métodos no invasivos y mínimamente invasivos, así como las técnicas quirúrgicas para el diagnóstico y estadificación. En un cuarto y último capítulo se han abordado aspectos del tratamiento, como el papel de las técnicas quirúrgicas, la quimioterapia, la radioterapia, el abordaje multidisciplinar por estadios y otros tratamientos dirigidos frente a dianas específicas, terminando con recomendaciones acerca del seguimiento del cáncer de pulmón y los tratamientos paliativos quirúrgicos y endoscópicos en estadios avanzados.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer

## A B S T R A C T

The Thoracic Surgery and Thoracic Oncology groups of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) have backed the publication of a handbook on recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. Due to the high incidence and mortality of this disease, the best scientific evidence must be constantly updated and made available for consultation by healthcare professionals.

To draw up these recommendations, we called on a wide-ranging group of experts from the different specialties, who have prepared a comprehensive review, divided into 4 main sections. The first addresses disease prevention and screening, including risk factors, the role of smoking cessation, and screening programs for early diagnosis. The second section analyzes clinical presentation, imaging studies, and surgical risk, including cardiological risk and the evaluation of respiratory function. The third section addresses cytohistological confirmation and staging studies, and scrutinizes the TNM and histological classifications, non-invasive and minimally invasive sampling methods, and surgical techniques for diagnosis and staging. The fourth and final section looks at different therapeutic aspects, such as the role of surgery, chemotherapy, radiation therapy, a multidisciplinary approach according to disease stage, and other specifically targeted treatments, concluding with recommendations on the follow-up of lung cancer patients and surgical and endoscopic palliative interventions in advanced stages.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Keywords:*

Lung cancer

Recommendations

Diagnosis

Treatment

## Introducción

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) promueve la elaboración del presente documento con el objeto de proporcionar recomendaciones para la práctica clínica, basadas en las mejores evidencias disponibles, en el proceso de diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados por cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). La gravedad relacionada con la incidencia y el pronóstico del cáncer de pulmón (CP)<sup>1</sup>, la complejidad de las técnicas diagnósticas y la mayor disponibilidad de tratamientos hacen necesaria una constante actualización de los procesos de práctica clínica en esta enfermedad.

En la elaboración de este documento se ha llevado a cabo una búsqueda, evaluación y síntesis de la literatura actual sobre cada uno de los puntos a discutir, a través de distintas bases de datos. Para la formulación de recomendaciones se ha utilizado el grado de recomendación según el American College of Chest Physicians-ACCP Grading System (tabla 1)<sup>2</sup>.

## Prevención y cribado

*Factores de riesgo*

El humo del cigarrillo es el principal agente causal del CP (90% de los casos). Sin embargo, se ha identificado la existencia de otros factores que pueden actuar sinérgicamente con el humo del cigarrillo y modificar la prevalencia del CP, como son<sup>3</sup>: dieta, actividad física, exposiciones ocupacionales, tanto ambientales domésticos como industriales, radiaciones, polución ambiental, factores relacionados con el huésped, existencia de una enfermedad pulmonar adquirida como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades fibróticas.

La EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP, siendo en el fenotipo enfisematoso donde la incidencia de CP está elevada<sup>4,5</sup> (grado 1A). Los eventos moleculares y celulares de inflamación<sup>6</sup> y estrés oxidativo locales contribuyen a la patogenia del CP en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias

**Tabla 1**  
Grados de recomendación según el American College of Chest Physicians-ACCP Grading System

Grado de recomendación	Beneficio vs. riesgo	Fuerza metodológica de la evidencia de soporte	Implicaciones
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios sobrepasan claramente los riesgos o viceversa	Evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	Recomendación que puede aplicarse en la mayoría de los pacientes y en la mayoría de las circunstancias. Más investigación es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto
1B. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los beneficios sobrepasan claramente los riesgos o viceversa	Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, evidencia indirecta o imprecisa) o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	Recomendación que puede aplicarse en la mayoría de los pacientes y en la mayoría de las circunstancias. La investigación de alta calidad bien puede tener un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
1C. Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad	Los beneficios sobrepasan claramente los riesgos o viceversa	Evidencia de al menos un resultado crítico de estudios observacionales, series de casos, o de ensayos clínicos aleatorizados con defectos serios o evidencia indirecta	Recomendación que puede aplicarse en la mayoría de los pacientes y en muchas de las circunstancias. La investigación de alta calidad es probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
2A. Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Los beneficios se balancean estrechamente con los riesgos	Evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, de los pacientes o de los valores sociales. Más investigación es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto
2B. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Los beneficios se balancean estrechamente con los riesgos	Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, evidencia indirecta o imprecisa) o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, de los pacientes o de los valores sociales. La investigación de alta calidad bien puede tener un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
2C. Recomendación débil, evidencia de baja calidad	Incertidumbre en el cálculo de los beneficios y los riesgos, los cuales pueden estar estrechamente balanceados	Evidencia de al menos un resultado crítico de estudios observacionales, series de casos, o de ensayos clínicos aleatorizados con defectos serios o evidencia indirecta	Otras alternativas pueden ser igualmente razonables. La investigación de alta calidad es probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación

Modificado de Lewis et al.<sup>2</sup>.

(grado 1A), mientras que el estrés oxidativo sistémico es un potencial valor predictivo de desarrollo de CP en pacientes con EPOC<sup>7</sup> (grado 1B).

### Deshabitación tabáquica

La terapia farmacológica de primera línea (terapia sustitutiva con nicotina, bupropión y vareniclina), en monoterapia o de forma combinada, y asociada al asesoramiento psicológico, ha demostrado ser coste-efectiva y se debe proporcionar a todos los fumadores<sup>8,9</sup> (grado 1A).

En los programas de cribado del CP con tomografía computarizada (TC) de baja dosis se recomienda proporcionar consejo para dejar de fumar, asociado a farmacoterapia<sup>10</sup> (grado 1B).

Otro aspecto relevante es cómo afrontar el tabaquismo en pacientes con CP que van a recibir tratamiento. Para mejorar las tasas de abandono en aquellos que van a ser sometidos a cirugía se puede recomendar el uso de terapia farmacológica<sup>10</sup> (grado 1B). El empleo de la quimioterapia (QT) puede dificultar el enfoque del abandono del tabaquismo. En estos casos se recomienda tanto el consejo como la terapia farmacológica, a fin de mejorar las tasas de abandono (grado 1B) y el bupropión en enfermos con síntomas depresivos<sup>11</sup> (grado 2B). En los sujetos sometidos a radioterapia (RT) también recomendamos consejo más farmacoterapia<sup>12</sup> (grado 1B).

### Cribado

Diferentes estudios aleatorizados han intentado relacionar la realización de una radiografía de tórax anual con la reducción de la mortalidad<sup>13,14</sup>. Sin embargo, los resultados de estos

demuestran que esta no reduce la mortalidad por CP y, por tanto, no es recomendable como herramienta de cribado (grado 1A).

Los datos del National Lung Screening Trial (NLST)<sup>15</sup>, junto con la evidencia aportada por otros estudios de asignación aleatoria, suponen un claro cambio de tendencia en el cribado del CP con TC de baja dosis de radiación<sup>15,16</sup>. La definición de alto riesgo no está claramente establecida, pero el NLST utilizó los siguientes criterios de inclusión: edad entre 55 y 74 años, al menos 30 paquetes-año de tabaquismo y un máximo período de abstinencia tabáquica de 15 años (grado 1B). El hallazgo más significativo en el grupo de cribado con el TC de baja dosis fue una reducción en la mortalidad por CP de un 20% (grado 1B). Además, varios estudios también han demostrado la importancia del enfisema como factor de riesgo que permite optimizar la selección de sujetos y, por ende, reducir costes, falsos positivos y la ansiedad atribuibles al cribado<sup>4,17,18</sup>.

Según el International Early Lung Cancer Action Program (IEL-CAP), el uso de un protocolo para la evaluación y el seguimiento del nódulo pulmonar (NP), detectado por cribado con TC, garantiza que más de un 90% de las biopsias realizadas serán diagnósticas de un CP<sup>19</sup>. Por tanto, en los programas de cribado es aconsejable utilizar protocolos de seguimiento basados en técnicas de imagen, con la intención de reducir la tasa de falsos positivos y evitar biopsias innecesarias (grado 1B). El riesgo de morbimortalidad por procedimientos invasivos para el diagnóstico de hallazgos positivos en las TC de cribado es muy bajo (grado 1B).

El riesgo de la radiación recibida con motivo del cribado es, probablemente, también muy bajo. No existen estudios fiables al respecto, siendo difícil predecir el riesgo para una dosis de radiación por debajo de los 50-100 mSv, pudiendo ser inexistente<sup>20</sup> (grado 2C).

**Presentación clínica. Estudios de imagen y analíticos. Riesgo quirúrgico y evaluación funcional**

*Diagnóstico clínico. Marcadores séricos*

La sospecha clínica se basa en la historia clínica y en la capacidad de reconocer signos y síntomas propios pero, en ocasiones, poco específicos de la enfermedad. La edad, el consumo de tabaco, la historia familiar de CP y de la esfera orofaríngea y la exposición al asbesto incrementan el riesgo de CP<sup>21,22</sup>. Ante la sospecha clínica, el paciente debe remitirse de forma rápida al especialista, ser incluido en un circuito de diagnóstico rápido y valorado por un equipo multidisciplinar (grado 2C).

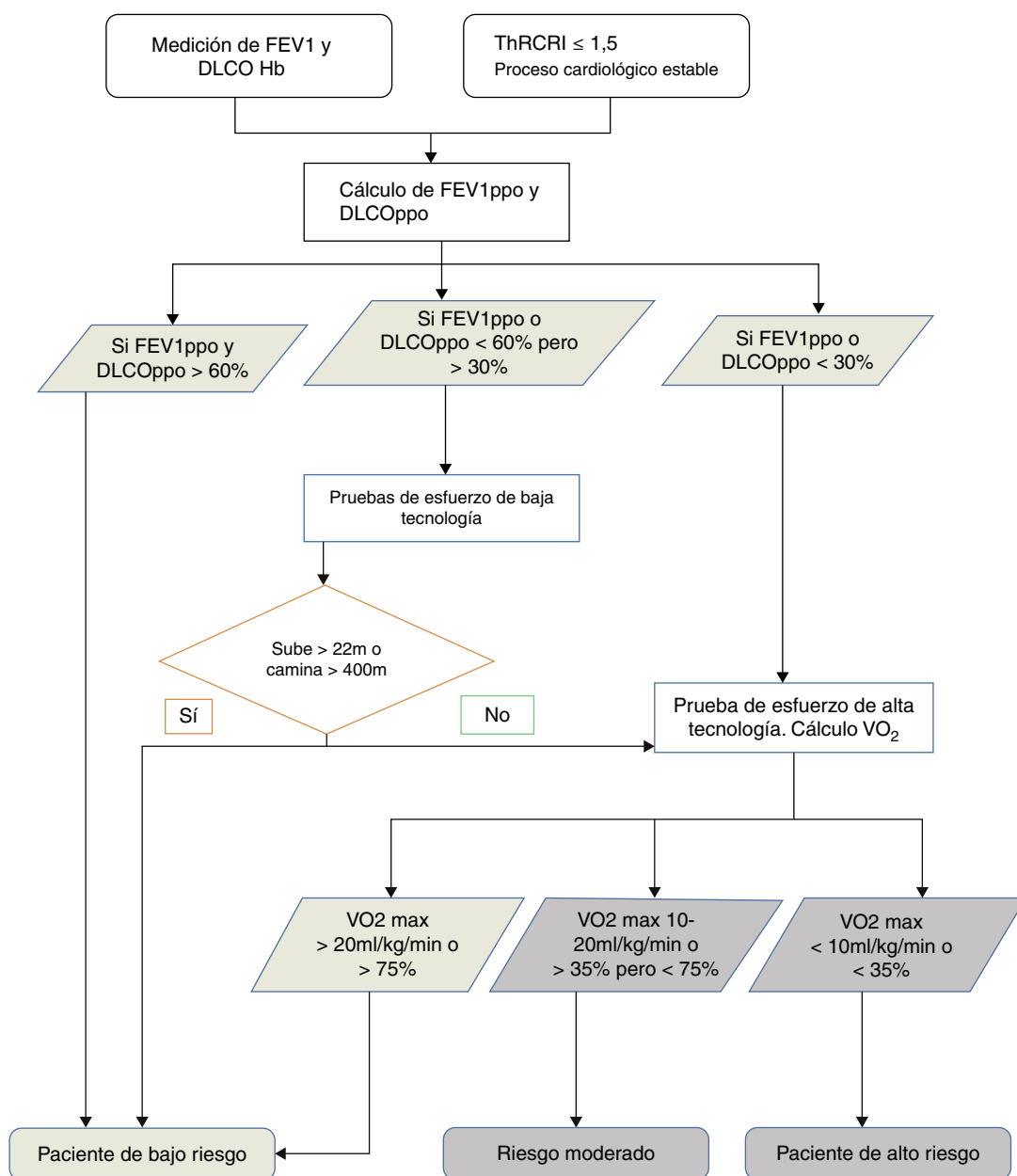
El papel de los marcadores séricos en la detección precoz y diagnóstico del CP no está probado y no existen recomendaciones claras respecto a su determinación y utilidad en la práctica clínica. Esto es debido, sobre todo, a su baja sensibilidad y a la falta de especificidad de marcadores exclusivos de neoplasias pulmonares.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que en la evaluación inicial los marcadores tumorales séricos, particularmente el CEA y CYFRA 21-1, pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico<sup>23,24</sup> (grado 2C).

*Técnicas de imagen*

La radiografía de tórax sigue siendo la técnica de imagen más utilizada para descartar un posible CP y estudiar el efecto de determinados tratamientos<sup>25</sup>. Ante un NP indeterminado en una radiografía y/o TC, se recomienda la revisión de todo su historial de pruebas de imagen (grado 1C). En caso de que dicho nódulo sea diagnosticado por radiografía se recomienda realizar una TC para ayudar en la caracterización de la lesión<sup>26,27</sup> (grado 1C).

La TC es la prueba de referencia en el diagnóstico y la estadiación del CP, siendo obligada su realización ante lesiones sospechosas de malignidad en la radiografía<sup>26,27</sup>. Cuando se detecta un NP solitario existen parámetros clínicos y radiológicos (tamaño,



**Figura 1.** Algoritmo de decisión para la clasificación del riesgo quirúrgico. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión del CO; Hb: hemoglobina; ThRCRI: Thoracic Revised Cardiac Risk Index; ppo: previsto postoperatorio; VO2: consumo de oxígeno; max: máximo.

forma, densidad y velocidad de crecimiento) relacionados con una mayor probabilidad de malignidad<sup>28</sup>. En caso de un NP sólido que ha permanecido estable durante al menos 2 años, se recomienda no prolongar el seguimiento (grado 2C). Una importante clasificación es la que categoriza al NP en sólido, no sólido y parcialmente sólido<sup>29</sup>, siendo de particular interés las lesiones no sólidas que evolucionan hacia un patrón parcialmente sólido, hecho que puede indicar el desarrollo de un componente maligno.

El uso combinado de la TC con la tomografía por emisión de positrones (PET) representa una importante herramienta en el diagnóstico y el tratamiento del CP, así como una aproximación a la caracterización del NP<sup>29</sup>. En el estadio clínico IA con tumor periférico con PET-TC sin ganglios de tamaño aumentado ni captación ganglionar mediastínica, no es necesaria la estadificación clínica invasiva (grado 2B). En cambio, en pacientes con ganglios aumentados de tamaño, sin metástasis a distancia con o sin captación en la PET-TC, y en aquellos con ganglios de tamaño normal, sin metástasis a distancia pero que muestren captación en la PET-TC, se recomienda la estadificación invasiva<sup>30,31</sup> (grado 1C).

#### Evaluación preoperatoria del riesgo quirúrgico

Siguiendo las guías publicadas<sup>32,33</sup>, el primer escalón en la evaluación preoperatoria es la cuantificación del riesgo cardiovascular. Después se analizará la función pulmonar y a continuación, si es preciso, la capacidad de esfuerzo aeróbico (fig. 1).

En la evaluación cardiológica debe utilizarse el Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI)<sup>34,35</sup>. Todo paciente con una situación cardiológica estable y un ThRCRI  $\leq 1,5$  puede ser intervenido sin necesitar una evaluación cardiológica específica<sup>35</sup> (grado 1C). Además, se debe evitar la resección pulmonar en enfermos con infarto agudo de miocardio reciente, dentro de los 30 días siguientes (grado 1B).

En este momento existen datos suficientes<sup>32,33</sup> que apoyan la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de difusión del CO (DLCO) a todo paciente con CP al que se evalúa para una resección pulmonar (grado 1B). Si el cálculo de FEV1 y DLCO previstos postoperatorios (ppo) es mayor que el 60%, no son necesarios más estudios (grado 1C). Si están por debajo del 60% pero son superiores al 30% se recomienda evaluar la capacidad de ejercicio aeróbico con una prueba de baja tecnología, como la de subir escaleras limitada por síntomas o el Shuttle Walking Test (grado 1C), en donde si, respectivamente, un sujeto no alcanza los 22 m de altura<sup>36</sup> o no llega a recorrer 400 m, debe ser remitido para realizar una prueba de ejercicio cardiopulmonar con medición directa del consumo de oxígeno (grado 1C). En cambio, si fueran inferiores al 30%, debe ser remitido directamente para la realización de la prueba de ejercicio cardiopulmonar de alta tecnología<sup>32</sup> (grado 1B), donde si el consumo de oxígeno medido es inferior a 10 ml/kg/min o al 35%<sup>32</sup> se recomienda no realizar una resección anatómica, y que se utilice un abordaje mínimamente invasivo o se realice un tratamiento no quirúrgico (grado 1C).

#### Estudios de confirmación cito-histológica y estadificación

##### Estadios

La clasificación TNM tiene indudable valor pronóstico y es de importancia crítica para orientar la elección del mejor tratamiento posible<sup>37</sup>. Sin embargo, el grado de extensión no dicta, sin más, el tratamiento a aplicar. Este depende también de los rasgos histológicos del tumor y de circunstancias clínicofuncionales del paciente<sup>38</sup>. Por tanto, en enfermos con sospecha o diagnóstico confirmado de CP se recomienda efectuar una cuidadosa evaluación clínica que permita establecer un estadio TNM inicial<sup>39</sup> (grado 1B).

Junto a la consistencia de esta clasificación, tal vez la ventaja más destacable sea la universalización de la misma, tanto en un sentido geográfico, terapéutico e histológico<sup>40-42</sup>. Además, la agrupación de estadios es más acorde con las posibilidades quirúrgicas.

#### Clasificación y estudio anatomopatológico

El diagnóstico anatomopatológico de los CP debe hacerse de acuerdo con la clasificación de la World Health Organization y de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) del adenocarcinoma<sup>43,44</sup>. Concretar el subtipo específico de todos los CPCNP es imprescindible para una decisión terapéutica y para reducir al máximo los CPCNP no especificados de otro modo. En el CPNCP se recomienda la diferenciación entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, incluso en biopsias de pequeño tamaño o material de citología<sup>45</sup> (grado 1B). Además, ante tumores glandulares (adenocarcinomas) se recomienda distinguir los adenocarcinomas *in situ* y los mínimamente invasivos de los invasivos<sup>45</sup> (grado 1C).

Actualmente, se debe realizar la determinación de las mutaciones en el gen EGFR y los reordenamientos de ALK en todos los pacientes con CPCNP, no escamoso, en estadio IV, independientemente del hábito tabáquico y en todos los pacientes no fumadores, independientemente de la histología del tumor<sup>46,47</sup>.

#### Métodos no invasivos

El análisis de la citología del esputo tiene las ventajas de ser económico, sencillo y de recoger material del aparato respiratorio de forma no invasiva<sup>48</sup>. La calidad del esputo y la preservación son muy importantes para obtener un resultado certero, recomendándose la recogida de al menos 3 muestras en días diferentes. En cambio, tiene una sensibilidad variable dependiendo de las condiciones de recogida, procesado y características del tumor<sup>49,50</sup>. Un resultado negativo debe continuarse con otras pruebas diagnósticas invasivas (grado 1C).

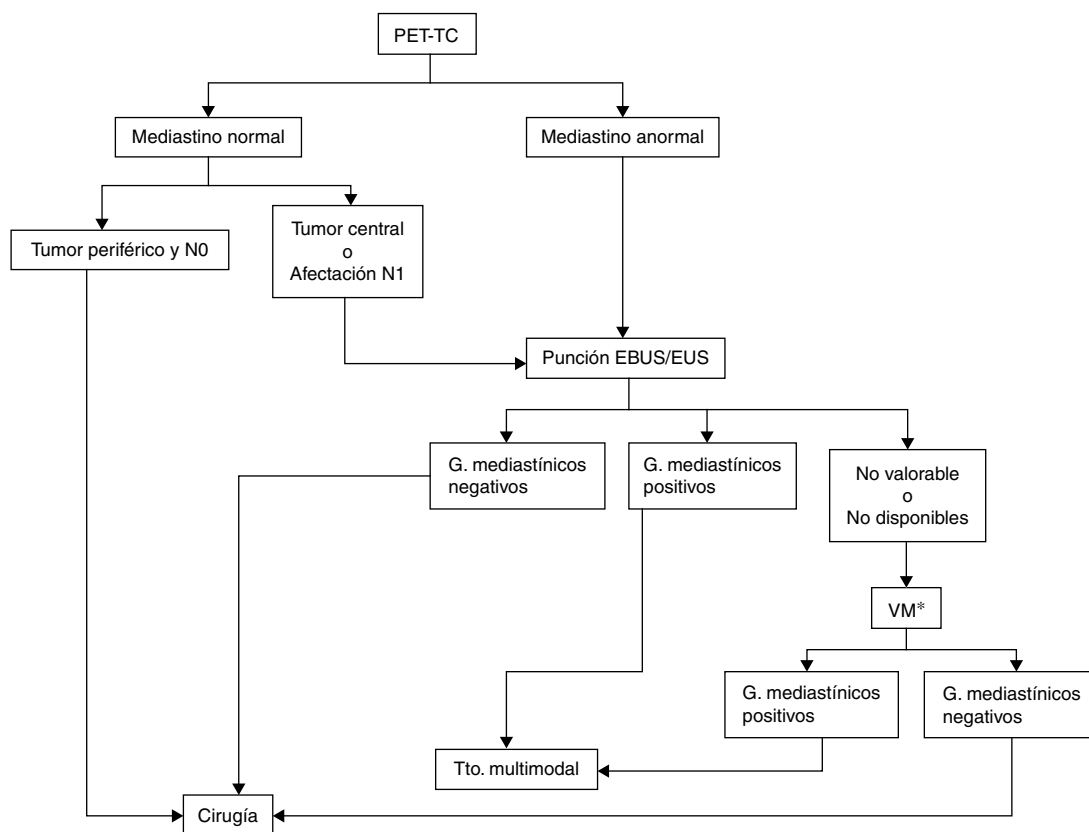
#### Técnicas mínimamente invasivas

El desarrollo de nuevas técnicas en intervencionismo broncoscópico ha conseguido que se pueda acceder incluso a lesiones en la periferia pulmonar<sup>51</sup> y a metástasis linfáticas mediastínicas<sup>52</sup>. Ante la sospecha de CP con afectación mediastínica por técnicas de imagen y sin evidencia de enfermedad metastásica extratorácica (PET negativa), se recomienda establecer el diagnóstico de CP con el método menos invasivo y más seguro: broncoscopia convencional con punción transbronquial ciega (PTB), ecografía endobronquial (EBUS) con punción aspirativa con aguja fina (PAAF), ecografía endoscópica digestiva (EUS) con PTB, punción transtorácica o mediastinoscopia (grado 1C).

La PTB permite la obtención de muestras citológicas e histológicas de ganglios hiliares y mediastínicos. Su rentabilidad diagnóstica inferior a la de la EBUS<sup>53</sup>, pero aumenta si se combina con EBUS o EUS<sup>54</sup>.

La PAAF es una técnica que combinada con EBUS/EUS permite la evaluación y estadificación de ganglios linfáticos mediastínicos<sup>55</sup> y reduce la necesidad de mediastinoscopia o toracotomía (métodos más agresivos y costosos).

La evaluación de las muestras de las adenopatías hiliares y mediastínicas realizada en tiempo real por ecografía, ya sea endobronquial o endoscópica, hace más precisa la estadificación. La EBUS es superior a la estadificación quirúrgica en pacientes con alta sospecha de afectación tumoral mediastínica<sup>56,57</sup> (grado 1C). La combinación EBUS/EUS tiene también una mayor rentabilidad al permitir la obtención de muestras tanto de lesiones pulmonares como de adenopatías mediastínicas<sup>58,59</sup> (grado 1C). En pacientes



**Figura 2.** Algoritmo de estadificación ganglionar del mediastino.

EBUS/EUS no valorable: se considera que una muestra de EBUS no es valorable cuando no hay linfocitos y únicamente contiene células sanguíneas, bronquiales o fibrosis sin poderse confirmar que se trata de una punción ganglionar. En el caso de aparecer células tumorales sin linfocitos se considera muestra adecuada. Aunque no se pueda demostrar su origen ganglionar por anatomía patológica, se presupone por la confirmación ecográfica de la punción.

G: ganglios; Tto.: tratamiento; VM: videomediastinoscopia.

\* Aquí también se incluye la realización de otras técnicas quirúrgicas, como la mediastinoscopia cervical extendida, la mediastinotomía anterior o la videotoracoscopia cuando los ganglios sospechosos no son accesibles por videomediastinoscopia, como ocurre con las estaciones ganglionares 5 y 6 en los carcinomas del lóbulo superior izquierdo.

sin metástasis a distancia y con alta sospecha de N2-N3, ya sea por TC o por PET, se recomienda realizar EUS, EBUS o la combinación de ambas<sup>56</sup> (grado 1B) (fig. 2).

La EBUS radial se recomienda como modalidad diagnóstica en pacientes con un NP periférico sospechoso de malignidad no candidatos a cirugía (grado 1C). En la detección de tumores centrales intratorácicos, su precisión (75%) es superior a la de la TC (51%). También permite diferenciar entre infiltración tumoral de la pared y compresión extrínseca sin invasión de la misma<sup>60</sup>.

La broncoscopia por navegación electromagnética se recomienda en pacientes con lesiones pulmonares periféricas de difícil acceso con la broncoscopia convencional<sup>61</sup> (grado 1C). Además, permite obtener muestras de ganglios linfáticos mediastínicos.

### Técnicas quirúrgicas

Hasta hace unos años, la mediastinoscopia era la técnica de elección para la estadificación del mediastino. Sin embargo, la generalización de la PET-TC como método de estadificación en el CP y la reciente incorporación de las punciones ganglionares por EBUS y EUS han conducido a una reducción de las indicaciones de la mediastinoscopia<sup>62</sup>, dejando de ocupar el primer escalón de sus algoritmos de estadificación mediastínica<sup>30,31,63</sup> (fig. 2).

En los pacientes con CPCNP del lóbulo superior izquierdo y ganglios de las estaciones 5 y/o 6 positivos por PET-TC está indicada la biopsia quirúrgica de los mismos (por mediastinotomía anterior, mediastinoscopia cervical extendida o videotoracoscopia) cuando el resto de las estaciones ganglionares mediastínicas no se

encuentran afectadas<sup>31,64</sup> (grado 2B), ya que ante la presencia de ganglios con captación patológica en otras estaciones está indicada la biopsia de los mismos por EBUS/EUS o mediastinoscopia<sup>31</sup>.

En comparación con la mediastinoscopia, la videotoracoscopia permite valorar la cavidad pleural y el pulmón, y el acceso a las estaciones ganglionares mediastínicas inferiores<sup>65</sup>. La videotoracoscopia también es útil en el diagnóstico y el tratamiento del NP periférico<sup>66</sup>.

### Tratamiento

#### Cirugía

En estadios I y II del CPCNP la cirugía radical ofrece la mejor posibilidad de curación (grado 1B), siendo menor la supervivencia cuanto más alto es el estadio<sup>67,68</sup>. En pacientes con estadio IIIA y afectación N2 discreta, identificada preoperatoriamente, el tratamiento quirúrgico como primera opción terapéutica no es válido fuera de ensayos clínicos (grado 1C). No obstante, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ser útil en pacientes bien seleccionados, tras terapia de inducción y con valoración posterior con enfermedad residual resecable (grado 1A), ya que ofrece mayor supervivencia a largo plazo respecto a otros tratamientos<sup>69</sup>. Tras terapia de inducción se evitará la neumectomía, sobre todo la derecha<sup>70,71</sup>, dada su alta mortalidad postoperatoria, salvo en centros con gran experiencia (grado 2C), donde la mortalidad es casi similar a la no precedida por inducción<sup>72</sup>. En caso de enfermedad mediastínica oculta, la resección del tumor y las adenopatías está indicada si esta puede ser completa (grado 2C).

En el estadio IIIA por T3N1 se recomienda la cirugía en pacientes con CPCNP potencialmente reseables y dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar (grado 1B). En aquellos con afectación de pleura parietal se debería realizar su resección en bloque<sup>73</sup> (grado 2C). En tumores del vértice pulmonar se aconseja que la cirugía con parieto-lobectomía en bloque sea precedida de terapia de inducción (grado 2B), ofreciendo también mayor supervivencia<sup>74,75</sup>.

Dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar se recomienda la cirugía en el CPCNP con afectación T4 por nódulos tumorales ipsolaterales en diferentes lóbulos (grado 1B), con cifras de supervivencia cercanas al 15% a 5 años<sup>75</sup>, y en el CPCNP potencialmente reseable, sin afectación mediastínica y con metástasis suprarrenal o cerebral erradicable<sup>76,77</sup> (grado 1C).

Respecto a la linfadenectomía mediastínica, se recomienda la disección ganglionar sistemática, para mejorar la precisión de la estadificación y, eventualmente, aumentar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad<sup>75,78</sup> (grado 2C).

En las resecciones incompletas puede haber una ventaja en supervivencia cuando el residuo es microscópico o adenopático, pero no cuando es macroscópico<sup>79</sup> (grado 1C).

Si valoramos la técnica quirúrgica, la resección pulmonar anatómica mediante toracoscopia es preferible, cuando sea factible, a la abierta (grado 2B), disminuyendo la morbilidad y la estancia hospitalaria<sup>80,81</sup>. Si lo que analizamos es el tipo de resección, concluimos que:

- En pacientes de alto riesgo de mortalidad operatoria con CPCNP en estadio I y tumores de hasta 2 cm la segmentectomía anatómica o la resección en cuña, con márgenes negativos, son preferibles a la lobectomía<sup>82</sup> (grado 2C). Esta última es la técnica de elección en los estadios I y II<sup>83,84</sup> (grado 1B).
- Se efectuará neumonectomía solo cuando el CPCNP no pueda ser resecado de forma completa mediante lobectomía, incluyendo técnicas broncoangioplásticas<sup>85</sup> (grado 1B).

- En pacientes con T4N0-1, cuidadosamente seleccionados, está indicada la cirugía en el contexto de un tratamiento multidisciplinar<sup>86</sup> (grado 2B).

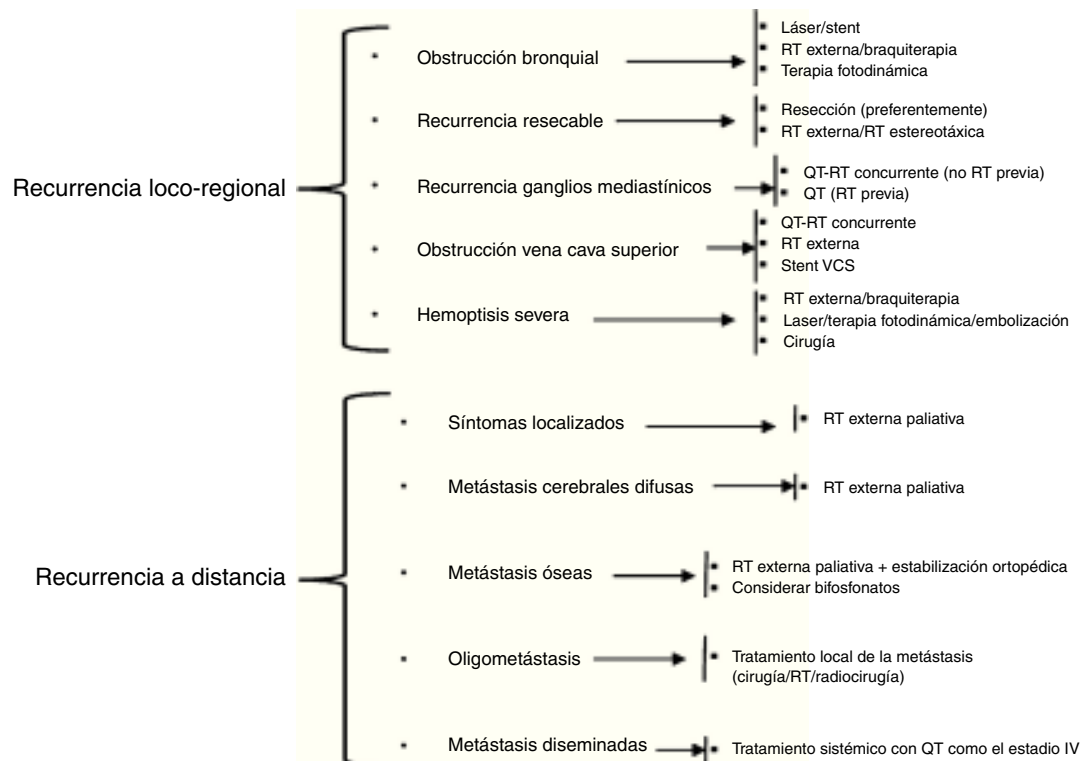
### Quimioterapia. Radioterapia

El tratamiento del CPCNP está en constante evolución y actualmente la mayoría de enfermos son subsidiarios de manejo multimodal, siendo la QT parte esencial del mismo<sup>87,88</sup>. Así, en pacientes intervenidos con estadio II o III se recomienda QT postoperatoria o adyuvante siempre que la resección haya sido completa. Si es incompleta, se recomienda QT y RT.

Tradicionalmente se ha asociado el estadio IIIA con un manejo de QT neoadyuvante seguido de cirugía y el estadio IIIB con un manejo de quimiorradioterapia (QT/RT) de forma secuencial o concurrente. Sin embargo, los límites son cada vez más imprecisos existiendo datos que avalan el papel de la cirugía en subgrupos de pacientes con estadio IIIB, así como de la QT/RT concurrente previa a la cirugía en estadio IIIA<sup>89,90</sup>.

En el estadio III reseable el tratamiento combinado con QT adyuvante y cirugía supone un beneficio frente a otros tratamientos (grado 1A). La tasa de respuestas objetivas esperable con un esquema de QT de 2 fármacos y que incluya cisplatino está alrededor del 60-70%. En cambio, no se ha encontrado beneficio en la supervivencia al asociar RT a la QT preoperatoria en pacientes N2 potencialmente reseables<sup>90</sup>. En el estadio IIIB y buen estado general (ECOG 0-1) se recomienda tratamiento combinado de QT y RT<sup>89</sup> (grado 1A).

En los pacientes con CPCNP estadio IV, buen estado general (ECOG 0-1) y no subsidiarios de tratamiento dirigido, la recomendación actual es utilizar una combinación de 2 fármacos basada en platino (grado 1A), puesto que prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida<sup>88,89</sup>. La QT debe iniciarse en cuanto se haya establecido el diagnóstico y no está recomendado más de



**Figura 3.** Adaptación del esquema de tratamiento de la recurrencia del CPCNP de la guía de práctica clínica en oncología de la NCCN.

QT: quimioterapia; QT-RT: quimiorradioterapia; RT: radioterapia; VCS: vena cava superior.

Modificado de National Comprehensive Cancer Network<sup>102</sup>.

4-6 ciclos de QT de primera línea (grado 2 B). En ausencia de alteración molecular, la histología es un factor determinante para la elección del tratamiento (grado 1A), obteniéndose mejores resultados con cisplatino-pemetrexed en los tumores no escamosos. Así mismo, bevacizumab asociado a QT solo se recomienda en el carcinoma no escamoso, donde la toxicidad es inferior a la observada en los pacientes con tumores escamosos<sup>91,92</sup>.

En el CPCNP avanzado que no haya progresado después de la primera línea, el tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la supervivencia<sup>93,94</sup> (grado 1A). Tras completar una primera línea, el paciente continuará con monoterapia hasta la progresión o presencia de toxicidad.

La QT de segunda línea ha demostrado beneficio en supervivencia y control de síntomas en el CPCNP avanzado y ECOG 0-2, independientemente de la histología<sup>95</sup> (grado 1A). Se recomienda la monoterapia en el tratamiento de segunda línea (grado 1A) y continuarla hasta la progresión.

Las mutaciones de EGFR y las translocaciones de ALK se utilizan actualmente como factores predictivos de eficacia terapéutica en el CPCNP avanzado, de forma que quienes las presentan reciben tratamientos dirigidos en forma de inhibidores de la tirosin cinasa<sup>96</sup> e inhibidores de ALK<sup>97</sup>, respectivamente.

En estadios I y II está indicada la RT estereotáxica hipofraccionada (SBRT) en enfermos inoperables, de elevado riesgo quirúrgico o que rechazan cirugía y tengan estadio I (T1, o T2 ≤ 5 cm), localizados a más de 2 cm del árbol bronquial principal y al menos a 1,5 cm de la aorta y la arteria pulmonar principal<sup>98</sup>. La RT convencional está indicada en pacientes no operables que no reúnan criterios para tratamiento con SBRT y la RT postoperatoria no está indicada, excepto si existe margen afectado. En estos casos puede realizarse QT/RT concurrente. En el estadio III potencialmente reseccable la RT puede formar parte del tratamiento, tanto preoperatoria junto a la QT (siendo de primera elección en tumores de sulcus superior)<sup>74</sup> como postoperatoria. En el estadio III irreseccable el tratamiento estándar es la QT/RT concurrente<sup>99</sup>. En el estadio IV la RT está indicada para paliación de síntomas, tanto locorregional como en metástasis cerebrales y/u óseas.

#### Tratamiento inicial por estadios

Dada la cada vez más frecuente aplicación de tratamientos multidisciplinarios, recopilamos y englobamos los aspectos fundamentales del tratamiento inicial en los distintos estadios clínicos (tabla 2). Su información se cumplimenta con los apartados anteriores para una más completa explicación de las características de los tratamientos y las evidencias disponibles.

#### Seguimiento. Tratamiento de las recaídas

Salvo en una revisión sistemática<sup>100</sup>, no hay estudios prospectivos aleatorizados que definan la duración, la frecuencia y el tipo de exploraciones que deben ser realizadas durante el seguimiento del CP. Aun así, debe considerarse el tratamiento de las complicaciones derivadas de los tratamientos recibidos y detectar las recidivas tumorales y/o la aparición de un segundo tumor primario. Para ello se recomienda la participación de un equipo multidisciplinar en la toma de decisiones durante el seguimiento. Puesto que la mayoría de las recaídas se producen durante los 2-3 primeros años tras el tratamiento, se recomiendan revisiones cada 3 o 6 meses y posteriormente una vez al año. Se estima que 5 años pueden ser insuficientes para considerar curado a un enfermo, sobre todo si hay afectación adenopática o vascular<sup>101</sup>.

En el tratamiento de las recaídas del CPCNP es importante identificar, en un primer momento, si se trata de una recurrencia del tumor primario o si es un segundo carcinoma primario pulmonar. Las recurrencias pueden ser locorregionales o a distancia, siendo

**Tabla 2**  
Resumen de recomendaciones de tratamiento según el estadio clínico

Recomendación	Grado
<i>Estadios I y II</i>	
En los pacientes en estadios IA, IB, IIA y IIB sin contraindicación médica el tratamiento de elección es la resección quirúrgica	1B
La resección sublobar se recomienda en los pacientes inoperables o con elevada comorbilidad	1B
Las alternativas terapéuticas en los pacientes que rechazan la cirugía o son inoperables son la RT o la ablación por radiofrecuencia	2C
La RT adyuvante no está recomendada en el estadio I	1A
La QT adyuvante se recomienda en el estadio II (N1)	1A
<i>Estadio III</i>	
En el estadio IIIA reseccable y sin afectación N2, el tratamiento propuesto es la resección quirúrgica con QT/RT adyuvante	1A
En el estadio IIIA potencialmente reseccable sin afectación ganglionar N2, el tratamiento propuesto es la QT/RT neoadyuvante, resección quirúrgica y tratamiento adyuvante	2C
En el estadio IIIA no reseccable el tratamiento debería ser la QT/RT radical	1A
En el estadio IIIA con afectación N2 intraoperatoria (oculta) el tratamiento es la resección quirúrgica y la QT/RT adyuvante	1A/2C
El estadio IIIA-N2 preoperatorio el tratamiento puede ser QT/RT definitiva o terapias de inducción y cirugía	1A
En el estadio IIIA-N2 preoperatorio no se recomienda la resección quirúrgica inicial y terapia adyuvante, salvo excepciones	1C
Pacientes en estadio IIIB y buen estado general, el tratamiento recomendado es la QT/RT concurrente con intención curativa	1A
No se recomienda la cirugía de rescate en los pacientes en estadio IIIB salvo casos muy excepcionales	1C
<i>Estadio IV</i>	
El tratamiento recomendado es la poliquimioterapia	1A
En los pacientes con la mutación para EGFR, la primera línea de tratamiento son los ITK	1A
En pacientes muy seleccionados con metástasis cerebral y/o adrenal únicas y neoplasia reseccable sin adenopatías mediastínicas se recomienda tratamiento multidisciplinario de ambas lesiones	1B/2B

ITK: inhibidores de la tirosin cinasa; QT: quimioterapia; QT/RT: quimiorradioterapia; RT: radioterapia.

estas últimas las más frecuentes. El tratamiento de las recaídas se resume en la figura 3, según las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>102</sup>.

#### Tratamientos paliativos quirúrgicos y endoscópicos

El derrame pleural se puede manejar con toracocentesis repetidas si los enfermos presentan mejoría de la clínica, sobre todo en pacientes con enfermedad muy avanzada y expectativa de vida limitada a corto plazo<sup>103</sup> (grado 1C). La instilación de talco por VATS es una cirugía mínimamente invasiva y con baja morbimortalidad que permite explorar toda la cavidad pleural e instilar el talco bajo visión directa<sup>103</sup> (grado 1C). En caso de que la pleurodesis no pueda realizarse debido a un mal estado general, corta esperanza de vida o falta de reexpansión pulmonar postevacuación, se puede introducir un catéter de manera permanente, permitiendo su manejo ambulatorio<sup>103</sup> (grado 1C).

Las indicaciones y las complicaciones de los principales tratamientos paliativos endoscópicos están resumidas en la tabla 3. En un CP en estadio avanzado con una obstrucción sintomática de la vía aérea se recomienda el tratamiento broncoscópico mediante desbridamiento mecánico, ablación tumoral o colocación de endoprótesis<sup>104</sup> (grado 1C). En la fístula traqueo-esofágica se recomienda la doble colocación de endoprótesis metálicas



**Tabla 3**  
Resumen tratamientos endoscópicos paliativos en carcinoma broncogénico

Procedimiento	Indicaciones	Complicaciones
Prótesis traqueo bronquiales o stent	Estenosis por compresión extrínseca Fístulas traqueobronquiales Fístulas traqueoesofágicas	Obstrucción Inflamación local Migración Perforación vía aérea Infección vía aérea Hemoptisis
Coagulación con plasma de argón	Estenosis por lesiones exofíticas Hemostasia	Quemaduras Perforación vía aérea Embolia gaseosa
Resección con láser	Estenosis por lesiones exofíticas	Hemorragia Perforación vía aérea Necrosis vía aérea Fístulas Embolia gaseosa
Crioterapia	Estenosis por lesiones exofíticas Hemoptisis por tumores	Método muy seguro Hemorragia masiva
Braquiterapia	Recidiva tumoral tras dosis plenas de radioterapia (RT) Intolerancia a la RT	Hemoptisis masiva Fístulas Bronquitis posradiación Broncoestenosis
Electrocoagulación	Estenosis por lesiones exofíticas Más barato que el láser	Fuego intrabronquial Hemoptisis Perforación Neumonía
Terapia fotodinámica	Estenosis por lesiones exofíticas en bronquios distales	Fotosensibilidad Perforación Hemoptisis Fiebre Disnea por edema

autoexpandibles en esófago y vía aérea, o solamente en esófago (grado 1B).

En caso de hemoptisis masiva la broncoscopia identifica la fuente de sangrado, y si las lesiones son visibles esta se complementa con técnicas como la coagulación con argón plasma, Nd:YAG láser y electrocauterio (grado 1C). El tratamiento broncoscópico endobronquial está indicado ante hemoptisis leve o moderada en lesiones visibles en las vías aéreas centrales. En lesiones distales o parenquimatosas se recomienda la aplicación de RT de haz externo (grado 1C).

### Conflicto de intereses

El Dr. Segismundo Solano Reina ha colaborado con GSK y Pfizer industrias farmacéuticas con interés en el campo del tratamiento del tabaquismo.

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar la versión íntegra del documento en su versión electrónica disponible en <http://www.archbronconeumol.org/carcinomapulmon/>

### Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [consultado 1 Jun 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 5 Suppl:41S–50S.

3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132 3 Suppl:29S–55S.
4. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132:1932–8.
5. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax*. 2004;59:679–81.
6. Cho WC, Kwan CK, Yau S, So PP, Poon PC, Au JS. The role of inflammation in the pathogenesis of lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15:1127–37.
7. Barreiro E, Femoselle C, Mateu-Jimenez M, Sanchez-Font A, Pijuan L, Gea J, et al. Oxidative stress and inflammation in the normal airways and blood of patients with lung cancer and COPD. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:859–71.
8. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update. Clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services. Public Health Service; May, 2008. Traducción al español: Guía de tratamiento del tabaquismo. Jimenez Ruiz CA, Jaén CR, coordinadores de la traducción. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. Mayo del 2010.
9. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009329. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>.
10. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of Tobacco use in lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 Suppl:61S–77S.
11. Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M, et al. A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control*. 2010;21:811–20.
12. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, Karam-Hage M, Blalock J, Wetter DW, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: Effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer*. 2009;115:4636–44.
13. Marcus PM, Harris A, Offord KP. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo lung project and overdiagnosis. *JNCI*. 2006;98:748–56.
14. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2012;306:1865–73.
15. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al., National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395–409.
16. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: Three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:445–53.
17. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung cancer death. *N Engl J Med*. 2013;369:245–54.
18. De-Torres JP, Casanova C, Marín JM, Zagaceta J, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: A pilot study. *Respir Med*. 2013;107:702–7.
19. Henschke CI, Yankelevitz DF, McCauley DI, Sone S, Hanaoka T, Markowitz S, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763–71.
20. Pajares MJ, Zudaire I, Lozano MD, Agorreta J, Bastarrika G, Torre W, et al. Molecular profiling of computed tomography screen-detected lung nodules shows multiple malignant features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:373–80.
21. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143 Suppl:e121S–41S.
22. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: Clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004;24:898–904.
23. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2010;30:3099–102.
24. Yan HJ, Tan Y, Gu W. Neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Buon*. 2014;19:153–6.
25. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faviere-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010;65 Suppl III:1–27.
26. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143 5 Suppl:e93S–120S.
27. Álvarez-Martínez CJ, Bastarrika-Alemán G, Disdier-Vicente C, Fernández-Villar F, Hernández-Hernández JR, Maldonado Suárez A, et al. Normativa SEPAR sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:285–93.
28. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Boné I, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer*. 2000;29:105–24.

29. Jaklitsch M, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:33–8.
30. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143 5 Suppl:e211S–50S.
31. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:787–98.
32. Brunelli A, Charlot A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009;34:17–41.
33. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143 5 Suppl:e166S–90S.
34. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e159–241.
35. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:199–203.
36. Brunelli A, Refai M, Xieme F, Salati M, Sciarra V, Socci L, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:240–7.
37. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:593–602.
38. Detterbeck F. Stage classification and prediction of prognosis. Difference between accountants and speculators. *J Thorac Oncol.* 2013;8:820–2.
39. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013;3: 7S–37S.
40. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706–14.
41. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067–77.
42. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1213–23.
43. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editores. World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO classification of tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
44. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244–85.
45. Schwartz A, Rezaei. Diagnostic surgical pathology in lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American Collage of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013;14 Suppl:e251S–62S.
46. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:828–60.
47. Felip E, Concha A, de Castro J, Gómez-Román J, Garrido P, Ramirez J, et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:103–12.
48. D'Urso V, Doneddu V, Marchesi I, Collodoro A, Pirina P, Giordano A, et al. Sputum analysis: Non-invasive early lung cancer detection. *J Cell Physiol.* 2013;228:945–51.
49. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143 5 Suppl:e142S–65S.
50. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: Summary of published evidence. *Chest.* 2003;123 Suppl 1:115S–28S.
51. Czarnecka K, Yasufuku K. Interventional pulmonology: Focus on pulmonary diagnostics. *Respirology.* 2013;18:47–60.
52. Terán MD, Brock MV. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum. *J Thorac Dis.* 2014;6:230–6.
53. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A randomized trial. *Chest.* 2004;125:322–5.
54. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:1860–7.
55. Herth FJF, Rabe KF, Gasparini S. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J.* 2006;28:1264–75.
56. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1393–400.
57. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax.* 2006;61:795–8.
58. Annema JT, van Meerbeek JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: A randomized trial. *JAMA.* 2010;304:2245–52.
59. Gu P, Zhao Y-Z, Jiang L-Y, Zhang W, Xin Y, Han B-H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:1389–96.
60. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:36–41.
61. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, Bastarrika G, Alcaide AB, Lacunza MM, et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: Results from a prospective study. *Chest.* 2010;138:1316–21.
62. Lerut T, de Leyn P, Coosemans W, Decaluwe H, Decker G, Nafteux P, et al. Cervical videomediastinoscopy. *Thorac Surg Clin.* 2010;20:195–206.
63. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:454–65.
64. Page A, Nakhle G, Mercier C, Verdant A, Page P, Pontigny L, et al. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: The importance of staging in evaluating late survival. *Can J Surg.* 1987;30:96–9.
65. Massone PP, Lequaglie C, Magnani B, Ferro F, Cataldo I. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1197–202.
66. Sebastián-Quetglás F, Molins L, Baldó X, Buitrago J, Vidal G. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer. A prospective study of 105 patients. *Lung Cancer.* 2003;42: 297–301.
67. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:413–23.
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 137). 2014 [consultado 5 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
69. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol.* 2010;5: 510–6.
70. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995;13:1880–92.
71. Fernandez FG, Force SD, Pickens A, Kilgo PD, Luu T, Miller DL. Impact of laterality on early and late survival after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:244–9.
72. Daly BD, Fernando HC, Ketchedjian A, Dipetrillo TA, Kachnic LA, Morelli DM, et al. Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:227–31.
73. Albertucci M, DeMeester TR, Rothberg M, Hagen JA, Santoscoy R, Smyrk C. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:8–12.
74. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007;25:313–8.
75. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2013;143 Suppl:e369S–99S.
76. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1788–92.
77. Kanou T, Okami J, Tokunaga T, Fujiwara A, Ishida D, Kuno H, et al. Prognosis associated with surgery for non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Surg Today.* 2014;44:1321–7.

78. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculter RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:662–70.
79. Dall K, Ford CH, Fisher R, Dunning J. Is there a survival advantage of incomplete resection of non-small-cell lung cancer that is found to be unresectable at thoracotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:529–32.
80. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:366–78.
81. Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, Altorki NK, Sedrakyan A. Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: Propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ.* 2014;349:g5575.
82. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, et al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:1–7.
83. Zhang Y, Sun Y, Wang R, Ye T, Zhang Y, Chen H. Meta-analysis of lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2015;111:334–40.
84. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149:1244–53.
85. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:660–6.
86. Reardon ES, Schrupp DS. Extended resections of non-small cell lung cancers invading the aorta, pulmonary artery, left atrium, or esophagus: Can they be justified. *Thorac Surg Clin.* 2014;24:457–64.
87. Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:1462–74.
88. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014;25:1475–84.
89. Camps C, Felip E, García-Campelo R, Trigo JM, Garrido P, SEOM (Spanish Society of Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013. *Clin Transl Oncol.* 2013;15:977–84.
90. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al., SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386:1049–56.
91. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543–51.
92. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24:20–30.
93. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2895–902.
94. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicen S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11:521–9.
95. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii56–64.
96. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:595–605.
97. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385–94.
98. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1149–56.
99. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2181–90.
100. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E. What is the most effective follow-up model for lung cancer patients? A systematic review. *J Thorac Oncol.* 2012;7:821–4.
101. Maeda R, Yoshida J, Hishida T. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: Incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest.* 2010;138:145–50.
102. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Therapy for recurrence and metastasis. Version 4. 2016. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
103. Simoff MJ, Lally B, Slade MG. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013;144:1743.
104. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax.* 2011;66:iii1–21.