



## Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas

### Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer

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 Escuín<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>, Luis M. Seijo Maceiras<sup>r</sup>, Segismundo Solano Reina<sup>s</sup>, David Aguiar Bujanda<sup>t</sup>, Régulo J. Ávila Martínez<sup>k</sup>, José Ignacio de Granda Orive<sup>u</sup>, Eva de Higes Martínez<sup>v</sup>, Vicente Díaz-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. Jiménez 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>, Íñigo San Miguel Arregui<sup>y</sup>, María del Valle Somiedo Gutiérrez<sup>l</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, Terrassa, Barcelona, 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», Las Palmas de Gran Canaria, 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), Barcelona y 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, IIS Fundación Jiménez Díaz, UAM, CIBERES, Madrid, España

<sup>k</sup>Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario 12 de Octubre, 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, Albacete, España

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

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

<sup>p</sup>Servicio de Cirugía Torácica, 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, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

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

<sup>u</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario 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», Las Palmas de Gran Canaria, 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, Pamplona, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvillarleon@yahoo.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.

## INTRODUCCIÓN, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

### Antecedentes

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) promueve, a través del Área de Cirugía Torácica, 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 o no microcítico.

Estas recomendaciones se enmarcan en el trabajo que viene desarrollando SEPAR para la elaboración de documentación clínica relativa a dicha enfermedad y se suma al fondo documental disponible, que incluye distintos aspectos como nomenclatura, clasificación, diagnóstico, estadificación, terapéutica o valoración del riesgo quirúrgico<sup>1-5</sup>, que también suponen un elemento básico para la redacción del presente trabajo.

### Necesidad y objetivos

Según datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IACR)<sup>6</sup>, en 2012 la incidencia de cáncer de pulmón (CP) en España fue de 26.715 casos, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los varones (21.780 casos) y el 5,7% entre las mujeres (4.935 casos).

En 2012 fallecieron en España 21.118 personas por su causa, 17.430 varones (el 27,4% de todas las muertes por cáncer en varones) y 3.688 mujeres (el 9,4% de las muertes por cáncer en mujeres). Es la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino y la tercera en el femenino.

La gravedad relacionada con la incidencia y pronóstico del CP, 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.

La necesidad de analizar la práctica clínica en nuestro medio y adaptarla a nuestra realidad hace aconsejable la elaboración de un documento que incorpore los últimos avances implementados en las distintas fases del proceso asistencial de nuestro sistema de salud, bajo la visión experta de los profesionales de las distintas especialidades que se integran en los comités multidisciplinares.

Por tanto, este documento pretende tener un carácter dinámico que se vea facilitado por mejoras continuas con actualización de las recomendaciones según cambien las evidencias disponibles, por la publicación y revisión *online*, por favorecer la equidad del sistema sanitario garantizando la mejor atención a los pacientes y por apoyar institucionalmente el proceso de toma de decisiones de los distintos profesionales.

### Grupos a los que va dirigida

#### Grupos considerados

Los grupos de profesionales a los que va dirigida la presente guía son:

- Neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos, radioterapeutas, patólogos, internistas y otros especialistas directamente implicados en el tratamiento de los pacientes con CP de células no pequeñas o en la prevención de esta enfermedad.
- Otros médicos y profesionales de la salud.

#### Grupos no considerados

- Pacientes diagnosticados de CP de células pequeñas.

### Ámbito

El ámbito de las recomendaciones incluirá la asistencia para la toma de decisiones en atención primaria y especializada en los procesos relacionados con el estudio de pacientes con sospecha clínica o radiológica de CP, así como en la prevención.

También incluirá la asistencia para la toma de decisiones en atención especializada por parte de los distintos especialistas y comités multidisciplinares en los casos de CP no microcítico en los procesos de diagnóstico y estadificación, además de en las decisiones relacionadas con los distintos aspectos terapéuticos.

### Metodología

Los coordinadores establecieron el temario del documento y asignaron, en consenso con el Área de Cirugía Torácica, 4 directores, uno para cada capítulo, entre algunos de los profesionales de nuestra sociedad con mayor relevancia en la realización de trabajos similares.

Para cada apartado de los distintos capítulos se seleccionó un autor principal, en consenso entre los coordinadores y el Área de Cirugía Torácica. Dichos autores principales fueron mayoritariamente, pero no de forma exclusiva, miembros de SEPAR y fueron los encargados de seleccionar a los colaboradores necesarios para cada tema tratado.

Todos los miembros del equipo recibieron una normativa específica en la que se incluyeron los vínculos al material necesario para su formación en la realización de las recomendaciones de práctica clínica, incluyendo su diseño, búsqueda y selección de bibliografía, evaluación y síntesis de las evidencias, así como la formulación de recomendaciones ajustadas al nivel de evidencia.

Una vez realizado y recopilado todo el material, se llevó a cabo una primera evaluación por los directores de los capítulos y posteriormente por los coordinadores de la guía. Después se realizó una nueva revisión por parte de los autores intentando obtener la mayor homogeneidad en el contenido de los capítulos y del documento completo. Finalmente se hizo una revisión por parte de los autores y por el Comité Científico de SEPAR de las recomendaciones, hasta llegar al documento final (fig. 1).

La búsqueda, evaluación y síntesis de la bibliografía comenzó, generalmente, por la revisión de otros documentos sobre el tema, a través de internet o páginas *web* de los organismos que las han elaborado. A continuación se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas y posteriormente de estudios individuales y originales. La búsqueda se realizó a través de bases de datos como la Biblioteca Cochrane, Me-

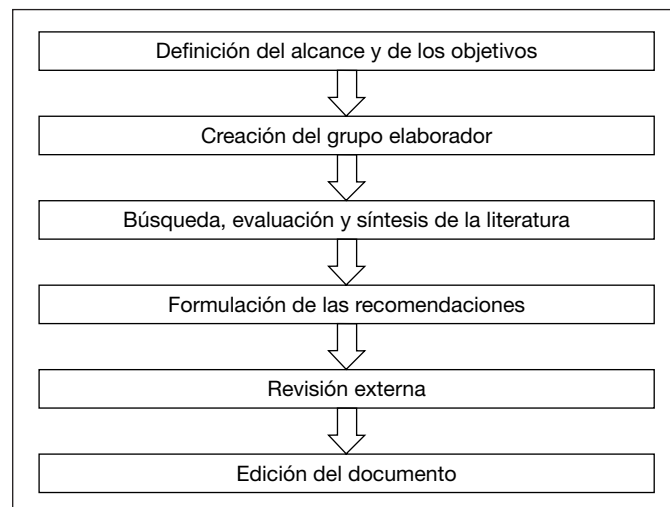


Figura 1. Esquema de trabajo seguido para la elaboración del documento.

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

Grado de recomendación	Beneficio frente a riesgo	Fuerza metodológica de la evidencia de soporte	Implicaciones
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente a los riesgos o viceversa	Evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes o, excepcionalmente, evidencia fuerte de estudios observacionales	Recomendaciones que pueden 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 superan claramente a los riesgos o viceversa	Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, evidencia directa 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 superan claramente a 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 a la mayoría de los pacientes y en muchas de las circunstancias. La investigación de alta calidad es probable que tenga un efecto 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 pueda cambiar la estimación

Modificada de la referencia 7.

dline (Pubmed u Ovid), DARE, EMBASE, Scopus o Google Scholar, y no estuvo limitada por la fecha de la publicación ni por otras variables, a no ser que fuera recomendado por alguno de los coordinadores de los capítulos.

En la formulación de las recomendaciones se han tenido en cuenta 2 aspectos:

- La evaluación de la calidad global de la evidencia científica, buscando la confianza de que el efecto que estiman los estudios es cierto.
- La graduación de la fuerza de las recomendaciones, decidiéndose hasta qué punto se puede confiar en que si se practica una recomendación el beneficio será mayor que el riesgo.

Para la formulación de recomendaciones se ha utilizado el grado de recomendación según el American College of Chest Physicians (ACCP) Grading System (tabla 1). Este sistema se basa en 2 dimensiones: en el equilibrio entre el beneficio y el riesgo (1 o 2) y en la calidad de la evidencia científica (A, B o C). Las recomendaciones consistentes con evidencia de alta calidad tienen el grado de recomendación 1A. Las que alcancen esta puntuación son aquellas para las que se podría afirmar con confianza que los nuevos estudios cambiarían, con baja probabilidad, la dirección del efecto. Estas recomendaciones se aplicarían a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Pero, a medida que el grado de recomendación disminuye, los valores y preferencias del paciente probablemente jugarán un papel cada vez más importante en la elección de los mejores tratamientos o intervenciones para cada paciente<sup>7</sup>.

## Financiación

Ninguno de los autores o coordinadores ha recibido pago alguno por su participación en la elaboración de este documento.

## Bibliografía

1. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MF, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR; Sociedad Española Neumología y Cirugía Torácica. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011;47:454-65.
2. Varela-Simó G, Barberà-Mir JA, Cordovilla-Pérez R, Duque-Medina JL, López-Encuentra A, Puente-Maestu L; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 2005;41:686-97.
3. Carrillo Arias F, Cueto Ladrón de Guevara A, Díaz Jiménez JP, Martínez González del Río J, Padilla Alarcón J, Sánchez de Cos Escuin J. Normativa sobre terapéutica del carcinoma broncogénico. Barcelona: Ediciones Doyma; 2005.
4. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2001;37:495-503.
5. López Encuentra A, León González C, López Mejías J, Martínez González del Río J, París Romeu F, Sánchez Lloret J, et al. Nomenclatura y clasificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1990;26:54-60.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. IARC CancerBase No. 11. [consultado 01-06-2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
7. 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.

## 1. PREVENCIÓN Y CRIBADO

### 1.a. FACTORES DE RIESGO

#### 1.a.1. Cáncer de pulmón. Factores de riesgo

Es bien conocido que el humo del cigarrillo es el principal agente causal del CP. Sin embargo, se ha identificado la existencia de otros

factores como parte integrante de la etiología del CP que pueden actuar, incluso sinérgicamente, con el humo del cigarrillo dando lugar a un incremento de la prevalencia del CP. A lo largo del siglo xx se demostró que diversas sustancias actúan como agentes carcinógenos muy potentes para el CP, identificados como carcinógenos respiratorios ocupacionales: radón, arsénico, asbesto, cromatos, éteres de clorometilo, níquel, hidrocarburos policíclicos aromáticos, alquitrán y la polución ambiental, fruto de carcinógenos generados por la combustión de gasolina y diésel, de forma muy especial en áreas urbanas.

También existen diversos carcinógenos domésticos ambientales tales como radón, asbesto, el humo del cigarrillo, así como el humo de chimeneas y cocinas (hollín), que puede contener sustancias carcinógenas respiratorias.

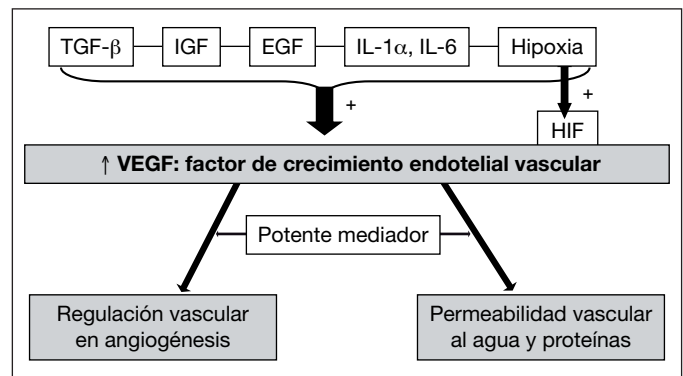
Los principales factores de riesgo de desarrollo de CP que se han identificado son<sup>1</sup>:

- Humo del cigarrillo: se trata del agente responsable del desarrollo de CP en un 90% de los casos. Este factor etiológico para CP ha sido ampliamente estudiado en diversos estudios epidemiológicos.
- Dieta: se han llevado a cabo estudios que demuestran la posible relación entre la dieta y el desarrollo de CP a lo largo de las últimas décadas. En general se puede concluir que los individuos que ingieren mayores cantidades de frutas y vegetales, con elevado contenido en antioxidantes, estarían más protegidos para el desarrollo de CP.
- Actividad física: los individuos con mayor actividad física tienen un riesgo más bajo para el desarrollo de CP que los sedentarios, incluso tras ajustar por consumo de cigarrillos.
- Exposiciones ocupacionales: tal como se ha mencionado anteriormente, la exposición continuada a los diferentes agentes, ambientales domésticos o industriales, incrementa el riesgo de CP en las personas expuestas, al margen del humo del cigarrillo, en el caso de que también sean fumadores.
- Radiaciones: la exposición continuada a radiaciones ionizantes aumenta el riesgo de CP.
- Polución ambiental: este factor puede contribuir al desarrollo de CP, especialmente en zonas urbanas, en las que el grado de contaminación ambiental es más elevado.
- Factores relacionados con el huésped: la susceptibilidad genética es un factor de riesgo importante, puesto que no todos los individuos fumadores y/o expuestos a agentes carcinogénicos desarrollan CP. De hecho, diversos estudios han demostrado la existencia de una agregación familiar para el desarrollo del CP.
- Existencia de una enfermedad pulmonar adquirida: además de los factores genéticos hereditarios, la susceptibilidad al desarrollo de CP se ve incrementada si los individuos padecen una enfermedad respiratoria subyacente, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de forma predominante, y las enfermedades fibróticas del tipo neumoconiosis, la fibrosis pulmonar idiopática y la esclerosis sistémica, si bien las implicaciones de estas 2 últimas entidades en la etiología del CP no están del todo esclarecidas, dado que mientras algunos estudios han puesto de manifiesto que las enfermedades intersticiales aumentan el riesgo de CP, otras investigaciones han demostrado que el CP puede ocasionar dichas enfermedades.

Dado que la mayoría de los estudios se han centrado en estudiar los mecanismos por los cuales la EPOC favorece el desarrollo de CP, a continuación se describen los mecanismos y eventos biológicos implicados en la mayor predisposición de los pacientes con EPOC a desarrollar CP.

### 1.a.2. Cáncer de pulmón y EPOC

La EPOC y el CP son 2 entidades de elevada prevalencia, que irán en aumento en las próximas décadas dado que el número de mujeres fumadoras es cada vez mayor en nuestras sociedades. Diversos estudios han mostrado que la EPOC, y más concretamente el enfise-



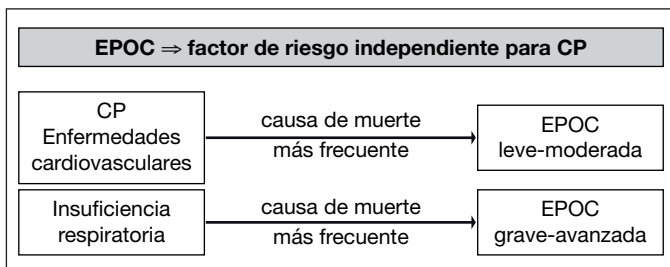
**Figura 1-1.a.** Papel de las citocinas en la amplificación de la respuesta mutagénica inicial. EGF: factor de crecimiento epidermoide; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento transformante; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

ma pulmonar, es un factor de riesgo per se para el desarrollo de CP. En este sentido, se ha demostrado la presencia de ciertas alteraciones moleculares en las vías aéreas de pacientes con EPOC y CP. De entre ellas destacan modificaciones en la expresión de genes implicados en el remodelado tisular así como en procesos de defensa celulares. Por similitud con otras neoplasias, la inflamación crónica de la vía aérea y pulmones es probablemente uno de los mecanismos fisiopatológicos que juega un papel más relevante en el desarrollo de CP en los pacientes con EPOC. Así, diversas citocinas, entre las que destaca el papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), parecen jugar un papel clave en la amplificación de la respuesta mutagénica inicial (fig. 1-1.a). El estrés oxidativo, como consecuencia directa de los componentes del humo del cigarrillo y/o el aumento de la presencia de células inflamatorias en la vía aérea y pulmones de los pacientes, también parece jugar un papel clave en el desarrollo del CP. Las alteraciones epigenéticas y otros mecanismos biológicos, también parecen ser un sustrato para el desarrollo de CP en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias. A continuación se describen los mecanismos y eventos moleculares sobre los que se ha demostrado su mayor implicación en el desarrollo de CP en los pacientes con enfermedades crónicas respiratorias como la EPOC.

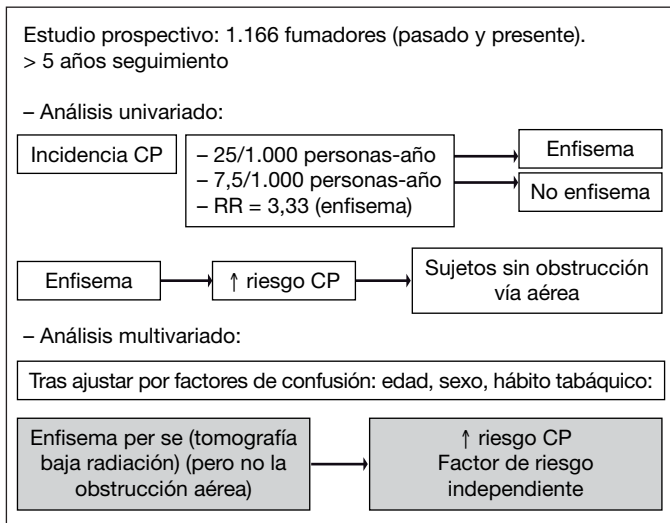
#### 1.a.2.a. Asociación entre cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El CP es una de las principales causas de muerte debidas a cáncer en todo el mundo. El CP de células no pequeñas (CPCNP) representa aproximadamente el 80% de todos los casos de CP. Esta enfermedad es raramente curable, con una tasa de supervivencia global inferior al 15% a los 5 años. El tratamiento curativo de elección es la cirugía, si bien solo el 25% de los pacientes son tributarios de ser intervenidos quirúrgicamente, ya sea por la existencia de una enfermedad subyacente grave, como la EPOC, o bien por la propia diseminación de la enfermedad neoplásica y/o estadificación del tumor. Asimismo, se estima que la supervivencia a 5 años de los pacientes operados es inferior al 50%. Por otro lado, está bien establecido que la EPOC, enfermedad también de muy elevada prevalencia en nuestro medio<sup>3</sup>, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CP<sup>4-8</sup> (fig. 2-1.a). Así, se ha descrito que la incidencia de CP es de entre 2 y 5 veces superior en los pacientes fumadores con EPOC moderada y grave, al compararla con poblaciones de fumadores sin EPOC<sup>4-8</sup>.

Se ha puesto de manifiesto, en un estudio muy exhaustivo, que dentro de la EPOC, el fenotipo enfisematoso parece ser el más fuertemente implicado con el desarrollo del CP en los pacientes (fig. 3-1.a)<sup>4</sup>. Las incidencias de CP y EPOC parecen disminuir de forma significativa en respuesta al cese del hábito tabáquico, aunque permanecen más



**Figura 2-1.a.** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de pulmón (CP)<sup>7</sup>.



**Figura 3-1.a.** Relación del fenotipo enfisematoso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con el cáncer de pulmón (CP)<sup>4</sup>.

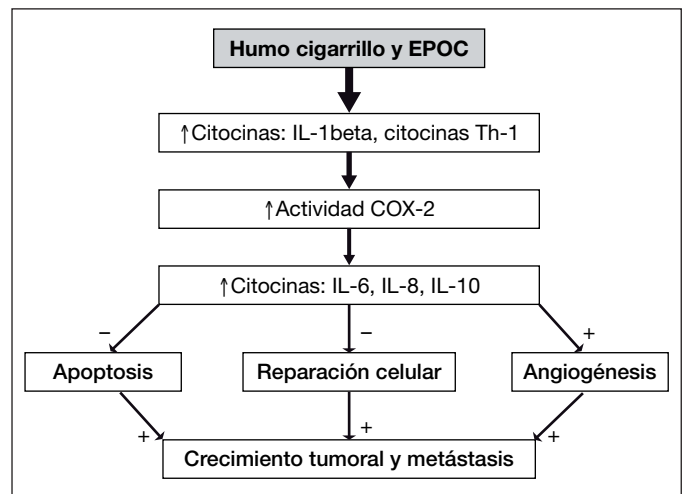
elevadas durante años en los individuos ex fumadores que en los nunca fumadores<sup>5</sup>.

**Recomendación:** en la EPOC (especialmente fenotipo enfisema), la incidencia de CP está elevada (grado 1A).

### 1.a.2.b. Inflamación y cáncer de pulmón en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los mecanismos biológicos mediante los cuales la EPOC induce un aumento en el riesgo de aparición de una neoplasia son todavía escasamente conocidos, si bien se acepta que la inflamación crónica puede jugar un papel clave en la patogenia del CP en estos pacientes, al igual que sucede en otros órganos y enfermedades, como el páncreas, el colon y el esófago, en los que la inflamación crónica constituye un buen sustrato patológico para el desarrollo ulterior de neoplasias relacionadas. De hecho, se estima que la inflamación crónica contribuye al desarrollo de un 25% de los cánceres en los pacientes<sup>9</sup>. Es posible que la inflamación persistente en la vía aérea de los pacientes con EPOC induzca alteraciones en el epitelio bronquial y el microambiente pulmonar que favorezcan la carcinogénesis. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que en pacientes con EPOC y en fumadores aumenta la expresión de ciertas citocinas, como la interleucina (IL)-6, IL-8 e IL-10, que a su vez, mediante la inducción de la enzima ciclooxigenasa-2, promueven la respuesta inflamatoria en los linfocitos<sup>10</sup>. Concretamente, estas citocinas pueden inhibir la apoptosis, interferir con los mecanismos de reparación celular y promover la angiogénesis<sup>10</sup>, contribuyendo así al proceso neoproliferativo (fig. 4-1.a).

Otros mecanismos inflamatorios implicados en el CP son el VEGF, potente regulador de angiogénesis, la hipoxia, el factor de crecimiento

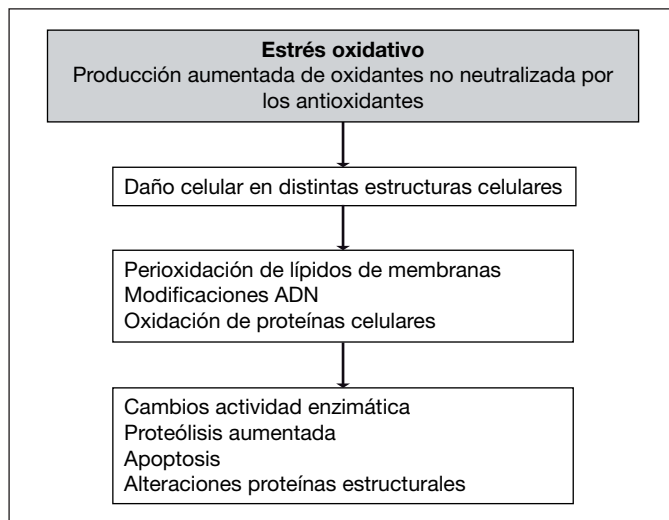


**Figura 4-1.a.** Papel de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el humo del cigarrillo en el proceso neoproliferativo del cáncer de pulmón. COX-2: ciclooxigenasa-2; IL: interleucinas.

epidermoide (EGF) y el factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β). Todo esto lleva a pensar que la inflamación crónica es probablemente clave en la amplificación del proceso de mutagénesis inicial, en la facilitación del crecimiento tumoral (creación de un ambiente proangiogénico) y en la formación de metástasis a distancia<sup>10</sup> (fig. 1-1.a). Es interesante destacar que la inflamación crónica en las vías aéreas persiste incluso años después del cese del hábito tabáquico, constituyendo probablemente uno de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes para el desarrollo del CP en los pacientes con EPOC, incluso tras varios años de la interrupción del hábito de fumar. En los próximos años cabrá identificar los eventos celulares y moleculares derivados de la persistencia de la inflamación crónica (órganos linfoides terciarios, macrófagos y otras estructuras) en las vías aéreas y pulmones de pacientes con enfermedades crónicas respiratorias<sup>11,12</sup>, que pudieran estar, a su vez, implicados en el desarrollo de un CP.

Además, los valores de otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, IL-2 y la leptina, también estaban aumentados<sup>13</sup> en el compartimiento de la vía aérea (condensado de aire exhalado) de pacientes con CP. Dada la pequeña invasividad en la obtención de este tipo de muestra, cabría la posibilidad de la utilización de este método diagnóstico escasamente invasivo para el diagnóstico precoz y, sobre todo, el seguimiento de los pacientes con CP<sup>14,15</sup>. De todos modos, se trata de una técnica que presenta todavía problemas de variabilidad en la recolección y calidad de la muestra, factores que limitan su implementación a tal fin en la práctica clínica diaria por ahora. Por otro lado, el receptor del factor EGF (EGFR) es un receptor celular de superficie, que se caracteriza por la presencia de un dominio tirosinasa, que modula numerosas funciones celulares, las cuales, a su vez, determinan el grado de tumorigénesis, la invasividad tumoral y la resistencia al tratamiento. Se trata de un marcador importante en el CP, claramente demostrado por las posibles mutaciones sufridas por la molécula, pero la identificación del papel específico de su sobreexpresión es todavía muy controvertida, dado que aún se debe confirmar que se trate de un buen predictor de respuesta al tratamiento con los inhibidores específicos de la tirosinasa del EGFR<sup>16</sup>.

En un estudio reciente<sup>17</sup> se puso de manifiesto que los valores de diversos parámetros de inflamación, especialmente citocinas y factores de crecimiento, estaban aumentados en el epitelio bronquial sano, alejado del tumor, de pacientes con CP, con y sin EPOC. En el mismo estudio<sup>17</sup>, también se puso de manifiesto que diversos parámetros inflamatorios sistémicos, incluido el recuento de neutrófilos, estaban elevados en los pacientes con CP, con y sin EPOC. Además, se estimó que la sensibilidad y la especificidad para CP de los parámetros TNFα y TGF-β obtenidos en el epitelio bronquial fueron elevadas a partir de



**Figura 5-1.a.** Papel del estrés oxidativo en el cáncer de pulmón en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

cierto valor en los pacientes con EPOC<sup>17</sup>. En el compartimiento sanguíneo, el TNF- $\alpha$  resultó ser el parámetro con mayores especificidad y sensibilidad para CP en los mismos pacientes<sup>17</sup>.

**Recomendación:** los eventos moleculares y celulares de inflamación local (vías aérea y pulmonar) contribuyen a la patogenia del CP en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias (grado 1A).

#### 1.a.2.c. Estrés oxidativo y cáncer de pulmón en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Otro de los mecanismos potencialmente implicados en el desarrollo de CP en pacientes portadores de una EPOC sería la presencia de valores aumentados de estrés oxidativo y nitrosativo, eventos moleculares ya habitualmente presentes en dichos pacientes, tanto a nivel bronquial como sistémico<sup>18,19</sup>. Además, el consumo de cigarrillos, en sus fases gaseosa y sólida, conlleva per se un aumento elevado de producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS, respectivamente), así como una activación de células inflamatorias (leucocitos), que a su vez contribuirán a aumentar más los valores de oxidantes, tanto a nivel local como sistémico. Un exceso en la producción de radicales oxigenados y nitrogenados, no neutralizado por los sistemas antioxidantes tisulares (desarrollo de estrés oxidativo y nitrosativo), podrá inducir modificaciones estructurales y funcionales en otras estructuras y organelos de la célula como los lípidos, las proteínas y el ADN, repercutiendo así negativamente en todas las cascadas de señalización y vías metabólicas dependientes de estas (fig. 5-1.a).

Las proteínas y el ADN nuclear constituyen las moléculas diana de los efectos deletéreos del exceso de oxidantes en los tejidos. Se han descrito valores aumentados de estrés oxidativo y nitrosativo, así como la presencia de proteínas modificadas por las ROS y RNS en la sangre de pacientes con CP, tales como el fibrinógeno, la transferrina, el plasminógeno y la ceruloplasmina<sup>20</sup>. En otro estudio más reciente se demostraron valores aumentados de estrés nitrosativo (inmuno-histoquímica) en la zona tumoral respecto de la zona circundante sin afectación tumoral en pacientes sin EPOC<sup>21</sup>. En el mismo trabajo se procedió a la identificación (proteómica) de las proteínas modificadas por un exceso de RNS en la zona tumoral, resultando ser proteínas antioxidantes, enzimas del metabolismo de la glucosa y lípidos, proteínas implicadas en la apoptosis y proteínas estructurales, entre las más destacables<sup>21</sup>. Los autores concluyeron que las especies oxidantes derivadas del óxido nítrico jugaban, probablemente, un papel preponderante en la patogénesis del CP. También se han demostrado unos valores más elevados de marcadores de estrés oxidativo en la

sangre de pacientes con CP avanzado, especialmente en los portadores de un carcinoma escamoso<sup>22</sup>.

En un estudio más reciente<sup>17</sup> se ha podido demostrar que los valores de diversos parámetros de estrés oxidativo estaban aumentados en el epitelio bronquial sano, distante al tumor, de pacientes con CP, especialmente en aquellos con EPOC, mientras que el contenido de antioxidantes estaba disminuido en los mismos pacientes respecto de los sujetos control.

Concretamente se identificó que diversas proteínas estructurales y funcionales (actina, vimentina, cofilina-1, superóxido dismutasas,  $\alpha$ -1 antitripsina y anhidrasa carbónica) estaban oxidadas en el epitelio bronquial sano de los pacientes con CP respecto de los sujetos control<sup>17</sup>. En el mismo estudio se pudo demostrar que los valores de ciertos marcadores de estrés oxidativo como el ADN oxidado, el anión superóxido y los valores totales de proteínas oxidadas estaban aumentados en la sangre de los pacientes con EPOC y CP respecto de los sujetos control<sup>17</sup>. Además, se puso de manifiesto que la sensibilidad y la especificidad para CP de los parámetros ADN oxidado y anión superóxido fueron elevadas por encima de un valor mínimo obtenido en sangre en todos los pacientes con EPOC<sup>17</sup>.

#### Recomendaciones:

- El estrés oxidativo local (vías aérea y pulmonar) contribuye a la patogenia del CP en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias (grado 1A).
- El estrés oxidativo sistémico (sangre) es un potencial valor predictivo de desarrollo de CP en pacientes con EPOC (grado 1B).

#### 1.a.2.d. Alteraciones epigenéticas y cáncer de pulmón en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

También se ha puesto de manifiesto la existencia de asociaciones entre vías de respuesta celular al estrés oxidativo (regulación de sistemas antioxidantes, receptores esteroideos, hemooxigenasas e hipoxia) y mecanismos epigenéticos, definidos como las modificaciones funcionales heredables del ADN sin inducir cambios en su secuencia<sup>23,24</sup>. En este sentido, los mecanismos moleculares que sustentan los cambios epigenéticos pueden dividirse en 4 grandes categorías: a) metilación del ADN; b) modificaciones covalentes de las histonas; c) mecanismos no covalentes (remodelado del nucleosoma e incorporación de variantes de histonas), y d) ARN no codificantes, como los micro-ARN<sup>23,24</sup>. Se ha visto, además, que modificaciones postranscripcionales aberrantes de las histonas tienen un valor predictivo y pronóstico en el CP<sup>23,24</sup>. Más concretamente se ha demostrado que la expresión aberrante de reguladores epigenéticos como las deacetilasas de las histonas (HDAC), complejos multiproteicos reguladores de la expresión génica en residuos de lisina, están implicadas en el desarrollo de EPOC y de CP<sup>23,25</sup>. Por ejemplo, la expresión de las HDAC2, 5 y 8 estaba reducida en los pulmones de pacientes con EPOC de diversos grados de gravedad<sup>23,25</sup>. Los valores de HDAC2 estaban también disminuidos en respuesta al humo del cigarrillo en los pacientes con EPOC<sup>23-26</sup>. Otro estudio realizado en líneas celulares de epitelio bronquial mostró que el estrés oxidativo redujo los valores de la HDAC2<sup>26</sup>. Los valores de la HDAC dependiente del sustrato NAD<sup>+</sup>, sirtuin 1 (SIRT1), también estaban disminuidos en pacientes con EPOC<sup>23-26</sup>. También se ha demostrado que la inhibición de la actividad HDAC en conjunto, mediante el inhibidor tricostatina A, indujo cambios moleculares e histológicos compatibles con enfisema en el parénquima pulmonar de ratas<sup>27</sup>. Asimismo, se ha puesto de manifiesto, en otra investigación en un modelo in vitro, que la HDAC2 deteriora la ruta antioxidante mediada por el factor nuclear relacionado con el factor eritroide-2 (Nrf2), a través de un incremento de los valores de estrés oxidativo<sup>23</sup>. Todos estos estudios ponen en evidencia que la expresión aberrante de HDAC está implicada en la patogénesis de la EPOC y que el estrés oxidativo puede ser un mediador clave en este proceso<sup>25</sup>. En

muestras procedentes de tumores pulmonares se observó un aumento de la expresión de las enzimas HDAC1 y HDAC3<sup>23-26</sup>. También se pudo demostrar que el humo del cigarrillo activa la molécula de señalización nuclear factor (NF)- $\kappa$ B mediante la reducción de la actividad HDAC y la modificación de la estructura de las proteínas HDAC1, HDAC2 y HDAC3<sup>26</sup>.

Otra modificación epigenética de elevado interés en el estudio del CP es la metilación del ADN. Se trata de una de las modificaciones epigenéticas más relevantes del genoma, dado que afecta a diversos genes supresores de tumores implicados en procesos celulares diversos como la apoptosis, la adherencia celular, la reparación del ADN y el control del ciclo celular<sup>28</sup>. Esta modificación consiste en la incorporación de un grupo metilo en las citocinas que preceden a guanidinas (CpG dinucleótidos). La metilación del ADN en la región promotora del gen da lugar a su silenciación e inactivación. De ahí el papel relevante de este tipo de modificaciones en el desarrollo de tumores cuando afectan de forma específica a regiones promotoras de genes antitumorales. Durante la carcinogénesis, los fenómenos de metilación del ADN ocurren de forma precoz y frecuente. Por dicha razón, el análisis de la metilación del ADN aparece como un mecanismo molecular de interés en el estudio de la biología del cáncer, así como para su utilización como marcador de carcinogénesis. Otra ventaja que ofrece el análisis de la metilación del ADN se basa en que puede ser analizada en otros órganos a distancia como la sangre, el esputo o el lavado broncoalveolar. En un estudio<sup>29</sup> se observaron perfiles diferentes de hipermetilación del ADN en tumores de pulmón según el tipo histológico y el sexo de los pacientes. Recientemente, también se ha propuesto que la metilación aberrante de diversos genes, especialmente de los genes supresores de tumores, es clave para el inicio y desarrollo del CP. Más concretamente, la metilación aberrante de genes implicados en el control del ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN y la aparición de metástasis estaría implicada en el proceso de carcinogénesis en el CP<sup>30</sup>.

Por último, otro mecanismo epigenético de interés consiste en el análisis del potencial valor de los micro-ARN para el diagnóstico precoz del CP en pacientes con EPOC. En este sentido, un estudio reciente puso de manifiesto que diversos micro-ARN detectados en sangre podrían ser utilizados en el futuro para el diagnóstico precoz y seguimiento (pronóstico) de pacientes con diversos tipos histológicos de CP<sup>31</sup>. Sin embargo, a pesar de todo este conocimiento, en los pacientes con EPOC falta todavía por identificar los genes susceptibles de sufrir metilaciones aberrantes en la vía aérea y el parénquima pulmonar, que podrían inducir la carcinogénesis en dichos compartimientos.

#### Recomendaciones:

- Las alteraciones epigenéticas (pulmón y sangre) son potenciales marcadores de diagnóstico precoz, seguimiento y pronóstico de CP (grado 1B/C).
- En las alteraciones epigenéticas (pulmón y sangre) está pendiente la identificación de potenciales marcadores de diagnóstico precoz de CP en pacientes con EPOC (grado 1C).

#### 1.a.2.e. Señalización, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón

Un mecanismo de interés dentro de las relaciones entre la epigenética y el estrés oxidativo en el CP es el factor inducible a la hipoxia (HIF)-1 $\alpha$  y HIF-2 $\alpha$ . Este factor juega un papel relevante en el desarrollo del cáncer, a través del control directo de la expresión de reguladores epigenéticos tales como las demetilinas de lisina<sup>26</sup>. Se ha demostrado que la inhibición de HIF-1 $\alpha$  mediante técnicas de silenciación de su ARN dio lugar a una mejor supervivencia de los ratones con CP medida por la reducción de la proliferación de las células tumorales y del proceso de angiogénesis<sup>26</sup>. La vía de señalización celular NF- $\kappa$ B (p65, Rel B, c-rel, p52 y p50) modula procesos de vida y

muerte celulares en respuesta a diversos estímulos como el estrés oxidativo y la inflamación. En este sentido, se ha observado también la existencia de una relación entre estrés oxidativo, TNF- $\alpha$  y NF- $\kappa$ B/AP-1 en un modelo de células de CP, que tuvo como consecuencia la acetilación de histonas, así como un aumento de la producción de IL-8 en dichas células<sup>20</sup>.

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• En la EPOC (especialmente fenotipo enfisema), la incidencia de CP está elevada	1A
• Los eventos moleculares y celulares de inflamación local (vías aérea y pulmonar) contribuyen a la patogenia del CP en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias	1A
• El estrés oxidativo local (vías aérea y pulmonar) contribuye a la patogenia del CP en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias	1A
• El estrés oxidativo sistémico (sangre) es un potencial valor predictivo de desarrollo de CP en pacientes con EPOC	1B
• Las alteraciones epigenéticas (pulmón y sangre) son potenciales marcadores de diagnóstico precoz, seguimiento y pronóstico de CP	1B/C
• En las alteraciones epigenéticas (pulmón y sangre) está pendiente la identificación de potenciales marcadores de diagnóstico precoz de CP en pacientes con EPOC	1C

#### Bibliografía

1. 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.
2. Duque JK, Lopez-Encuentra A, Porta RR. Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. Chest. 2005;128:2274-81.
3. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio QJ, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50 Suppl 1:1-16.
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. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. Am J Epidemiol. 1999;149:13-20.
6. 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.
7. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. Eur Respir J. 2006;28:1245-57.
8. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. Ann Intern Med. 1986;105:503-7.
9. 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.
10. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. Br J Cancer. 2001;85:473-83.
11. Bracke KR, Verhamme FM, Seys LJ, Bantsimba-Malanda C, Cunoosamy DM, Herbst R, et al. Role of CXCL13 in cigarette smoke-induced lymphoid follicle formation and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:343-55.
12. Litsiou E, Semitekolou M, Galani IE, Morianos I, Tsoutsas A, Kara P, et al. CXCL13 production in B cells via Toll-like receptor/lymphotoxin receptor signaling is involved in lymphoid neogenesis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:1194-202.
13. Carpagnano GE, Spanevello A, Curci C, Salerno F, Palladino GP, Resta O, et al. IL-2, TNF-alpha, and leptin: local versus systemic concentrations in NSCLC patients. Oncol Res. 2007;16:375-81.
14. Carpagnano GE, Spanevello A, Curci C, Salerno F, Palladino GP, Resta O, et al. IL-2, TNF-alpha, and leptin: local versus systemic concentrations in NSCLC patients. Oncol Res. 2007;16:375-81.
15. Conrad DH, Goyette J, Thomas PS. Proteomics as a method for early detection of cancer: a review of proteomics, exhaled breath condensate, and lung cancer screening. J Gen Intern Med. 2008;23 Suppl 1:78-84.
16. Iyer R, Bharthuar A. A review of erlotinib--an oral, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Expert Opin Pharmacother. 2010;11:311-20.
17. 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.

18. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sanchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:477-88.
19. Fermoelle C, Rabinovich R, Ausin P, Puig-Vilanova E, Coronell C, Sanchez F, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur Respir J.* 2012;40:851-62.
20. Pignatelli B, Li CQ, Boffetta P, Chen Q, Ahrens W, Nyberg F, et al. Nitrate and oxidized plasma proteins in smokers and lung cancer patients. *Cancer Res.* 2001;61:778-84.
21. Masri FA, Comhair SA, Koeck T, Xu W, Janocha A, Ghosh S, et al. Abnormalities in nitric oxide and its derivatives in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:597-605.
22. Esme H, Cemek M, Sezer M, Saglam H, Demir A, Melek H, et al. High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer. *Respirology.* 2008;13:112-6.
23. Lawless MW, O'Byrne KJ, Gray SG. Targeting oxidative stress in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14:1225-45.
24. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis.* 2010;31:27-36.
25. Lawless MW, O'Byrne KJ, Gray SG. Oxidative stress induced lung cancer and COPD: opportunities for epigenetic therapy. *J Cell Mol Med.* 2009;13:2800-21.
26. Lawless MW, Norris S, O'Byrne KJ, Gray SG. Targeting histone deacetylases for the treatment of disease. *J Cell Mol Med.* 2009;13:826-52.
27. Mizuno S, Yasuo M, Bogaard HJ, Kraskauskas D, Natarajan R, Voelkel NF. Inhibition of histone deacetylase causes emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;300:L402-13.
28. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1148-59.
29. Hawes SE, Stern JE, Feng Q, Wiens LW, Rasey JS, Lu H, et al. DNA hypermethylation of tumors from non-small cell lung cancer (NSCLC) patients is associated with gender and histologic type. *Lung Cancer.* 2010;69:172-9.
30. Wang S, Wang Z. Epigenetic aberrant methylation of tumor suppressor genes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5:532-7.
31. Cazzoli R, Buttitta F, Di NM, Malatesta S, Marchetti A, Rom WN, et al. microRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1156-62.

## 1.b. DESHABITUACIÓN TABÁQUICA

El tabaquismo es la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en todo el mundo. Uno de cada 2 fumadores fallecerá prematuramente por una causa relacionada con el tabaquismo, fundamentalmente CP, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, y perderán al menos 1 década de expectativa de vida al compararlos con los que nunca han fumado. Dejar de fumar tiene una repercusión considerable en cuanto a la esperanza de vida, la reducción de la morbilidad y la disminución de los costes de asistencia sanitaria asociados al tratamiento de las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco<sup>1</sup>. El CP constituye una importante causa de muerte en todo el mundo, con más de 1,3 millones de fallecimientos al año, y el CPCNP representa más del 80% del total de los tumores primarios del pulmón<sup>2</sup>.

Una parte significativa de los pacientes con CP tiene una historia previa de consumo de tabaco, muchos están fumando en el momento del diagnóstico y continúan fumando incluso después de su diagnóstico. Se ha comprobado que continuar fumando después del diagnóstico de CP conlleva múltiples consecuencias negativas para estos pacientes, como son el aumento de la toxicidad del tratamiento y la disminución de su eficacia. En general, los pacientes que continúan fumando después del diagnóstico tienen peores resultados que los pacientes que se mantienen abstinentes. Sabiendo esto, los médicos deben alentar a dejar de fumar en este subgrupo de pacientes<sup>3</sup>.

Aunque el tabaco es un agente causal bien establecido en el CP, no existe mucha investigación sobre la evaluación de los efectos del consumo de tabaco después de un diagnóstico de cáncer. Una evaluación general de los efectos del uso continuado del tabaco demuestra que el tabaco aumenta la toxicidad del tratamiento del cáncer, la recurrencia, los segundos tumores primarios y la mortalidad en los pacientes con cáncer. Pocos estudios han informado acerca de los posibles beneficios de la cesación después de un diagnóstico de cáncer, pero los datos sugieren la mejoría del pronóstico, de la supervivencia y de la evolución con el tratamiento en pacientes con CP que dejan de fumar. La mejora de la eficacia del tratamiento para dejar el tabaco y el acceso al apoyo para el abandono han sido escasamente investigados en el ámbito de la oncología en comparación con la población general; sin embargo, los pacientes con CP son receptivos a las intervenciones para dejar de fumar<sup>4</sup>. Se necesitan futuros estudios para comprender

los efectos del abandono del tabaco sobre la biología del cáncer que ayuden a definir el mejor enfoque, a fin de fomentar el abandono del tabaco y darnos cuenta de los beneficios potenciales de este abandono, teniendo en cuenta las características del paciente y el estrés asociado con el diagnóstico de CP.

### 1.b.1. Acciones dirigidas al abordaje del tabaquismo

#### 1.b.1.a. Identificación del fumador y efectos sobre la intervención clínica

Es necesario implantar en las consultas un sistema que asegure que a todos los pacientes y en todas las visitas clínicas se les va a interrogar y a documentar acerca del consumo de tabaco. Se debe añadir a los signos vitales (presión arterial, pulso, peso, temperatura, frecuencia respiratoria) el consumo de tabaco (fumador actual, ex fumador, nunca fumador). Se ha demostrado que la aplicación de sistemas clínicos diseñados para incrementar y mejorar la evaluación y la documentación del hábito tabáquico aumenta de modo significativo las tasas de intervención de los profesionales sanitarios sobre sus pacientes fumadores<sup>5</sup>. El diagnóstico de cáncer se ha denominado como una "situación idónea" y tanto los médicos como el personal de enfermería tenemos una oportunidad singular para aprovecharla incrementando la motivación de los pacientes para el abandono del tabaco.

*Recomendación:* se debe preguntar a todos los pacientes si fuman, y se debe documentar su hábito tabáquico en la historia clínica. Se ha demostrado que los sistemas clínicos de selección, como la ampliación de los signos vitales de modo que incluya el hábito tabáquico o el uso de otros sistemas de recuerdo, como pegatinas para las historias o avisos del ordenador, incrementan significativamente las tasas de intervención por los profesionales sanitarios (grado 1A).

#### 1.b.1.b. Las intervenciones terapéuticas para ayudar a los fumadores a dejar de fumar deben combinar el asesoramiento psicológico con la farmacoterapia

El tratamiento farmacológico para la adicción a la nicotina es a la vez eficaz y seguro en una variedad de poblaciones, incluyendo los pacientes con enfermedad cardiovascular. Los fármacos de primera elección son los más seguros y eficaces para el tratamiento del tabaquismo y han sido aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para este uso, excepto si hay contraindicaciones y en poblaciones específicas, para las cuales no hay datos de eficacia suficientes (p. ej., embarazadas, fumadores leves y adolescentes). Se dispone de 7 fármacos de primera línea que aumentan de forma fiable a largo plazo las tasas de abstinencia de fumar e incluyen terapia sustitutiva con nicotina —TSN— (chicles, parches, inhalador, pastillas y spray nasal de nicotina), bupropión y vareniclina. Los médicos también deben considerar la terapia combinada que ha demostrado ser eficaz y segura<sup>5</sup>. La medida del efecto para cada una de las opciones de medicamentos, tanto en monoterapia como en combinación, se resume en la tabla 1-1.b.

Los últimos metaanálisis demuestran que los fármacos más eficaces y seguros para el abandono del tabaco son la TSN, bupropión y vareniclina. En una reciente revisión que analiza 12 metaanálisis, en los que se evaluaron 267 ensayos clínicos que incluyeron 101.804 fumadores, se observó que la eficacia de los diferentes fármacos fue para la TSN (*odds ratio* [OR]: 1,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,71-1,99), bupropión (OR: 1,82; IC del 95%, 1,60-2,06) y vareniclina (OR: 2,88; IC del 95%, 2,40-3,47). Vareniclina fue, en comparación, superior a bupropión y a TSN en monoterapia, pero no fue más efectiva que la TSN combinada (OR: 1,06; IC del 95%, 0,75-1,48), y esta última combinación fue también superior a la TSN en monoterapia<sup>6</sup>.

*Recomendación:* la terapia farmacológica de primera línea asociada al asesoramiento psicológico ha demostrado ser coste-efectiva y se debe proporcionar a todos los fumadores (grado 1A).



**Tabla 1-1.b**

Eficacia y tasas de abstinencia de varias medicaciones y combinaciones en comparación con placebo 6 meses después del abandono<sup>5</sup>

Medicación	Número de grupos	Razón de posibilidades estimada (IC del 95%)	Tasa de abstinencia estimada (IC del 95%)
Placebo	80	1,0	13,8
<i>Monoterapias</i>			
Vareniclina (2 g/día)	5	3,1 (2,5-3,8)	33,2 (28,9-37,8)
Espray nasal de nicotina	4	2,3 (1,7-3,0)	26,7 (21,5-32,7)
Parche de nicotina a dosis altas (> 25 mg) (duración estándar y larga duración)	4	2,3 (1,7-3,0)	26,5 (21,3-32,5)
Chicle de nicotina a largo plazo (> 14 semanas)	6	2,2 (1,5-3,2)	26,1 (19,7-33,6)
Vareniclina 1 mg/día	3	2,1 (1,5-3,0)	25,4 (19,6-32,2)
Inhalador de nicotina	6	2,1 (1,5-2,9)	24,8 (19,1-31,6)
Clonidina	3	2,1 (1,2-3,7)	25,0 (15,7-37,3)
Bupropión SR	26	2,0 (1,8-2,2)	24,2 (22,2-26,4)
Parche de nicotina (6-14 semanas)	32	1,9 (1,7-2,2)	23,4 (21,3-25,8)
Parche de nicotina a largo plazo (> 14 semanas)	10	1,9 (1,7-2,3)	23,7 (21,0-26,6)
Nortriptilina	5	1,8 (1,3-2,6)	22,5 (16,8-29,4)
Chicle de nicotina (6-14 semanas)	15	1,5 (1,2-1,7)	19,0 (16,5-21,9)
<i>Terapias combinadas</i>			
Parche (largo plazo [> 14 semanas] + TSN [chicle o espray] a demanda)	3	3,6 (2,5-5,2)	36,5 (28,6-45,3)
Parche + bupropión SR	3	2,5 (1,9-3,4)	28,9 (23,5-35,1)
Parche + nortriptilina	2	2,3 (1,3-4,2)	27,3 (17,2-40,4)
Parche + inhalador de nicotina	2	2,2 (1,3-3,6)	25,8 (17,4-36,5)
Parche + antidepresivos de segunda generación (paroxetina, venlafaxina)	3	2,0 (1,2-3,4)	24,3 (16,1-35,0)

IC: intervalo de confianza; TSN: terapia sustitutiva con nicotina.

**Tabla 2-1.b**

Cribado con TCBD, intervención, estatus tabáquico, actitudes y resultados

Referencia	n total	% varones	Tipo de intervención	% consumo de tabaco al inicio		% intento de abandono		% abstinencia		% recaídas en antiguos fumadores	
				TCBD	Control	TCBD	Control	TCBD	Control	TCBD	Control
Schnoll et al <sup>9</sup>	55	0	Consejo	100	-	-	-	16 <sup>a</sup>	-	-	-
Cox et al <sup>10</sup>	1.475	53	Ninguna	61	-	-	-	14 <sup>b</sup>	-	10	-
Clark et al <sup>11</sup>	85	54	Internet	61	-	68	-	5 <sup>b</sup>	-	-	-
	86	48	Material de autoayuda	61	-	48	-	10 <sup>b</sup>	-	-	-
Ashraf et al <sup>12</sup>	4.104	55	Consejo breve	75	77	-	-	11 <sup>b</sup>	10 <sup>c</sup>	11 <sup>c</sup>	-
Styn et al <sup>13</sup>	2.094	49	Consejo breve	100	-	59	-	16 <sup>b</sup>	-	-	-
Anderson et al <sup>14</sup>	2.083	45	Consejo breve	35	-	-	-	29 <sup>d</sup>	-	4 <sup>e</sup>	-
McRedmond et al <sup>15</sup>	449	-	Consejo breve	69	-	-	-	19 <sup>f</sup>	-	2	-
Van der Aalst et al <sup>16</sup>	1.284	100	Folleto informativo	91	78	-	-	14 <sup>f</sup>	16 <sup>f</sup>	-	-

TCBD: tomografía computarizada de baja dosis.

<sup>a</sup>Tasa de abstinencia al mes de seguimiento. <sup>b</sup>Tasa de abstinencia al año de seguimiento. <sup>c</sup>Recaídas al año de seguimiento. <sup>d</sup>Tasa de abstinencia prolongada. <sup>e</sup>Recaídas al sexto año de seguimiento. <sup>f</sup>Tasa de abstinencia al segundo año de seguimiento.

Modificada de referencia 8.

## 1.b.2. Interrogantes clínicos y recomendaciones

De acuerdo con los métodos y recomendaciones analizados en la 3.<sup>a</sup> edición de la American College of Chest Physicians (ACCP) Lung Cancer Guidelines, se pueden establecer diversas preguntas y recomendaciones entre los pacientes fumadores<sup>7,8</sup>.

*1.b.2.a. ¿Influye el uso de la tomografía computarizada de baja dosis como modalidad de cribado del cáncer de pulmón para impulsar el abandono del tabaco?*

Diversos estudios han evaluado la eficacia de la intervención sobre el tabaquismo asociada al cribado de cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBD)<sup>9-16</sup>. Los resultados son muy limitados ante la falta de grupos control y existen serias dificultades para valorar su consecuencia real, lo que demuestra que actualmente no se dispone de evidencia de que el cribado por sí solo o el hallazgo de una lesión no maligna tenga un efecto sustancial en las tasas de abandono, incluso cuando va acompañada de intervención mínima (tabla 2-1.b).

*Recomendación:* se recomienda que a los fumadores sometidos a cribado con TCBD se les proporcione consejo para dejar de fumar asociado a farmacoterapia (grado 1B).

*1.b.2.b. ¿Cómo se debería afrontar el abandono del tabaco en los pacientes con cáncer de pulmón que van a ser intervenidos quirúrgicamente?*

Un porcentaje considerable de pacientes diagnosticados de CP puede ser candidato a cirugía. El consumo de tabaco potencia la aparición de complicaciones en el postoperatorio. El apoyo psicológico y la farmacoterapia, incluyendo TSN, facilitan las posibilidades de abstinencia disminuyendo el riesgo quirúrgico<sup>17</sup>. Varios estudios<sup>18-22</sup> han evaluado el abandono del tabaco en el preoperatorio sobre la incidencia de complicaciones en pacientes con CP e incluyen algunas consideraciones sobre estas (tabla 3-1.b). Entre los resultados, los diferentes autores concluyen que los que abandonaron el tabaco sufrieron menos complicaciones posquirúrgicas, con una menor estancia y mortalidad hospitalaria. Los pacientes que van a ser sometidos a cirugía por CP representan un gran oportunidad para que al diagnóstico y en el período perioperatorio se aborde su tabaquismo. Aparte del tratamiento farmacológico y del consejo, es aconsejable además la en-

**Tabla 3-1.b**

Influencia del abandono sobre los resultados en la cirugía del cáncer de pulmón

Referencia	n	% varones	% neumonectomía	Complicación pulmonar postoperatoria			
				Condición de fumador (%)			
				Actual	Reciente	Ex fumador	Nunca
Mason et al, 2009 <sup>18</sup>	7.990	48	7	7	6	6	3
Barrera et al, 2005 <sup>19</sup>	300	48	5	23	23	19	8
Nakagawa et al, 2001 <sup>20</sup>	280	58	4	43	54	35	24
Vaporciyan et al, 2002 <sup>21</sup>	261	70	100	–	22	9	15
Groth et al, 2009 <sup>22</sup>	120	100	10	44	19	42	–

Modificada de referencia 8.

trega de material de autoayuda, folletos informativos sobre el riesgo de fumar y la cirugía, reforzado si es factible con un seguimiento de apoyo telefónico.

*Recomendaciones:*

- Para mejorar las tasas de abandono en este grupo de pacientes es recomendable el uso de terapia farmacológica (grado 1B).
- Se recomienda únicamente el consejo para dejar de fumar en los pacientes en los que la farmacoterapia esté contraindicada o sea rechazada (grado 2C).
- La elección del momento idóneo del abandono del hábito de fumar no parece modificar el riesgo de complicaciones postoperatorias; sí se recomienda que se inicie el tratamiento en el período preoperatorio (grado 2C).

*1.b.2.c. En los pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia, ¿cómo debemos abordar el abandono del tabaco?*

El empleo de la quimioterapia (QT) en estos pacientes puede dificultar el enfoque del abandono del tabaquismo. En estos casos se debe emplear la terapia cognitivo-conductual asociada al tratamiento farmacológico. En los pacientes que tengan poca motivación estaría indicada la entrevista motivacional. Muchos de estos pacientes presentan síntomas depresivos; parece ser que el uso de bupropión mejora las tasas de abstinencia y la calidad de vida en estos pacientes en comparación con aquellos tratados con placebo<sup>23</sup>.

*Recomendaciones:*

- Se recomienda tanto el consejo como la terapia farmacológica a fin de mejorar las tasas de abandono en este grupo de pacientes (grado 1B).
- Se recomienda bupropión en los pacientes que presenten síntomas depresivos (grado 2B).

*1.b.2.d. ¿Cuál es el efecto de dejar de fumar en pacientes con cáncer de pulmón sometidos a radioterapia?*

Debido a que la radioterapia (RT) es una intervención que puede garantizar la curación, en prevención de complicaciones, está justificada la farmacoterapia para el abandono del tabaco. Una revisión retrospectiva demostró que continuar fumando aumentó el riesgo de complicaciones de la RT, con hospitalizaciones más prolongadas, mucositis y elevadas tasas de necrosis ósea posradiación<sup>24</sup>.

*Recomendación:* recomendamos consejo más farmacoterapia a los pacientes sometidos a RT (grado 1B).

**Resumen de recomendaciones**

Recomendación	Grado
• Se debe preguntar a todos los pacientes si fuman y se debe documentar su hábito tabáquico en la historia clínica. Se ha demostrado que los sistemas clínicos de selección, como la ampliación de los signos vitales, de modo que incluya el hábito tabáquico, o el uso de otros sistemas de recuerdo, como pegatinas para las historias o avisos del ordenador, incrementan significativamente las tasas de intervención por los profesionales sanitarios	1A
• La terapia farmacológica de primera línea asociada al asesoramiento psicológico ha demostrado ser coste-efectiva y se debe proporcionar a todos los fumadores	1A
• Se recomienda que a los fumadores sometidos a cribado con TCBD se les proporcione consejo para dejar de fumar asociado a farmacoterapia	1B
• Para mejorar las tasas de abandono en el grupo de pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente es recomendable el uso de terapia farmacológica	1B
• Se recomienda únicamente el consejo para dejar de fumar en los pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente en los que la farmacoterapia esté contraindicada o sea rechazada	2C
• La elección del momento idóneo del abandono del hábito de fumar no parece modificar el riesgo de complicaciones postoperatorias; sí se recomienda que se inicie el tratamiento en el período preoperatorio	2C
• Se recomienda tanto el consejo como la terapia farmacológica, con el fin de mejorar las tasas de abandono del grupo de pacientes que van a ser sometidos a QT	1B
• Se recomienda bupropión en los pacientes que van a ser sometidos a QT y que presenten síntomas depresivos	2B
• Recomendamos consejo más farmacoterapia a los pacientes sometidos a RT	1B

**Bibliografía**

1. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368:341-50.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
3. Waller LL, Weaver KE, Petty WJ, Miller AA. Effects of continued tobacco use during treatment of lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:1569-75.
4. Gritz ER, Toll BA, Warren GW. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:3-9.
5. 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, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2008. Traducción al español: Guía de tratamiento del tabaquismo. Jiménez Ruiz CA, Jaén CR, coordinadores de la traducción. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2010.

6. 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.
7. Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D. 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 Suppl:41S-50S.
8. 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.
9. Schnoll RA, Miller SM, Unger M, McAleer C, Halbherr T, Bradley P. Characteristics of female smokers attending a lung cancer screening program: a pilot study with implications for program development. *Lung Cancer.* 2002;37:257-65.
10. Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. *Cancer.* 2003;98:2495-501.
11. Clark MM, Cox LS, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Effectiveness of smoking cessation self-help materials in a lung cancer screening population. *Lung Cancer.* 2004;44:13-21.
12. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax.* 2009;64:388-92.
13. Styn MA, Land SR, Perkins KA, Wilson DO, Romkes M, Weissfeld JL. Smoking behavior year after computed tomography screening for lung cancer: effect of physician referral for abnormal CT findings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:3484-9.
14. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM, et al. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:3476-83.
15. MacRedmond R, McVey G, Lee M, Costello RW, Kenny D, Foley C, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax.* 2006;61:54-6.
16. Van der Aalst CM, De Koning HJ, Van den Bergh KAM, Willemsen MC, Van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Lung Cancer.* 2012;76:204-10.
17. Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. *J Am Coll Surg.* 2012;215:418-26.
18. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:362-70.
19. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest.* 2005;127:1977-83.
20. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest.* 2001;120:705-10.
21. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:420-5.
22. Groth SS, Whitson BA, Kuskowski MA, Holmstrom AM, Rubins JB, Kelly RF. Impact of preoperative smoking status on postoperative complication rates and pulmonary function test results 1-year following pulmonary resection for non small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;64:352-7.
23. 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.
24. 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.

### 1.c. CRIBADO

La experiencia con el cribado del CP comienza en la década de los años sesenta del siglo pasado. Lamentablemente, los primeros intentos de demostrar un beneficio atribuible al cribado fueron un fracaso<sup>1-3</sup>. Se realizaron en total 5 estudios de asignación aleatoria con herramientas de cribado rudimentarias como la radiografía de tórax y la citología de esputo. Casi todos compararon la radiografía anual con cribado más frecuente (entre 4 y 6 meses) y ninguno demostró un beneficio claro a favor del grupo de intervención. El estudio más conocido y eje histórico de la oposición al cribado es el conocido como Mayo Lung Project (MLP), que comparó la realización de radiografías de tórax y citología de esputo cada 4 meses con una radiografía anual. El MLP obtuvo unos resultados intrigantes, entre los que destaca un aumento significativo de la incidencia de cáncer en el grupo de cribado (17%). Los resultados de un análisis reciente confirman un exceso de 69 cánceres después de más de 25 años de seguimiento en el grupo

de cribado frecuente comparado con el grupo control<sup>4</sup>. Este dato ha sido atribuido históricamente al sobrediagnóstico<sup>5</sup>. Un estudio contemporáneo del MLP realizado en la antigua Checoslovaquia también detectó más cánceres por cribado con idéntico hallazgo en cuanto a la mortalidad<sup>1</sup>. El resultado definitivo tras 15 años de seguimiento tampoco resultó favorable a la radiografía convencional como herramienta de cribado<sup>6</sup>. La publicación reciente de los resultados del estudio Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer randomized study (PLCO) pone punto final al debate generado en torno al cribado con radiografía de tórax<sup>7</sup>. El PLCO demostró que el cribado con esta técnica de imagen no reduce la mortalidad por CP. Se trató de un estudio con más de 150.000 participantes, incluyendo no fumadores, en el que la incidencia acumulada de CP, mortalidad, histología y estadio tumoral fueron similares en 2 grupos de asignación aleatoria tras 4 años consecutivos de cribado con radiografía de tórax y 13 años de seguimiento. Por lo tanto, el conjunto de la evidencia científica, incluyendo los resultados del PLCO y de los 5 estudios aleatorizados anteriormente mencionados, demuestra que la radiografía de tórax anual no reduce la mortalidad por CP y no es recomendable como herramienta de cribado.

#### 1.c.1. Tomografía computarizada de tórax de baja dosis. Evidencia

El entusiasmo y las expectativas generadas por la tomografía computarizada (TC) como herramienta de cribado se han visto recompensadas recientemente con la publicación de los resultados del National Lung Screening Trial (NLST), patrocinado por el NCI norteamericano<sup>8</sup>. Los datos de este estudio se unen a la evidencia aportada por 8 estudios de asignación aleatoria y más de una docena de cohortes dedicadas al cribado de CP mediante TCBD ( $\leq 1,5$  mSv) y suponen un claro cambio de tendencia. El NLST contó con la participación de 53.454 fumadores o ex fumadores de edades comprendidas entre 55 y 74 años, con un consumo tabáquico acumulado de al menos 30 paquetes-año. El período máximo de abstinencia para ser considerado apto para el estudio se fijó arbitrariamente en 15 años. En el estudio participaron 33 centros de Estados Unidos, miembros de 2 redes especializadas en imagen y manejo y tratamiento del CP (ACRIN y LSS). Los radiólogos participantes recibieron formación específica, aunque no se utilizó un protocolo concreto de seguimiento para el manejo consensuado de los hallazgos por TC. En comparación con un censo contemporáneo de fumadores, los participantes en el NLST eran más frecuentemente ex fumadores (aproximadamente, el 50%) y tenían un nivel educativo mayor que la media. Además, casi un 90% de estos era de raza blanca<sup>8</sup>. El diseño del NLST incluyó la realización de una radiografía de tórax anual al grupo control, hecho condicionado por la incertidumbre acerca de los resultados, entonces desconocidos, del PLCO. Mención aparte merecen los 2 estudios europeos ya concluidos y de asignación aleatoria conocidos como el Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays Trial (DANTE) y el Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) que, a diferencia del NLST, obviaron la radiografía de tórax en el grupo control. Ambos estudios contaban con menor tamaño muestral que el patrocinado por el NCI, pero prolongaron el cribado durante más tiempo (5 años)<sup>9,10</sup>.

El hallazgo más significativo del NLST fue una reducción en la mortalidad por CP de un 20% en el grupo de cribado comparado con el grupo control. Ni el DANTE ni el DLCST obtuvieron un resultado tan positivo, aunque la suma de los 3 estudios se mantiene muy favorable al cribado, contabilizándose 291 muertes en los grupos de TCBD frente a 474 en los grupos control<sup>11</sup>. El resto de los estudios aleatorizados de cribado, entre los que destacan el Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) europeo, el estudio alemán conocido como LUSI, el británico UKLS y otro italiano (ITALUNG), aportarán un total de más de 20.000 participantes y sus resultados serán conocidos en breve<sup>10-14</sup>.

Cabe destacar que los estudios iniciales de cribado por TC demostraron que esta técnica de imagen detecta 10 veces más nódulos que la radiografía convencional<sup>15,16</sup>. Por lo tanto, su mayor problema es la especificidad. Para evitar catalogar un gran número de nódulos benignos como positivos, el NELSON cuenta con la opción de realizar una TC a corto plazo en los sujetos con hallazgos indeterminados en la TC basal. El análisis volumétrico de los nódulos supone otra novedad y facilita la determinación del tiempo de duplicación de un nódulo indeterminado para clasificarlo como positivo o negativo. La realización de dicha TC redundante en una notable disminución de la tasa de falsos positivos (el 24,2% en la primera ronda del NLST frente al 2,6% en el NELSON)<sup>17</sup>. En todo caso, la gran cantidad de falsos positivos descritos por los investigadores del NLST no se tradujo en un aumento importante de la morbimortalidad en sujetos con nódulos benignos. Solo un 2% de los participantes precisó una biopsia durante los 3 años de cribado y menos del 1% de los pacientes sin cáncer sometidos a una biopsia sufrió complicaciones reseñables. Este hecho se debe a que la inmensa mayoría de los hallazgos positivos fue objeto de seguimiento radiológico y que, por lo tanto, su evolución radiológica permitió evitar intervenciones cruentas.

La experiencia de las cohortes internacionales es tranquilizadora en este sentido. En la más destacada por número de sujetos participantes y trayectoria científica, conocida como International Early Lung Cancer Action Program (iELCAP), se demuestra que el uso de un protocolo de actuación predeterminado para la evaluación y seguimiento de los nódulos pulmonares detectados por cribado con TC garantiza que más de un 90% de las biopsias realizadas serán diagnósticas de un CP y, por lo tanto, estarán bien indicadas<sup>18</sup>. De esta forma resulta factible evitar que la inmensa mayoría de sujetos con un resultado positivo experimente complicaciones a consecuencia de una biopsia a pesar de no tener cáncer. No obstante, es obvio que el valor predictivo positivo de la TC, tanto en el NLST como en otros estudios, es bajo y representa un problema de primera magnitud para la implantación de cribado a gran escala. Por ello, algunos autores recomiendan limitar la incorporación de programas de cribado a centros con amplia experiencia en el manejo de nódulos pulmonares y su abordaje multidisciplinar<sup>5</sup>. Se trata de distinguir entre nódulos benignos y malignos en una población de alto riesgo, con una prevalencia de cáncer de entre el 1-2% y gran número de nódulos pulmonares indeterminados con tamaños > 4-6 mm, que suponen el límite de lo considerado seguro para seguimiento con TC anual. En el NLST, por ejemplo, fue necesario cribar a más de 300 sujetos para salvar 1 vida, con la consiguiente aparición de más de 100 falsos positivos. Es indudable que, aunque el hallazgo de un nódulo sospechoso no suponga la realización inmediata de una biopsia, puede conllevar la aparición de ansiedad en el sujeto sano y, por supuesto, el coste adicional de más pruebas de imagen, además del riesgo que conlleva la radiación adicional recibida por este motivo (p. ej., la realización de una PET-TC o de pruebas de imagen seriadas). Aun así es importante reiterar que, en la mayoría de los casos, solo el crecimiento de un nódulo condiciona la sospecha de malignidad y debe ser esgrimido como criterio para intervenir. Además, si el protocolo se ciñe a los sujetos de mayor riesgo, como pacientes de mayor edad con enfisema, el número de cribados necesario para salvar una vida se reduce a la mitad<sup>19</sup>. En relación con esta última afirmación, varios estudios, incluyendo el propio NLST, han demostrado la importancia del enfisema como factor de riesgo que permite optimizar la selección de sujetos y, por ende, reducir los costes, los falsos positivos y la ansiedad atribuibles al cribado<sup>19-22</sup>.

Además del gran número de falsos positivos detectados por TC preocupa la posibilidad del sobrediagnóstico. Como ya se ha comentado, se trata de un hecho determinante en la interpretación de los intrigantes resultados del MLP y se ha citado como un sesgo importante por varios autores a la hora de matizar su apoyo u oponer resistencia a la implantación a gran escala de programas de cribado por TC<sup>23,24</sup>. Aunque el aumento del número de cánceres en el grupo de cribado del MLP pudo verse alterado por el diseño del estudio, otros estudios también encontraron un mayor número de cánceres detecta-

dos por el cribado en comparación con un grupo control, incluyendo el NLST. Sin embargo, otros estudios, entre los que destacan el PLCO y sobre todo la cohorte iELCAP, no coinciden con estos hallazgos. En la publicación de sus resultados originales, iELCAP otorga especial importancia a la invasividad histológica de la inmensa mayoría de cánceres detectados por el cribado y sometidos a cirugía<sup>18</sup>. De un total de 377 tumores intervenidos quirúrgicamente, 358 mostraban signos histológicos de invasión, progresión local o regional. Ninguno de los tumores detectados en la ronda de cribado anual y tan solo 19 en la ronda basal parecían histológicamente inofensivos. Además, el grupo de la Universidad de Navarra comparó los perfiles inmunohistoquímicos y moleculares de un grupo de tumores detectados por cribado con otro detectado de forma convencional, y no encontró diferencias significativas entre ambos<sup>25</sup>. Tampoco es habitual el hallazgo de un carcinoma pulmonar incidental en estudios de necropsias de pacientes fallecidos por otra causa<sup>26</sup>. Por último, cabe destacar la experiencia anecdótica pero llamativa de 13 pacientes diagnosticados de CP por cribado en la cohorte iELCAP que se negaron a tratamiento quirúrgico. Todos ellos fallecieron a consecuencia del cáncer<sup>18</sup>.

Mención aparte merece el riesgo de la radiación. Algunos autores estiman que se trata de un riesgo real, aunque inferior en magnitud al beneficio del cribado<sup>5</sup>. Basándose en modelos matemáticos surgidos de la experiencia atómica de Hiroshima y Nagasaki y en la evidencia de varias cohortes de sujetos sometidos a múltiples pruebas de imagen y seguimiento prolongado, calculan que el riesgo de producirse un CP atribuible a la radiación recibida con motivo del cribado por TC es de 1 cáncer por cada 2.500 TC<sup>5,24</sup>. Sin embargo, otros autores consideran altamente improbable que exista un riesgo razonable atribuible a dosis < 100 mSv, muy por encima del total recibido en estudios como el NLST (8 mSv)<sup>27</sup>. La American Association of Physicists in Medicine se ha pronunciado recientemente al respecto, e insiste en que dosis médicas < 50-100 mSv conllevan un riesgo extremadamente bajo o inexistente<sup>28</sup>.

Finalmente, el tabaquismo es un factor fundamental en muchos aspectos relacionados con el cribado de CP. Diversos estudios sugieren que el momento del primer cribado supone una buena oportunidad para educar sobre el tabaco y, sobre todo, para ofrecer un programa de deshabituación a fumadores activos<sup>29</sup>. Algunos estudios observacionales han destacado un aumento de las tasas de deshabituación en relación con el cribado. En el estudio NELSON, el único de asignación aleatoria en el que se ha investigado, de momento, la relación entre cribado y deshabituación, no se encontraron diferencias en las tasas de abstinencia entre los grupos de intervención y control<sup>30</sup>. Estos resultados descartan la teoría sugerida por algunos de que el cribado puede dar una sensación de seguridad al fumador disminuyendo así su interés por dejar de fumar. El impacto que puedan tener cribados sucesivos con sus correspondientes recomendaciones para dejar de fumar no es conocido, aunque existen estudios recientes que sugieren una mejoría significativa de la relación entre coste y efectividad de los programas de cribado de cáncer de pulmón al incorporar la deshabituación tabáquica<sup>31</sup>. Los datos de coste y efectividad en nuestro medio tampoco son conocidos, pero una publicación reciente que analizó la relación coste-beneficio del NLST sugiere que cada año de vida atribuible al cribado costaría, en Estados Unidos, unos 52.000 \$ (IC del 95%, 34.000-106.000)<sup>32</sup>. Como el coste del cribado radica sobre todo en la realización de las TC, es probable que en nuestro medio el análisis fuese mucho más favorable, ya que una exploración radiológica con TC de baja dosis en nuestro país cuesta aproximadamente la mitad que en Estados Unidos (XXXII International Conference on Lung Cancer Screening. Pamplona, España).

#### Recomendaciones:

- El cribado de CP mediante radiografía de tórax anual en pacientes de alto riesgo no es eficaz y, por lo tanto, no es recomendable (grado 1A).

- El cribado anual mediante TCBD en individuos con alto riesgo reduce la mortalidad por CP (grado 1B).

- La definición de alto riesgo no está claramente establecida, pero el único estudio aleatorizado y controlado que ha demostrado una reducción en la mortalidad 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).

- Según estudios de tipo descriptivo, el enfisema y la EPOC confieren de forma independiente un aumento del riesgo de desarrollar un CP (grado 2B).

- 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 probablemente es muy bajo. No existen estudios fiables al respecto, y los modelos matemáticos utilizados para determinar el riesgo de la radiación ionizante son especulativos y basados en conclusiones derivadas de los efectos biológicos de la radiación atribuida a las explosiones nucleares de Hiroshima y Nagasaki. Dicho riesgo es difícil de predecir para dosis de radiación < 50-100 mSv y puede ser inexistente (grado 2C).

- Se recomienda el uso de un protocolo predeterminado de seguimiento en los programas de cribado basado en las técnicas de imagen, con la intención de reducir de forma significativa la tasa de falsos positivos y evitar biopsias innecesarias (grado 1B).

- No existe evidencia suficiente para poder recomendar el número de cribados, ni el intervalo de tiempo entre ellos, a los que debe someterse un individuo de alto riesgo.

- La mayor parte de los estudios de los que se ha obtenido evidencia para las recomendaciones anteriores se ha hecho con 1 cribado anual durante al menos 3 años.

- El cribado de CP proporciona una excelente oportunidad para ofrecer un programa de deshabituación tabáquica (grado 1B). La incorporación de los programas de deshabituación a los programas de cribado puede mejorar la relación entre coste y efectividad (grado 2C).

*Nota a las recomendaciones:* los criterios de inclusión del estudio NLST mencionados en la segunda recomendación, y que están siendo utilizados por la gran mayoría de guías y recomendaciones ya publicadas, son criterios que fueron seleccionados de forma arbitraria para llevar a cabo un ensayo clínico. Por lo tanto, la definición de alto riesgo utilizando estos criterios debe ser provisional hasta que se disponga de más estudios aclaratorios.

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• El cribado de CP mediante radiografía de tórax anual en pacientes de alto riesgo no es eficaz y, por lo tanto, no es recomendable	1A
• El cribado anual mediante TCBD en individuos con alto riesgo reduce la mortalidad por CP	1B
• El cribado de CP proporciona una excelente oportunidad para ofrecer un programa de deshabituación tabáquica	1B
• La incorporación de los programas de deshabituación tabáquica a los programas de cribado puede mejorar la relación entre coste y efectividad	2C

#### Bibliografía

- Kubík A, Polák J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer*. 1986;57:2427-37.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med*. 1986;28:746-50.
- Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968;23:414-20.
- Marcus PM, Harris A, Offord KP. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and Overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:748-56.
- Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 Suppl:e78S-92S.
- Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000;89 Suppl:2363-8.
- 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*. 2011;306:1865-73.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
- 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.
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish lung cancer screening trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. 2012;67:296-301.
- Bach P, Mirkin J, Oliver T, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:2418-29.
- Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361:2221-9.
- Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carozzi L, Comin C, et al; ITALUNG Study Research Group. Design, recruitment and baseline results of the ITA-LUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer*. 2009;64:34-40.
- Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al; Dépiscan Group. Baseline results of the Dépiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer*. 2007;58:50-8.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall Design and Findings from Baseline Screening. *Lancet*. 1999;354:99-105.
- Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998;351:1242-5.
- Ru Zhao Y, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11:s79-84.
- 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.
- 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.
- 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 computed tomography of the chest. *Chest*. 2007;132:1932-8.
- 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.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:738-44.
- Bach PB. Inconsistencies in findings from the Early Lung Cancer Action Project studies of lung cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1002-6.
- Ruano-Ravina A, Pérez Ríos M, Fernández-Villar A. Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:158-65.
- 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.
- Manser RL, Dodd M, Byrnes G, Irving LB, Campbell DA. Incidental lung cancers identified at coronal autopsy: implications for overdiagnosis of lung cancer by screening. *Respir Med*. 2005;99:501-7.
- Hendee WR, O'Connor MK. Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy. *Radiology*. 2012;264:312-21.
- American Association of Physicists in Medicine. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures. College Park, MD: AAPM; 2011. Policy PP25-A.
- Taylor KL, Sanderson Cox L, Zincke N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer*. 2007;56:125-34.
- Van der Aalst CM, Van Klaveren RJ, Van den Bergh KAM, Willemsen MC, De Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J*. 2011;37:1466-a73.

31. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A Cost-Utility Analysis of Lung Cancer Screening and the Additional Benefits of Incorporating Smoking Cessation Interventions. *PLoS One* 2013;8:e71379.
32. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;371:1793-802.

## 2. PRESENTACIÓN CLÍNICA. ESTUDIOS DE IMAGEN Y ANALÍTICOS. RIESGO QUIRÚRGICO Y EVALUACIÓN FUNCIONAL

### 2.a. DIAGNÓSTICO CLÍNICO. MARCADORES SÉRICOS

#### 2.a.1. Diagnóstico clínico

La sospecha clínica de un CP 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 (dosis acumulada), la historia familiar de CP y de la esfera orofaríngea y la exposición al asbesto incrementan el riesgo de CP. Los síntomas y signos de debut más frecuentes son: tos (8-75%), dolor torácico (20-49%), disnea (3-60%), hemoptisis o expectoración hemoptoica (6-35%), astenia (0-10%), anorexia y pérdida de peso (0-68%), acropaquia (0-20%) y fiebre (0-20%)<sup>1,2</sup>, aunque muchos de estos signos y síntomas son los mismos que los de la EPOC, que con frecuencia coexiste en estos pacientes; la aparición de novo, la persistencia o la modificación si ya existían, de uno o varios de ellos, en personas de riesgo (varón, mayor de 50 años, antecedente de neoplasia, fumador o ex fumador), debe alertar acerca de la posibilidad de padecer un CP. En el estudio de Hamilton et al, la disnea y la hemoptisis fueron los 2 factores clínicos asociados de forma independiente al CP<sup>3</sup>. La tos, la astenia, la pérdida de peso y la anorexia son los síntomas asociados a un mayor retraso en la derivación de estos pacientes al especialista<sup>2</sup>. El 15% de los pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>.

La extensión locoregional puede dar lugar a un síndrome de Pancoast, dolor o palpación de una tumoración en pared torácica, dolor en el hombro, disfonía por infiltración del nervio recurrente, parálisis frénica, derrame pleural, disfagia, un síndrome de la vena cava superior o un derrame pericárdico con signos de taponamiento. La extensión extratorácica puede producir dolor óseo, fracturas patológicas, adenopatías supraclaviculares, hepatomegalia o trastornos neurológicos focales o generales, entre ellos dolor de cabeza o un síndrome confusional. El 10% de los enfermos desarrolla manifestaciones locales o sistémicas llamadas síndromes paraneoplásicos. Los más frecuentes son: hipercalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, anemia, trombocitosis y síndromes leucemoides, síndromes de secreción inadecuada de la hormona antiurética y de Cushing, osteoartropatía hipertrófica néumica, acropaquias, síndromes miasteniformes, polimiositis, dermatomiositis y tromboembolia pulmonar.

Existen factores organizativos que pueden influir en la calidad y eficiencia del proceso diagnóstico de un CP. Ante la sospecha clínica, tanto el especialista de medicina primaria como el especialista del servicio de urgencias médicas, que eventualmente puede ser quien realice la primera visita de un paciente afectado de un CP, deben activar los mecanismos de alerta y derivación del enfermo. Aunque la influencia en la supervivencia del tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico y desde este hasta el tratamiento quirúrgico no está demostrada<sup>4,5</sup>, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan la derivación inmediata del enfermo con una sospecha de CP al neumólogo y a las unidades de diagnóstico rápido, así como la consideración del caso en un comité multidisciplinar<sup>1</sup>.

**Recomendación:** ante la sospecha clínica de un CP, 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).

#### 2.a.2. Marcadores séricos

El papel de los marcadores séricos en la detección precoz (cribado) y diagnóstico del CP no está probado y no existen en la actualidad recomendaciones claras respecto a su determinación y utilidad en la práctica clínica. Esto se debe sobre todo a su baja sensibilidad y a la falta de especificidad de órgano. Por otro lado, la evidencia científica que existe respecto a su valor pronóstico y utilidad para el seguimiento del CP (monitorización de la respuesta al tratamiento, detección preclínica de las recurrencias) ha permitido establecer algunas recomendaciones, aunque con un nivel de evidencia bajo.

Los marcadores séricos mejor estudiados son el antígeno del carcinoma escamoso (*squamous cell carcinoma antigen* o SCC), el antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen* o CEA), el antígeno del fragmento 19 de la citoqueratina (*cytokeratin 19 fragment antigen 21-1* o CYFRA 21-1), el antígeno de cáncer 125 (*cancer antigen 125* o CA125) y la enolasa neuronal específica (*neuron specific enolase* o NSE).

El CYFRA 21-1 es el marcador más específico de CP incluyendo el carcinoma escamoso. El SCC, en cifras > 2 mg/l se asocia a una probabilidad cercana al 95% de padecer un CP y a un 80% de probabilidad de que este sea un carcinoma escamoso. Valores de CA125 > 100 U/ml y de CEA > 10 mg/l se asocian a una alta probabilidad de padecer un adenocarcinoma o un carcinoma de células grandes. El NSE en suero es un marcador altamente específico de carcinoma microcítico.

En la mayor parte de estudios publicados, CYFRA 21-1, CEA y CA 125 fueron factores pronósticos independientes de supervivencia global en el carcinoma de células no microcíticas en estadio I-IIIa<sup>6-21</sup> y NSE del carcinoma microcítico, pero no del microcítico<sup>22,23</sup>. En cambio, otros autores no dan este valor pronóstico<sup>24</sup>. Una revisión reciente del papel del CEA en el CP ha encontrado que este marcador tumoral se asocia a un peor pronóstico (mayor riesgo de recidiva y muerte) independientemente del tratamiento, particularmente para los adenocarcinomas, incluyendo estadios iniciales tratados quirúrgicamente (I-II). Sin embargo, en ninguno de los estudios incluidos en la revisión se demostró su valor diagnóstico<sup>7</sup>. Algunos autores han puesto de manifiesto el elevado valor pronóstico de supervivencia global de un índice que combina el CEA y el CYFRA 21-1<sup>9,25</sup>. Sin embargo, otros autores no han encontrado valor pronóstico a este índice<sup>24</sup>.

Patel et al encontraron que la combinación del CEA, CYFRA 21-1 y SCC tenía una elevada sensibilidad para la detección preclínica de la recidiva tras el tratamiento quirúrgico del CP y, por tanto, se debería utilizar en el seguimiento de estos pacientes<sup>26</sup>.

Hasta qué punto la presencia de un marcador sérico elevado en determinados subgrupos de enfermos puede ser determinante para realizar un tratamiento adicional o modificar el estándar, no está claro. Matsuoka et al consideran a los pacientes afectados de un adenocarcinoma estadio patológico I y un valor de CEA preoperatorio alto candidatos para un tratamiento adyuvante tras la cirugía<sup>10</sup>.

En la etapa de estudio diagnóstico inicial de un tumor pulmonar, el European Group on Tumor Markers recomienda realizar las siguientes determinaciones: CYFRA 21-1 y CEA para los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes, CYFRA 21-1 para el carcinoma escamoso y CYFRA 21-1 y NSE para el carcinoma microcítico<sup>27</sup> (tabla 1-2.a).

**Recomendación:** en la evaluación inicial del CP, los marcadores tumorales séricos, particularmente el CEA y el CYFRA 21-1, pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico (grado 2C).

**Tabla 1-2.a**

Marcadores séricos recomendados por el European Group on Tumor Markers en la etapa de estudio diagnóstico inicial de un tumor pulmonar

Subtipo histológico de cáncer de pulmón	Marcador
Adenocarcinoma	CYFRA 21-1 y CEA
Carcinoma de células grandes	
Carcinoma escamoso	CYFRA 21-1
Carcinoma microcítico	CYFRA 21-1 y NSE

**Resumen de recomendaciones**

Recomendación	Grado
• Ante la sospecha clínica de un CP, el paciente debe remitirse de forma rápida al especialista, ser incluido en un circuito de diagnóstico rápido y valorado por un equipo multidisciplinar	2C
• En la evaluación inicial del CP, los marcadores tumorales séricos, particularmente el CEA y el CYFRA 21-1, pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico	2C

**Bibliografía**

- 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.
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. Eur Respir J. 2004;24:898-904.
- Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case control study. Thorax. 2005;60:1059-65.
- Aragoneses FG, Moreno N, Leon P, Fontan EG, Folque E; The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma and thoracic surgery (GCCB-S). Lung Cancer. 2002;36:59-63.
- Cañizares MA, Rivo JE, Blanco M, Toscano A, García EM, Purriños MJ. Influencia de la demora quirúrgica en la supervivencia de los pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 2007;43:165-70.
- Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, Kołodziejcki L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. Clin Chem. 2002;48:1931-7.
- Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. Lung Cancer. 2012;76:138-43.
- Kato T, Ishikawa K, Aragaki M, Sato M, Okamoto K, Ishibashi T, et al. Optimal predictive value of preoperative serum carcinoembryonic antigen for surgical outcomes in stage I non-small cell lung cancer: Differences according to histology and smoking status. J Surg Oncol. 2013;107:619-24.
- 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.
- Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Nakajima D, Misaki N. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;32:435-9.
- Hanagiri T, Sugaya M, Takenaka M, Oka S, Baba T, Shigematsu Y, et al. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011;74:112-7.
- Sawabata N, Ohta M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada H, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2002;74:174-9.
- Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, Kishino D, Saeki H, Nakata M, et al. Evaluation of the relationship between serum carcinoembryonic antigen level and treatment outcome in surgically resected clinical-stage I patients with non-small-cell lung cancer. Anticancer Res. 2000;20:2177-80.
- Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. Ann Thorac Surg. 2004;78:216-21.
- Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, et al. Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg. 2004;78:1004-9.
- Sakao Y, Tomimitsu S, Takeda Y, Natsuaki M, Itoh T. Carcinoembryonic antigen as a predictive factor for postoperative tumor relapse in early-stage lung adenocarcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;25:520-2.
- Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adeno-

- carcinoma but not squamous cell carcinoma. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2004;10:76-80.
- Buccheri G, Ferrigno D. Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test. Ann Thorac Surg. 2003;75:973-80.
  - Mizuguchi S, Nishiyama N, Iwata T, Nishida T, Izumi N, Tsukioka T. Serum Sialyl Lewis x and cytokeratin 19 fragment as predictive factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2007;58:369-75.
  - Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. Anticancer Res. 2004;24:1953-6.
  - Icard P, Regnard JF, Essomba A, Panebianco V, Magdeleinat P, Levasseur P. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer. Ann Thorac Surg. 1994;58:811-4.
  - Zhao WX, Luo JF. Serum neuron-specific enolase levels were associated with the prognosis of small cell lung cancer: a meta-analysis. Tumour Biol. 2013;34:3245-8.
  - 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.
  - Blankenburg F, Hatz R, Nagel D, Ankerst D, Reimiedl J, Gruber C, et al. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer: external validation of a prognostic score. Tumour Biol. 2008;29:272-7.
  - Moro D, Villemain D, Vuillez JP, Delord CA, Brambilla C. CEA, CYFRA 21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1995;13:169-76.
  - Patel JL, Erickson JA, Grenache DG, Roberts WL. Value of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, and squamous cell carcinoma antigen as tumor markers in non-small cell lung cancer patients. J Clin Oncol. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement). 2008: 19042.
  - European Group on Tumor Markers. Lung cancer. Tumour markers. Serum tumour markers. Disponible en: [http://www.egtm.eu/professionals/lung\\_cancer](http://www.egtm.eu/professionals/lung_cancer)

## 2.b. TÉCNICAS DE IMAGEN. RADIOGRAFÍA, TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES, RESONANCIA MAGNÉTICA, ULTRASONOGRAFÍA

Las pruebas de imagen juegan un papel esencial para establecer el diagnóstico y estadificación del CP de forma precisa<sup>1</sup>. El ritmo actual del desarrollo tecnológico de estas pruebas es tan rápido que la evidencia de la efectividad de las técnicas más nuevas como la tomografía computarizada (TC) multidetector, la tomografía por emisión de positrones (PET) o la PET-TC es escasa.

### 2.b.1. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax sigue siendo la técnica de imagen más utilizada para descartar un posible CP y para estudiar el efecto de determinados tratamientos<sup>2</sup>.

Una radiografía simple de tórax de alta calidad en proyección posteroanterior (no se requiere en la actualidad la proyección lateral de forma habitual)<sup>1</sup> es esencial para iniciar el estudio ante la sospecha clínica de un CP<sup>1</sup>. Cabe destacar que el no diagnóstico de un CP es una de las causas más frecuentes de mala praxis en radiología, con su consecuente implicación legal<sup>2</sup>.

La sensibilidad para diagnosticar lesiones broncopulmonares malignas con radiografía de tórax se halla entre el 36 y el 84%, dependiendo de la población a estudio y del tamaño tumoral<sup>2</sup>. Para mejorar la sensibilidad de la radiografía de tórax en el diagnóstico de nódulos pulmonares (NP) se están desarrollando sistemas de detección asistidos por ordenador, si bien parece que su utilidad es mayor cuando sirven de apoyo a radiólogos con menor experiencia<sup>2</sup>.

La presencia de signos radiológicos como el ensanchamiento hilar, el derrame pleural o la atelectasia, con los signos y síntomas de sospecha de un CP, ha de poner sobre aviso ante la más que posible existencia de un CP, por lo que el paciente se deberá remitir urgentemente a un equipo multidisciplinario que se dedique a su estudio<sup>3</sup>.

Ante un NP solitario ( $\leq 3$  cm) detectado de forma casual se puede realizar un diagnóstico si existen ciertos patrones de calcificación. Los patrones de calcificación difusos, centrales, laminados o en "palomita de maíz" se consideran benignos y, si son claramente evidentes, no requieren una mayor evaluación. Sin embargo, en ocasiones hay patrones de calcificación, como el punteado o el excéntrico, que no ex-

cluyen malignidad, y en estos casos es necesario complementar el estudio.

Independientemente de todo ello, cuando se identifica un nódulo de características indeterminadas por radiografía de tórax se recomienda revisar los estudios radiológicos previos<sup>4</sup> y realizar una TC de tórax (preferiblemente con cortes finos incluyendo el nódulo), para determinar la naturaleza de dicho nódulo.

#### Recomendaciones:

- En todo paciente con un NP indeterminado en una radiografía de tórax y/o TC se recomienda la revisión de todo su historial de pruebas de imagen (grado 1C).
- En caso de un NP indeterminado diagnosticado por radiografía de tórax se recomienda la realización de una TC para ayudar en la caracterización de la lesión (grado 1C).

### 2.b.2. Tomografía computarizada

Los progresivos avances en la tecnología de la TC han llevado a una disminución en el tiempo de adquisición de imágenes y artefactos secundarios al movimiento y a una mejora en la resolución espacial y delimitación de las diferentes estructuras anatómicas. Estas circunstancias, junto con la amplia disponibilidad de esta técnica, han hecho de la TC la prueba de referencia en el diagnóstico y estadificación del CP, y es de obligada realización en todo paciente con lesiones sospechosas de malignidad en la radiografía de tórax<sup>4,5</sup>.

A pesar del importante papel de la TC en la valoración de una posible afectación ganglionar mediastínica e infiltración de estructuras adyacentes al pulmón (como grandes vasos, columna vertebral y pared torácica), su principal función reside en la evaluación más precisa de todo nódulo o masa pulmonar sospechosa de malignidad.

Tradicionalmente, un NP solitario se ha definido como una opacidad < 3 cm, más o menos redondeada y delimitada en su totalidad por parénquima pulmonar aireado. En las TC actuales, los NP detectados son cada vez más pequeños y, con mayor frecuencia, múltiples. Es por ello que en alguna de las últimas guías clínicas (ACCP 2013), la presencia de pequeños nódulos en el contexto de un NP dominante sigue incluyéndose entre los algoritmos de manejo del NP solitario<sup>4,6</sup>.

Los NP con calcificaciones de patrón benigno o tamaño < 5 mm tienen una baja probabilidad de ser malignos. Sin embargo, muchos NP no cumplen estos criterios, motivo por el que los algoritmos de actuación clínica basados en la mayor evidencia científica disponible son fundamentales en la labor del clínico. Por otro lado, aunque la frecuencia con la que se detectan NP de origen indeterminado en la TC convencional no puede ser extrapolada de la hallada en las TCBD de programas de cribado, la habitual detección de NP en pacientes sometidos a una TC de tórax por otras indicaciones es un hecho conocido. El concepto de NP indeterminado hace referencia a los nódulos sin patrón benigno de calcificación u otros rasgos sugestivos de etiología benigna, como la densidad grasa intranodular (signo patognomónico de hamartoma).

Cuando se detecta un NP solitario en un programa de cribado existen parámetros clínicos y radiológicos relacionados con una mayor probabilidad de malignidad. Entre los tomográficos, los más importantes están relacionados con el tamaño, la forma, la densidad y la velocidad de crecimiento. Atendiendo a estos y otros rasgos radiológicos, la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para malignidad atribuidas a la TC helicoidal han sido del 89, 61 y 83%, respectivamente<sup>7</sup>.

El tamaño de un NP se ha correlacionado estrechamente con la probabilidad de malignidad en diferentes estudios<sup>8</sup>. Una revisión de la bibliografía del cribado de CP con TCBD demostró la siguiente proporción de nódulos malignos según su tamaño: < 1% (< 5 mm), 6-28% (5-10 mm), 33-64% (11-20 mm) y 64-82% (> 20 mm)<sup>9</sup>. Así pues, las lesiones pulmonares focales > 3 cm, conocidas como masas pulmona-

res, deberán ser consideradas malignas mientras no se demuestre lo contrario.

A pesar de ser uno de los pilares en la valoración de todo NP indeterminado, la tasa de crecimiento de las lesiones malignas es ampliamente variable, al igual que sucede con la evolución de lesiones benignas. Mientras que lesiones inflamatorias agudas modifican su tamaño y morfología en el transcurso de pocos días, las de carácter subagudo o crónico pueden presentar tiempos de duplicación tumoral solapados al que presentan muchas de las lesiones malignas<sup>10</sup>. Sin embargo, resulta de capital importancia conocer y revisar el histórico de pruebas de imagen de todo paciente sospechoso de padecer un CP<sup>4</sup>.

Con respecto a la densidad de un NP, en la TC se han descrito diferentes patrones de calcificación típicos de lesiones benignas: en palomita de maíz, central, laminado. La presencia de patrones excéntricos o punteados se ha relacionado con un origen maligno. Una clasificación de especial importancia por sus implicaciones en diferentes algoritmos de decisión de recientes guías de práctica clínica (National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2014; American Thoracic Society, ATS 2012) (fig. 1-2.b) es la que categoriza a los NP en sólidos, no sólidos (*pure GGO* = *ground glass opacity*) y parcialmente sólidos<sup>11</sup>. De particular interés son las lesiones no sólidas que evolucionan hacia un patrón parcialmente sólido, hecho que puede indicar el desarrollo de un componente maligno invasivo.

Los signos radiológicos de la TC relacionados más frecuentemente con el origen maligno de un NP son: márgenes espiculados (*hazard ratio* [HR]: 5,5), retracción pleural (HR: 1,9) y signo de convergencia vascular (HR: 1,7)<sup>12</sup>. Otros signos descritos son la presencia de un bronquio dilatado en dirección a la lesión y la pseudocavitación<sup>13</sup>. La cavitación real, especialmente cuando se asocia a engrosamiento e irregularidad de sus paredes, es altamente sugestiva de enfermedad maligna.

La multiplicidad de los nódulos es de difícil interpretación. Aunque se acepta ampliamente que abundantes nódulos de entre 5 y 10 mm son, por lo general, benignos, es habitual que tumores malignos de mayor tamaño detectados en forma de masas presenten lesiones satélite subcentimétricas asociadas, que pueden ser tanto malignas como benignas. Por otra parte, la presencia de nódulos múltiples > 1 cm, con frecuencia es un signo de afectación metastásica de un tumor primario extratorácico, conocido o no.

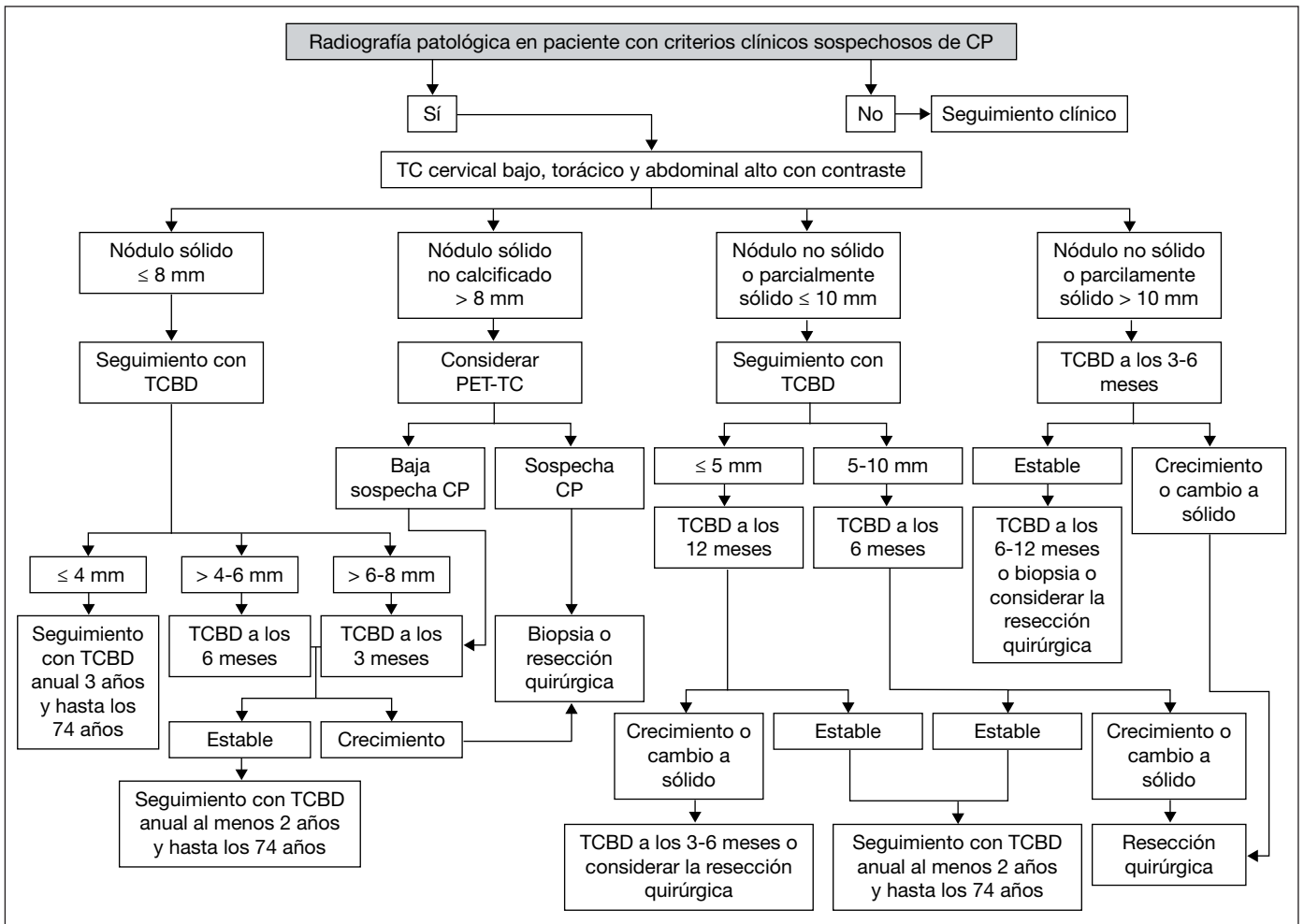
*Recomendación:* en caso de un NP sólido que ha permanecido estable durante al menos 2 años se recomienda no prolongar por más tiempo el seguimiento (grado 2C).

### 2.b.3. 18-fluorodesoxiglucosa, combinación de tomografía computarizada con tomografía por emisión de positrones

El uso combinado de la TC con la PET utilizando la 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) como marcador y el *standard uptake value* (SUV) como unidad de valoración representa una importante herramienta en el diagnóstico y planificación del tratamiento en el CP, así como una aproximación a la caracterización del NP<sup>5</sup>. La PET modifica la indicación terapéutica hasta en un 24,4% de las ocasiones, evita toracotomías no curativas en el 5,2% y modifica el abordaje terapéutico en un 40% de candidatos a quimiorradioterapia (QT/RT) radical. La obtención no sincrónica de las imágenes de TC y PET dificultaba en algunos casos la fusión de las mismas consecuencias de los movimientos respiratorios, sobre todo en las cúpulas diafragmáticas, problema que se ha resuelto en los equipos más nuevos utilizando el "gating"<sup>14,15</sup>.

En el NP solitario > 7 mm, la PET-TC tiene una sensibilidad del 97%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo (VPP) del 88,4%, un valor predictivo negativo (VPN) del 94,8% y una exactitud diagnóstica del 93%, con una diferencia estadísticamente significativa frente a otras pruebas utilizadas por separado usando un SUV de corte de 2,5; no obstante, se recomienda una estimación visual comparándolo con los vasos del mediastino<sup>15,16</sup>.





**Figura 1-2.b.** Algoritmo de seguimiento propuesto para los nódulos pulmonares. Realizado por I. Royo Crespo con traducción y adaptación del de la guía de la National Comprehensive Cancer Network (2014). CP: cáncer de pulmón; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; TCBD: tomografía computarizada de baja dosis de radiación.

En la estadificación del descriptor "T" presenta una exactitud diagnóstica del 70-97%, mejora la información morfológica al diferenciar el tumor de la lesión inflamatoria o atelectasia subyacente y valora mejor la infiltración mediastínica, sobre todo si se usa contraste yodado. Todo ello es de ayuda si hay que realizar una PAAF (punción aspiración con aguja fina) o planificar un volumen para RT. Una segunda exploración entre 150 a 500 min tras la primera puede diferenciar entre procesos inflamatorios (disminuye el SUV) y tumorales (mantienen, incluso aumentan, el SUV). Desgraciadamente, procesos como la tuberculosis, las micosis y la sarcoidosis se comportan como los tumores. Hay que comentar la posibilidad de falsos negativos en el caso de nódulos < 5 mm, el carcinoma bronquioalveolar, algunos subtipos de adenocarcinoma (mucinoso) y los tumores carcinoides<sup>15,16</sup>.

En el derrame pleural maligno tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 71%, un VPP del 63% y un VPN del 100%, lo que evita estudios más agresivos cuando no existe captación pleural, si bien su bajo VPP obliga a estos ante cualquier positividad<sup>15</sup>.

En la estadificación del descriptor "N" es donde este estudio tiene mayor trascendencia, con una sensibilidad del 79-85% y una especificidad del 89-92%. Según aumenta el tamaño del ganglio, aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad, la cual aumenta cuando disminuye el tamaño de este. En los ganglios > 1,5 cm, la sensibilidad se acerca al 100% y la especificidad al 78%. En los ganglios < 1 cm, la sensibilidad llega al 82% y la especificidad al 93%. El VPN es, en general, del 90-95%, el VPP es menor del 70%, con una exactitud diagnóstica del 78-93%. El 5% de falsos negativos se deben a micrometástasis.

Es por ello que todos los ganglios > 1,5 cm sin captación y los que captan de cualquier tamaño se deben biopsiar<sup>17,18</sup>.

En la estadificación del descriptor "M" tiene una exactitud diagnóstica del 82-92%, aunque en este caso sin diferencia estadísticamente significativa clara con la TC o la PET por separado. Es capaz de detectar hasta un 7,7% de metástasis malignas ocultas; así, evita tratamientos quirúrgicos no curativos. A nivel de las glándulas adrenales, la PET-TC tiene una sensibilidad del 92% con un SUV > 3,1, del 100% si se compara con la captación hepática, y una especificidad del 98%. En las metástasis óseas, la sensibilidad es similar a la de la gammagrafía con Tc<sup>99</sup>, pero con especificidad, VPP y VPN superiores a esta. A nivel cerebral, el uso de la 18-FDG no es útil para detectar metástasis<sup>15,19,20</sup>.

También tiene su utilidad en el seguimiento tras el tratamiento con cirugía y radioterapia. La realización de la prueba a los 2 meses de dichos procedimientos permite diferenciar la necrosis y la inflamación posquirúrgica de la celularidad maligna viable con una sensibilidad entre el 72-96% y una especificidad del 82-92%. En el caso de tratamiento con QT, a las 3 semanas ya puede predecir la respuesta al tratamiento.

#### Recomendaciones:

- En pacientes con ganglios aumentados de tamaño, sin metástasis a distancia, con o sin captación en la 18-FDG-PET-TC, se recomienda estadificación clínica invasiva (grado 1C).

- En pacientes con ganglios de tamaño normal, sin metástasis a distancia y con captación en la PET-TC de estos se recomienda estadificación invasiva (grado 1C).
- En pacientes con 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).

#### 2.b.4. Resonancia magnética

Se han publicado múltiples estudios que comparan la resonancia magnética (RM) con la TC para la estadificación del CP. En general, la RM no ha mostrado suficientes ventajas como para sustituir a la TC con ese objetivo<sup>21</sup>. Sin embargo, la RM ofrece ventajas para el diagnóstico y estadificación del CP en situaciones y pacientes seleccionados. La imagen de RM tiene una excelente resolución de contraste de los tejidos blandos, representa los vasos hiliares y mediastínicos sin necesidad de administrar medio de contraste, adquiere imágenes multiplanares directas que proporcionan gran detalle anatómico de zonas complejas y no utiliza radiación ionizante.

Las imágenes de RM también pueden ser de utilidad para diferenciar entre tejido tumoral y neumonitis distal, para identificar la afectación pericárdica o miocárdica de tumores adyacentes al corazón, de la vena cava superior o de la aorta, así como la infiltración del mediastino, la región subcarinal y la ventana aortopulmonar.

La RM es una exploración óptima para estudiar la extensión local del CP del sulcus superior<sup>22</sup>, dado que los planos coronal y sagital directos muestran la anatomía de la cúpula de la pared torácica, del plexo braquial, los vasos subclavios, los forámenes vertebrales o cualquier invasión de la médula ósea. Desde la introducción de la TC multidetector, capaz de generar reconstrucciones multiplanares de calidad, se ha reducido la necesidad de la RM con esta finalidad.

Aunque la TC sigue siendo la técnica de elección para estadificación ganglionar, hilar y mediastínica, la RM puede ser útil para distinguir los ganglios linfáticos de los vasos sanguíneos sin utilizar medio de contraste intravenoso, motivo por el que puede ser una alternativa cuando está contraindicada su administración. Sin embargo, tiene el inconveniente de que el movimiento respiratorio deteriora la resolución espacial, con borrosidad de las imágenes, de modo que varios ganglios pequeños próximos pueden aparecer como un conglomerado adenopático. Además, no identifica las calcificaciones de adenopatías benignas, fácilmente reconocidas por la TC.

En la actualidad se acepta el uso de la RM para excluir la existencia de metástasis cerebrales en pacientes con un adenocarcinoma potencialmente curable que presentan clínica neurológica y una TC no concluyente<sup>23</sup>.

Recientemente se han realizado estudios que comparan la precisión en el diagnóstico del NP de las exploraciones de PET, TC dinámica, RM dinámica y SPECT (TC por emisión de fotón único)-SCAN. Los resultados muestran una sensibilidad y especificidad similares en todas estas exploraciones<sup>4</sup>. También se demuestra que la RM con medio de contraste paramagnético puede tener un papel relevante en el estudio de los NP<sup>21</sup>. Por otro lado, el uso reciente de imágenes de fusión de PET y RM resulta prometedor, si bien todavía es pronto para saber cuál será su papel en la práctica clínica<sup>24</sup>.

#### 2.b.5. Estudios ultrasonográficos

El papel de la ecografía o ultrasonografía (US) en el diagnóstico del CP es muy limitado, si bien la ausencia de radiaciones ionizantes y la posibilidad de su exploración a la cabecera del paciente pueden ser de utilidad en enfermos especialmente sensibles a la radiación o en los de difícil movilización<sup>25</sup>.

Por las propiedades físicas de los ultrasonidos, su utilidad en las enfermedades torácicas siempre ha sido secundaria, y su uso se ha limitado principalmente a la valoración de la enfermedad pleural. En manos expertas los ultrasonidos son capaces de detectar la presencia de derrames

pleurales de hasta 5 ml, por lo que, para esta finalidad, resultan ser más precisos que la radiografía convencional<sup>26</sup>. También permiten detectar masas pleurales secundarias, visualizando lesiones pleurales parietales y viscerales de hasta 5 mm, además de diferenciar la atelectasia pasiva por derrame pleural de la atelectasia obstructiva ocasionada por un tumor central en un 50% de las ocasiones<sup>26</sup>.

En el pulmón solo podrán valorarse mediante US las neoplasias periféricas que presenten contacto pleural<sup>27</sup>. La invasión de la pleura parietal y la pared torácica se manifiesta como una pérdida del deslizamiento pulmonar normal durante la respiración, fácilmente identificable mediante el uso de los ultrasonidos. Estudios recientes han demostrado que esta técnica tiene mayor rentabilidad que la TC y la RM de 1,5 teslas para valorar la invasión de la pared torácica<sup>27</sup>.

A pesar de que el papel de la US en el diagnóstico por imagen del CP es escaso o casi nulo, su papel en la radiología intervencionista del tórax es fundamental. Las neoplasias periféricas con contacto pleural son susceptibles de punción bajo guía ecográfica, con una sensibilidad del 97% y una precisión del 98%<sup>26</sup>. La posibilidad de visualizar en tiempo real la punta de la aguja permite puncionar nódulos a partir de 1 cm, evitar una zona de necrosis intralesional y acceder a localizaciones complejas, limitadas para otras técnicas de imagen.

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• En todo paciente con un NP indeterminado en una radiografía de tórax y/o TC se recomienda la revisión de todo su historial de pruebas de imagen	1C
• En caso de un NP indeterminado diagnosticado por radiografía de tórax se recomienda la realización de una TC para ayudar en la caracterización de la lesión	1C
• En caso de un NP sólido que ha permanecido estable durante al menos 2 años se recomienda no prolongar por más tiempo el seguimiento	2C
• En pacientes con ganglios aumentados de tamaño, sin metástasis a distancia, con o sin captación en la 18FDG-PET-TC, se recomienda estadificación clínica invasiva	1C
• En pacientes con ganglios de tamaño normal, sin metástasis a distancia, con captación en la PET-TC de estos, se recomienda estadificación invasiva	1C
• En pacientes con 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	2B

#### Bibliografía

1. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Fajvre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010;65 Suppl III:1-27.
2. De Hoop B, De Boo DW, Gietema HA, Van Hoorn F, Mearadji B, Schijff L, et al. Computer-aided detection of lung cancer on chest radiographs: effect on observer performance. Radiology. 2010;257:532-40.
3. The diagnosis and treatment of lung cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Nice Clinical Guideline, 121; 2011.
4. 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 Suppl:e93S-120S.
5. 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.
6. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143 Suppl:e437S-54S.
7. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, 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.
8. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. Radiology. 2004;231:164-8.

9. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it cancer? *Chest*. 2007;132:945-1075.
10. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol*. 2008;3:781-92.
11. 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.
12. Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, Hager H, Rasmussen F. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. *Acta Radiol*. 2011;52:401-09.
13. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Kohno T, Nakata K, et al. Small lung tumors with the size of 1cm or less in diameter: clinical, radiological, and histopathological characteristics. *Lung Cancer*. 2004;44:43-51.
14. Taus A, Aguiló R, Curull V, Suárez-Piñera M, Rodríguez-Fuster A, Rodríguez de Dios N, et al. Impacto del 18-FDG PET-TAC en el abordaje terapéutico del cáncer de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:99-104.
15. Pinilla I, Gómez León N. [The usefulness of PET/CT in lung cancer]. *Radiología*. 2009;51:248-60.
16. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Szołkowska M, Błasińska-Przerwa K, Burakowska B, et al. Accuracy of FDG PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary lesions – own experience. *Pneumol Alergol Pol*. 2014;82:198-205.
17. 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 Suppl:e211S-50S.
18. 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;46:787-98.
19. Alonso Moralejo R, Sayas Catalán J, García Luján R, Coronado Poggio M, Monsó Molas E, López Encuentra A. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones en la detección de metástasis ocultas extratorácicas en el carcinoma broncogénico no células pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:238-43.
20. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2014;9:834-42.
21. Biederer J, Hintze C, Fabel M. MRI of pulmonary nodules: technique and diagnostic value. *Cancer Imaging*. 2008;8:125-30.
22. Manenti G, Raguso M, D'Onofrio S, Altobelli S, Scarano AL, Vasili E, et al. Pancoast tumor: the role of magnetic resonance imaging. *Case Rep Radiol*. 2013;2013:479120.
23. Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. *Radiol Clin North Am*. 2012;50:935-49.
24. Partovi S, Kohan A, Rubbert C, Vercher-Conejero JL, Gaeta C, Yuh R, et al. Clinical oncologic applications of PET/MRI: a new horizon. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4:202-12.
25. Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SP. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics*. 2002;22:e1.
26. Vollmer I, Gayete A. Ecografía torácica. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:27-34.
27. Gallego Gómez MP, García Benedito P, Pereira Boo D, Sánchez Pérez M. [Chest ultrasonography in pleurapulmonary disease]. *Radiología*. 2014;56:52-60.

## 2.c. EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO QUIRÚRGICO

Actualmente, mientras se investiga la efectividad de otras alternativas de tratamiento local y sistémico, se sigue considerando la cirugía de resección pulmonar como el mejor tratamiento para los pacientes con CP en estadios localizados o localmente avanzados tras haber recibido un tratamiento de inducción efectivo<sup>1</sup>. Sin embargo, la cirugía es un tratamiento que ofrece beneficios a costa de exponer al paciente a algún riesgo de complicaciones inmediatas, y en un pequeño porcentaje de casos, incluso de mortalidad; además pueden existir secuelas a largo plazo. Por estos motivos, la selección estricta de pacientes y la discusión con el enfermo de las diferentes alternativas y resultados de nuestra práctica son imperativas.

Aunque las recomendaciones incluidas a continuación se dirigen a la evaluación de pacientes con un CP, pueden hacerse extensivas para la evaluación preoperatoria de pacientes con cualquier otra patología por la que se indique una resección pulmonar.

### 2.c.1. La evaluación funcional estándar

Siguiendo las guías publicadas<sup>2-4</sup>, el primer escalón en la evaluación preoperatoria es la cuantificación del riesgo cardiovascular. Una vez evaluado se analizará la función pulmonar del paciente y, a continuación, si es preciso, su capacidad de esfuerzo aeróbico. Los datos

objetivos obtenidos permitirán conocer de forma bastante precisa el riesgo quirúrgico del paciente y localizar posibles áreas de mejora para disminuirlo o, en su defecto, derivar al paciente a recibir tratamiento no quirúrgico (fig. 1-2.c).

#### 2.c.1.a. Evaluación cardiológica

##### 2.c.1.a.1. Evaluación cardiológica en un paciente sin enfermedad cardíaca activa

Para realizar con éxito una resección pulmonar se requiere una situación cardiológica estable. Se estima que el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) tras una resección pulmonar está entre el 1 y el 5% según el American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA)<sup>5</sup>.

La evaluación cardiológica debe comenzar por la historia clínica centrada en reconocer síntomas y factores de riesgo cardiovasculares, la exploración general y un electrocardiograma en condiciones basales<sup>2-4</sup>. Con los datos obtenidos se calculará el índice de riesgo cardiológico específico para pacientes sometidos a resección pulmonar<sup>6</sup>, que es una modificación específica para cirugía torácica del índice de riesgo cardiológico utilizado hasta entonces<sup>7</sup>. Este nuevo índice, conocido como Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI)<sup>6</sup>, clasifica a los pacientes en 4 categorías según el valor preoperatorio de la creatinina, la presencia o no de enfermedad cerebrovascular previa, de cardiopatía isquémica y la necesidad de neumonectomía. Se han realizado al menos 2 revisiones de la capacidad clasificatoria y predictiva de este índice<sup>8,9</sup>. En ambos casos se comprobó que su aplicación permite clasificar a los pacientes en categorías de riesgo diferentes estadísticamente, lo que permite la identificación preoperatoria de los pacientes que precisan un estudio preoperatorio cardiológico específico y que se pueden beneficiar de una monitorización postoperatoria más exhaustiva. De acuerdo con el riesgo asociado a cada categoría, los pacientes cuyo ThRCRI sea > 1,5 deben ser remitidos a una consulta cardiológica<sup>3,5</sup>. También deberán ser evaluados por un cardiólogo todos los pacientes que estén en tratamiento activo por una enfermedad cardiológica aparentemente estable, pero sin seguimiento regular, y aquellos en los que se sospeche un proceso de nueva aparición o que no puedan subir 2 pisos de escaleras por disnea no explicada.

Probablemente, la prueba de ejercicio cardiorrespiratorio reglada puede ser igual de útil y válida que un test de estrés cardiológico, al descubrir posibles situaciones de isquemia miocárdica oculta y poder cuantificar su magnitud a través de los parámetros de función del ventrículo izquierdo que se miden durante la prueba<sup>3</sup>. Por eso se empieza a recomendar que se realice para definir mejor la reserva coronaria y la función cardiológica de los pacientes.

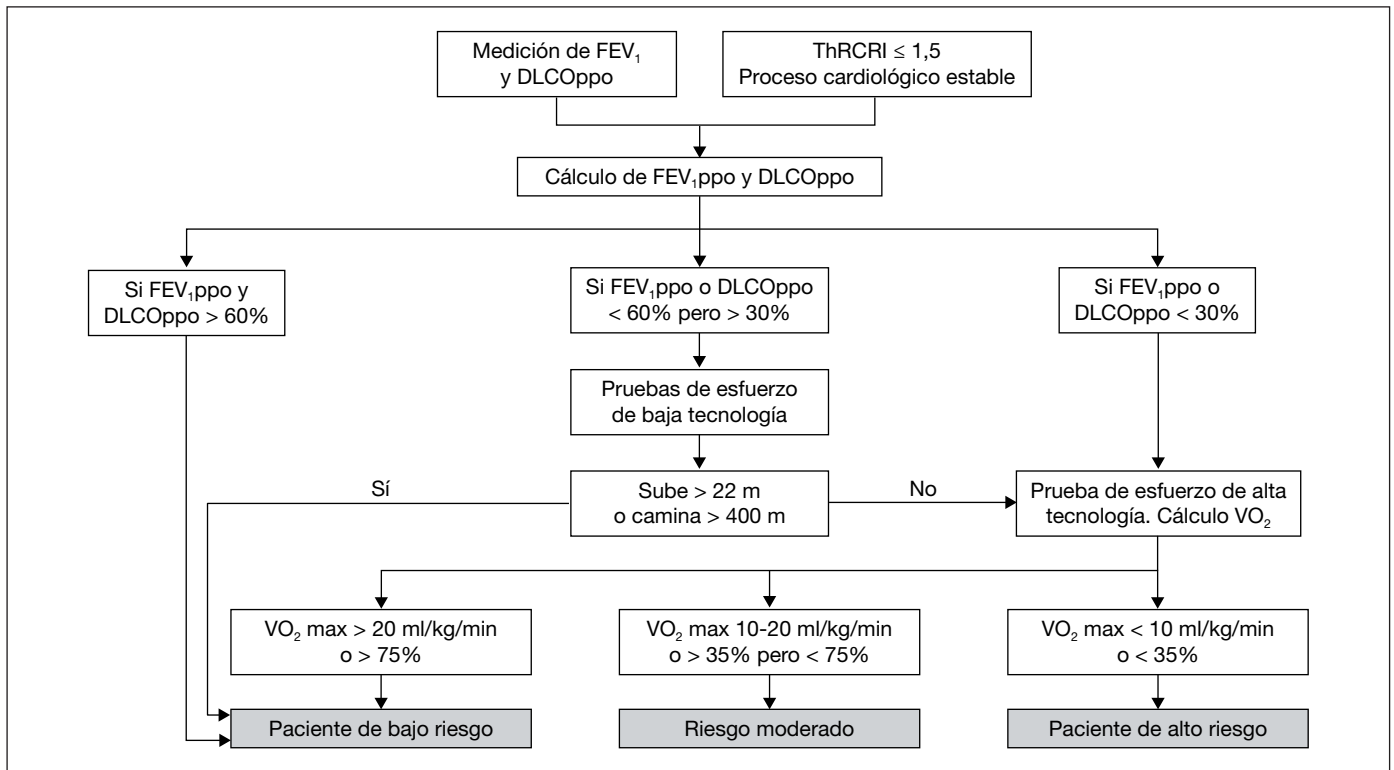
##### 2.c.1.a.2. Evaluación cardiológica en un paciente que presenta o ha presentado recientemente un proceso cardiológico activo

Existe un grupo de condiciones cuya presencia obliga a un tratamiento intensivo inmediato que supone, entre otras cosas, retrasar o a veces suspender el proceso quirúrgico previsto (tabla 1-2.c). Cualquiera de estas situaciones necesita la evaluación de un cardiólogo<sup>5</sup>.

Existe evidencia de que se debe evitar la realización de una resección pulmonar en un paciente con IAM reciente dentro de los 30 días siguientes<sup>4</sup>. Por otro lado, se ha comprobado que hasta 1 año después de haber colocado un *stent* coronario, la probabilidad de sufrir algún episodio cardiológico mayor tras una resección pulmonar sigue significativamente más elevado respecto a la población que no ha sufrido problemas cardiológicos previos<sup>10</sup>.

#### Recomendaciones:

- Todo paciente con una situación cardiológica estable y un ThRCRI ≤ 1,5 puede ser intervenido sin necesitar una evaluación cardiológica específica (grado 1C).



**Figura 1-2.c.** Algoritmo de decisión para la clasificación del riesgo quirúrgico. FEV<sub>1</sub>: volumen máximo de aire espirado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono; ppo: previsto postoperatorio; ThRCRI: Thoracic Revised Cardiac Risk Index; VO<sub>2</sub>: valores de consumo de oxígeno.

• Todo paciente con un proceso cardíológico activo debe ser evaluado por un cardiólogo y, dependiendo del diagnóstico y trata-

miento, es posible que el paciente necesite una discusión individualizada antes de decidir el mejor tratamiento de su tumor (grado 1C).

**Tabla 1-2.c**  
Procesos cardíacos activos que precisan de una valoración por parte de cardiología

Listado de procesos cardíacos activos Condición patológica	Ejemplo
Síndromes coronarios inestables	Angina grave o inestable IAM reciente*
Insuficiencia cardíaca descompensada en estado funcional IV, que ha empeorado o de nueva aparición	
Arritmias significativas	Bloqueo AV de alto grado Bloqueo Mobitz II auriculoventricular Bloqueo de tercer grado Arritmias ventriculares sintomáticas Arritmias de supraventriculares con respuesta ventricular no controlada Bradicardia sintomática Taquicardia ventricular sintomática de reciente aparición o reconocimiento
Enfermedad valvular grave	Estenosis aórtica grave sintomática, con área valvular < 1 cm <sup>2</sup> o con gradiente de depresión mayor de 40 mmHg Estenosis mitral sintomática

IAM: infarto agudo de miocardio.

\*El IAM reciente se distingue del IAM agudo porque el primero tiene menos de 7 días de evolución, mientras que el agudo lleva entre 7 y 30 días de evolución.

Cortesía de Fleisher et al<sup>5</sup>.

• Se debe evitar la realización de una resección pulmonar en un paciente con IAM reciente dentro de los 30 días siguientes (grado 1B).

**2.c.1.b. Evaluación funcional respiratoria**

Del estudio progresivo de los factores funcionales respiratorios se sabe que sobre los valores de FEV<sub>1</sub> (volumen máximo de aire espirado en el primer segundo) y DLCO (capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono), la hemoglobina (Hb) va a pivotar gran parte del riesgo de la resección pulmonar. En este momento existen datos suficientes que apoyan la necesidad de evaluar tanto los valores volumétricos dinámicos de la espirometría forzada como la capacidad de difusión<sup>2-4</sup> en todos los pacientes. Según lo que se conoce hoy, el valor del FEV<sub>1</sub> ha perdido una parte de su importancia en favor del valor de la determinación de DLCO ajustada por la Hb real del paciente. Hay varias razones para ello: por un lado, está demostrado que el FEV<sub>1</sub> más importante para determinar la ocurrencia de complicaciones respiratorias en el postoperatorio inmediato es el valor del FEV<sub>1</sub> del primer día, frente a cualquier valor estimado postoperatorio<sup>11</sup>; por otro, se ha publicado que el FEV<sub>1</sub> previsto postoperatorio (FEV<sub>1</sub>ppo) en pacientes que parten de un FEV<sub>1</sub> > 70% no se relaciona significativamente con la ocurrencia de complicaciones postoperatorias<sup>12</sup>; finalmente, también se ha demostrado la presencia de un efecto de reducción de volumen en pacientes enfisematosos, que es responsable de que el FEV<sub>1</sub>ppo infraestime el valor real del FEV<sub>1</sub> postoperatorio en pacientes con EPOC tipo enfisema<sup>13</sup>. Varios estudios han demostrado que estos pacientes pueden tener una mejoría de su FEV<sub>1</sub> 3 a 6 meses después de la cirugía<sup>14,15</sup>. Pese a estos detalles, se sabe que un valor de FEV<sub>1</sub> y su correspondiente FEV<sub>1</sub>ppo bajos se asocian con un incremento en las complicaciones respiratorias y la mortalidad postoperatorias<sup>3</sup>.

La ausencia de una buena correlación entre los valores de la espirometría forzada y la capacidad de difusión<sup>16</sup>, y su importancia en los pacientes que han recibido QT de inducción, han hecho que en este momento se recomiende la medición de DLCO a todos los pacientes. Además, se ha demostrado que los valores de DLCO<sub>ppo</sub> son buenos predictores de la ocurrencia de complicaciones cardiorrespiratorias y de mortalidad, incluso en pacientes con valores espirométricos normales<sup>16</sup>, y que la DLCO tiene valor pronóstico a largo plazo<sup>17</sup>.

El problema que se plantea a continuación es determinar cuál es el valor mínimo del FEV<sub>1</sub> y de la DLCO a partir del cual el riesgo de la resección no es aceptable. Según datos de varios trabajos, cuando el FEV<sub>1</sub> es < 30% la incidencia de complicaciones puede alcanzar el 43%<sup>18</sup> y según un análisis realizado utilizando curvas ROC<sup>19</sup>, el punto de corte más ajustado para predecir la ocurrencia de complicaciones es el 60%. Respecto a la capacidad de transferencia del CO, se demostró que los pacientes con DLCO < 40% sometidos a resección tenían una mortalidad mucho más elevada a largo plazo por causas no tumorales<sup>20</sup>. Sin embargo, los valores importantes en la predicción del riesgo son los estimados dependiendo de la cantidad de parénquima que se vaya a resear y de la cantidad de parénquima atelectásico incluido en la resección. Por eso, el punto de corte se va a establecer al calcular los valores de FEV<sub>1,ppo</sub> y DLCO<sub>ppo</sub>.

#### 2.c.1.b.1. ¿Cómo calcular los valores de FEV<sub>1</sub> y DLCO postoperatorios previstos?

Pese a la importancia que se le atribuye a estos valores, no existe unanimidad acerca de cómo se deben calcular y existen novedades interesantes que pueden hacer que los resultados sean mucho más exactos respecto a los que se pueden obtener ahora.

De momento se recomienda utilizar el método de cuantificar la perfusión pulmonar solamente cuando la resección a realizar sea una neumonectomía<sup>3</sup>. Para el cálculo se utilizará la siguiente fórmula (válida para los valores de FEV<sub>1</sub> y DLCO):

$FEV_{1,ppo} = FEV_1 \times (1 - \text{porcentaje de la perfusión correspondiente al pulmón que se va a resear})$

Cuando el cálculo se refiere a una resección menor en un pulmón completo se recomienda utilizar la fórmula en la que se realiza el cálculo según el número de segmentos anatómicos a resear, teniendo en cuenta la presencia o ausencia de obstrucción completa del bronquio principal, lobar o alguno de los segmentarios. La fórmula a utilizar sería (igualmente válida para valores de FEV<sub>1</sub> y DLCO):

$$FEV_{1,ppo} = FEV_1 \times (1 - y/z)$$

Donde y es el número de segmentos a resear y z es el número de segmentos funcionantes.

De los resultados de la mayoría de los estudios publicados se puede concluir que valores tanto de FEV<sub>1,ppo</sub> como de DLCO<sub>ppo</sub> < 40% se asocian a un alto riesgo de morbilidad postoperatoria y a una supervivencia significativamente menor que la de pacientes con igual estadio tumoral<sup>21</sup>. Sin embargo, hay series en las que estos pacientes tienen aceptables tasas de morbilidad y mortalidad a 30 días e incluso a largo plazo. Se trata de series de pacientes muy seleccionados, con una buena capacidad de ejercicio (ver apartado siguiente) o en los que se han utilizado abordajes mínimamente invasivos.

#### Recomendaciones:

- En todo paciente con CP al que se evalúa para una resección pulmonar se debe medir tanto el FEV<sub>1</sub> como la DLCO (grado 1B).
- A todo paciente evaluado para resección pulmonar se le calcularán los valores de FEV<sub>1,ppo</sub> y DLCO<sub>ppo</sub> ajustada a la Hb del paciente para la toma de decisiones (grado 1C).

- Si el cálculo de FEV<sub>1,ppo</sub> y DLCO<sub>ppo</sub> es > 60%, no son necesarios más estudios (grado 1C).
- Si al realizar el cálculo de los valores previstos postoperatorios, el FEV<sub>1,ppo</sub> o la DLCO<sub>ppo</sub> están por debajo del 60%, pero ese valor calculado es > 30%, se recomienda realizar una prueba de baja tecnología para evaluar la capacidad de ejercicio aeróbico del paciente (grado 1C).
- Si al realizar el cálculo, cualquiera, el FEV<sub>1,ppo</sub> o la DLCO<sub>ppo</sub> fueran < 30%, el paciente debe ser remitido para la realización de una prueba de ejercicio cardiopulmonar reglada en laboratorio (grado 1B).

#### 2.c.1.c. Evaluación de la capacidad de ejercicio

Dependiendo de la gravedad de la alteración pulmonar, las guías recomiendan realizar 2 tipos diferentes de pruebas para evaluar la capacidad de ejercicio aeróbico.

##### 2.c.1.c.1. Pruebas de baja tecnología

- *Prueba de subir escaleras limitada por síntomas.* Esta modalidad implica que el paciente ascienda 22 m de escaleras (7 pisos). Si alcanza esta altura sin pararse, el paciente puede someterse a una resección pulmonar con una probabilidad baja de sufrir complicaciones cardiorrespiratorias (alrededor del 16%) y muy baja de fallecer (cerca al 1%)<sup>22</sup>. Además, la altura alcanzada ha demostrado tener una alta correlación con los valores de consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>), y subir 22 m de altura se relaciona con tener un consumo de al menos 15 ml/kg/min. Aunque las guías recomiendan su realización, esta prueba no está exenta de problemas, bien por falta de seguridad para el paciente, bien porque la metodología de desarrollo y análisis de los datos no es estándar entre los estudios y se están evaluando posibles alternativas. De momento se admite que si el paciente es capaz de subir los 22 m de altura, independientemente de cuál sea su función pulmonar, puede ser remitido a cirugía con seguridad (tabla 1-2.c).

- *Shuttle walking Test.* Pese a la existencia de resultados que difieren mucho entre sí, se admite que esta prueba puede servir para discriminar pacientes con una buena capacidad de ejercicio y evitar así la realización de una prueba cardiopulmonar reglada en el laboratorio. Si el paciente es capaz de recorrer más de 25 largos o, lo que es lo mismo, 400 m, de forma continuada se admite que debe tener un VO<sub>2</sub> ≥ 15 ml/kg/min, por lo que se puede indicar la cirugía.

- *Prueba de ejercicio cardiopulmonar de alta tecnología (CPET).* Se trata de una prueba sofisticada y segura para el paciente, en la que se registran y miden todos los parámetros cardiopulmonares más importantes implicados en el ejercicio. De todos los datos que se obtienen, el VO<sub>2</sub> máximo alcanzado es el que estratifica mejor el riesgo quirúrgico del paciente<sup>23</sup> y, por tanto, es el valor con el que se van a tomar las decisiones. En general se admite que valores de consumo > 20 ml/kg/min son seguros para realizar cualquier tipo de resección pulmonar, mientras que los pacientes con valores entre 10 y 15 ml/kg/min o entre el 35 y el 75% del consumo de oxígeno ajustado para el peso del enfermo tienen un riesgo incrementado de sufrir complicaciones cardiopulmonares postoperatorias (tabla 1-2.c). Se ha calculado que con un VO<sub>2,ppo</sub> > 75% del que le corresponde por peso, la probabilidad de complicación postoperatoria es del 10%. En el polo opuesto, valores del VO<sub>2</sub> < 12 ml/kg/min se han asociado con una mortalidad del 13%.

#### Recomendaciones:

- Si un paciente no alcanza los 22 m en la prueba de subir escaleras o no llega a recorrer los 400 m en el shuttle walking test debe ser remitido para realizar una prueba de ejercicio cardiopulmonar reglada en laboratorio, con medición directa del consumo de oxígeno (grado 1C).
- Si el consumo medido de un paciente en la CPET es < 10 ml/kg/min o al 35% de lo que le corresponde acorde a su peso, se recomienda que el paciente no se someta a una resección anatómica, se utilice un abordaje mínimamente invasivo o sea derivado a un tratamiento no quirúrgico (grado 1C).

## 2.c.2. Situaciones especiales

### 2.c.2.a. Ausencia de pruebas de función pulmonar válidas

La continuidad que supone la presencia de un algoritmo de decisión permite inferir que ante la falta de pruebas funcionales es obligado hacer una prueba de ejercicio cardiopulmonar reglada, para conocer el consumo de oxígeno y tomar decisiones según este resultado.

### 2.c.2.b. Ausencia de pruebas de ejercicio válidas

Si un paciente no puede realizar ninguna de las pruebas de ejercicios validadas por la presencia de comorbilidad incapacitante se sabe que estos pacientes tienen un riesgo elevado de complicaciones y mortalidad postoperatorias<sup>24</sup>. Se trata de pacientes en los que es necesaria una discusión individualizada y donde la opinión del paciente debe tener mucha importancia.

### 2.c.2.c. Pacientes ancianos (mayores de 80 años)

La prevalencia del CP aumenta con la edad. La decisión sobre el mejor tratamiento posible en pacientes mayores de 80 años debe tener en cuenta el estadio tumoral, la expectativa de vida según el sexo del paciente, su *performance status* y, por supuesto, la comorbilidad.

Las evidencias de las series de pacientes publicadas indican que en estadio I se pueden conseguir supervivencias largas a costa de ofrecer una morbilidad más grave que la observada en pacientes más jóvenes y que puede afectar a más del 20% de los casos<sup>25</sup>. La mortalidad descrita se encuentra entre el 0 y el 9%. Para conseguir buenos resultados es necesario hacer un estudio completo y estricto de la situación funcional y de la capacidad de ejercicio de estos enfermos, sin descartar por la edad la posibilidad de resección pulmonar.

### 2.c.2.d. Evaluación tras tratamiento de inducción

Todo paciente sometido a un tratamiento de inducción con QT o radioquimioterapia deberá ser sometido al mismo algoritmo de decisión que los pacientes no tratados con anterioridad. Además, se pueden hacer las siguientes consideraciones respecto del riesgo en estos pacientes: el descenso de la DLCO < 20% de su valor previo al tratamiento no modifica el riesgo quirúrgico respecto al estimado previamente<sup>26</sup>; los pacientes con descenso de la DLCO/VA > 8% respecto al valor previo a la inducción<sup>27</sup> y los enfermos con una DLCO ajustada por Hb < 45% tras la inducción<sup>26,28</sup> tienen un riesgo muy aumentado de sufrir complicaciones en el postoperatorio inmediato, así como de tener una mala calidad de vida posterior. Serían susceptibles de discusión individualizada y de recibir una información exhaustiva antes de proceder a la toma de decisiones y a la resección.

#### Recomendaciones:

- En pacientes ancianos con tumores potencialmente curables mediante la resección pulmonar se recomienda que se realice una evaluación completa independientemente de la edad (grado 1C).
- A los pacientes tratados con QT de inducción se les repetirán las pruebas de función pulmonar, especialmente la DLCO, para una correcta evaluación del riesgo quirúrgico (grado 2C).

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• Todo paciente con una situación cardiológica estable y un ThRCRI ≥ 1,5 puede ser intervenido sin necesitar una evaluación cardiológica específica	1C

• Todo paciente con un proceso cardiológico activo debe ser evaluado por un cardiólogo y, dependiendo del diagnóstico y tratamiento, es posible que el paciente necesite una discusión individualizada antes de decidir el mejor tratamiento de su tumor	1C
• Se debe evitar la realización de una resección pulmonar en un paciente con IAM reciente dentro de los 30 días siguientes	1B
• En todo paciente con CP al que se evalúa para una resección pulmonar se debe medir tanto el FEV <sub>1</sub> como la DLCO	1B
• A todo paciente evaluado para resección pulmonar se le calcularán los valores de FEV <sub>1</sub> ppo y DLCOppo ajustada a la Hb del paciente para la toma de decisiones	1C
• Si el cálculo de FEV <sub>1</sub> ppo y DLCOppo es > 60%, no son necesarios más estudios	1C
• Si al realizar el cálculo de los valores previstos postoperatorios, el FEV <sub>1</sub> ppo o la DLCOppo están por debajo del 60%, pero ese valor calculado es superior al 30%, se recomienda realizar una prueba de baja tecnología para evaluar la capacidad de ejercicio aeróbico del paciente	1C
• Si al realizar el cálculo, cualquiera, el FEV <sub>1</sub> ppo o la DLCOppo, fuera < 30%, el paciente debe ser remitido para la realización de una prueba de ejercicio cardiopulmonar reglada en laboratorio	1B
• Si un paciente no alcanza los 22 m en la prueba de subir escaleras o no llega a recorrer los 400 m en el <i>shuttle walking test</i> debe ser remitido para realizar una prueba de ejercicio cardiopulmonar reglada en laboratorio, con medición directa del consumo de oxígeno	1C
• Si el consumo medido de un paciente en la CPET es < 10 ml/kg/min o al 35% de lo que le corresponde acorde a su peso se recomienda que el paciente no se someta a una resección anatómica, se utilice un abordaje mínimamente invasivo o sea derivado a un tratamiento no quirúrgico	1C
• En pacientes ancianos con tumores potencialmente curables mediante la resección pulmonar se recomienda que se realice una evaluación completa independientemente de la edad	1C
• A los pacientes tratados con QT de inducción se les repetirán las pruebas de función pulmonar, especialmente la DLCO, para una correcta evaluación del riesgo quirúrgico	2C

## Bibliografía

1. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:4-9.
2. Brunelli A, Charloux 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.
3. 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 Suppl:e166S-90S.
4. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010;65 Suppl III:1-27.
5. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al; 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); 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; Society for Vascular Surgery. 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.
6. 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.
7. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043-9.

8. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, Halgren LA, Wigle DA, Allen MS, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:445-8.
9. Ferguson MK, Saha-Chaudhuri P, Mitchell JD, Varela G, Brunelli A. Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:1135-40.
10. Fernandez FG, Crabtree TD, Liu J, Meyers BF. Incremental risk of prior coronary arterial stents for pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1212-8.
11. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Marasco R, Jimenez MF, Sciarra V, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:644-8.
12. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Sabbatini A, Xiume F, Fianchini A. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:999-1003.
13. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Jimenez MF, Salati M, Gatani T. Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:417-22.
14. Brunelli A, Xiume F, Refai M, Salati M, Marasco R, Sciarra V, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest.* 2007;131:141-7.
15. Edwards JG, Duthie DJ, Waller DA. Lobar volume reduction surgery: a method of increasing the lung cancer resection rate in patients with emphysema. *Thorax.* 2001;56:791-5.
16. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1158-64.
17. Ferguson MK, Dignam JJ, Siddique J, Vigneswaran WT, Celauro AD. Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:e81-6.
18. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR Jr, Harpole DH, D'Amico TA, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1044-51.
19. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, Spiliopoulos A, Ellenberger C, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1830-7.
20. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH, et al. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J Surg Oncol.* 2009;100:703-7.
21. Martin-Ucar AE, Fareed KR, Nakas A, Vaughan P, Edwards JG, Waller DA. Is the initial feasibility of lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in severe heterogeneous emphysema justified by long-term survival? *Thorax.* 2007;62:577-80.
22. Brunelli A, Refai M, Xiume 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.
23. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciarra V, Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med.* 2007;101:1790-7.
24. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, Borri A, Salati M, Marasco RD, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:367-72.
25. Brock MV, Kim MP, Hooker CM, Alberg AJ, Jordan MM, Roig CM, et al. Pulmonary resection in octogenarians with stage I nonsmall cell lung cancer: a 22-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:271-7.
26. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Cafarotti S, Corbo GM, Ferri L, et al. Is pulmonary function damaged by neoadjuvant lung cancer therapy? A comprehensive serial time-trend analysis of pulmonary function after induction radiochemotherapy plus surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1457-63.
27. Cerfolio RJ, Talati A, Bryant AS. Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:930-5.
28. Takeda S, Funakoshi Y, Kadota Y, Koma M, Maeda H, Kawamura S, et al. Fall in diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: a predictor of postoperative complication? *Ann Thorac Surg.* 2006;82:232-6.

### 3. ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN CITO HISTOLÓGICA Y ESTADIFICACIÓN

#### 3.a. ESTADIOS

En la práctica habitual, cuando se diagnostica a un paciente de CP, además de evaluar la importancia de datos relacionados con el paciente como la edad, los síntomas, el *performance status*, la comorbilidad, la actitud frente a la enfermedad, etc., hay 2 parámetros del tumor cuyo conocimiento es imprescindible: la estirpe histológica y el estadio TNM.

La clasificación por estadios es esencialmente una descripción de la extensión anatómica del tumor. Implica definiciones claras y precisas que permitan clasificar cada tumor de forma común y consistente. El avance en las herramientas diagnósticas, cada vez más sensibles y precisas, ayuda a establecer con mayor exactitud y grado de certeza la extensión de la enfermedad en un paciente concreto, pero no modifica las definiciones de los diferentes descriptores T, N o M. Sin embargo, a medida que dichas técnicas permiten conocer nuevos detalles y se llega a conocer su posible valor pronóstico, la clasificación TNM se va haciendo más compleja. Por tanto, es muy conveniente revisarla periódicamente<sup>1</sup>.

#### 3.a.1. Utilidad de la clasificación TNM

Su importancia práctica deriva de la posibilidad de obtener información pronóstica fiable y de la ayuda en la planificación del tratamiento y en la evaluación de sus resultados. Además de estos objetivos de interés clínico directo, una buena clasificación facilita el intercambio de información entre diferentes centros, al proporcionar un método de transmitir la experiencia clínica sin ambigüedad. Por todo ello ha de considerarse también como una herramienta básica en la investigación del cáncer.

La clasificación TNM tiene indudable valor pronóstico, y en los análisis de supervivencia global efectuados con los datos de la última edición se calculó que podía explicar aproximadamente un 30% de la variabilidad de esta<sup>2</sup> en un conjunto muy amplio de pacientes. Sin embargo, es evidente que las expectativas vitales de un paciente concreto dependen de una gran variedad de circunstancias, algunas conocidas (edad, *performance status*, comorbilidad, tratamiento recibido, etc.) y otras, no. Como ha señalado Detterbeck, el pronóstico de un paciente, incluso si se tiene en cuenta una gran cantidad de variables, es algo inherentemente complejo que lleva aparejado un alto grado de incertidumbre<sup>1</sup>.

Además del valor pronóstico, una clasificación TNM precisa es de importancia crítica para orientar la elección del mejor tratamiento posible. Sin embargo, el grado de extensión no dicta, sin más, el tratamiento a aplicar; este depende también de otros rasgos del tumor (estirpe histológica, rasgos biológicos que influyen en la quimiosensibilidad o radiosensibilidad, etc.) y de circunstancias del paciente (edad, situación funcional cardiorrespiratoria, comorbilidad o actitud frente a la enfermedad)<sup>1</sup>. Aunque esto es evidente, en la práctica existe un vínculo tan estrecho entre el estadio TNM y los protocolos o algoritmos terapéuticos, que los cambios en la clasificación pueden suscitar confusión. Así, en una reciente encuesta practicada a especialistas en el manejo del CP, en la que se preguntaba por la opción terapéutica de elección ante los mismos pacientes clasificados según la anterior y la actual edición TNM, se observó que el 77% de los especialistas alteraría la pauta seleccionada en respuesta a un cambio en la designación del estadio<sup>3</sup>. Sin embargo, esta actitud carece de fundamento, puesto que solo los ensayos clínicos bien diseñados permiten decidir sobre el mejor tratamiento<sup>4</sup>.

Aunque, idealmente, una clasificación completa debería abarcar todos los atributos que definen la historia natural de la enfermedad y determinan la mejor opción terapéutica, en la práctica, para cualquier cáncer y para el CP en particular, son muchos los componentes que se deben considerar, además de la extensión anatómica. A este respecto es conocida la importancia reciente de conocer la estirpe histológica cada vez con mayor detalle y no solo según la simple división tradicional en 2 grupos, microcítico o no microcítico<sup>5</sup>. Por otro lado, los avances obtenidos en el conocimiento de las alteraciones genómicas y moleculares y la aparición de fármacos con mecanismo de acción muy selectivo frente a mutaciones que alteran la conducta biológica de las células neoplásicas suscitan la esperanza de clasificar los tumores según sus propiedades biológicas, algo que podría tener relevancia terapéutica. Sin embargo, los conocimientos al respecto son todavía muy escasos y fragmentarios. Aunque se conocen ya diversas muta-

ciones con trascendencia clínica y terapéutica, no se sabe mucho todavía acerca de la conexión entre muchas alteraciones genéticas y la conducta biológica (tasa de crecimiento, propensión a metastatizar, etc.) ni sobre cómo van cambiando esas propiedades con el desarrollo temporal del tumor<sup>1</sup>. Si se aspira, además, a que la clasificación sea completa sería preciso integrar en ella circunstancias dependientes del paciente, cuyo valor pronóstico es bien conocido (edad, *performance status*, comorbilidad, estado funcional cardiorrespiratorio, etc.). Por todo ello parece muy complejo elaborar una clasificación multidimensional, que integre orgánicamente toda la información conocida.

### 3.a.2. Clasificación TNM de la International Association for the Study of Lung Cancer (7.<sup>a</sup> edición)

La International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) organizó un comité internacional de estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2000, sometidos a diversas modalidades terapéuticas, quirúrgicas o no, y seguidos al menos durante 5 años. Procedían de 45 fuentes pertenecientes a 20 países de varios continentes. Los hallazgos del estudio que pudieran constituir recomendaciones para cambiar algún componente T, N o M se validaron internamente (por región geográfica y tipo de base de datos) y externamente con enfermos del registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) estadounidense<sup>2,6,7</sup>.

El análisis principal que da base a la nueva clasificación se basó en los CPCNP. Pese a disponer de información sobre diversos aspectos del componente T, solo se pudo analizar con detalle el tamaño tumoral, la existencia de nódulos acompañantes y la diseminación pleural. Se observó una relación directa muy estrecha entre el tamaño y la supervivencia global, lo que permitió establecer nuevos subgrupos T según dicho criterio (tabla 1-3.a). También se comprobó la significación pronóstica de la presencia y localización de nódulos adicionales. Si estos se localizan en el mismo lóbulo del tumor primario, ahora se clasifican como T3; si se localizan en el mismo pulmón, pero en distinto lóbulo, como T4, y si se hallan en el otro pulmón, como M1. La presencia de derrame pleural maligno o pericárdico, que implica una supervivencia muy pobre, se considera ahora como M1 (tabla 1-3.a).

- **Componente N.** Se encontraron también diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años en 3 grandes grupos de enfermos: a) los que tenían afectación de una sola zona N1 patológica (48%); b) afectación de múltiples zonas N1 patológicas (35%) o una sola N2 patológica (34%), y c) afectación de múltiples zonas N2 patológicas (20%). Pero estos hallazgos no se pudieron validar por áreas geográficas ni categorías T, por lo que no se recomendaron cambios relativos a N para la nueva clasificación<sup>8</sup>.

- **Componente M.** Tras el análisis detallado de la supervivencia se decidió subdividir el componente M en M1a (presencia de diseminación pleural, pericárdica o nódulo/s pulmonar/es contralateral/es) y M1b (metástasis a distancia)<sup>9</sup> (tabla 1-3.a).

- **Agrupación de estadios.** Después de un complejo análisis estadístico, se elaboraron las diferentes curvas de supervivencia que, sin solaparse entre ellas, presentaban peores cifras a medida que aumentaba la extensión tumoral. Se establece una nueva agrupación de estadios<sup>7</sup> (tabla 2-3.a), cuyas supervivencias a los 5 años fueron, según estadificación clínica y patológica, respectivamente, las siguientes: IA 50 y 73%; IB 43 y 58%; IIA 36 y 46%; IIB 25 y 36%; IIIA 19 y 24%; IIIB 7 y 9%, y IV 2 y 13%.

El Comité de Estadificación de la IASLC analizó también los datos de pacientes con carcinoma de células pequeñas (CPCP) y tumores carcinoides. Aunque no encontró una separación de supervivencia entre estadios tan neta como en los CPCNP, concluye con la conveniencia de aplicar en estas estirpes la misma clasificación<sup>10,11</sup>.

**Tabla 1-3.a**

Cáncer de pulmón. Clasificación TNM-estadios de la IASLC-2009. Descriptores TNM

<i>T (tumor primario)</i>	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir, no hay invasión en el bronquio principal) <sup>a</sup>
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro
T1b	Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm en su mayor diámetro
T2	Tumor > 3 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro o un tumor con cualquiera de las siguientes características (los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm): afecta al bronquio principal, distante 2 o más cm de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero
T2a	Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm en su mayor diámetro
T2b	Tumor > 5 cm y ≤ 7 cm en su mayor diámetro
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla, o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina, o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral
<i>N (ganglios linfáticos regionales)</i>	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares
<i>M (metástasis a distancia)</i>	
MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral, tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno <sup>b</sup>
M1b	Existen metástasis a distancia

<sup>a</sup>La poco frecuente diseminación superficial de un tumor de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximalmente hasta el bronquio principal, se clasifica también como T1.

<sup>b</sup>La mayoría de los derrames pleurales (y pericárdicos) asociados al cáncer de pulmón son debidos al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural (o pericárdico) son negativos para tumor, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indiquen que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame debe ser excluido como elemento de estadificación y el paciente debe ser clasificado como T1, T2, T3 o T4.



**Tabla 2-3.a**

Cáncer de pulmón. Clasificación TNM-estadios de la IASLC-2009. Agrupación de estadios

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	NO	M0
Estadio IA	T1a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
T2b	N0	M0	
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Nota: durante el proceso de publicación del presente trabajo, la IASLC ha presentado la propuesta para la próxima edición de la clasificación TNM (J Thorac Oncol. 2016;11:39-51) que, previsiblemente, será adoptada por otras sociedades internacionales.

### 3.a.3. Ventajas y limitaciones de la nueva clasificación TNM

Junto a la consistencia de esta nueva clasificación, tal vez la ventaja más destacable sea su universalización, tanto en un sentido geográfico (al incluir en la base de datos a pacientes procedentes de todo el mundo) como respecto a la modalidad terapéutica aplicada (a diferencia de la edición anterior se incluyen también pacientes no sometidos a cirugía) y a las estirpes histológicas (se recomienda para los CPCP y los tumores carcinoides)<sup>7,10,11</sup>.

La nueva agrupación de estadios (con la inclusión de algunos subgrupos, T4N0 resecables en el estadio IIIA, o la nueva consideración de los nódulos satélite) es más acorde con las posibilidades quirúrgicas. Por otro lado, la nueva subdivisión de los estadios tempranos plantea la cuestión de si estaría indicado el tratamiento adyuvante en el nuevo estadio IB, ya que los ensayos en que se basan las recomendaciones al respecto utilizaban la anterior clasificación TNM<sup>4,12</sup>.

La principal limitación deriva del carácter retrospectivo de las fuentes de datos empleadas, que no se diseñaron para estudiar dicha clasificación TNM y que a menudo carecían de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, número y estaciones ganglionares afectadas o grado de extensión de las metástasis. En consecuencia, no se pudieron validar con significación estadística suficiente muchos de los descriptores T que siguen estando incluidos. Por este motivo la propia IASLC ha iniciado un proyecto prospectivo encaminado a actualizar de nuevo la clasificación TNM en 2016 validando todos los descriptores T, N y M, especialmente los que no lo han sido hasta ahora<sup>13</sup>.

**Recomendación:** en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de CP se recomienda efectuar una cuidadosa evaluación clínica que permita establecer un estadio TNM inicial (grado 1B)<sup>14</sup>.

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• En pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de CP se recomienda efectuar una cuidadosa evaluación clínica que permita establecer un estadio TNM inicial	1B

## Bibliografía

1. Dettnerbeck F. Stage classification and prediction of prognosis. Difference between accountants and speculators. J Thorac Oncol. 2013;8:820-2.
2. 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.
3. Boffa DJ, Dettnerbeck FC, Smith EJ, Rami-Porta R, Crowley J, Zelterman D, et al. Should the 7th Edition of the Lung Cancer Stage classification system change treatment algorithms in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;5:1779-83.
4. Vansteenkiste JF, Shepherd FA. The seventh tumor, node, metastasis staging system and lung cancer treatment choices. J Thorac Oncol. 2010;5:1724-5.
5. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:1468-81.
6. Goldstraw P, editor. Staging manual in thoracic oncology. Orange Park, Florida, USA: Editorial Rx Press; 2009.
7. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. 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.
8. Rusch VV, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM Classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2:603-12.
9. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2:686-93.
10. 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.
11. 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 broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:1213-23.
12. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaboration group. J Clin Oncol. 2008;26:3552-9.
13. Giroux D, Rami-Porta R, Chansky K, Crowley JJ, Groome PA, Postmus PE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: data elements for the Prospective Project. J Thorac Oncol. 2009;4:679-85.
14. Dettnerbeck 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;3:75-375.

## 3.b. CLASIFICACIÓN Y ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO. FACTORES PRONÓSTICOS

Hace unos años, una subclasificación histológica de los diferentes tipos de CP era considerada poco importante para el tratamiento y pronóstico de estos. Básicamente, solo se consideraba necesario diferenciar entre el CPCP y el resto. Hoy día es indispensable establecer la diferenciación patológica entre adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y otros tipos histológicos. Esto se debe, entre otros factores, a los avances producidos en el conocimiento de rutas moleculares específicas con nuevas vías de tratamiento, así como a la caracterización de los pacientes con adenocarcinoma, que hace dirigir las terapias diana (elección de inhibidores de tirosinasa [ITK]) en los adenocarcinomas con ciertas mutaciones genéticas; también lo imponen los avances en el tratamiento de los CPCNP, con medicamentos mucho más eficaces en un tipo determinado de tumores frente a la toxicidad de algunos fármacos en otros tipos tumorales<sup>1</sup>. Además, en muchos casos se trata de una enfermedad avanzada, no susceptible de cirugía, por lo que el diagnóstico ha de hacerse, en un porcentaje elevado de casos, en muestras pequeñas y/o citológicas<sup>2,3</sup>.

### 3.b.1. Clasificación histológica

El diagnóstico anatomopatológico de los tumores pulmonares se hace de acuerdo a la clasificación de la *World Health Organization* (WHO) del año 2015<sup>4</sup> (tabla 1-3.b).

**Tabla 1-3.b**

Clasificación de tumores epiteliales malignos invasivos de pulmón. Organización Mundial de la Salud 2015<sup>4</sup>

<i>Adenocarcinoma</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lepídico, acinar, papilar, micropapilar, sólido</li> <li>• Mucinoso invasivo               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mixto, mucinoso y no mucinoso</li> </ul> </li> <li>• Coloide, fetal, entérico, mínimamente invasivo</li> <li>• Lesiones preinvasivas               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiperplasia adenomatosa atípica</li> <li>– Adenocarcinoma in situ</li> </ul> </li> </ul>
<i>Carcinoma de células escamosas</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queratinizante, no queratinizante, basaloide</li> <li>• Lesión preinvasiva: carcinoma de células escamosas in situ</li> </ul>
<i>Tumores neuroendocrinos</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino de células grandes</li> <li>• Tumor carcinoide, hiperplasia difusa de células neuroendocrinas</li> </ul>
<i>Carcinoma de células grandes</i>
<i>Carcinoma adenoescamoso</i>
<i>Carcinoma sarcomatoide</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleomórfico, de células fusiformes, de células gigantes</li> <li>• Carcinosarcoma, blastoma pulmonar</li> </ul>
<i>Carcinomas inclasificables y otros</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma NUT, carcinoma linfoepitelioma-like</li> <li>• Tumores tipo glándula salival</li> </ul>

NUT: proteína nuclear en el testículo.

En el año 2011, un equipo multidisciplinar representando a la IASLC, la ATS y la European Respiratory Society, hace una propuesta de revisión de este sistema clasificatorio referido básicamente a la clasificación del adenocarcinoma y su distinción del carcinoma de células escamosas<sup>5</sup>. Proponen una terminología algo diferente para los diagnósticos en piezas de resección quirúrgica (tabla 2-3.b) y para los que se realizan en biopsias pequeñas y/o citologías<sup>1</sup> (tabla 3-3.b). Esta nueva clasificación está basada principalmente en la histología, pero además contempla datos clínicos, moleculares, radiológicos y quirúrgicos. También hacen una serie de recomendaciones para el manejo y conservación de los distintos tipos de muestras para ulteriores estudios moleculares e inmunohistoquímicos (IHQ). Alrededor de un 70% de los CP está en fase avanzada, por tanto no quirúrgica, en el momento del diagnóstico. En estos casos solo se dispondrá de material de biopsia o citológico, muchas veces escaso, para hacer todos los estudios morfológicos, de IHQ y moleculares que se exigen en la actualidad<sup>6</sup>. Es muy importante, por ello, aprovechar la muestra al máximo siguiendo los protocolos de diagnóstico establecidos. Se recomienda tener los resultados en 7-10 días laborables desde la recepción de la muestra.

Las muestras óptimas para el estudio molecular de los diferentes biomarcadores son las fijadas en formol e incluidas en parafina. Todos los tipos de muestras (procedentes de cirugía, broncoscopia, biopsia por punción o muestras citológicas) son válidos, siempre que contengan una cantidad suficiente de células tumorales. En el material citológico se prefieren los bloques tisulares y las citologías en base líquida<sup>7</sup>.

**Tabla 2-3.b**

Clasificación de la International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) del adenocarcinoma pulmonar en piezas quirúrgicas<sup>5</sup>

<i>Lesiones preinvasivas</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia adenomatosa atípica</li> <li>• Adenocarcinoma in situ (<math>\leq 3</math> cm, antes BAC)</li> <li>• No mucinoso</li> <li>• Mucinoso</li> <li>• Mixto mucinoso/no mucinoso</li> </ul>
<i>Adenocarcinoma mínimamente invasivo*</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No mucinoso</li> <li>• Mucinoso</li> <li>• Mixto mucinoso/no mucinoso</li> </ul>
<i>Adenocarcinoma invasivo</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominante acinar</li> <li>• Predominante papilar</li> <li>• Predominante micropapilar</li> <li>• Predominante sólido con producción de mucina</li> </ul>
<i>Variantes de adenocarcinoma invasivo</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma mucinoso invasivo (antes mucinoso BAC)</li> <li>• Coloide</li> <li>• Fetal (alto y bajo grado)</li> <li>• Entérico</li> </ul>
BAC: adenocarcinoma bronquioloalveolar.

\* $\leq 3$  cm, tumor predominante lepidico con invasión  $\leq 5$  mm.

### 3.b.2. Estudio anatomopatológico

Se consideran varios tipos de CPCNP:

- *Carcinoma de células escamosas*: histológicamente son tumores constituidos por células de tamaño grande y citoplasma abundante. En las formas bien diferenciadas hay queratinización del citoplasma y puentes intercelulares. Se reconocen 3 variantes: queratinizante, no queratinizante y basaloide. Asimismo, se incluye el carcinoma de células escamosas in situ (lesión preinvasiva). Inmunohistoquímicamente expresan citoqueratinas de alto peso molecular y CEA. El marcador más importante, aunque no muy específico, es la P63, también P40 y las citoqueratinas 5/6 (CK5/6). También pueden expresar el factor de transcripción tiroideo (TTF-1) en un porcentaje muy pequeño de casos.

No se han descrito alteraciones moleculares relevantes (gen del factor del crecimiento epidérmico [EGFR]; menos del 1%, generalmente en pacientes no fumadores).

- *Adenocarcinoma*: actualmente es el tipo histológico más frecuente. Como los carcinomas escamosos, los adenocarcinomas están constituidos por células de tamaño grande. Los núcleos son vesiculosos y claros, con nucleolo; el citoplasma es amplio, con formación de vacuolas de moco. Este tipo de tumores muestra una gran heterogeneidad, con más de un patrón morfológico dentro del mismo tumor<sup>8</sup>. Es recomendable diferenciar entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, incluso en biopsias de pequeño tamaño o material de citología<sup>9</sup>. Según la clasificación de la IASLC, referida a piezas de

**Tabla 3-3.b**

Clasificación de la International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) de tumores malignos de pulmón en biopsias pequeñas y citologías<sup>5</sup>

Clasificación de la OMS de 2004	Biopsias pequeñas y/o citologías: IASLC/ATS/ERS
<i>Adenocarcinoma</i>	
• Subtipo mixto	Patrones morfológicos de adenocarcinoma claramente presentes: adenocarcinoma, describir los patrones presentes incluyendo el patrón micropapilar no incluido en la clasificación de la OMS de 2004. <i>Comentario:</i> si hay patrón lepidico puro, decir que no se puede excluir un componente invasivo en muestra pequeña
• Acinar	
• Papilar	
• Sólido	
Carcinoma bronquioloalveolar no mucinoso	Adenocarcinoma con patrón lepidico (si es puro, añadir nota: no puede excluirse componente invasivo)
Carcinoma bronquioloalveolar mucinoso	Adenocarcinoma mucinoso (describir patrones presentes)
Fetal	Adenocarcinoma con patrón fetal
Mucinoso (coloide)	Adenocarcinoma con patrón coloide
De células en anillo de sello	Adenocarcinoma con... (describir patrones presentes) y células en anillo de sello
De células claras	Adenocarcinoma con... (describir patrones presentes) y células claras
Sin contrapartida en la clasificación de la OMS de 2004 (la mayoría adenocarcinomas sólidos)	No hay patrón morfológico de adenocarcinoma (diagnóstico basado en tinciones especiales e IHQ: carcinoma de células no pequeñas, probable adenocarcinoma)
<i>Carcinoma de células escamosas</i>	
• Papilar	Patrón morfológico claramente presente: carcinoma de células escamosas
• De células claras	
• De células pequeñas	
• Basaloide	
Sin contrapartida en la clasificación de la OMS de 2004	No hay patrón morfológico de células escamosas. Diagnóstico basado en tinciones especiales e IHQ: CPCNP probable escamoso
Carcinoma de células pequeñas	Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma de células grandes	Carcinoma de células grandes, no especificado de otro modo
CNECG	CPCNP con morfología NE (marcadores positivos para NE), posible CNECG
Carcinoma de células grandes con morfología NE	Carcinoma de células grandes con morfología NE (marcadores NE negativos) <i>Comentario:</i> es un CPCNP con sospecha de CNECG, pero las tinciones no muestran diferenciación NE
Carcinoma adenoescamoso	Patrón morfológico de adenocarcinoma y escamoso presente: CPCNP añadiendo los resultados de IHQ <i>Comentario:</i> puede representar carcinoma adenoescamoso
Sin contrapartida en la clasificación de la OMS de 2004	No hay patrón morfológico de adenocarcinoma ni escamoso, las tinciones separan ambos componentes: CPCNP añadiendo los resultados de IHQ <i>Comentario:</i> puede representar carcinoma adenoescamoso
<i>Carcinoma sarcomatoide</i>	
	CPCNP pobremente diferenciado, con carcinoma fusiforme y/o carcinoma de células gigantes (mencionar si hay presencia de adenocarcinoma o escamoso)

CNECG: carcinoma neuroendocrino de células grandes; CPCNP: cáncer pulmonar de células no pequeñas; IHQ: inmunohistoquímica; NE: neuroendocrino; OMS: Organización Mundial de la Salud.

resección quirúrgica, se describen<sup>5</sup> 5 patrones predominantes para el adenocarcinoma invasivo (lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido) y 4 variantes (adenocarcinoma invasivo mucinoso, coloide, fetal y entérico). Algunos de estos tienen implicaciones pronósticas.

En el informe anatomopatológico hay que hacer constar el porcentaje aproximado de cada uno de los patrones predominantes que existen en cada uno de los tumores. Por otro lado, en esta clasificación del adenocarcinoma, y solo en piezas de resección quirúrgica, también se contemplan una serie de lesiones preinvasivas: hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), adenocarcinoma in situ (AIS), con sus variantes mucinoso y no mucinoso, y adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA), generalmente no mucinoso. Se recomienda distinguir los AIS y los MIA de los adenocarcinomas invasivos<sup>9</sup>.

Con IHQ, la expresión de TTF-1 es el mejor marcador para el adenocarcinoma (cerca del 85% de positividad), independientemente del tipo de muestra. También son positivos para citoqueratina 7 (CK 7) y napsina A.

En la clasificación de la OMS, el llamado adenocarcinoma bronquioloalveolar (BAC) incluía un grupo de tumores heterogéneo y con diferentes comportamientos. En la nueva clasificación, en los tumores diagnosticados como AIS, MIA, adenocarcinoma invasivo no mucinoso de patrón lepidico predominante y el adenocarcinoma mucinoso invasivo sería conveniente añadir la expresión "antes adenocarcinoma bronquioloalveolar".

En los adenocarcinomas, además, se describen varias alteraciones moleculares con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Las más

importantes son las mutaciones EGFR<sup>8,10</sup>, que se encuentran en alrededor del 13% de los casos; estas mutaciones son predictoras de sensibilidad al tratamiento con ITK<sup>4</sup> y son más frecuentes en mujeres no fumadoras.

Otro tipo de alteración genética, también con implicación terapéutica, es la translocación del gen de la cinasa del linfoma anaplásico EML4-ALK (que se encuentra entre un 1-4%), también con la posibilidad de utilización de un fármaco diana (crizotinib), autorizado recientemente.

Sin embargo, son más frecuentes las mutaciones de KRAS (hasta el 40%), aunque todavía no hay fármacos diana para su tratamiento y no responden a ITK. Son de mal pronóstico. Asimismo se han encontrado mutaciones de ROS1, BRAF y HER2 (3 y 2%, respectivamente) con terapias diana en estudio. Todas estas mutaciones son excluyentes entre sí.

- **Tumores neuroendocrinos:** con su variante carcinoma neuroendocrino de células grandes, que muestra diferenciación morfológica neuroendocrina y expresión positiva de marcadores neuroendocrinos por IHQ (cromogranina, sinaptofisina y CD5)<sup>6</sup>. Son tumores con mal pronóstico y en ellos se han descrito de forma ocasional mutaciones de EGFR.

- **Carcinoma de células grandes:** corresponde a CP con células de tamaño grande, sin la morfología, arquitectura o la IHQ de escamoso, glandular o carcinoma de células pequeñas<sup>11</sup>. La especificación del subtipo de todos los CPCNP es imprescindible para una decisión terapéutica. En la actualidad, la estirpe tumoral es el parámetro que va a señalar la indicación para las determinaciones genéticas específicas de cada caso y, por tanto, el tratamiento individualizado en cada paciente.

En general quedan excluidos para todos estos estudios tumores como los sarcomas, así como los neuroendocrinos, y tumores menos frecuentes como carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico, ya que para ellos no existe un tratamiento específico.

Por otro lado, hay tumores histológicamente poco diferenciados, que con ayuda de ciertos marcadores IHQ pueden encuadrarse en uno de los tipos histológicos descritos anteriormente. El objetivo actual es reducir a menos del 10% de todos los tumores los clasificados como CPCNP (comúnmente expresado en inglés como *not otherwise specified* [NOS])<sup>12</sup>. En cualquier caso, es casi segura la necesidad de determinaciones anatomopatológicas o moleculares por realizar en un futuro próximo; por todo esto es importante economizar el tejido o la muestra citológica.

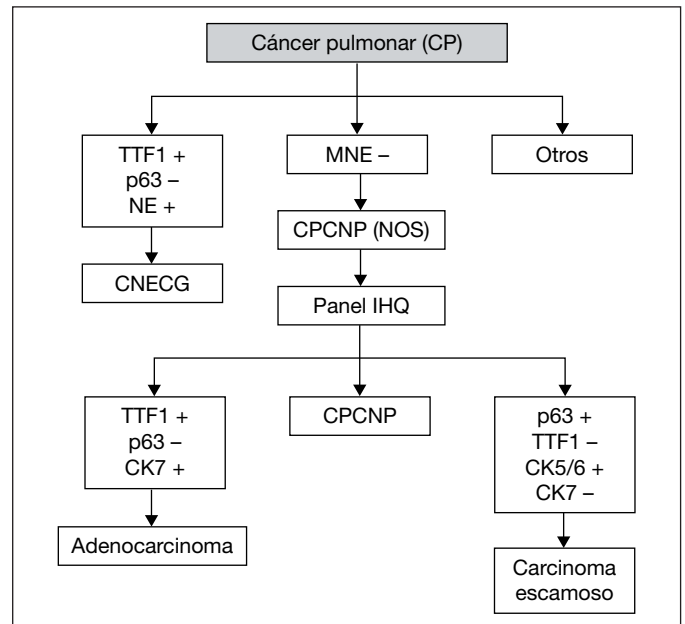
Así pues, para llegar a un diagnóstico más preciso se propone un panel mínimo de anticuerpos, por IHQ (fig. 1-3.b). Está admitido por la mayoría de los autores que con el panel que incluye TTF-1, P40, CK7 y CK5/6 y marcadores neuroendocrinos puede llegarse al diagnóstico de una estirpe tumoral casi en el 90% de los casos en todo tipo de muestras<sup>13,14</sup> (tanto de resección quirúrgica como de biopsia y de citología). El inmunoperfil del carcinoma escamoso es TTF-1 negativo, P40 positivo y CK5/6 positivo de forma difusa. Para el adenocarcinoma, aunque tiene un perfil más heterogéneo, se admite una positividad para TTF-1 en casi el 90%, sobre todo si es de forma difusa, y para CK 7.

### Recomendaciones

- En pacientes con diagnóstico de CPCNP se recomienda la diferenciación entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, incluso en biopsias de pequeño tamaño o material de citología (grado 1B).
- En pacientes con tumores glandulares (adenocarcinomas) se recomienda distinguir los AIS y los MIA de los adenocarcinomas invasivos (grado 1C).

### 3.b.3. Factores pronósticos

Permiten identificar a pacientes con mayor riesgo de que progrese la enfermedad. El factor pronóstico más importante es el estadio de ex-



**Figura 1-3.b.** Algoritmo diagnóstico anatomopatológico. CNECG: carcinoma neuroendocrino de células grandes; CK: citoqueratina; CPCNP: carcinoma pulmonar de células no pequeñas; IHQ: inmunohistoquímica; MNE: marcadores neuroendocrinos; NOS: *not otherwise specified*; TTF-1: factor de transcripción tiroideo.

tensión según la clasificación TNM<sup>14,15</sup>. Sin embargo, cada día cobra más importancia la influencia de factores no anatómicos sobre el pronóstico. El subtipo histológico, por ejemplo, está asociado a una conducta más o menos agresiva: el adenocarcinoma tiene mayor capacidad de presentar metástasis ganglionares y a distancia que los escamosos, y dentro de los primeros, los tumores de patrón sólido y micropapilar suelen tener una conducta más agresiva que el patrón lepidico no mucinoso, en el que existe menor capacidad de diseminación. También la invasión vasculolinfática (todavía factor opcional en la clasificación TNM) empeora el pronóstico<sup>16</sup>.

Se han descrito múltiples alteraciones genéticas y moleculares que afectan a protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN. Ahora se conocen varias alteraciones moleculares relevantes con implicación clínica y pronóstica, al disponerse de fármacos específicos para un tratamiento individualizado.

Hay unos biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento diana con ITK. El más importante, por su frecuencia, es la mutación de EGFR: solo las delecciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R) han demostrado valor predictivo de respuesta<sup>17</sup>. Otras mutaciones menos frecuentes, en el exón 18 o 21(L861Q) y en el 20, tienen un significado incierto. La mutación T790M en el exón 20 es importante porque está asociada a resistencia a ITK. El segundo más importante corresponde a las translocaciones de ALK. Las mutaciones de KRAS están asociadas a menor supervivencia total y supervivencia libre de progresión<sup>18</sup>.

Hay que hacer determinación de EGFR sistemáticamente en casos de tumores en estadios avanzados, excepto en los escamosos. En este tipo histológico puede plantearse su determinación, solo en pacientes nunca fumadores. La determinación de translocación de ALK debe hacerse en los casos de adenocarcinomas en que el EGFR ha resultado negativo (*wild-type* o nativo, es decir no mutado). Si este fuera asimismo negativo puede hacerse mutación de KRAS<sup>19-21</sup>.

**Recomendación:** 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 (grado 1B).

## Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• En pacientes con diagnóstico de CPNCP se recomienda la diferenciación entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, incluso en biopsias de pequeño tamaño o material de citología	1B
• En pacientes con tumores glandulares (adenocarcinomas) se recomienda distinguir los AIS y los MIA de los adenocarcinomas invasivos	1C
• 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	1B

## Bibliografía

- Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, Pynegar MJ, Deshmukh, M, Rice A, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5:436-41.
- Davison MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role in the management of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 5:S463-78.
- Sterlacci W, Spasenija S, Schmid T, Oberaigner W, Auberger J, Fiegl M, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic impact. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:946-56.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO classification of tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; France: 2015.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244-85.
- Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, Geisinger KR, Asamura H, Brambilla E, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol.* 2010;5:411-4.
- Libro blanco de la anatomía patológica en España 2015. Madrid: Sociedad Española de Anatomía Patológica; 2015.
- Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology.* 2009;54:12-27.
- Schwartz AM, Rezaei MK. diagnostic surgical pathology 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:e251S-62S.
- Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, Filipits M, Taron M, Gandara D, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1706-13.
- Wallace WA. The challenge of classifying poorly differentiated tumours in the lung. *Histopathology.* 2009;54:28-42.
- Rossi G, Pelosi G, Graciano P, Barbareschi M, Papotti M. A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non-small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments. *Int J Surg Pathol.* 2009;17:206-18.
- Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii56-64.
- Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol.* 2011;24:1348-59.
- León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, Cañizares-Carretero MA, García-Jiménez MD, Genovés-Crespo M, et al. Análisis multicéntrico de supervivencia y factores pronósticos en el carcinoma no microcítico de pulmón en estadio I patológico según la nueva clasificación TNM de 2009. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:441-6.
- Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011;24:653-64.
- Gomez JJ, De Castro J, Concha A, Felip E, Isla D, López-Ríos F, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol.* 2012;45:14-28.
- Langer CJ. Roles of EGFR and KRAS Mutations in the Treatment Of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *P T.* 2011;36:263-279.
- 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.
- Felip E, Concha A, De Castro J, Gómez-Román J, Garrido P, Ramírez 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.
- López-Ríos F, De Castro J, Concha A, Garrido P, Gómez-Román J, Isla D, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol.* 2015;48:80-9.

## 3.c. MÉTODOS NO INVASIVOS. CITOLOGÍA DE ESPUTO

## 3.c.1. Citología de esputo

El esputo es el fluido biológico más accesible para el análisis de las células exfoliadas del árbol bronquial y la citología de esputo es el procedimiento diagnóstico más económico y menos invasivo para el estudio de pacientes con sospecha de CP, al detectar la morfología aberrante de las células tumorales<sup>1</sup>.

Aunque, en países desarrollados, las muestras broncoscópicas han desplazado a la citología de esputo, esta técnica puede ser una herramienta de gran interés para los pacientes con sospecha de neoplasia avanzada y/o marcada afectación del estado general en los que solo se quiere confirmar la enfermedad, evitando cualquier riesgo, en pacientes con carcinoma microcítico o en los que rechazan otros procedimientos invasivos, como la broncoscopia o la punción transtorácica.

Además de su economía y sencillez, el análisis de la citología del esputo tiene la ventaja de recoger material de todo el aparato respiratorio. No obstante, cuando una citología de esputo es positiva, no proporciona información de la localización precisa del tumor (ni tan siquiera si el origen ha sido el árbol bronquial, esófago o más superior, en laringe o boca)<sup>2</sup> ni de la extensión neoplásica en el árbol bronquial, por lo que en los pacientes con cáncer y candidatos a tratamiento quirúrgico, la broncoscopia seguirá siendo necesaria para establecer la resequeabilidad y descartar segundas neoplasias.

La calidad del esputo y la preservación son muy importantes para obtener un resultado certero. Debe explicarse al paciente la diferencia entre la expulsión de secreciones bronquiales mediante la expectoración y la de saliva, para evitar esta última. El esputo más rentable es el primero de la mañana, al ser el más celular por el acúmulo de secreciones durante la noche. La recogida del esputo debe realizarse antes de desayunar, sin limpiarse los dientes, tras enjuagarse la boca con agua y, mejor aún, después de la realización de gargarismos con una solución salina. La expectoración se realizará tras varias inspiraciones profundas con un fuerte golpe de tos. Según las preferencias del laboratorio de citopatología, el esputo se recogerá en fresco o en solución fijadora. Cada muestra de esputo fresco se expulsará en un recipiente de plástico, estéril, de boca ancha y se enviará inmediatamente para su procesado al laboratorio o, si no es posible la entrega inmediata, se guardará hasta no más de 24 h en el frigorífico. Si se va a demorar la entrega más de 24 h se recomienda añadir una solución de alcohol etílico al 50 o 70%. Si se va a procesar mediante el método de Saccmanno, el esputo individual o el obtenido en varios días se depositará en un recipiente de plástico, con una solución de alcohol etílico al 50% y polietilenglicol al 2% (Carbowax) para su procesado.

La rentabilidad de la citología de esputo depende de variables relacionadas con la muestra y características del tumor. Es necesaria una correcta recogida del esputo, con un número suficiente de especímenes, manteniendo una preservación correcta y un procesado adecuado de este. Se obtiene una mayor rentabilidad en tumores centrales, de mayor tamaño, y cuando se presentan con clínica de hemoptisis<sup>3</sup>.

Se recomiendan al menos 3 muestras en días diferentes. Con el análisis de una única muestra, la sensibilidad puede ser del 68%, con 2 del 78% y con 3 o más esputos del 86%<sup>4</sup>. En tumores centrales, la rentabilidad es del 71%, mientras que en lesiones periféricas es del 49%<sup>3</sup>. Las revisiones sistemáticas<sup>3,5,6</sup> sobre la rentabilidad diagnóstica de la

citología de esputo estiman una sensibilidad comprendida entre el 42 y el 97% y una especificidad entre el 68 y el 100%, con una sensibilidad y especificidad globales del 66 y el 99%, pero destacando una importante heterogeneidad en las publicaciones.

La citopreparación con nuevas técnicas, como el Thin-Prep, puede mejorar la rentabilidad de la citología de esputo<sup>7</sup>; asimismo se ha sugerido que el esputo inducido comparado con la expectoración espontánea puede aumentar la rentabilidad en lesiones periféricas y de menor tamaño<sup>8</sup>.

Las técnicas de biología molecular aplicadas en el esputo pueden diagnosticar, dependiendo de los métodos utilizados, entre un 30-50% de los pacientes con mutación del *EGFR*, evitando otras muestras<sup>9</sup>.

**Recomendación:** la citología de esputo es un método sencillo y no invasivo, pero con una sensibilidad variable dependiendo de las condiciones de recogida, procesado y características del tumor. Un resultado negativo debe continuarse con otras pruebas diagnósticas invasivas (grado 1C).

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• La citología de esputo es un método sencillo y no invasivo, pero con una sensibilidad variable dependiendo de las condiciones de recogida, procesado y características del tumor. Un resultado negativo debe continuarse con otras pruebas diagnósticas invasivas	1C

#### Bibliografía

- D'Urso V, Doneddu V, Marchesi I, Colloredo A, Pirina P, Giordano A, et al. Sputum analysis: non-invasive early lung cancer detection. *J Cell Physiol.* 2013;228:945-51.
- Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. Sputum cytology. *Clin Chest Med.* 1993;14:69-85.
- 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 Suppl:e142S-65S.
- Böcking A, Biesterfeld S, Chatelain R, Gien-Gerlach G, Esser E. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin embedded sputum. Sensitivity and specificity of an alternative to Soutine cytology. *Acta Cytol.* 1992;36:37-47.
- 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.
- Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest.* 2007;132 Suppl 3:131S-48S.
- Choi YD, Han CW, Kim JH, Oh IJ, Lee JS, Nam JH, et al. Effectiveness of sputum cytology using ThinPrep method for evaluation of lung cancer. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:167-71.
- Agustí C, Xaubet A, Montón C, Solé M, Soler N, Carrión M, et al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med.* 2001;95:822-8.
- Hubers AJ, Neuderman DA, Yatabe Y, Wood MD, Tull J, Tarón M, et al. EGFR mutation analysis in sputum of lung cancer patients: a multitechnique study. *Lung Cancer.* 2013;82:38-43.

### 3.d. TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS: BRONCSCOPIA, PUNCIÓN TRANSBRONQUIAL CIEGA, ULTRASONOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL, ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA DIGESTIVA, BRONCSCOPIA DE NAVEGACIÓN ELECTROMAGNÉTICA, PUNCIÓN ASPIRATIVA CON AGUJA FINA, TORACOCENTESIS-BIOPSIA PLEURAL, PUNCIÓN ASPIRATIVA TRANSTORÁCICA CON AGUJA FINA

Durante los últimos años, los casos de pacientes que presentan CPCNP han aumentado tanto en número como en complejidad<sup>1</sup>. El 75% de los pacientes presenta síntomas, enfermedad metastásica o localmente avanzada en el momento del diagnóstico. Sabiendo que una detección temprana es vital, surge el requerimiento de nuevas estrategias de intervención que ayuden a conseguir esto y que conlleven una mejoría en el diagnóstico de esta enfermedad.

Desarrollar una adecuada cadena de intervención, que incluya la prevención, el diagnóstico en fases tempranas y una estadificación correcta, es muy importante para ofrecer a estos pacientes un tratamiento y seguimiento adecuados. Es aquí donde las técnicas mínimamente invasivas ofrecidas por la neumología intervencionista cobran importancia, haciendo de estos procedimientos herramientas importantes en la detección temprana del CP. El papel del neumólogo en el CPCNP ha evolucionado desde un enfoque tardío a una intervención temprana más personalizada y multidisciplinaria<sup>2</sup>.

La situación clínica de estos pacientes en el momento del diagnóstico es a veces complicada, ya que la comorbilidad que les acompaña con frecuencia es grave. Esto limita el alcance de los métodos convencionales haciendo del intervencionismo broncoscópico una herramienta diagnóstica fiable y segura, minimizando el riesgo al que se enfrentan, especialmente en los casos considerados no candidatos a ningún procedimiento quirúrgico<sup>3</sup>.

Acceder a bronquios segmentarios y subsegmentarios del árbol traqueobronquial mediante técnicas broncoscópicas convencionales, por poner un ejemplo, puede resultar muy complicado debido a su tamaño y localización. El desarrollo de nuevas técnicas en intervencionismo broncoscópico ha conseguido que se pueda acceder a lesiones en la periferia pulmonar, logrando superar esta limitación. Entre estas destacan la broncoscopia por navegación electromagnética (BNE) y la ultrasonografía endobronquial (EBUS) radial. Recientemente se han incorporado nuevas técnicas que permiten mejorar el diagnóstico en lesiones precancerosas, como pueden ser la imagen de banda estrecha (*narrow band imaging* [NBI]), la autofluorescencia (AF) y la tomografía por coherencia óptica (TCO)<sup>4</sup>.

Los diferentes subtipos histológicos del CP suponen un desafío, debido a su prevalencia a escala global en todos los cánceres, y los más importantes son el escamoso y el adenocarcinoma. Este último, además de haber aumentado su incidencia en un 40%, presenta el problema de su localización periférica sin visión endoscópica, que limita mucho la rentabilidad de los procedimientos convencionales. Técnicas como la BNE o la EBUS radial se postulan como alternativas fiables y seguras que, además, aumentan la rentabilidad<sup>5</sup>.

Las metástasis mediastínicas linfáticas pueden detectarse inicialmente por métodos no invasivos, como la TC y la PET. Una vez hecho esto es necesario obtener muestras de los ganglios patológicos y realizar estudios que permitan la estadificación ganglionar y conocer la estirpe histológica para un adecuado tratamiento<sup>6</sup>. El riesgo de enfermedad oculta hace necesario pronosticar y estadificar adecuadamente la afectación de los ganglios linfáticos. Existen estudios donde se registra una afectación N2 en el 6,5% de los pacientes con CPCNP en estadio clínico I por TC y PET<sup>7</sup>. Estos resultados obligan a confirmar la estadificación y reestadificación de pacientes, para poder ofrecer el tratamiento más idóneo.

Si se compara la EBUS lineal con la TC y la PET en la estadificación del CP se comprueba que la primera aporta una mayor sensibilidad, especificidad y VPP en la estadificación de los ganglios linfáticos, tanto a nivel mediastínico como hilar<sup>8</sup> (tabla 1-3.d).

En el proceso diagnóstico para la detección temprana del CP, los procedimientos mínimamente invasivos han hecho que el interven-

**Tabla 1-3.d**

Comparación de la ultrasonografía endobronquial (EBUS) frente a tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación de CPCNP<sup>8</sup>

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión diagnóstica (%)
TC	76,9	55,3	60,8
PET	80	70,1	72,5
EBUS-PAAF	92,3	100	98

PAAF: punción aspirativa con aguja fina.

cionismo neumológico concentre su desarrollo en nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos endobronquiales. Ejemplos de esto son la broncoscopia rígida, con sus respectivas terapias (láser endobronquial, electrocauterio, braquiterapia, crioterapia y *stent*), y técnicas diagnósticas como EBUS, ultrasonografía endoscópica (EUS) y BNE.

Los procedimientos endoscópicos mínimamente invasivos son económicos y seguros, con una alta rentabilidad, aunque requieren una curva de aprendizaje y una progresiva integración en los algoritmos diagnósticos y de manejo en la clínica diaria.

#### Recomendaciones:

- 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], EBUS con PAAF, EUS con PTB, punción transtorácica o mediastinoscopia) (grado 1C).
- Ante el hallazgo en TC o PET de una lesión sugestiva de metástasis única, esta debe confirmarse por citohistología, especialmente en pacientes potencialmente quirúrgicos (grado 2A).

### 3.d.1. Métodos diagnósticos

#### 3.d.1.a. Autofluorescencia

La AF es una técnica endoscópica que se basa en las diferencias de espectro visuales en la mucosa bronquial. Dependiendo de sus condiciones, la absorción de la luz variará, lo que permite distinguir las zonas sanas de las patológicas. Las imágenes se tratan mediante un proceso de integración de las diferentes longitudes de onda obtenidas al iluminar la mucosa traqueobronquial y empleando filtros de banda roja y verde. Así, se consigue diferenciar las zonas de la mucosa normal, que se visualiza de color verde, de las zonas patológicas, que presentan un aspecto más rojizo o marrón.

Mediante la AF se pueden detectar en fase precoz lesiones precancerosas, como la hiperplasia de la capa basal, el metaplasma, la displasia, el carcinoma *in situ* (CIS) y el carcinoma microinvasivo. La AF también permite apreciar los márgenes de afectación tumoral; así, se consigue una información crucial para valorar en los casos extremos los límites de resección quirúrgica en casos seleccionados. Su principal limitación es que no permite diferenciar la displasia de las alteraciones inflamatorias, lo que conlleva una alta tasa de falsos positivos<sup>9</sup>.

#### 3.d.1.b. Broncoscopia con imagen de banda estrecha

Es una técnica broncoscópica basada en la aplicación de filtros sobre la imagen obtenida al realizar una exploración, lo que permite incrementar el contraste y la resolución con la que se observa la microestructura de las paredes bronquiales, los vasos y capilares de la mucosa y las diferentes capas de la pared bronquial.

La NBI es efectiva para diferenciar lesiones precancerosas vasculares, como la displasia angiogénica escamosa, que se manifiesta mediante la colección anormal de vasos que presentan células displásicas dentro de la mucosa bronquial. La NBI ha mostrado mayor sensibilidad en detectar displasia angiogénica escamosa si se compara con la luz blanca y la AF broncoscópica.

La AF y la NBI son herramientas alternativas en la detección temprana del CP, con una precisión diagnóstica similar, aunque ambas presentan un elevado número de falsos positivos. La ACCP recomienda la NBI o la AF, cuando se dispone de ellas, para delimitar los márgenes tumorales en pacientes que podrían ser candidatos a una resección temprana del CP<sup>10</sup>.

#### 3.d.1.c. Tomografía por coherencia óptica

Es una técnica que consiste en la emisión de luz a gran intensidad (no son ultrasonidos ni tampoco son radiaciones) para obtener una imagen casi histológica, con la limitación de que solo alcanza unos 3 mm de profundidad. La TCO se realiza a través de un catéter óptico que no requiere contacto y, por medio de infrarrojos, obtiene imágenes microscópicas con una resolución espacial que permite distinguir lesiones preneoplásicas y CIS. Esta técnica permite explorar la membrana basal y detallar su disrupción como signo de microinvasión, pero no discrimina la displasia de alto grado del CIS<sup>11</sup>.

### 3.d.2. Procedimientos de estadificación invasivos no quirúrgicos

#### 3.d.2.a. Punción transbronquial ciega o convencional

Desarrollada a mediados de los ochenta del pasado siglo por el Dr. Wang, permite la obtención de muestras citológicas e histológicas de ganglios hiliares y mediastínicos, mediante la realización de punciones transbronquiales a ciegas a través del canal del broncoscopio. Esta técnica sigue vigente y es más rápida y económica que la EBUS, siempre y cuando se cuente con personal experimentado. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica es inferior a la de la EBUS, que, a diferencia de la PTB, presenta la ventaja de permitir la visualización de la punción en tiempo real<sup>12</sup>.

La precisión diagnóstica en las técnicas habituales, como el lavado bronquial, el cepillado y las biopsias, se incrementa con la asociación de PTB; así, se consigue el diagnóstico de CP en un 61,1% sin incrementar las complicaciones concluyendo la seguridad de esta técnica. Su precisión diagnóstica puede incrementarse si se combina la broncoscopia convencional con una EBUS o una EUS<sup>13</sup>.

La sensibilidad de la PTB puede verse influenciada por factores como el tamaño de los ganglios y la localización en la TC y la experiencia del broncoscopista. Se consideran patológicas por TC las adenopatías con un diámetro menor > 9 mm. También aumenta la rentabilidad cuando se dispone de la posibilidad de realizar el estudio citológico intraprocedimiento (ROSE). Su eficacia diagnóstica es cercana a la de la EBUS si se realiza en la región subcarinal, mientras que disminuye en el resto de las regiones (el 58 frente al 84%)<sup>12</sup>.

En los casos con sospecha de CP basada en técnicas de imagen y sin evidencia de enfermedad metastásica extratorácica (PET-TC negativa) se debe realizar un estudio de extensión con procedimientos mínimamente invasivos y seguros como PTB, EBUS o EUS. Se consideran positivos por PET-TC los ganglios torácicos con una captación superior a un SUV de 3; este es un punto de corte de alta sensibilidad pero de baja especificidad. Para pacientes con sospecha de estación ganglionar N2-N3 se recomienda la combinación del EBUS/EUS como la mejor prueba para la estadificación<sup>14</sup>. Todos los estudios muestran la superioridad de la EBUS sobre la PTB convencional, ya que presenta una mayor sensibilidad, especificidad y seguridad en el procedimiento, aunque siempre hay que tener en cuenta la experiencia del personal y la disponibilidad de equipamiento de cada unidad.

#### 3.d.2.b. Punción aspirativa con aguja fina

La PAAF es una técnica diagnóstica que consiste en la punción con una aguja específica de un ganglio linfático u otra lesión pulmonar en estudio, para su posterior análisis anatomopatológico. Su combinación con la EBUS/EUS permite la evaluación y estadificación de ganglios linfáticos mediastínicos en pacientes con CP. Es un procedimiento mínimamente invasivo que mejora la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica y reduce la necesidad de la mediastinoscopia u otros procedimientos tradicionales (toracotomía), más agresivos y de mayor coste. Las muestras citológicas e histológicas que se toman por medio de esta prueba dan lugar a mejores resultados, que pueden complementarse con otras técnicas, tanto inmunohistoquímicas

como de estudio molecular, que permiten una estadificación y caracterización del CP más exacta<sup>15</sup>.

### 3.d.2.c. Ultrasonografía endobronquial y ultrasonografía endoscópica digestiva

La EBUS es un procedimiento mínimamente invasivo que se realiza con sedación consciente o anestesia general. La evaluación de las muestras de las adenopatías hiliares y mediastínicas se realiza en tiempo real por ultrasonografía, ya sea endobronquial o endoscópica, lo que hace más precisa la estadificación de la patología en estudio. La EBUS está indicada para la valoración de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares, en los que son accesibles todas las regiones excepto las áreas 5, 6, 8 y 9.

#### 3.d.2.c.1. Rentabilidad e indicaciones

Yasufuku tomó muestras de ganglios linfáticos mediastínicos por medio de la EBUS demostrando una sensibilidad del 94,6% y una especificidad del 100% con precisión diagnóstica del 96%. El mismo autor comparó la rentabilidad de la EBUS con la mediastinoscopia en 153 pacientes con cáncer potencialmente resecable, con afectación ganglionar en regiones N2-N3, y obtuvo una sensibilidad del 85 y el 79%, respectivamente, y con especificidad similar del 100%, con lo que concluyó que se debe realizar la EBUS antes de la mediastinoscopia al tener menos morbilidad, coste, estancias hospitalarias y similar rentabilidad<sup>16</sup>. Otros estudios han descrito la capacidad de la EBUS para diferenciar los ganglios linfáticos benignos de los malignos, y han obtenido una sensibilidad del 95%, una especificidad del 100% y una precisión diagnóstica del 97,1%. En 2014 surge una actualización del algoritmo de estadificación mediastínica publicado por la European Society of Thoracic Surgeons en el año 2007, en la que se indica que, en casos de adenopatías o captación patológica de ganglios linfáticos mediastínicos en la PET, se requiere confirmación citológica. Las guías recomiendan la EBUS/EUS como primera opción en el diagnóstico y estadificación de adenopatías mediastínicas e hiliares, al ser técnicas mínimamente invasivas y de elevada sensibilidad. Aunque algunos recomiendan realizar mediastinoscopia videoasistida ante un resultado negativo<sup>17-19</sup>, la mayor experiencia y rendimiento actual con EBUS/EUS hacen aconsejable recurrir a dicho procedimiento solo en caso de resultado dudoso o no valorable (ver el algoritmo de estadificación ganglionar del mediastino en la figura 1 del capítulo 3.e.). La combinación de estadificación endoscópica y quirúrgica presenta mayor precisión<sup>20,21</sup>.

Herth ha publicado su experiencia con 502 pacientes, a los que se realizó un total de 572 punciones en ganglios linfáticos con 535 diagnósticos (94%), que presentaron una sensibilidad del 92%, una especificidad del 100% y un VPP del 93%. El mismo autor ha descrito que en ganglios < 1 cm, es decir, radiológicamente no patológicos, la EBUS presenta una sensibilidad para detectar malignidad del 92,3% y una especificidad del 100% con un VPN del 96,3%. De estos hallazgos se deduce que se deben puncionar las adenopatías mediastínicas que se encuentren al realizar una exploración con EBUS, siempre que sean > 5 mm en su diámetro menor. Se logra así evitar exploraciones quirúrgicas innecesarias en 1 de cada 5 pacientes que no tenían evidencia de enfermedad mediastínica por TC<sup>22</sup>.

La EBUS se ha incorporado eficazmente al campo de la neumología debido a su bajo riesgo de complicaciones y a su gran utilidad en la evaluación de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos en el CP, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100%. Por todo ello, esta técnica goza en la actualidad de un claro protagonismo en las guías de prevención, diagnóstico, terapia y postratamiento del CP. Diversos estudios sugieren que la implementación de métodos diagnósticos endoscópicos mínimamente invasivos, como la EBUS y la EUS, reduce la necesidad de realizar una estadificación quirúrgica del mediastino en el estudio de extensión del carcinoma broncogénico. En los pacientes que presentan afectación adenopática en las áreas

paraesofágicas o mediastínicas posterior e inferior se suele precisar de la realización de EUS, al no poderse alcanzar con EBUS<sup>23</sup>.

Estudios recientes han comparado la mediastinoscopia con la EBUS y la EUS y han mostrado una sensibilidad del 79% y el 85%, respectivamente, cifra que mejora hasta un 94% si se combinan los 2 procedimientos<sup>24</sup>.

Las complicaciones de la EBUS son similares a las que presenta la PTB convencional. Se observan algunas diferencias, que dependen del centro y la experiencia del broncoscopista, este último es el factor de más importancia, con cifras que varían desde el 0,03 hasta el 1,79%. La principal complicación es la hemorragia (0,73%), que es autolimitada, la mayoría de veces tras la punción. Otras complicaciones son el neumotórax, el neumomediastino, la infección, el broncoespasmo y el laringoespasmo<sup>25</sup>.

Por tanto, la combinación EBUS/EUS ha permitido aumentar la seguridad y la precisión diagnóstica, así como el ahorro en costes. Esto permite la valoración de todas las estaciones ganglionares mediastínicas, a excepción de la región 6. Hay trabajos que encuentran una afectación de hasta el 32,9% de los ganglios < 1 cm combinando estas 2 técnicas en pacientes diagnosticados de CP<sup>26</sup>. Según los datos obtenidos en otros estudios, la EBUS por sí sola presentaba una sensibilidad del 79%, una especificidad del 100% y una precisión diagnóstica del 84%, cifras que ascendían hasta el 100% si se combinaba con EUS<sup>27</sup>.

En la figura 1-3.d se pueden observar las diferentes regiones ganglionares según el método diagnóstico por el que se puede acceder a ellas, de acuerdo con la última edición del TNM. Se muestran las áreas accesibles a la EBUS (ganglios color rojo) y a la EUS (ganglios color verde), así como las áreas no accesibles por ultrasonografía (ganglios color gris oscuro)<sup>28</sup>.

Al revisar la rentabilidad de las distintas técnicas broncoscópicas mínimamente invasivas en la estadificación del mediastino en los casos de CPCNP, se observan excelentes resultados en todas ellas<sup>29</sup> (tabla 2-3.d).

#### Recomendaciones:

- La EBUS es superior a la estadificación quirúrgica en pacientes con alta sospecha de afectación tumoral mediastínica (grado 1C).
- La combinación de EBUS/EUS es la prueba diagnóstica no invasiva de mayor rendimiento en la estadificación del CP, por su alta sensibilidad, especificidad, baja morbilidad y coste reducido. Esta combinación EBUS/EUS tiene una mayor rentabilidad que la estadificación quirúrgica, al permitir la obtención de muestras tanto de lesiones pulmonares como de adenopatías mediastínicas (grado 1C).
- En pacientes sin metástasis a distancia y con alta sospecha de N2-N3, ya sea por TC o por PET, se recomienda realizar EUS o EBUS o la combinación de ambas (grado 1B).

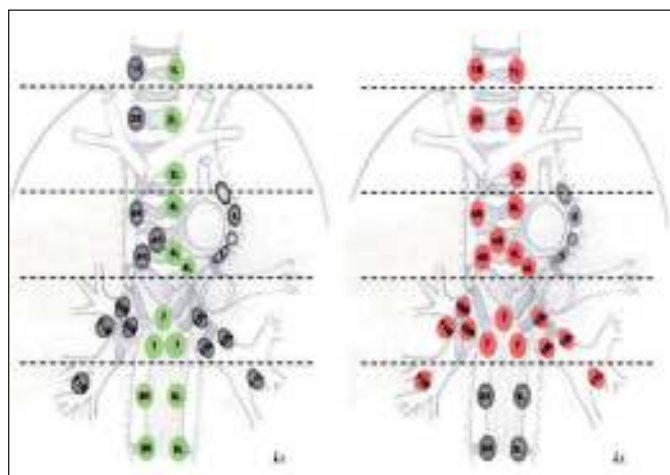


Figura 1-3.d. Ganglios linfáticos regionales.



**Tabla 2-3.d**

Rentabilidad diagnóstica en la evaluación mediastínica

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión diagnóstica (%)
TBNA	78	99	–
EBUS	79-95	99-100	97-98
EUS	78-87	96-98	–

EBUS: ultrasonografía endobronquial; EUS: ultrasonografía endoscópica; TBNA: aspiración mediante punción transbronquial bajo guía de ecografía transbronquial.

**Tabla 3-3.d**

Evaluación de la ultrasonografía endobronquial (EBUS) radial frente a la tomografía computarizada (TC)

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión diagnóstica (%)
EBUS	100	89	94
TC	28	75	51

### 3.d.2.d. Ultrasonografía endobronquial radial

Se trata de un método ultrasonográfico que emite de forma circular a 360° un haz de ultrasonidos de frecuencias muy altas, en torno a los 20 MHz, lo que se traduce en una gran resolución. Permite la obtención de imágenes de gran calidad, tanto de la pared traqueal o bronquial como de lesiones en la periferia del parénquima pulmonar. Se puede confirmar el objetivo mejorando la precisión diagnóstica en las adenopatías mediastínicas respecto a otros métodos como la biopsia transbronquial a ciegas, con o sin fluoroscopia. Los estudios prospectivos con EBUS radial han demostrado una sensibilidad y precisión diagnóstica del 89 y el 94%, respectivamente. Respecto a la detección de tumores centrales intratorácicos, su precisión es del 75%, cifra superior a la de la TC (51%). Debido a su gran calidad de imagen permite diferenciar entre infiltración tumoral de la pared y compresión extrínseca sin invasión de esta<sup>30</sup> (tabla 3-3.d).

La minisonda radial se introduce a través del broncoscopio y, una vez localizada la lesión, se retira la sonda dejando el catéter y se pueden introducir las herramientas (cepillo, biopsia, catéter aspiración) para tomar las muestras correspondientes. Eberhardt obtiene una precisión diagnóstica del 69% con la EBUS radial, y esta precisión se incrementa al 88% al combinarla con el broncoscopio por navegación electromagnética. Este diagnóstico es comparable a la biopsia trans-torácica de ganglios pulmonares con diámetros de 25 mm<sup>31</sup>. Por tanto, en los pacientes con un NP periférico sospechoso de CP se recomienda la EBUS radial como procedimiento de elección<sup>14</sup>.

**Recomendación:** en pacientes con un NP periférico sospechoso de malignidad no candidatos a cirugía, la EBUS radial se recomienda como modalidad diagnóstica (grado 1C).

### 3.d.2.e. Broncoscopia por navegación electromagnética

La BNE es una técnica desarrollada para acceder a los nódulos periféricos u otras lesiones pulmonares en la periferia de difícil acceso con la broncoscopia convencional. Proporciona una orientación en tiempo real mediante una sonda y utiliza un campo magnético generado por una tabla accesoria debajo del paciente. Es necesario programar y asignar los límites anatómicos donde se incluye la lesión. El sensor se carga en un catéter flexible pasando a través del canal del broncoscopio. Este se acuña en el segmento indicado y la sonda prosigue hasta llegar a la lesión. A continuación se retira la sonda y se introducen las herramientas necesarias para llevar a cabo la extracción de muestras.

Como es una técnica compleja está muy influenciada por la experiencia del personal, pero también influyen el tamaño y la localización de las lesiones, y el diagnóstico de precisión está en el rango del 59-74%. Seijo obtiene una precisión diagnóstica del 67%, con una sensibilidad y especificidad para malignidad del 71 y el 100%, respectivamente, destacando el hecho de que la presencia del signo del bronquio es el factor más determinante, que incrementa el éxito del diagnóstico al 79%<sup>32</sup>.

La BNE es un procedimiento seguro, que mejora la precisión diagnóstica de las lesiones periféricas, permitiendo la obtención de muestras no solo de estas lesiones, sino también de ganglios linfáticos mediastínicos. Además de no irradiar, se caracteriza por precisar una curva de aprendizaje y es complementaria de otros procedimientos diagnósticos como la EBUS radial o lineal.

**Recomendación:** en pacientes con lesiones pulmonares periféricas de difícil acceso se recomienda la realización de BNE, si el personal de la unidad tiene la experiencia y el equipo disponibles (grado 1C).

### 3.d.2.f. Toracocentesis y biopsia pleural

La toracocentesis y la biopsia pleural cerrada son las 2 técnicas que aportan más información en el estudio de los derrames pleurales. Sin embargo, en una primera toracocentesis tan solo se consigue un diagnóstico etiológico en torno al 60%, lo que obliga a realizar con frecuencia pruebas complementarias, como la biopsia pleural o la toracoscopia.

Después de los derrames paraneumónicos, los derrames malignos son los más frecuentes. Cualquier estirpe tumoral puede ser causante de estos derrames; el adenocarcinoma es la causa más frecuente<sup>33</sup>.

Entre las causas más frecuentes de derrame pleural maligno destacan las de origen metastásico, principalmente cáncer de pulmón, mama, ovario y linfomas<sup>34</sup>. Dentro del grupo del CP, la estirpe más prevalente es el adenocarcinoma. En la última revisión de la estadificación del CP, el derrame pleural maligno es considerado M1a por su mal pronóstico<sup>29</sup>. La toracocentesis es el primer paso para diagnosticar y determinar las características del derrame y evaluarlo según los criterios de Light.

La citología del líquido pleural es el principal método para la detección de células tumorales, con una sensibilidad en el diagnóstico citológico desde un 40 hasta un 87%. Cuando la citología es negativa, pero las dudas sobre el derrame pleural persisten, la biopsia pleural está indicada permitiendo el análisis histológico, los estudios hormonales y de mutaciones específicas.

La ecografía torácica es útil para localizar derrames, así como lesiones en la pared torácica o engrosamientos pleurales. Se incrementa el rendimiento de la toracocentesis y la biopsia pleural en un 17% en los derrames malignos<sup>35</sup>, al permitir obtener mejores muestras. Asimismo, mejora el manejo de procedimientos paliativos, como la colocación de un catéter pleural permanente tipo *PleurX* en comparación con procedimientos sin guía endoscópica.

La biopsia pleural es una herramienta importante en el diagnóstico del derrame pleural maligno. Numerosos autores muestran la alta rentabilidad de esta técnica, que obtiene valores de sensibilidad del 63%, especificidad del 100%, precisión diagnóstica del 73,9%, VPN del 52,8% y VPP del 100%. Estos resultados empeoran ligeramente en el mesotelioma<sup>36,37</sup>.

Al comparar los procedimientos para la obtención del tejido pleural se observan sensibilidades del 86% para la biopsia pleural cerrada, del 94% en la toracoscopia y del 100% en la toracotomía<sup>32</sup>. La incidencia de siembra pleural es mayor con la toracoscopia que con la biopsia cerrada y si a esto se le añade el mayor coste de la toracoscopia concluimos que la biopsia pleural cerrada con control ecográfico es la primera técnica de elección en los pacientes con CPCNP, y la toracoscopia se reserva para los derrames que no han sido diagnosticados con este procedimiento.

### 3.d.2.g. Punción aspirativa con aguja fina transtorácica

Esta técnica se realiza habitualmente mediante control por TC, aunque puede hacerse también mediante control ecográfico. Tiene su mayor utilidad en caso de lesiones periféricas no alcanzables por otro procedimiento y, especialmente, cuando hay discordancia entre la probabilidad clínica de cáncer y los resultados de las pruebas de imagen o cuando las preferencias del paciente ante los riesgos de un procedimiento quirúrgico así lo indiquen<sup>38</sup>. En un estudio se estimó que el resultado de la PAAF transtorácica (PAAFT) permitía reducir la realización de cirugía innecesaria desde el 39 hasta el 15% en casos de NP indeterminado<sup>39</sup>. La sensibilidad global para diagnóstico de malignidad es  $\geq 90\%$ , aunque este porcentaje depende de muchas circunstancias: así, en caso de nódulo  $< 15$  mm, es del 70-82%<sup>1</sup>. Los resultados no concluyentes varían ampliamente, entre el 1 y el 55%<sup>38</sup>, y los falsos negativos se estiman en el 20%, de modo que un resultado negativo obliga a realizar otras pruebas para descartar neoplasia.

La complicación más frecuente de la PAAFT es el neumotórax (15%), que en un 6,7% precisa drenaje. La frecuencia es mayor cuanto más pequeño es el nódulo y más alejado de la pared torácica. La hemorragia importante ocurre en menos del 1%. Estas complicaciones son más frecuentes en caso de pacientes mayores de 60 años, fumadores y con EPOC<sup>40</sup>. Está contraindicada en caso de mala función respiratoria, pulmón único, diátesis hemorrágica y presencia de enfisema o bullas extensas en la pared del nódulo.

### 3.d.2.h. Comités de tumores multidisciplinarios

Dada la multiplicidad de técnicas disponibles para el diagnóstico y estadificación del CP y la estrecha vinculación de estas con la decisión terapéutica final, es aconsejable discutir la indicación de las pruebas a realizar en el seno de comités de tumores multidisciplinarios<sup>41</sup>, procurando la adecuada coordinación entre especialidades para que el tiempo del proceso diagnóstico sea el mínimo posible.

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• 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 PTB, EBUS con PAAF, EUS con PTB, punción transtorácica o mediastinoscopia)	1C
• Ante el hallazgo en TC o PET de una lesión sugestiva de metástasis única, esta debe confirmarse por citohistología, especialmente en pacientes potencialmente quirúrgicos	2A
• La EBUS es superior a la estadificación quirúrgica en pacientes con alta sospecha de afectación tumoral mediastínica	1C
• La combinación de EBUS/EUS es la prueba diagnóstica no invasiva de mayor rendimiento en la estadificación del CP por su alta sensibilidad, especificidad, baja morbilidad y coste reducido. Esta combinación EBUS/EUS tiene una mayor rentabilidad que la estadificación quirúrgica, al permitir la obtención de muestras tanto de lesiones pulmonares como de adenopatías mediastínicas	1C
• En pacientes sin metástasis a distancia y con alta sospecha de N2-N3, ya sea por TC o por PET, se recomienda realizar EUS o EBUS o la combinación de ambas	1B
• En pacientes con un NP periférico sospechoso de malignidad no candidatos a cirugía, la EBUS radial se recomienda como modalidad diagnóstica	1C
• En pacientes con lesiones pulmonares periféricas de difícil acceso se recomienda la realización de BNE, si el personal de la unidad tiene la experiencia y el equipo disponibles	1C

### Bibliografía

- Daniels JMA, Sutedja TG. Detection and minimally invasive treatment of early squamous lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2013;5:235-48.
- Tofts RP, Lee PM, Sung AW. Interventional pulmonology approaches in the diagnosis and treatment of early stage non small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2:316-31.
- Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R, et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132 Suppl:221S-33S.
- Czarnecka K, Yasufuku K. Interventional pulmonology: focus on pulmonary diagnostics. *Respirology.* 2013;18:47-60.
- Herth FJ, Eberhardt R. Endobronchial ultrasound and electromagnetic navigation bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Expert Opin Med Diagn.* 2008;2:461-6.
- Terán MD, Brock MV. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum. *J Thorac Dis.* 2014;6:230-6.
- Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:177-81.
- Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;130:710-8.
- Zaric B, Perin B, Becker HD, Herth FF, Eberhardt R, Jovanovic S, et al. Combination of narrow band imaging (NBI) and autofluorescence imaging (AFI) videobronchoscopy in endoscopic assessment of lung cancer extension. *Med Oncol.* 2012;29:1638-42.
- Herth FJF, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1060-5.
- Michel RG, Kinasewicz GT, Fung KM, Keddissi JI. Optical coherence tomography as an adjunct to flexible bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer: a pilot study. *Chest.* 2010;138:984-8.
- Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest.* 2004;125:322-5.
- 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.
- Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143 Suppl:e191S-210S.
- Herth FJF, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J.* 2006;28:1264-75.
- 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.
- 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:e211S-50S.
- Rintoul RC, Glover MJ, Jackson C, Hughes V, Tournoy KG, Dooks C, et al. Cost effectiveness of endosonography versus surgical staging in potentially resectable lung cancer: a health economics analysis of the ASTER trial from a European perspective. *Thorax.* 2014;69:679-81.
- Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooks C, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012;16:1-75.
- De Leyn P, Dooks C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3:225-33.
- 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.
- Herth FJF, Eberhardt R, Vilman P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax.* 2006;61:795-8.
- Herth FJF. Nonsurgical staging of the mediastinum: EBUS and EUS. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:62-8.
- Annema JT, Van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooks C, Descheppe E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304:2245-52.
- Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQUIRE registry. *Chest.* 2013;143:1044-53.
- Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T, Johnson M, McComb B, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;67:366-71.
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:1389-96.

28. Tournoy KG, Annema JT, Krasnik M, Herth FJF, Van Meerbeeck JP. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node map definition in the seventh edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1576-84.
29. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MFJ, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:454-65.
30. Herth F, Ernst A, Schulz M, Becker H. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *Chest*. 2003;123:458-62.
31. 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.
32. Seijo LM, De Torres JP, Lozano MD, Bastarrica 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.
33. Martín Díaz E, Arnau Obrer A, Martorell Cebollada M, Cantó Armengod A. La toracocentesis en la evaluación del cáncer de pulmón con derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:479-84.
34. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3.000 toracocentesis consecutivas. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:161-5.
35. Botana-Rial M, Leiro-Fernández V, Represas-Represas C, González-Piñeiro A, Tille-Gómez A, Fernández-Villar A. Thoracic ultrasound-assisted selection for pleural biopsy with Abrams needle. *Respir Care*. 2013;58:1949-54.
36. Jakubec P, Kolek V, Václavík A, Zatloukal J, Losse S, Kučerová L, et al. Closed pleural biopsy in the diagnostics of malignant pleural involvement. *VnitřLek*. 2014;60:423-30.
37. Agarwal PP, Seely JM, Matzinger FR, MacRae RM, Peterson RA, Maziak DE, et al. Pleural mesothelioma: sensitivity and incidence of needle track seeding after image-guided biopsy versus surgical biopsy. *Radiology*. 2006;241:589-94.
38. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PS, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodule. When is it lung cancer? 3<sup>rd</sup> ed. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;145 Suppl:93s-120s.
39. Baldwin DR, Eaton T, Kolbe J, Christmas T, Milne D, Mercer J. Management of solitary pulmonary nodule: how do thoracic computed tomography and guided fine needle biopsy influence clinical decisions? *Thorax*. 2002;57:817-22.
40. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011;155:137-42.
41. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl:iii27-39.

### 3.e. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS: MEDIASTINOSCOPIA, MEDIASTINOTOMÍA, VIDEOTORACOSCOPIA, VAMLA Y TEMPLA

#### 3.e.1. Mediastinoscopia

La técnica quirúrgica de la mediastinoscopia fue descrita por primera vez por Harken et al<sup>1</sup> en 1954, aunque fue Carlens<sup>2</sup> quien en 1959 mejoró esta técnica pronóstica para la estadificación del CP y le dio el nombre de "mediastinoscopia". Del mapa ganglionar propuesto en la vigente clasificación TNM del cáncer de pulmón<sup>3</sup>, la mediastinoscopia permite el acceso a las estaciones ganglionares 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R y 10L.

La mediastinoscopia se realiza bajo anestesia general, con el paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical. Se practica una cervicotomía transversa de unos 4 cm por encima del yugulum esternal, se disecan los diferentes planos en la línea media hasta llegar a la fascia pretraqueal, que se abre, y con el dedo índice se realiza la disección del espacio pre y paratraqueal, para posteriormente introducir el mediastinoscopio y realizar la biopsia de las diferentes estaciones ganglionares.

Las complicaciones de la mediastinoscopia son escasas y la mortalidad es prácticamente nula. En un estudio publicado en 1999 con 2.137 pacientes a los que se les había realizado una mediastinoscopia, Hammoud et al<sup>4</sup> obtuvieron una tasa de complicaciones del 0,6% y una mortalidad del 0,2%, asociada fundamentalmente a comorbilidades preoperatorias de los pacientes, con un solo caso de mortalidad atribuible a la técnica (0,05%). La mayoría de las complicaciones son leves, como la infección de la herida o el neumotórax. Sin embargo, también pueden existir complicaciones potencialmente graves como

la parálisis recurrencial izquierda, la hemorragia por lesión de grandes vasos que requiera la realización de una toracotomía o una esternotomía de urgencia, la perforación traqueobronquial, la perforación esofágica o la mediastinitis.

Una de las mayores series de pacientes en las que se ha utilizado la mediastinoscopia como método de estadificación es la de Lemaire et al<sup>5</sup>. En este estudio retrospectivo de 1.362 pacientes publicado en 2006, los autores obtuvieron una sensibilidad para la mediastinoscopia del 86% y un VPN del 94,5% (tabla 1-3.e).

Debido al constante progreso tecnológico, en la práctica totalidad de las instituciones se ha sustituido el mediastinoscopio convencional por un videomediastinoscopio, por lo que la técnica más extendida en la actualidad es la videomediastinoscopia, aunque en muchos lugares se le siga denominando indistintamente mediastinoscopia o videomediastinoscopia. En comparación con la mediastinoscopia convencional, la videomediastinoscopia aporta algunas ventajas. Entre ellas podemos destacar: el hacer más cómoda la técnica para el cirujano, la mejor calidad de la imagen y el permitir que la intervención sea visualizada por varios observadores, lo que facilita la docencia y el aprendizaje de esta<sup>6</sup>. Sin embargo, a pesar de que en varias revisiones de series quirúrgicas parece que la videomediastinoscopia es un procedimiento más seguro y que permite la obtención de un mayor número de biopsias ganglionares para la estadificación del CP, todavía no existen estudios concluyentes que demuestren la superioridad de la videomediastinoscopia sobre la mediastinoscopia convencional<sup>7,8</sup>.

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>6</sup> y a la existencia de algunas diferencias en las recomendaciones de su uso entre las actuales guías de práctica clínica europeas y americanas, debido a que la mediastinoscopia ha dejado de ocupar el primer escalón de sus algoritmos de estadificación mediastínica<sup>9-11</sup>.

Los requerimientos mínimos en la estadificación ganglionar mediastínica cuando se realiza una mediastinoscopia son la exploración y la biopsia de las estaciones ganglionares 4R, 4L y 7. Además, si se identifican ganglios en las estaciones 2R y 2L, también está indicada la biopsia de estos<sup>9,12</sup>.

#### Recomendaciones:

- Cuando existe sospecha de afectación ganglionar mediastínica por PET-TC está indicada la confirmación citohistológica, siendo de primera elección la punción por EBUS/EUS (grado 1A), por ser menos invasiva que la videomediastinoscopia.

**Tabla 1-3.e**

Rendimiento diagnóstico de las técnicas de estadificación quirúrgica del mediastino

Técnica	Autor	Año	N	S (%)	E (%)	VPN (%)	VPP (%)
MC	Lemaire et al <sup>5</sup>	2006	1.362	86	100	94,5	100
MCCE	Obiols et al <sup>16</sup>	2012	221	67	100	94	100
MA	Page et al <sup>19</sup>	1987	45	86	100	89	100
VT	Massone et al <sup>21</sup>	2003	55	100	100	100	100
VAMLA	Witte et al <sup>29</sup>	2006	144	93,75	100	—	100
TEMLA	Zieliński et al <sup>30</sup>	2001	698	96,2	100	98,7	100

E: especificidad; MA: mediastinotomía anterior; MC: mediastinoscopia;

MCCE: mediastinoscopia cervical extendida; N: número de pacientes;

S: sensibilidad; TEMPLA: *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*

(linfadenectomía mediastínica transcervical); VAMLA: *video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy* (linfadenectomía mediastinoscópica videoasistida); VPN: valor

predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; VT: videotoracoscopia.

- Se realizará videomediastinoscopia cuando los resultados obtenidos con estas técnicas no sean valorables (grado 1B) o no se disponga de estas.
- Cuando no hay sospecha de afectación ganglionar mediastínica por la PET-TC, pero se trata de tumores centrales o con afectación N1, también se recomienda confirmación citohistológica (grado 1C), siendo de primera elección la punción con EBUS/EUS, por ser menos invasiva que la videomediastinoscopia.
- Se realizará videomediastinoscopia cuando los resultados obtenidos con estas técnicas no sean valorables o no se disponga de ellas (grado 2B).

### 3.e.1.a. Mediastinoscopia cervical extendida

Los tumores del lóbulo superior izquierdo (LSI) tienen un drenaje linfático alternativo en ganglios de la ventana aortopulmonar y para-aórticos (estaciones ganglionares 5 y 6), que no son accesibles por mediastinoscopia convencional, por lo que para su biopsia es preciso complementar la mediastinoscopia con otros métodos quirúrgicos. Sin embargo, solo se recomienda la biopsia de las estaciones ganglionares 5 y 6 cuando únicamente estas estaciones ganglionares sean positivas por PET-TC, ya que ante la presencia de ganglios con captación patológica en otras estaciones está indicada la biopsia de estos por EBUS/EUS o mediastinoscopia. La confirmación citohistológica del N2 en cualquier otra estación ganglionar hace innecesaria la biopsia de las estaciones 5 y 6, puesto que ello no conlleva cambios pronósticos ni terapéuticos en los pacientes con carcinomas del LSI<sup>9,10</sup>.

Un método quirúrgico para la biopsia de las estaciones ganglionares 5 y 6 es la mediastinoscopia cervical extendida. El primer autor en describirla fue Specht<sup>13</sup>, quien en 1965 comunicó una modificación de la mediastinoscopia cervical de Carlens para el diagnóstico de lesiones mediastínicas prevasculares y que denominó "mediastinoscopia cervical extendida". Posteriormente Ginsberg et al<sup>14</sup>, en 1987, retomaron la mediastinoscopia cervical extendida con fines pronósticos para la estadificación de los carcinomas de LSI.

La mediastinoscopia cervical extendida se realiza a través de la misma incisión cervical que la mediastinoscopia convencional. La disección se hace con el dedo sobre el cayado aórtico, entre la arteria innominada y la carótida izquierda, dejando por encima el tronco venoso braquiocefálico izquierdo. Lopez et al<sup>15</sup> describieron en 1994 una modificación de esta técnica consistente en realizar la disección entre la cara posterior del esternón y la superficie anterior del tronco venoso braquiocefálico izquierdo, con resultados similares a las series más amplias publicadas de la bibliografía<sup>14,16</sup>.

Obiols et al<sup>16</sup> publicaron en 2012 los resultados de un estudio de 221 pacientes con CPCNP a los que se les había practicado una mediastinoscopia cervical extendida. La sensibilidad de la mediastinoscopia cervical extendida obtenida en este estudio fue del 67% y el VPN del 94% (tabla 1-3.e).

Sin embargo, la mediastinoscopia cervical extendida es una técnica que se realiza de forma rutinaria en muy pocos centros, ya que técnicamente es más compleja y difícil de aprender que la mediastinoscopia convencional y conlleva un riesgo mucho mayor de lesión vascular<sup>17</sup>.

### 3.e.2. Mediastinotomía

Otro método para acceder a las estaciones ganglionares 5 y 6 es la mediastinotomía anterior izquierda. La mediastinotomía fue descrita por primera vez en 1966 por McNeill y Chamberlain<sup>18</sup>. Al igual que en la mediastinoscopia, la técnica quirúrgica se realiza bajo anestesia general, con el paciente en decúbito supino y un rodete bajo los hombros. Se realiza una incisión de unos 5 cm sobre el segundo espacio intercostal, se diseca el pectoral mayor hasta llegar al segundo cartílago costal, que se reseca respetando el pericondrio, para posteriormente realizar una pequeña incisión sobre este, acceder al mediastino y realizar la toma de biopsias. La exploración también puede realizarse

sin resecar el cartílago o resecaando el tercer cartílago costal en lugar del segundo.

A pesar de que es el método quirúrgico más extendido para la biopsia de las estaciones ganglionares 5 y 6, hay pocas publicaciones en la bibliografía que evalúen su utilidad<sup>17</sup>. En un estudio de 45 pacientes con CPCNP del LSI, Page et al<sup>19</sup> obtuvieron una sensibilidad para la mediastinotomía anterior izquierda del 86% y un VPN del 89% (tabla 1-3.e).

### 3.e.3. Videotoracoscopia

Desde sus primeras descripciones hace más de 100 años<sup>20</sup>, la toracoscopia ha experimentado un desarrollo espectacular, fundamentalmente en las últimas décadas, debido al progreso constante de la tecnología. Actualmente, el concepto de toracoscopia engloba 3 tipos de procedimientos: la pleuroscopia, que se realiza con anestesia local, sedación y habitualmente un solo orificio de entrada, fundamentalmente para el diagnóstico y tratamiento de la patología pleural; la videotoracoscopia, que se realiza con anestesia general, ventilación unipulmonar y requiere más de un orificio de entrada, y la cirugía torácica videoasistida o *video-assisted thoracic surgery* (VATS), que también se realiza con anestesia general y ventilación unipulmonar y en la que además se añade una minitoracotomía de asistencia.

En comparación con la mediastinoscopia, la videotoracoscopia tiene como ventajas permitir el acceso a las estaciones ganglionares mediastínicas inferiores y permitir valorar la cavidad pleural y el pulmón. Sin embargo, tiene como inconvenientes que es una técnica unilateral, por lo que solo permite biopsiar las estaciones ganglionares ipsilaterales; que debe realizarse con ventilación unipulmonar; que es una técnica muy limitada si existen adherencias pleurales firmes, y que precisa de la colocación de un drenaje torácico al finalizar el procedimiento.

En la evaluación del descriptor N, la videotoracoscopia permite el acceso a las estaciones ganglionares 3a, 3p, 4R, 5, 6, 7, 8R, 8L, 9R, 9L, 10R y 10L. Tiene las mismas indicaciones que la mediastinotomía anterior y la mediastinoscopia cervical extendida en los carcinomas del LSI cuando se precisa la toma de biopsia de las estaciones ganglionares 5 y 6<sup>9,10</sup>. Utilizándola como método para la estadificación ganglionar del mediastino, Massone et al<sup>21</sup> obtuvieron con la videotoracoscopia una sensibilidad y un VPN del 100% en un estudio retrospectivo de 55 pacientes publicado en 2003 (tabla 1-3.e).

La pleuroscopia también es un método muy preciso para establecer el diagnóstico de CP en pacientes con derrame pleural sospechoso de malignidad y citología negativa del líquido pleural, ya que permite la realización de una biopsia pleural bajo visión directa y, además, también permite en el mismo acto quirúrgico aplicar una terapia para el control de las posibles recidivas del derrame pleural neoplásico si se añade talco a la cavidad pleural como agente sinfisante<sup>22</sup>. Por tanto, en pacientes con sospecha de CP y derrame pleural en los que la citología del líquido pleural es negativa se recomienda la realización de una biopsia pleural con aguja o por pleuroscopia/videotoracoscopia.

Aparte de las utilidades ya referidas de la toracoscopia en la evaluación de la cavidad pleural y del descriptor N, la videotoracoscopia también es útil en la estadificación preoperatoria del descriptor T<sup>23</sup>, en el diagnóstico y tratamiento de nódulos pulmonares periféricos, ya que permite su biopsia y/o resección<sup>23</sup>, y en la disminución de las toracotomías exploradoras si se utiliza de forma rutinaria previamente a la realización de la toracotomía, ya que permite la identificación de un pequeño porcentaje de pacientes irresecaables no detectados por TC, PET-TC, etc.<sup>24</sup>.

### Recomendaciones

- En pacientes con sospecha de CP y derrame pleural en los que la citología del líquido pleural es negativa, se recomienda la realización de una biopsia pleural con aguja o por pleuroscopia/videotoracoscopia (grado 1C).

• En pacientes con CPCNP del LSI y ganglios de las estaciones 5 y/o 6 positivos por PET-TC está indicada la biopsia quirúrgica de estos (por mediastinotomía anterior, mediastinoscopia cervical extendida o videotorascopia) cuando el resto de las estaciones ganglionares mediastínicas no se encuentran afectadas (grado 2B).

### 3.e.4. VAMLA y TEMLA

El progreso tecnológico que ha experimentado la videomediastinoscopia, junto con el desarrollo del *videomediastinoscopio de dos palas separables*, ha supuesto una gran influencia en la aparición durante la pasada década de 2 nuevas técnicas de exploración del mediastino, como son la *video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy* (VAMLA) y la *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy* (TEMLA). Ambas representan versiones muy mejoradas de la mediastinoscopia convencional, ya que su objetivo es aumentar la precisión diagnóstica de esta mediante la realización de una linfadenectomía mediastínica (resección de los ganglios mediastínicos junto con la grasa que los rodea), por lo que han sido descritas como supermediastinoscopias<sup>25</sup>. Sin embargo, ninguna de las 2 es técnica de elección como primer paso para la estadificación del mediastino cuando se sospecha la afectación tumoral de este.

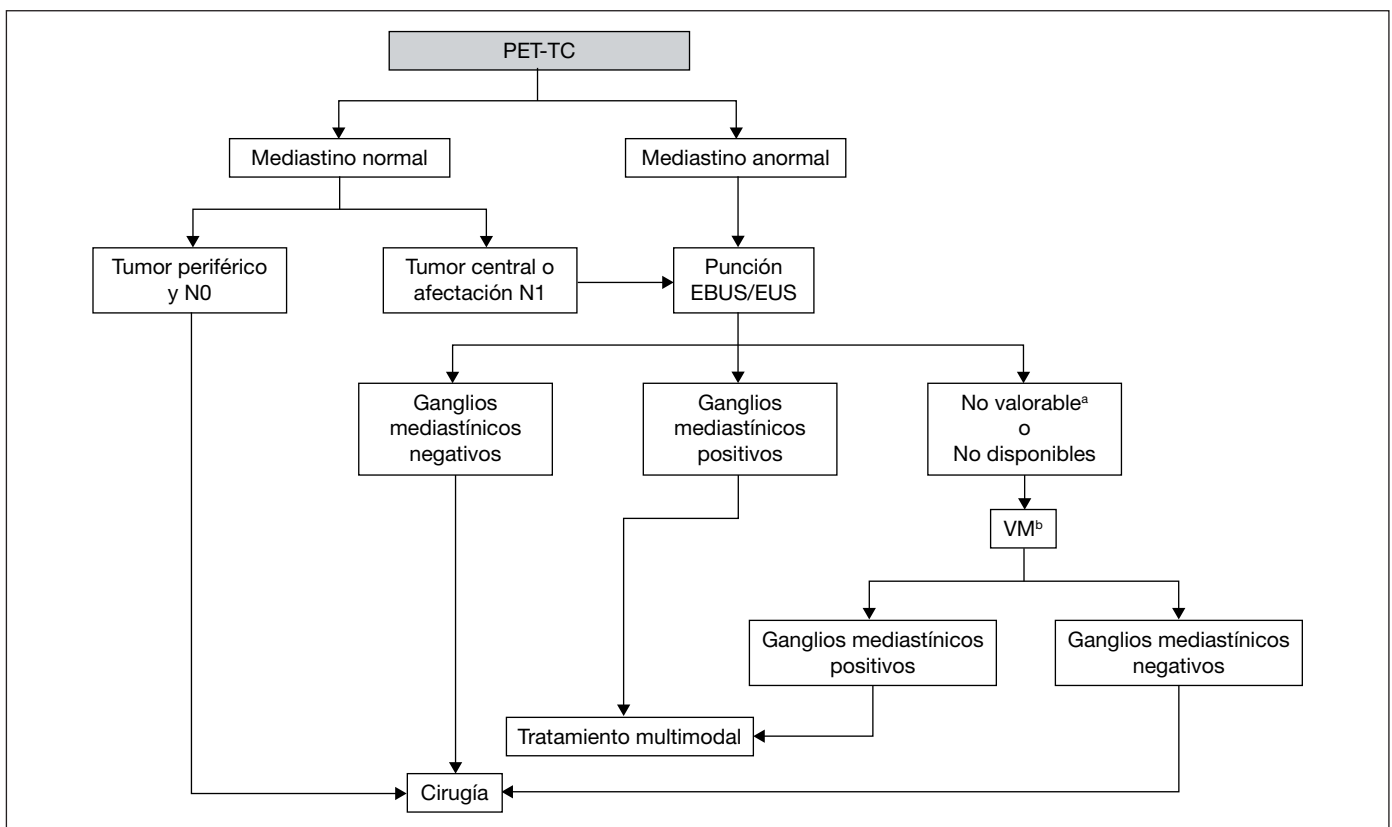
La VAMLA o linfadenectomía mediastinoscópica videoasistida es un procedimiento totalmente endoscópico. Fue descrita por primera vez por Hürtgen et al<sup>26</sup> en 2001. Mediante la VAMLA se realiza una linfadenectomía de las estaciones ganglionares mediastínicas accesibles por videomediastinoscopia, es decir, las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L y 7. La preparación del espacio paratraqueal y la introducción del videomediastinoscopio son similares a una mediastinoscopia conven-

cional, aunque para la realización de esta es un requisito indispensable la utilización del *videomediastinoscopio de dos palas separables*, ya que permite una mejor exposición, y la disección bimanual de las estructuras del mediastino.

La TEMLA o linfadenectomía mediastínica transcervical extendida es un procedimiento principalmente abierto, por el que se realiza una linfadenectomía mucho más amplia, desde la región cervical a la paraesofágica. La TEMLA fue desarrollada por el grupo de Zieliński y publicada por primera vez en 2005<sup>27</sup>. Mediante esta técnica se realiza una linfadenectomía de todas las estaciones ganglionares con excepción de la estación 9. La intervención se realiza a través de una incisión cervical de unos 5 a 8 cm y se precisa la elevación del manubrio esternal mediante un retractor especial. Aunque la mayor parte del procedimiento es abierto, para la resección de los ganglios de las estaciones 7 y 8 es necesario utilizar el videomediastinoscopio, y para la resección de los ganglios de las estaciones 5 y 6 se precisa la utilización de un toracoscopio introducido a través de la incisión cervical<sup>28</sup>.

Tanto la VAMLA como la TEMLA tienen un rendimiento diagnóstico mayor que la mediastinoscopia convencional. En un estudio publicado en 2006 con 144 pacientes a los que se les realizó una VAMLA, Witte et al<sup>29</sup> obtuvieron una sensibilidad del 93,75%, con un 0,9% de falsos negativos. Del mismo modo, en otro estudio publicado en 2011 con 698 pacientes a los que se les había realizado una TEMLA, Zieliński et al<sup>30</sup> obtuvieron una sensibilidad del 96,2% y un VPN del 98,7% (tabla 1-3.e). Por el contrario, la morbimortalidad publicada en ambos estudios también fue mayor que con la mediastinoscopia convencional<sup>29,30</sup>.

Algunos autores recomiendan la combinación de VAMLA o TEMLA, junto con la realización de una lobectomía por VATS, para de este modo conseguir una mayor precisión en la estadificación del medias-



**Figura 1-3.e.** Algoritmo de estadificación ganglionar del mediastino. EBUS: *endobronchial ultrasound*; EUS: *endoscopic ultrasound*; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; VM: videomediastinoscopia. <sup>a</sup>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. <sup>b</sup>Aquí también se incluye la realización de otras técnicas quirúrgicas como la mediastinoscopia cervical extendida, la mediastinotomía anterior o la videotorascopia cuando los ganglios sospechosos no son accesibles por VM, como ocurre con las estaciones ganglionares 5 y 6 en los carcinomas del lóbulo superior izquierdo.

tino sin perder la mínima invasión que supone el tratamiento quirúrgico del CP mediante la lobectomía VATS<sup>28</sup>.

Sin embargo, los resultados publicados sobre VAMLA y TEMPLA son escasos, ya que solamente se utilizan en muy pocos centros y con amplia experiencia. Además, un reciente metaanálisis muestra que VAMLA y TEMPLA conllevan una mayor morbilidad, con una precisión diagnóstica similar, en comparación con otros métodos de estadificación mucho menos agresivos como el EBUS<sup>31</sup>. Por tanto, actualmente no se recomienda su uso rutinario como métodos de estadificación quirúrgica del mediastino<sup>9</sup>.

En relación con el tratamiento quirúrgico tras finalizar la estadificación, se considera que, en los casos no complicados, el tiempo transcurrido entre la primera consulta con un especialista en neumología y la resección quirúrgica ha de ser de 8 semanas como máximo. En estos casos, la demora en lista de espera quirúrgica no debería sobrepasar las 4 semanas<sup>32</sup>.

Una vez revisados los diferentes métodos de estadificación ganglionar del mediastino, en la figura 1-3.e se expone el algoritmo de actuación recomendado.

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• Cuando existe sospecha de afectación ganglionar mediastínica por PET-TC está indicada la confirmación citohistológica, siendo de primera elección la punción por EBUS/EUS, por ser menos invasiva que la videomediastinoscopia	1A
• Se realizará videomediastinoscopia cuando los resultados obtenidos con estas técnicas no sean valorables o no se disponga de estas	1B
• Cuando no hay sospecha de afectación ganglionar mediastínica por la PET-TC, pero se trata de tumores centrales o con afectación N1, también se recomienda confirmación citohistológica, siendo de primera elección la punción con EBUS/EUS por ser menos invasiva que la videomediastinoscopia	1C
• Se realizará videomediastinoscopia cuando los resultados obtenidos con estas técnicas no sean valorables o no se disponga de estas	2B
• En pacientes con sospecha de CP y derrame pleural en los que la citología del líquido pleural es negativa, se recomienda la realización de una biopsia pleural con aguja o por pleuroscopia/videotoracoscopia	1C
• En los pacientes con CPCNP del LSI y ganglios de las estaciones 5 y/o 6 positivos por PET-TC está indicada la biopsia quirúrgica de estos (por mediastinotomía anterior, mediastinoscopia cervical extendida o videotoracoscopia) cuando el resto de las estaciones ganglionares mediastínicas no se encuentran afectadas	2B

#### Bibliografía

- Harken DE, Black H, Clauss R, Farrand RE. A simple cervicomedial exploration for tissue diagnosis of intrathoracic disease; with comments on the recognition of inoperable carcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1954;251:1041-4.
- Carlsen E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;36:343-52.
- Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:568-77.
- Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:894-9.
- Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH Jr., et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1185-9;discussion 1189-90.
- Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Decaluweé H, Decker G, Naftoux P, et al. Cervical videomediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2010;20:195-206.
- Zakkar M, Tan C, Hunt I. Is video mediastinoscopy a safer and more effective procedure than conventional mediastinoscopy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:81-4.
- Adebibe M, Jarral OA, Shipolini AR, McCormack DJ. Does video-assisted mediastinoscopy have a better lymph node yield and safety profile than conventional mediastinoscopy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:316-9.

- 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.
- 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 Suppl:e211S-50S.
- 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.
- Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2012;22:177-89.
- Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoraxchir Vask Chir*. 1965;13:401-7.
- Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:673-8.
- Lopez L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, Lopez Pujol J, Rodriguez de Castro F, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:555-7;discussion 557-8.
- Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;4:1043-6.
- Catarino PA, Goldstraw P. The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques. *Respiration*. 2006;73:717-32.
- McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. 1966;2:532-9.
- 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.
- Moisiuc FV, Colt HG. Thoracoscopy: origins revisited. *Respiration*. 2007;74:344-55.
- 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.
- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:349-72.
- Sebastián-Quetglás F, Molins L, Baldo X, Buitrago J, Vidal G; Spanish Video-assisted Thoracic Surgery Study Group. 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.
- Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Gallardo Valera G, Trivino Ramírez A, Ayarra Jarne J, Loscertales J. Videotoracoscopia exploradora y videopericardioscopia en la estadificación definitiva y valoración de la reseccabilidad del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:435-41.
- Rami-Porta R. Supermediastinoscopies: a step forward in lung cancer staging. *J Thorac Oncol*. 2007;2:355-6.
- Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)—technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:348-51.
- Kuzdzal J, Zieli'nski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy—the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:384-90;discussion 390.
- Zieli'nski M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin*. 2012;22:219-25.
- Witte B, Wolf M, Huertgen M, Toomes H. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1821-7.
- Zieli'nski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Szlubowski A, Nabialek T. Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:196-206.
- Kuzdzal J, Warmus J, Grochowski Z. Optimal mediastinal staging in non-small cell lung cancer: what is the role of TEMPLA and VAMLA? *Lung Cancer*. 2014;86:1-4.
- BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax*. 1998;53 Suppl 1:S1-8.

## 4. TRATAMIENTO

### 4.a. CIRUGÍA. RESECCIÓN COMPLETA E INCOMPLETA. LINFADENECTOMÍA. TÉCNICA QUIRÚRGICA: CIRUGÍA ABIERTA, VATS. TIPOS DE RESECCIÓN: RESECCIÓN EN CUÑA, RESECCIONES ANATÓMICAS (SEGMENTECTOMÍA, LOBECTOMÍA, NEUMONECTOMÍA), RESECCIONES BRONCOANGIPLÁSTICAS Y RESECCIONES EXTENDIDAS

La cirugía ofrece la mejor posibilidad de curación para pacientes operables con CPCNP en estadios I y II. Aunque no hay estudios con-

trolados, sí que existen datos consistentes derivados de estudios retrospectivos, bases de datos y registros, que demuestran que la cirugía en estos estadios procura mejores resultados en supervivencia que el curso natural de la enfermedad o si se trata con cualquier otra alternativa terapéutica. Así, la supervivencia a 5 años tras cirugía radical es del 54-80%, 38-65% y 30-50% en pacientes con estadios Ia, Ib y II, respectivamente<sup>1,2</sup>.

El tratamiento quirúrgico solo no es una opción terapéutica válida en pacientes con CPCNP en estadio IIIA por N2. No obstante, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ser útil en pacientes bien seleccionados. A pesar de los múltiples ensayos clínicos que se han llevado a cabo en este estadio, aún no existe un esquema terapéutico óptimo y con suficiente evidencia científica. Sí parece claro que el beneficio de la cirugía solo se produce tras resecciones completas del tumor y de su componente mediastínico. Desde el punto de vista quirúrgico y práctico, la afectación mediastínica puede clasificarse como: a) oculta —encontrada en la toracotomía, a pesar de un estudio estadiador preoperatorio completo—; b) discreta o potencialmente resecable —estación única, adenopatías únicas o individualizables < 3 cm y separadas del tumor—, y c) extensa o irresecable —masas adenopáticas voluminosas, adenopatías que no pueden individualizarse, sin solución de continuidad con el tumor o que engloban los vasos mediastínicos o la vía aérea—. En pacientes con enfermedad oculta, la resección del tumor y de las adenopatías ofrece mejor supervivencia que cuando la afectación mediastínica se detecta antes de la resección, si la resección pulmonar y mediastínica puede ser completa<sup>3,4</sup>. Además, el pronóstico en este grupo de pacientes está influenciado por el número de adenopatías afectadas y por el porcentaje de afectadas entre las reseccadas<sup>5</sup>. En pacientes con afectación mediastínica extensa, ni la terapia adyuvante incrementa la resecabilidad ni la resección, como tratamiento inicial, se asocia a beneficio en la supervivencia<sup>6</sup>. En pacientes con afectación mediastínica discreta, la cirugía, como primer brazo de tratamiento, no ha demostrado superioridad en supervivencia frente a otros tratamientos en los ensayos clínicos controlados. Sin embargo, tras terapia de inducción ofrece beneficio en cuanto a supervivencia a largo plazo respecto a otras alternativas terapéuticas<sup>7,8</sup>. La ganancia en supervivencia con la cirugía precedida por terapia de inducción es mayor cuando se evita la neumonectomía<sup>9,10</sup>, sobre todo derecha<sup>11</sup>, dada la alta mortalidad postoperatoria que acarrea; no obstante, en centros con amplia experiencia en este tipo de tratamientos, la mortalidad tras neumonectomía es casi similar a la de esta técnica no precedida por inducción<sup>12</sup>. La supervivencia es también significativamente mayor cuando la inducción erradica la afectación mediastínica<sup>9</sup>.

En pacientes en estadio IIIA por T3N1 o T4N0-1, la cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, ha demostrado buenos resultados en supervivencia. La cirugía en estadio T3N1 por afectación de pared torácica ofrece una supervivencia de aproximadamente el 20% a 5 años, siempre que la cirugía sea completa. En pacientes con afectación exclusiva de pleura parietal, no existen estudios controlados para determinar si la resección en bloque de la pared es superior a la pleurectomía. No obstante, la mayoría de las series muestran mejores resultados con la resección parietal completa en bloque<sup>13</sup>. En pacientes con tumores del vértice pulmonar, la cirugía —parietolobectomía en bloque—, precedida de QT/RT, ofrece la mejor supervivencia, con cifras próximas al 55% a 5 años<sup>14,15</sup>.

Determinados casos cuidadosamente seleccionados de tumores T4N0-1 pueden beneficiarse de la resección quirúrgica dentro de un esquema multidisciplinario. Las resecciones extendidas por afectación T4 se tratan separadamente dentro de este mismo apartado. Los pacientes con T4 por nódulos tumorales ipsilaterales en diferentes lóbulos tratados con cirugía presentan mejor supervivencia que los tratados sin resección, con cifras cercanas al 15% a 5 años<sup>15</sup>.

La cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ofrecer buenos resultados, con supervivencias del 15 al 25% a 5 años, en pacientes bien seleccionados con M1 cerebral y suprarrenal,

si ambos componentes, el pulmonar y el metastásico, son completamente erradicados. La afectación mediastínica y los tumores localmente avanzados suponen un mal pronóstico para los pacientes con metástasis cerebral<sup>16</sup>. Asimismo, la afectación mediastínica descubierta posresección es un factor ominoso en pacientes con metástasis suprarrenales<sup>17</sup>.

#### Recomendaciones:

- Se recomienda la cirugía radical en los pacientes operables con CPCNP en estadios I y II (grado 1B).
- En pacientes con enfermedad mediastínica oculta, la resección del tumor y de las adenopatías está indicada si la resección pulmonar y mediastínica puede ser completa (grado 2C).
- En los pacientes con CPCNP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, la cirugía, como primer brazo de tratamiento, no está indicada fuera de ensayos clínicos (grado 1C).
- En los pacientes con CPCNP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente se puede proponer terapia de inducción, evaluación posterior y cirugía radical si toda la enfermedad intratorácica es resecable (grado 1A).
- Tras terapia de inducción se evitará la neumonectomía, sobre todo derecha, salvo en centros con amplia experiencia (grado 2C).
- Se recomienda el tratamiento quirúrgico en pacientes con CPCNP potencialmente resecables en estadio IIIA por T3N1 dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar (grado 1B).
- En pacientes con CPCNP con afectación de pleura parietal se recomienda la resección parietal en bloque (grado 2C).
- En tumores de vértice pulmonar se recomienda que la cirugía completa, mediante parietolobectomía, sea precedida por terapia de inducción (grado 2B).
- Se recomienda la resección quirúrgica, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, en pacientes con CPCNP T4 por nódulos tumorales ipsilaterales en diferentes lóbulos (grado 1B).
- La cirugía, dentro de un esquema multidisciplinar, puede ofrecerse a pacientes con CPCNP potencialmente resecables, sin afectación mediastínica y con metástasis suprarrenal o cerebral erradicable (grado 1C).

#### 4.a.1. Resección completa e incompleta

Según la IASLC<sup>18</sup>, una resección tumoral completa es la que cumple los siguientes criterios:

- Márgenes de resección libres demostrados microscópicamente. Estos márgenes deben incluir los muñones de arterias, venas y bronquios, los tejidos blandos peribronquiales y cualquier margen periférico cercano al tumor o al resto del tejido resecado.
- Disección ganglionar sistemática en su forma más amplia, o bien disección ganglionar sistemática específica del lóbulo (tal como se describe anteriormente). Las muestras deben incluir, al menos, 6 ganglios, 3 de las estaciones intrapulmonares o hiliares y 3 de las mediastínicas, 1 de las cuales debe ser la subcarínica.
- No debe haber extensión extracapsular del tumor en los ganglios resecados de manera aislada o en los localizados en el margen del principal tumor pulmonar.
- El ganglio mediastínico extirpado más alto debe ser negativo.

Si bien existen datos suficientes para desaconsejar el tratamiento quirúrgico en pacientes con CPCNP cuando se prevé que la resección va a ser incompleta, no hay conclusiones definitivas respecto a si existe algún beneficio en llevar a cabo una resección incompleta cuando se comprueba la irresecabilidad durante la toracotomía. Si bien la mayoría de los estudios encuentra mejor supervivencia cuando se reseca incompletamente el tumor que cuando no se hace, pocos analizan estadísticamente los resultados o diferencian entre residuo tumoral ma-

croscópico (R2) o microscópico (R1). La serie más extensa publicada es la del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR, y demuestra que la resección incompleta aporta mejor supervivencia que la no resección; no obstante, en el estudio no se distingue entre R1 o R2 y más de la tercera parte de las resecciones incompletas lo fueron por residuo adenopático<sup>19</sup>. En la única serie que distingue entre R1 y R2, la supervivencia fue superior a la toracotomía exploradora en los R1, pero no en los R2<sup>20</sup>. En un reciente análisis de evidencia científica sobre este tema se concluye que puede haber una ventaja en supervivencia en las resecciones incompletas por CPCNP cuando el residuo es microscópico o adenopático, pero no cuando es macroscópico<sup>21</sup>.

*Recomendación:* la cirugía en el CPCNP solo está indicada cuando la resección puede ser completa o cuando el residuo no resecado sea microscópico o adenopático, pero no macroscópico (grado 1C).

#### 4.a.2. Linfadenectomía

La extensión óptima de la resección ganglionar en la cirugía del CPCNP está aún por determinar. Las definiciones sobre los métodos de evaluación ganglionar durante la cirugía pueden consultarse en la *Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón*<sup>22</sup>. Un metaanálisis sobre este tema concluyó que la disección ganglionar sistemática frente al muestreo ganglionar se asociaba a una mejora pequeña-moderada de la supervivencia<sup>23</sup>. Sin embargo, esta mejoría puede deberse simplemente a una estadificación más precisa<sup>24</sup>. El ensayo clínico del American College of Surgery Oncology Group (ACOSOG Z0030), diseñado para determinar el efecto de la linfadenectomía sobre la supervivencia, en pacientes operados por CPCNP N0-1, no demostró diferencias de morbilidad, supervivencia ni de recurrencia locorregional entre la disección ganglionar sistemática y el muestreo ganglionar<sup>25</sup>. No obstante, en estadio II, la disección ganglionar sistemática ha demostrado un mayor intervalo libre de enfermedad y un mejor control local del tumor que el muestreo ganglionar<sup>15</sup>. Tanto la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)<sup>26</sup> como la British Thoracic Society (BTS)<sup>27</sup> proponen la disección ganglionar sistemática para asegurar la resección completa y obtener una estadificación más precisa.

*Recomendación:* se recomienda la disección ganglionar sistemática para mejorar la precisión de la estadificación y, eventualmente, aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia (grado 2C).

#### 4.a.3. Técnica quirúrgica: cirugía abierta y VATS

Existen datos consistentes, derivados de estudios controlados, de cohortes, casos-controles, metaanálisis, revisiones sistemáticas y series de casos amplias, que avalan que la cirugía toracoscópica en el tratamiento del CPCNP disminuye la mortalidad, la morbilidad y la estancia hospitalaria, sin comprometer el intervalo libre de enfermedad ni la supervivencia<sup>28-34</sup>.

*Recomendación:* la resección pulmonar anatómica mediante toracoscopia, cuando sea factible, es preferible a la abierta en pacientes con CPCNP (grado 2B).

#### 4.a.4. Tipo de resección

##### 4.a.4.a. Resecciones sublobares

La resección pulmonar sublobar consiste en la exéresis de uno o más segmentos anatómicos (segmentectomía) o de una resección no anatómica, transegmentaria o en cuña. La justificación para la realización de resecciones sublobares obedece, generalmente, a 2 razones: pacientes de los que se presupone que no toleran una lobectomía o tumores que por sus características no precisarían una lobectomía. La

eficacia de las resecciones sublobares no está definitivamente determinada. La interpretación de los resultados de estudios no controlados sobre este tema se ve dificultada por los factores confundentes que intervienen: frecuente agrupación de segmentectomías con resecciones en cuña de tumores con distinto pronóstico, comorbilidades que determinan elección sesgada del procedimiento, etc. El primer estudio controlado mostró que en el estadio 1A, la recidiva local era 3 veces más frecuente y la mortalidad un 30% mayor en la resección sublobar que en la lobectomía, sobre todo en tumores no escasos<sup>35</sup>. Sin embargo, varios estudios prospectivos no encuentran diferencias respecto a supervivencia y recurrencia local entre estas 2 técnicas en tumores N0 de hasta 2 cm de diámetro<sup>36,37</sup>. La segmentectomía anatómica se ofrece, cada vez más frecuentemente, como alternativa a la lobectomía en el CPCNP en estadio I. Los resultados obtenidos con segmentectomías anatómicas en instituciones únicas no difieren de los de series históricas y actuales tras lobectomía, si bien un reciente metaanálisis sugiere que la equivalencia solo es válida en lesiones de hasta 2 cm de diámetro<sup>38</sup>. Existen en la actualidad varios ensayos clínicos que pretenden dar respuesta a esta disyuntiva<sup>39</sup>.

*Recomendación:* 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 (grado 2C).

##### 4.a.4.b. Lobectomía

La lobectomía es la técnica de elección para la resección de CPCNP en estadios tempranos, al permitir una resección oncológica del tumor y de su componente linfático. A la espera de los ensayos clínicos en curso que comparan los resultados en supervivencia de la lobectomía con las resecciones sublobares, y los comentarios del párrafo anterior, la lobectomía sigue siendo la indicación estándar en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente y cuyo tumor pueda ser resecado completamente con esta técnica<sup>40-43</sup>.

*Recomendación:* la lobectomía es la técnica de elección en el CPCNP en estadios I y II en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente (grado 1B).

##### 4.a.4.c. Neumonectomía

La neumonectomía está indicada en tumores centrales o que se extienden a través de las cisuras y que no pueden ser resecados mediante otras técnicas menos cruentas<sup>44</sup>. La neumonectomía se asocia a cambios anatómicos torácicos importantes, a disminución significativa de la función pulmonar y a numerosas complicaciones potenciales que afectan al sistema respiratorio y cardiovascular, así como al espacio pleural. La mortalidad operatoria actual se aproxima al 8%<sup>45-48</sup>. La neumonectomía derecha se asocia a una mortalidad más alta que la izquierda, del 10-12% frente al 1-3,5%, respectivamente<sup>49</sup>. Mientras que algunos autores encuentran que la edad es un factor de riesgo independiente para la mortalidad<sup>50</sup>, otros no lo encuentran<sup>51</sup>. La supervivencia a 10 años tras neumonectomía por CPCNP oscila entre el 67 y el 85%<sup>52</sup>. La resección mediante técnicas broncoangioplásticas, cuando son factibles, frente a la neumonectomía, ofrece resultados oncológicos similares, con una mayor preservación de la función pulmonar y con menos complicaciones y mortalidad<sup>53,54</sup>.

##### 4.a.4.d. Resecciones broncoangioplásticas

Si bien no existe ningún estudio controlado que compare la neumonectomía con las resecciones lobares broncoangioplásticas que la evitan, hay suficiente evidencia científica proveniente de metaanálisis y de estudios de cohortes amplios para confirmar que las resecciones broncoangioplásticas mejoran la supervivencia, reducen la pérdi-



da de función pulmonar, reducen la mortalidad operatoria y, en la mayoría de los casos, no incrementan la tasa de recurrencia local<sup>55</sup>. Existen pocos datos que comparen estas técnicas en pacientes tratados con QT de inducción. No obstante, en centros con experiencia, no parece que se incremente significativamente la morbilidad<sup>56</sup>.

**Recomendación:** se efectuará neumonectomía solo cuando el CPCNP no pueda ser reseado de forma completa mediante lobectomía, incluyendo técnicas broncoangioplásticas (grado 1B).

#### 4.a.4.e. Resecciones extendidas

El CPCNP con invasión de estructuras adyacentes (T4) se consideraba en las ediciones anteriores de la Clasificación TNM como estadio IIIB y, por tanto, irreseccable. Con la mejora en el diagnóstico por imagen, en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios, pacientes cuidadosamente seleccionados y en centros con experiencia que presentan afectación de carina<sup>57</sup>, vena cava superior, aurícula izquierda, arteria pulmonar intrapericárdica, aorta, esófago y cuerpos vertebrales<sup>58-61</sup> pueden beneficiarse de la cirugía, en el contexto de un tratamiento multidisciplinar, con supervivencias de hasta el 50% a 5 años<sup>59</sup>. Esto ha hecho que en la séptima edición de la Clasificación TNM estos casos se reclasifiquen como estadio IIIA.

Los mejores resultados se obtienen en pacientes N0-1 y el tratamiento de inducción puede incrementar la supervivencia<sup>61</sup>.

**Recomendación:** en pacientes con CPCNP T4N0-1, cuidadosamente seleccionados, está indicada la cirugía en el contexto de un tratamiento multidisciplinar (grado 2B).

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• Se recomienda la cirugía radical en los pacientes operables con CPCNP en estadios I y II	1B
• En pacientes con enfermedad mediastínica oculta, la resección del tumor y de las adenopatías está indicada, si la resección pulmonar y mediastínica puede ser completa	2C
• En los pacientes con CPCNP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente, la cirugía como primer brazo de tratamiento no está indicada fuera de ensayos clínicos	1C
• En los pacientes con CPCNP en estadio IIIA con afectación N2 discreta identificada preoperatoriamente se puede proponer terapia de inducción, evaluación posterior y cirugía radical si toda la enfermedad intratorácica es reseccable	1A
• Tras terapia de inducción se evitará la neumonectomía, sobre todo derecha, salvo en centros con amplia experiencia	2C
• Se recomienda el tratamiento quirúrgico en pacientes con CPCNP potencialmente reseccables en estadio IIIA por T3N1 dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar	1B
• En pacientes con CPCNP con afectación de pleura parietal se recomienda la resección parietal en bloque	2C
• En tumores de vértice pulmonar se recomienda que la cirugía completa, mediante parietolobectomía, sea precedida por terapia de inducción	2B
• Se recomienda la resección quirúrgica, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, en pacientes con CPCNP T4 por nódulos tumorales ipsilaterales en diferentes lóbulos	1B
• La cirugía, dentro de un esquema multidisciplinar, puede ofrecerse a pacientes con CPCNP potencialmente reseccables, sin afectación mediastínica y con metástasis suprarrenal o cerebral erradicable	1C
• La cirugía en el CPCNP solo está indicada cuando la resección puede ser completa o cuando el residuo no reseado sea microscópico o adenopático, pero no macroscópico	1C

• Se recomienda la disección ganglionar sistemática para mejorar la precisión de la estadificación y, eventualmente, aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia	2C
• La resección pulmonar anatómica mediante toracoscopia, cuando sea factible, es preferible a la abierta en pacientes con CPCNP	2B
• 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	2C
• La lobectomía es la técnica de elección en el CPCNP en estadios I y II en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente	1B
• Se efectuará neumonectomía solo cuando el CPCNP no pueda ser reseado de forma completa mediante lobectomía, incluyendo técnicas broncoangioplásticas	1B
• En pacientes con CPCNP T4N0-1, cuidadosamente seleccionados, está indicada la cirugía en el contexto de un tratamiento multidisciplinar	2B

#### Bibliografía

- Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9:413-23.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 137). 2014. [consultado 05-06-2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:351-60.
- Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:289-302.
- Ito M, Yamashita Y, Tsutani Y, Misumi K, Harada H, Miyata Y, et al. Classifications of N2 non-small-cell lung cancer based on the number and rate of metastatic mediastinal lymph nodes. Clin Lung Cancer. 2013;14:651-7.
- Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD006157.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith CJ, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [Abstract]. J Clin Oncol. 2005;23 Suppl:7014.
- 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.
- 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-smallcell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol. 1995;13:1880-92.
- Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ Jr, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. Ann Thorac Surg. 1993;55:986-9.
- 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.
- Daly BD, Fernando HC, Ketchedian A, Dipertillo 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.
- 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.
- 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.
- Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer. Chest. 2013;143 Suppl:e369S-99S.
- 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.
- 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.
- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer. 2005;49:25-33.
- Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Freixinet J, De la Torre M, Torres-García AJ, Pun YW, et al. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28:622-8.

20. Yang HX, Hou X, Lin P, Rong TH, Yang H, Fu JH. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:372-8.
21. Dall K, Ford C, 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.
22. 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.
23. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004699.
24. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Abraham NZ, Kohman LJ, Graziano S. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1029.
25. 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 20030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:662.
26. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:787.
27. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Fajvre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010;65 Suppl 3:iii1.
28. Scott WJ, Allen MS, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group 20030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:976-81.
29. Port JL, Mirza FM, Lee PC, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1951-7.
30. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2553-62.
31. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:2008-16.
32. 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.
33. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:347-53.
34. 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.
35. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615-22.
36. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, Awais O, Wizorek JJ, Abbas G, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Clin Oncol.* 2014;32:2449-55.
37. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:408-15.
38. 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.
39. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. *J Clin Oncol.* 2014;32:2403-4.
40. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1249-50.
41. Tan Q, Huang J, Ding Z, Lin H, Lu S, Luo Q. Meta-analysis for curative effect of lobectomy and segmentectomy on non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:2599-604.
42. 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.
43. 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.
44. James TW, Faber LP. Indications for pneumonectomy. *Pneumonectomy for malignant disease.* *Chest Surg Clin N Am.* 1999;9:291-309.
45. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the national cancer database. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1953-60.
46. Thomas PA, Berbis J, Baste JM, Le Pimpec-Barthes F, Tronc F, Falcoz PE, et al; EPITHOR group. Pneumonectomy for lung cancer: Contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2015;149:73-83.
47. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Second National Thoracic Surgery Activity and Outcomes Report 2011 [consultado 17-12-2014]. Disponible en: [http://www.scts.org/\\_userfiles/resources/634558869917493937\\_Thoracic\\_2011\\_FINAL.pdf](http://www.scts.org/_userfiles/resources/634558869917493937_Thoracic_2011_FINAL.pdf)
48. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:927-35.
49. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:33-7.
50. Leo F, Scanagatta P, Baglio P, Radice D, Veronesi G, Solli P, et al. The risk of pneumonectomy over the age of 70. A case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:780-2.
51. Rodríguez M, Gómez Hernández MT, Novoa NM, Aranda JL, Jiménez MF, Varela G. Morbimortalidad de la resección pulmonar en pacientes octogenarios con cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:219-22.
52. Kim DJ, Lee JG, Lee CY, Park IK, Chung KY. Long-term survival following pneumonectomy for non-small cell lung cancer: clinical implications for follow-up care. *Chest.* 2007;132:178-84.
53. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1782-8.
54. Cusumano G, Marra A, Lococo F, Margaritora S, Siciliani A, Maurizi G, et al. Is sleeve lobectomy comparable in terms of short- and long-term results with pneumonectomy after induction therapy? A multicenter analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:975-83.
55. 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.
56. D'Andrilli A, Venuta F, Maurizi G, Rendina EA. Bronchial and arterial sleeve resection after induction therapy for lung cancer. *Thorac Surg Clin.* 2014;24:411-21.
57. Regnard JF, Perrotin C, Giovannetti R, Schussler O, Petino A, Spaggiari L, et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1841-6.
58. Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, McCormack PM, Kaiser LR, Hilaris BS, et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am.* 1987;67:987-1000.
59. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1065-75.
60. Yang HX, Hou X, Lin P, Rong TH, Yang H, Fu JH. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:372-9.
61. 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.

#### 4.b. QUIMIOTERAPIA. ENFERMEDAD LOCALIZADA Y EXTENDIDA. ENFERMEDAD RESIDUAL. TERAPIAS DIRIGIDAS. RADIOTERAPIA

El tratamiento del CPCNP está en constante evolución y actualmente la mayoría de pacientes son subsidiarios de manejo multimodal, siendo la QT parte esencial de este<sup>1,2</sup>.

Así, en pacientes intervenidos con estadio patológico II o III según la clasificación TNM se recomienda QT postoperatoria o adyuvante, siempre que la resección haya sido completa y el paciente se haya recuperado de la intervención. En pacientes con resección incompleta (R1 o R2) se recomienda QT y también RT.

Para el tratamiento de pacientes con estadio III o enfermedad localmente avanzada es preciso disponer de un equipo multidisciplinar experimentado, ya que no existe una recomendación única, y son opciones válidas la QT de inducción seguida de cirugía o RT, el tratamiento combinado con QT y RT de forma concurrente o secuencial e incluso la aplicación de los 3 tratamientos; en todo caso, la QT es la única variable que se mantiene independientemente de la estrategia elegida.

Por último, hasta hace menos de una década, la QT era el tratamiento de elección en todos los pacientes con estadio IV (un tercio al diagnóstico) que tuvieran buen estado general (ECOG 0-1), ya que ha demostrado beneficio en la supervivencia, en el control sintomático y en la calidad de vida. Desde entonces, el descubrimiento de alteraciones moleculares con valor predictivo para la selección del tratamiento ha modificado completamente la aproximación diagnóstica y terapéutica, así como los resultados esperados en determinados subgrupos de pacientes con enfermedad avanzada; en la actualidad se dispone de diferentes opciones terapéuticas además de la QT.

#### 4.b.1. Papel de la quimioterapia en el estadio III o enfermedad localmente avanzada

Más de un tercio de los pacientes debutan con enfermedad localmente avanzada y, por tanto, la elección de la mejor secuencia de tratamiento es crucial para obtener los mejores resultados. Tradicionalmente se ha asociado el estadio IIIA con un manejo de QT neoadyuvante seguido de cirugía y el estadio IIIB con un manejo de QT y RT, bien secuencial, bien concurrente. Sin embargo, los límites son cada vez más imprecisos y hay datos que avalan el papel de la cirugía en subgrupos de pacientes con estadio IIIB, así como del papel de la QT/RT concurrente previa a la cirugía en estadio IIIA<sup>3,4</sup>.

##### 4.b.1.a. Estadio III resecable

La publicación en los años noventa del pasado siglo de 2 estudios fase III que comparaban cirugía frente a QT basada en cisplatino seguida de cirugía en pacientes con estadio III resecable supuso un cambio en la práctica asistencial, al demostrar un beneficio en supervivencia para los pacientes sometidos al tratamiento combinado. Por ello, uno de los aspectos clave en los últimos años ha sido la búsqueda de las combinaciones de QT más activas y con menor perfil de toxicidad en este contexto. Así, la tasa de respuestas objetivas esperable con un esquema de QT de 2 fármacos y que incluya cisplatino está alrededor del 60-70% y la tasa de resecabilidad supera el 50% en la mayoría de las series.

Aunque durante mucho tiempo también ha sido materia de debate si debía incluirse la RT torácica como parte del tratamiento preoperatorio, el estudio fase III comunicado por el grupo suizo SAKK en 2014<sup>4</sup>, no encuentra beneficio ni en supervivencia libre de recaída ni en supervivencia global (SG) al asociar RT a la QT preoperatoria en pacientes N2 potencialmente resecables.

Por último, la elección correcta de los pacientes con enfermedad localmente avanzada subsidiarios de cirugía de rescate continúa siendo materia de debate debido a 2 estudios aleatorizados en los que no se demostraba beneficio en la SG.

##### 4.b.1.b. Estadio IIIB

Diversos ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han demostrado la superioridad de la QT basada en cisplatino asociada a RT frente a la RT sola y el tratamiento concurrente frente al secuencial en pacientes con estadio III irresecable y buen estado general<sup>3</sup>. Aspectos relevantes que quedan por definir son: el régimen de QT óptimo para combinar con la RT, si es preferible utilizar dosis plenas o semanales y si deben administrarse 2 o 3 ciclos de QT. Además, puesto que el tratamiento concomitante solo es factible en pacientes con buen estado general y pérdida de peso < 5%, está por resolver cuál es el mejor tratamiento para los pacientes con mala función pulmonar, mal estado general o ancianos, así como para los pacientes que teniendo buen estado general no son candidatos de entrada a tratamiento concurrente por el volumen de irradiación.

Por último, no se dispone de estudios fase III aleatorizados que avalen el uso de QT de inducción o de consolidación asociada al tratamiento concurrente<sup>5,6</sup>.

##### Recomendaciones:

- La elección del mejor tratamiento debe realizarse por un equipo multidisciplinar y con experiencia, que sepa minimizar y manejar la toxicidad de estos tratamientos (grado 1A).
  - En CPCNP operados con estadificación pN2 se recomienda valoración de QT adyuvante (grado 1A) y RT postoperatoria mediastínica (grado 2C).
  - Los pacientes con enfermedad resecable o potencialmente resecable estadio IIIB no bulky, confirmados histológicamente antes de

cirugía, pueden beneficiarse de tratamiento multimodal con QT frente a QT/RT neoadyuvante seguido de cirugía (grado 1A).

- En CPCNP estadio III irresecable, ECOG 0-1, se recomienda tratamiento combinado de QT y RT (grado 1A).

#### 4.b.2. Papel de la quimioterapia en el estadio IV

##### 4.b.2.a. Tratamiento con quimioterapia de primera línea

Cuando hablamos de QT de primera línea en CPCNP en general nos referimos a una combinación de 2 fármacos, uno de ellos cisplatino o carboplatino. La QT debe iniciarse en cuanto el paciente se diagnostica y no está indicado esperar a la aparición de síntomas o al empeoramiento, ya que la supervivencia puede verse comprometida. En pacientes con ECOG 0-1 se recomienda administrar entre 4 y 6 ciclos de tratamiento de primera línea y no es adecuado aplicar más de 4 en ausencia de respuesta objetiva.

Hasta hace pocos años se consideraba que los distintos dobles de platino que incluían un fármaco de tercera generación (vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel y docetaxel) conseguían resultados similares en tasa de respuesta y supervivencia, la elección dependía de las características clínicas de cada paciente y del diferente perfil de toxicidad de cada combinación. Sin embargo, un estudio fase III que comparaba cisplatino-gemcitabina y cisplatino-pemetrexed demostró que la histología era un factor determinante para la elección de QT, de forma que los pacientes con histología no escamosa obtenían mejores resultados con el doblete que contenía pemetrexed, lo que no ocurría en los pacientes con carcinoma escamoso<sup>7</sup>. Asimismo, la utilización de bevacizumab asociado a QT solo se recomienda en pacientes con histología no escamosa<sup>8,9</sup> a partir de la publicación del primer estudio fase II, en el que la toxicidad era superior en los pacientes con histología escamosa.

Por lo tanto, de acuerdo a las guías nacionales e internacionales en 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 y que contenga docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina, puesto que prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida y controla los síntomas<sup>2,3</sup>. Distintos metaanálisis muestran una mayor tasa de respuestas de las combinaciones basadas en cisplatino respecto a las basadas en carboplatino. Por otro lado, la adición de un tercer fármaco quimioterápico no ha demostrado beneficio en supervivencia, pero sí aumento de la toxicidad, mientras que los dobles sin platino se consideran una opción únicamente para los pacientes que no estén en condiciones de recibirlo.

El tratamiento de mantenimiento ha demostrado recientemente impacto en la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada y por ello se ha incorporado como estrategia terapéutica<sup>10-12</sup>. De esta forma, una vez completada la QT de primera línea, el paciente continúa con monoterapia hasta la progresión o presencia de toxicidad, bien recibiendo uno de los fármacos que se administró en primera línea (mantenimiento de continuación) o bien utilizando un fármaco no recibido previamente. La decisión dependerá del estado general en el momento de tener que iniciar el mantenimiento, de la histología, de la respuesta y la toxicidad del tratamiento administrado en primera línea y, por supuesto, de la opinión del paciente.

##### 4.b.2.b. Tratamiento de primera línea en pacientes ancianos

Actualmente se estima que la mediana de edad al diagnóstico es de 70 años. Aunque sabemos que el envejecimiento es un proceso muy individualizado y la edad cronológica un mal reflejo de la reserva funcional y de la esperanza de vida, la toma de decisiones en pacientes de edad avanzada y, como suele ser el caso en CPCNP, con comorbilidad asociada, es un reto importante.

La recomendación actual para los pacientes con buen estado general (ECOG 0-1) y adecuada función orgánica es QT basada en platino, independientemente de la edad<sup>13</sup>. En el resto se recomienda monoterapia.

#### 4.b.2.c. Tratamiento de primera línea en pacientes con ECOG 2 o comorbilidad

La evidencia científica en este grupo de pacientes es poco concluyente, aunque tanto la monoterapia como las combinaciones basadas en platino (fundamentalmente carboplatino) han sido estudiadas<sup>14</sup>. La recomendación por tanto sería individualizar la decisión de administrar QT. Por otro lado, lo que sí ha demostrado influir favorablemente no solo en calidad de vida, sino en la supervivencia de cualquier paciente con estadio IV, es el control precoz de síntomas y la atención integral, por lo que debe ponerse especial énfasis en ello desde el momento del diagnóstico<sup>15</sup>.

##### Recomendaciones:

- En los pacientes con CPCNP estadio IV, buen estado general (ECOG 0-1), no subsidiarios de tratamiento dirigido, la recomendación actual es utilizar una combinación de 2 fármacos basada en platino (grado 1A).
- En pacientes con CPCNP estadio IV, no están recomendados más de 4-6 ciclos de QT de primera línea (grado 2B).
- En pacientes con CPCNP estadio IV, en ausencia de alteración molecular, la histología es un factor determinante para la elección del tratamiento (escamoso o no escamosos) (grado 1A).
- En pacientes con CPCNP avanzado que no hayan progresado después de la primera línea, el tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la supervivencia frente a placebo (grado 1A).
- En pacientes de edad avanzada con ECOG 0-1, la QT de combinación basada en platino demostró beneficio frente a la monoterapia, por lo que es una opción terapéutica que hay que considerar (grado 1A). La monoterapia se recomienda en pacientes frágiles o con comorbilidades importantes (grado 2B).
- La QT ha demostrado beneficio en supervivencia y calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes con ECOG 2 (grado 1B).

#### 4.b.3. Tratamiento de segunda línea

La QT de segunda línea ha demostrado beneficio en supervivencia y control de síntomas en pacientes con CPCNP avanzado y ECOG 0-2, independiente de la histología<sup>16</sup>. La combinación de fármacos no ha sido superior frente a la monoterapia, por lo que se recomienda la monoterapia.

En el momento actual se dispone de 3 fármacos con indicación aprobada en segunda línea, sobre la base de los resultados de ensayos clínicos: docetaxel, pemetrexed (solo para pacientes con histología no escamosa) y erlotinib. Docetaxel demostró beneficio en supervivencia y calidad de vida cuando se comparó con tratamiento de soporte, vinorelbina o ifosfamida, mientras que pemetrexed fue comparable a docetaxel en supervivencia, si bien la toxicidad fue más manejable. Por último, erlotinib ha obtenido resultados comparables a docetaxel y pemetrexed en pacientes pretratados y es el único fármaco con indicación aprobada en tercera línea. Estos datos se basan en un estudio fase III que demostró una ventaja estadísticamente significativa en SG frente al mejor tratamiento de soporte en segunda y tercera líneas en pacientes no candidatos a QT y con cualquier histología.

En cuanto a la duración del tratamiento, se recomienda continuar hasta progresión, siempre que la tolerancia sea buena. Como siempre, la decisión del mejor tratamiento debe individualizarse en función de las características y deseos del paciente y la respuesta y tolerancia al tratamiento previo.

En ausencia de mutaciones activadoras de EGFR en el tumor, no está indicado ofrecer tratamiento de segunda línea a pacientes con mal estado general (ECOG 3-4).

##### Recomendaciones:

- La QT de segunda línea ha demostrado beneficio en supervivencia y control de síntomas en pacientes con CPCNP avanzado y ECOG 0-2, independientemente de la histología (grado 1A).
- Se recomienda agente único como tratamiento en segunda línea (grado 1A).
- Se recomienda que el tratamiento dure hasta progresión, siempre que la tolerancia sea buena (grado 2B).

#### 4.b.4. Tratamiento de pacientes en estadio IV. Papel de las terapias dirigidas

Durante los últimos años se han descrito alteraciones genéticas relacionadas con vías moleculares, que se encuentran activadas o reguladas de forma aberrante, con un papel primordial en la patogénesis del CP, fundamentalmente el CPCNP. Las alteraciones moleculares más comunes son: la mutación en el gen del receptor del EGFR; el reordenamiento del gen de la ALK, y la mutación en el gen KRAS.

En la actualidad, las mutaciones de EGFR y las translocaciones de ALK se utilizan en la práctica asistencial como factores predictivos de eficacia terapéutica en pacientes con CPCNP avanzado, de forma que los pacientes que las presentan reciben tratamientos dirigidos en vez de QT convencional.

##### 4.b.4.a. Mutación EGFR

La recomendación actual de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado que presente mutación de EGFR, con un nivel de evidencia IA<sup>17</sup>, es la utilización de alguno de los fármacos orales con actividad ITKS de EGFR comercializados con esa indicación (gefitinib, erlotinib o afatinib).

Esta indicación se sustenta en distintos ensayos comparativos con QT convencional, en los que se ha demostrado beneficio en tasa de respuesta ( $\approx 70\%$ ), supervivencia libre de progresión ( $\approx 9$  meses) y en la calidad de vida al recibir el tratamiento dirigido. Con la excepción de los resultados combinados de los estudios de afatinib<sup>18</sup>, no se ha demostrado beneficio en SG, lo que se atribuye al *crossover* en los distintos estudios.

##### 4.b.4.b. Reordenamiento de ALK

Existen diferentes inhibidores de ALK en estudio, pero en España solo está comercializado de momento crizotinib. Este fármaco oral ha demostrado beneficio en estudios fase III frente a QT, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento<sup>19</sup>, aunque de momento la indicación aprobada en España solo recoge la evidencia de segunda línea.

Asimismo, ha sido aprobado muy recientemente ceritinib, inhibidor de ALK de segunda generación, sobre la base de los resultados de un estudio fase I en el que se demuestra elevada eficacia independientemente de haber recibido o no crizotinib<sup>20,21</sup>.

#### 4.b.5. Radioterapia

##### 4.b.5.a. Estadios I y II

##### 4.b.5.a.1. Radioterapia estereotáxica hipofraccionada

La radioterapia estereotáxica hipofraccionada (SBRT) es una técnica de RT que permite administrar dosis muy elevadas (dosis biológica equivalente a  $\geq 100$  Gy) en un número pequeño de fracciones, de for-

ma limitada exclusivamente a tumores pequeños, con mínima dosis en tejido sano adyacente.

Está indicada en pacientes médicamente inoperables, de elevado riesgo quirúrgico o que rechazan cirugía, y que 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 aorta y arteria pulmonar principal<sup>22</sup>.

No se dispone de estudios aleatorizados frente a cirugía (3 se cerraron por lento reclutamiento), pero en no aleatorizados el control local y SG y libre de enfermedad son similares a cirugía<sup>23</sup>.

#### 4.b.5.a.2. Radioterapia convencional

Indicada en pacientes no operables que no reúnan criterios para tratamiento con SBRT.

#### 4.b.5.a.3. Radioterapia postoperatoria

No está indicada, excepto si el margen está afectado. En estos casos puede realizarse QT/RT concurrente.

En pacientes intervenidos pN2 suele recomendarse al finalizar la QT adyuvante, si bien no hay estudios aleatorizados prospectivos que confirmen su eficacia<sup>24</sup>. En los últimos años, también se han publicado varios trabajos recomendando evaluar su papel en pacientes con estadio pN1, dada la elevada incidencia de recidiva locorregional y el hecho de que el efecto deletéreo que se le atribuía pudiera estar condicionado por haberse realizado con campos de irradiación grandes y técnica antigua<sup>25</sup>.

#### 4.b.5.b. Estadio III

##### 4.b.5.b.1. Potencialmente reseccable

Puede formar parte del tratamiento preoperatorio junto a la QT (será de primera elección en tumores de sulcus superior)<sup>26</sup> o bien postoperatoria.

Si se opta por QT/RT preoperatoria, aunque la dosis usual de RT era 45-50 Gy, se puede administrar dosis radical de RT (60-66 Gy), siempre que la cirugía se realice por un equipo quirúrgico muy entrenado.

##### 4.b.5.b.2. Irreseccable

El tratamiento estándar es la QT/RT concurrente<sup>27</sup>. En pacientes que no toleren este tratamiento o que tengan un tamaño tumoral muy grande, que no permita irradiación con adecuada preservación de órganos críticos, se realizará QT y RT secuencial. Si el paciente no se considera candidato a QT se puede proponer RT exclusiva.

##### 4.b.5.c. Estadio IV

La RT está indicada para paliación de síntomas, tanto locorregional (hemoptisis, síndrome de compresión de la vena cava superior) como en metástasis cerebrales y/u óseas (por dolor, compresión medular, fractura patológica).

En pacientes oligometastásicos muy seleccionados, particularmente en aquellos con reordenamientos de ALK o mutación EGFR y progresión de una única localización, se puede plantear tratamiento con SBRT o con radiocirugía<sup>28</sup>.

##### 4.b.5.d. Braquiterapia endobronquial

Tratamiento paliativo dirigido a tratar el componente endoluminal del tumor o mitigar los síntomas derivados de la obstrucción generada por él.

Se puede utilizar en lesiones endobronquiales o endotraqueales primarias o metastásicas que hayan sido tratadas previamente con RT externa, y como único tratamiento en casos seleccionados que solo tengan componente endobronquial y en los que no sea posible administrar otro tratamiento, siempre y cuando no haya compresión extrínseca u obstrucción completa del bronquio.

## Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
<b>Quimioterapia en estadio III</b>	
• La elección del mejor tratamiento debe realizarse por un equipo multidisciplinar y con experiencia, que sepa minimizar y manejar la toxicidad de estos tratamientos	1A
• En CPCNP operados con estadificación pN2 se recomienda valoración de QT adyuvante y RT postoperatoria mediastínica	1A/2C
• Los pacientes con enfermedad reseccable o potencialmente reseccable estadio IIIB/N2 no bulky confirmados histológicamente antes de cirugía pueden beneficiarse de tratamiento multimodal con QT frente a QT/RT neoadyuvante seguido de cirugía	1A
• En CPCNP estadio III irreseccable, ECOG 0-1, se recomienda tratamiento combinado de QT y RT	1A
<b>Quimioterapia en estadio IV</b>	
• En los pacientes con CPCNP estadio IV, buen estado general (ECOG 0-1), no subsidiarios de tratamiento dirigido, la recomendación actual es utilizar una combinación de 2 fármacos basada en platino	1A
• En pacientes con CPCNP estadio IV no están recomendados más de 4-6 ciclos de QT de primera línea	2B
• En pacientes con CPCNP estadio IV, en ausencia de alteración molecular, la histología es un factor determinante para la elección del tratamiento (escamoso o no escamoso)	1A
• En pacientes con CPCNP avanzado que no hayan progresado después de la primera línea, el tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la supervivencia frente a placebo	1A
• En pacientes de edad avanzada con ECOG 0-1, la QT de combinación basada en platino demostró beneficio frente a la monoterapia, por lo que es una opción terapéutica que hay que considerar	1A
• La monoterapia se recomienda en pacientes frágiles o con comorbilidades importantes	2B
• La QT ha demostrado beneficio en supervivencia y calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes con ECOG 2	1B
<b>Tratamiento de segunda línea</b>	
• La QT de segunda línea ha demostrado beneficio en supervivencia y control de síntomas en pacientes con CPCNP avanzado y ECOG 0-2, independientemente de la histología	1A
• Se recomienda agente único como tratamiento en segunda línea	1A
• Se recomienda que el tratamiento dure hasta progresión, siempre que la tolerancia sea buena	2B

## Bibliografía

1. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2007;25:1698-704.
6. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group And U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008;26:5755-60.

7. 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.
8. Soria JC, Maugué 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.
9. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:2542-50.
10. 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.
11. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374:1432-40.
12. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cícenas S, Szczéсна 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.
13. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1079-88.
14. Lilenbaum R, Villafior VM, Langer C, O'Byrne K, O'Brien M, Ross HJ, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol.* 2009;4:869-74.
15. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-42.
16. 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 for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii56-64.
17. 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.
18. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Papat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51.
19. 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.
20. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol.* 2014;32 Suppl:5s, abstr 8002.
21. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-97.
22. 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.
23. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, et al. Comparative effectiveness of five treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1060-70.
24. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist.* 2011;16:672-81.
25. Higgins KA, Chino JP, Berry M, Ready N, Boyd J, Yoo DS, et al. Local failure in resected N1 lung cancer: implication for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:727-33.
26. 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.
27. 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.
28. Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimmer A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:346-51.

#### 4.c. TRATAMIENTO INICIAL POR ESTADIOS (I, II, III Y IV). ADYUVANCIA Y TRATAMIENTOS COMBINADOS

El presente apartado pretende recopilar y englobar los aspectos fundamentales del tratamiento inicial en los distintos estadios clíni-

cos, con la intención de facilitar su consulta. Otras partes de esta sección recogen las mejores evidencias clínicas de las distintas herramientas terapéuticas, pero dada la cada vez más frecuente aplicación de tratamientos multidisciplinares, en el diseño del presente documento hemos querido incluir este apartado, pese a que en cierta medida pueda ocasionar alguna reiteración. Por ello es aconsejable complementar la consulta del presente apartado con los apartados 4.a y 4.b., para una más completa explicación de las características de los tratamientos y las evidencias disponibles (tablas 1-4.c y 2-4.c).

La estadificación TNM del carcinoma broncogénico tiene implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. Se basa en la extensión anatómica del tumor primario (T), metástasis ganglionares (N) y metástasis a distancia (M). Para esta revisión se utiliza la terminología de la última edición TNM publicada a finales de 2009 (séptima edición del TNM del CP, IASLC-UICC-AJCC)<sup>1</sup>. Los tumores con un pronóstico y supervivencia similares se agrupan por estadios (I-IV) y permiten seleccionar el mejor tratamiento inicial. De forma muy generalizada, en los estadios I y II el tratamiento inicial es la resección quirúrgica; en el IIIA las opciones pueden ser la cirugía, la QT o la RT (multidisciplinario), y en los estadios IIIB y IV el tratamiento es la QT/RT y la cirugía se reserva para casos muy excepcionales<sup>2,3</sup>.

#### 4.c.1. Tratamiento inicial del estadio I

Este estadio incluye pacientes IA (T1ab,N0,M0) e IB (T2a,N0,M0). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, siempre que el paciente cumpla criterios de operabilidad, y se obtienen supervivencias del 80% a los 5 años. La resección más recomendable es la lobectomía con linfadenectomía<sup>4</sup>. En pacientes con graves limitaciones funcionales o importantes comorbilidades se pueden aceptar las resecciones limitadas (sublobares), a fin de preservar parénquima, aunque es controvertido en términos de recidivas y supervivencia<sup>5-7</sup>.

El tratamiento adyuvante con QT/RT no está justificado, salvo en pacientes intervenidos con resecciones incompletas o márgenes afectados que no se puedan reintervenir (indicación absoluta) o en pacientes con factores de riesgo (indicación relativa). Los principales factores de riesgo son: histología pobremente diferenciada, invasión vascular, tumores neuroendocrinos (no bien diferenciados), tamaño tumoral > 4 cm, infiltración de la pleura visceral, resecciones en cuña o limitadas, linfadenectomía no realizada<sup>7</sup>. La pauta de QT adyuvante recomendada son 4 ciclos de un doblete basado en cisplatino. El régimen más estudiado es el de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino intravenoso (día 1) y 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina intravenosa (días 1 y 8), en ciclos de 21 días, por 4 ciclos. Otros esquemas empleados son cisplatino más gemcitabina, y en pacientes no candidatos a cisplatino, paclitaxel más carboplatino. En estos estadios no se contempla la indicación de QT adyuvante sobre la base de análisis de factores moleculares ni el uso de agentes biológicos o terapias dirigidas.

En los pacientes con contraindicación quirúrgica o que rechazan la cirugía, el tratamiento de elección es la RT radical, la cual se puede administrar mediante SABR, convencional-3D o acelerada. En las lesiones periféricas y < 3 cm se puede plantear la ablación por radiofrecuencia<sup>7</sup>.

#### 4.c.2. Tratamiento inicial del estadio II

Este estadio está compuesto por el IIA (T1a-bN1M0; T2bN0M0; T2aN1M0) e IIB (T2bN1M0; T3N0M0). El tratamiento inicial es la resección quirúrgica con disección ganglionar mediastínica<sup>7</sup>. La resección quirúrgica puede verse ampliada a pared torácica, diafragma, nervio frénico, pericardio, etc. En caso de inoperabilidad o rechazo de la cirugía, el tratamiento de elección es la RT radical (SABR o 3D), con o sin QT.

- *Estadio IIA.* El factor pronóstico más importante tras la resección son las metástasis ganglionares (N1), por lo que la QT adyuvante está

indicada en los estadios pT1aN1, pT1bN1 y pT2aN1. En el estadio pT2bN0 resecaados, el papel de la QT es más dudoso y solo se contempla en casos seleccionados con factores de riesgo. Los factores de riesgo y el régimen de QT son los mismos que los descritos en el apartado del estadio I. Los pacientes en estadio IIA con resecciones incompletas, márgenes quirúrgicos afectados sin reintervención quirúrgica o con factores de mal pronóstico de la linfadenectomía (dissección linfática inadecuada o subóptima, afectación extracapsular y afectación de múltiples estaciones) recibirán tratamiento adyuvante con RT sin QT (ganglios negativos) o QT/RT (ganglios positivos)<sup>5-7</sup>.

• *Estadio IIB.* Tras la resección quirúrgica (pT3N0, pT2bN1), los pacientes deben ser tratados mediante QT adyuvante en los casos de pN1 o factores de mal pronóstico. La RT se utiliza si los márgenes quirúrgicos están afectados (sin reintervención quirúrgica) o si presentan factores de mal pronóstico de la linfadenectomía: dissección linfática inadecuada o subóptima, afectación extracapsular y afectación de múltiples estaciones, siguiendo las pautas descritas en el apartado anterior. Una excepción es el tumor del sulcus superior sin afectación ganglionar (T3N0M0), donde la localización anatómica condiciona una resección completa difícil y la posibilidad de márgenes afectados y recaída. El tratamiento recomendable es la QT/RT neoadyuvante concurrente (ver esquemas en el apartado del estadio IIIB), resección quirúrgica y posterior QT adyuvante<sup>8</sup>.

#### Recomendaciones (estadios I y II):

- En los pacientes en estadios IA, IB, IIA y IIB sin contraindicación médica, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica (grado 1B).
- La resección sublobar se recomienda en los pacientes inoperables o con elevada comorbilidad (grado 1B).
- Las alternativas terapéuticas en los pacientes que rechazan la cirugía o son inoperables son la RT o la ablación por radiofrecuencia (grado 2C).
- La RT adyuvante no está recomendada en el estadio I (grado 1A).
- La QT adyuvante se recomienda en el estadio II (N1) (grado 1A).

#### 4.c.3. Tratamiento inicial del estadio III

Es un estadio muy heterogéneo, que se caracteriza por una enfermedad con extensión local y/o afectación ganglionar mediastínica, por lo que su tratamiento es multimodal<sup>9</sup>. Los subgrupos que pertenecen a este estadio son el IIIA (T3N1M0; T1-3N2M0; T4N0-1M0) y el IIIB (T4N2M0; T1-4N3M0).

##### 4.c.3.a. Estadio IIIA

Son pacientes con neoplasias localmente avanzadas que afectan al mediastino, grandes vasos, pared torácica, bronquio principal, vértebra o nódulos satélite ipsilaterales sin afectación ganglionar mediastínica (T3N1M0 y T4N0-1M0). En estos casos las opciones terapéuticas son variables:

- Si la neoplasia es resecaable de inicio, se debe intentar el tratamiento quirúrgico, seguido de QT adyuvante con o sin RT, que dependerá del estadio patológico final. Si tras la cirugía, existe enfermedad microscópica (R1) se puede plantear la reintervención, seguida de QT o QT/RT, ya sea secuencial o concurrente. En caso de que, tras la cirugía, exista enfermedad macroscópica (R2) se recomienda la reintervención seguida de QT o un esquema con QT/RT concurrente.
- Si la neoplasia no es resecaable de inicio, pero puede llegar a serlo, se debe iniciar el tratamiento neoadyuvante con QT o QT/RT, seguido de la resección quirúrgica y posterior tratamiento adyuvante. En caso de márgenes afectados se recomienda, si es posible, la reintervención, seguida de QT o un esquema con QT/RT concurrente en el caso de no haberse administrado RT previamente.

- En los casos de neoplasia no resecaable se debe plantear un esquema de QT/RT concurrente con intención radical.
- En los tumores del sulcus superior (T3N1M0, T4N0-1M0) se recomienda tratamiento concurrente neoadyuvante con QT/RT (ver esquemas en el apartado del estadio IIIB), para realizar, con posterioridad, la resección quirúrgica y QT adyuvante.

En los pacientes con afectación ganglionar mediastínica (N2), el pronóstico empeora y la decisión terapéutica es muchas veces controvertida. La enfermedad N2 se asocia en el 80-90% con lesiones que impiden la resección completa (N3, múltiples estaciones, afectación extracapsular, etc.). Por otro lado, el 80% de los pacientes intervenidos desarrolla metástasis a distancia en los primeros 2 años, lo que da lugar a una tasa de supervivencia < 10% a los 5 años de la cirugía. Por estos motivos, el tratamiento se basa en la QT y la RT para reducir la progresión local y evitar metástasis a distancia; la cirugía se reserva para los casos de respuesta a estas terapias<sup>10-14</sup>.

- *N2 confirmado en el acto quirúrgico y neoplasia resecaable:* el tratamiento debe ser la resección pulmonar y la linfadenectomía radical, seguido de tratamiento adyuvante con QT, con o sin RT (en función de los márgenes quirúrgicos). En algunos centros se acepta este esquema en tumores en los que hay confirmación del N2 con estación ganglionar única, histología epidermoide y edad favorable.
- *N2 confirmado en el acto quirúrgico y neoplasia potencialmente resecaable:* se debe iniciar un tratamiento de QT o de QT/RT neoadyuvante para posterior intento de rescate quirúrgico. Si no hay respuesta se realiza QT y/o RT radical.
- *N2 confirmado en el acto quirúrgico no potencialmente resecaable:* se procede con QT y RT con intención radical.
- *N2 confirmado de forma preoperatoria:* en esta situación se plantean varias opciones terapéuticas:

- QT de inducción (2-4 ciclos) con regímenes que contengan 2 fármacos basados en platino (preferible con cisplatino), seguido de cirugía (*down-staging* mediastínico) y posterior adyuvancia.
- QT y RT (45 Gy) concurrente de inducción y cirugía (*down-staging* mediastínico).
- En pacientes con dificultades quirúrgicas (enfermedad Bulky) o comorbilidades se puede plantear la QT/RT concurrente con intención radical de inicio.

La dosis de radioterapia adyuvante en los estadios N2 varía entre 54-60 Gy, con fracciones de 1,8 a 2 Gy diarios. Se puede administrar un *boost* en zonas de riesgo, como bordes afectados o áreas ganglionares con desbordamiento capsular. Su empleo debe ser siempre secuencial, tras la QT, salvo casos concretos, como cuando se hallan los bordes de resección afectados.

##### 4.c.3.b. Estadio IIIB

Los estadios pueden ser el T4N2M0 o el T1-4N3M0. Se caracteriza por la infiltración tumoral directa y/o ganglionar, con una supervivencia a los 5 años < 10%. El tratamiento de elección es la QT/RT concurrente con intención curativa (radical). El papel de la cirugía es anecdótico y muy excepcional y está limitado a pacientes con buen estado general, escasa pérdida de peso, respuesta completa a la QT/RT, infiltración ganglionar limitada y resección inferior a una neumonectomía<sup>13,14</sup>.

- *QT/RT concurrente radical.* Se realiza en los pacientes con buen estado general y con pérdida de peso < 5-10%.
- *QT/RT secuencial.* Para pacientes no aptos para el tratamiento concurrente se puede emplear un tratamiento secuencial basado en la QT (preferiblemente con cisplatino) a dosis plenas por 2-4 ciclos, seguida de RT radical (60-66 Gy).

- *RT paliativa*. Se utiliza en pacientes sintomáticos, con importante deterioro del estado general o comorbilidades.

**Recomendaciones:**

- En el estadio IIIA resecable y sin afectación N2, el tratamiento propuesto es la resección quirúrgica con QT/RT adyuvante (grado IA).
- En el estadio IIIA potencialmente resecable sin afectación ganglionar N2, el tratamiento propuesto es la QT/RT neoadyuvante, la resección quirúrgica y el tratamiento adyuvante (grado 2C).
- En el estadio IIIA no resecable, el tratamiento debería ser la QT/RT radical (grado 1A).
- En el estadio IIIA con afectación N2 intraoperatoria (oculta), el tratamiento es la resección quirúrgica y la QT/RT adyuvante (grados 1A, 2C).
- En el estadio IIIA-N2 preoperatorio, el tratamiento puede ser QT/RT definitiva o terapias de inducción y cirugía (grado 1A).
- En el estadio IIIA-N2 preoperatorio no se recomienda la resección quirúrgica inicial ni la terapia adyuvante, salvo excepciones (grado 1C).
- En pacientes en estadio IIIB y buen estado general, el tratamiento recomendado es la QT/RT concurrente con intención curativa (grado 1A).
- No se recomienda la cirugía de rescate en los pacientes en estadio IIIB, salvo en casos muy excepcionales (grado 1C).

**4.c.4. Tratamiento inicial del estadio IV**

A este estadio pertenecen los pacientes con la clasificación T1-4N0-3M1a,b, con una supervivencia muy limitada tras el diagnóstico. Los tratamientos para este estadio son la poliquimioterapia, las terapias dirigidas y, muy excepcionalmente, la cirugía<sup>15</sup>. Los factores que han demostrado influir en la supervivencia en este estadio son el estado general (ECOG) y la presencia de alteraciones moleculares susceptibles de una terapia dirigida (EGFR).

**4.c.4.a. T1-4N0-3M1a**

Los pacientes con derrame pleural o pericárdico maligno y nódulos pleurales malignos, únicamente pueden ser tratados con gestos paliativos a nivel local (pleurodesis, drenajes, derivaciones, ventana pericárdica) o sistémicos (QT paliativa).

En los pacientes muy bien seleccionados con un NP metastásico contralateral, el tratamiento se basa en la cirugía y QT. El abordaje quirúrgico de ambas lesiones puede ser simultáneo o secuencial. Tras la resección de ambas lesiones, la mayoría de los pacientes recibe tratamiento adyuvante con QT, que estará en función de los márgenes quirúrgicos, tratamiento empleado en la neoadyuvancia y grado de tolerancia del paciente.

**4.c.4.b. T1-4N0-3M1b**

La mayoría de los pacientes en este estadio presenta múltiples metástasis a distancia (cerebro, suprarrenal) y, en caso de metástasis cerebrales, el tratamiento de elección es la QT o la QT/RT. Sin embargo, en el caso de metástasis única y neoplasias potencialmente resecables (T1-2N0-1; T3N0) se puede plantear el tratamiento radical de ambas lesiones<sup>16-18</sup>. La secuencia habitual es el tratamiento de la metástasis única (cirugía, RT, radiocirugía) y posterior tratamiento del CP (cirugía, RT, QT).

**4.c.4.c. Terapias dirigidas**

Se basan en la detección de las mutaciones del EGFR y reordenamientos ALK que se observan en el 8-10% y 5%, respectivamente<sup>19</sup>. En general, la probabilidad de mutaciones es mayor en pacientes con his-

tología de adenocarcinoma, no fumadores, mujeres y de raza asiática, aunque no son exclusivas. Por ello se recomienda su detección en todos los pacientes con CPCNP en estadio IV con histología no escamosa y en los casos seleccionados de histología escamosa no fumadores o ex fumadores de menos de 15 paquetes/año. Para los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR (exones 19 y 21), el tratamiento recomendado en primera línea es el de ITK del EGFR. Existen, en la actualidad, 3 ITK disponibles con indicación para el tratamiento de pacientes con mutaciones de EGFR: erlotinib, gefitinib y afatinib, de más reciente incorporación<sup>20-22</sup>. Los principales beneficios de estas terapias son su administración oral diaria, un perfil de toxicidad más tolerable que la QT convencional y el aumento en supervivencia libre de progresión. En los pacientes con reordenamientos de ALK se recomienda tratamiento con crizotinib, cuya indicación actual en España es como tratamiento de segunda línea tras QT o en pacientes no candidatos a ella, aunque se espera la aprobación para la primera línea. Ceritinib es un nuevo ALK que ha sido recientemente aprobado en Estados Unidos para pacientes en progresión o intolerantes a crizotinib<sup>23,24</sup>.

**4.c.4.d. Quimioterapia paliativa**

Es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes y está basada en platino<sup>15</sup>. Las combinaciones óptimas (4-6 ciclos) de QT con pemetrexed, bevacizumab y las estrategias de mantenimiento han demostrado prolongar la supervivencia más allá de los 14-16 meses. En general, el cisplatino es algo más efectivo que el carboplatino, aun-

**Tabla 1-4.c**  
Tratamiento inicial por estadio clínico

Estadio	TNM	Tratamiento inicial
IA	T1AN0M0; T1BN0M0	Resección quirúrgica RT en pacientes no candidatos a cirugía <sup>a</sup>
IB	T2aN0M0	Resección quirúrgica RT en pacientes no candidatos a cirugía <sup>a</sup>
IIA	T2bN0M0; T1a-bN1M0; T2aN1M0	Resección quirúrgica RT ± QT en casos seleccionados <sup>a</sup>
IIIB	T2bN1M0; T3N0M0	Resección quirúrgica RT ± QT en casos seleccionados <sup>a</sup>
IIIB	T3N0M0 (sulcus superior)	QT + RT concurrente neoadyuvante y cirugía <sup>b</sup>
IIIA	T3N1M0; T4N0-1M0	Resección quirúrgica QT ± RT neoadyuvante <sup>a</sup> y cirugía <sup>b</sup> (T4 seleccionados)
IIIA	T1-3N2M0	QT neoadyuvante y cirugía <sup>b</sup> QT + RT neoadyuvante y cirugía <sup>b</sup> en casos seleccionados
IIIB	T4N2M0	QT + RT radical QT + RT neoadyuvante y cirugía <sup>b</sup> en casos seleccionados
IIIB	T1-4N3M0	QT + RT radical
IV	T1-4N0-3M1a-b	QT paliativa/terapias dirigidas Cirugía y/o RT en casos seleccionados

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

<sup>a</sup>Pacientes inoperables.

<sup>b</sup>Cirugía en función de la respuesta al tratamiento quimiorradioterápico.



que su uso está ligado a un mayor número de efectos secundarios y se recomienda en pacientes con buen estado general. La QT debe ser seleccionada en función de la histología y del ECOG.

En segunda línea existen 3 fármacos con indicación para pacientes candidatos a tratamiento, con diferentes perfiles de toxicidad, como son el docetaxel, el pemetrexed y el erlotinib, cuya selección está en función de la histología, la tolerancia, las características del paciente y las toxicidades asociadas con la primera línea. Algunos pacientes llegan a una tercera línea con buen estado general y pueden ser candidatos a nuevos tratamientos en monoterapia.

#### 4.c.4.e. Terapias de mantenimiento. Antiangiogénicos

El bevacizumab está limitado a pacientes con histología no escamosa y sin criterios de riesgo de hemorragia (hemoptisis, invasión de grandes vasos, tumor central). La combinación de bevacizumab con paclitaxel y carboplatino, o con cisplatino y gemcitabina, ha demostrado ser superior a los dobles de platino en primera línea y se considera una opción de primera línea en pacientes jóvenes con histología no escamosa y sin contraindicación para bevacizumab. En pacientes con beneficio del tratamiento de primera línea (enfermedad estable o respuesta) se suele indicar una terapia de mantenimiento o una segunda línea precoz, tras la primera línea con un fármaco menos tóxico y que se pueda mantener hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. Los más empleados en mantenimiento son pemetrexed, bevacizumab y erlotinib<sup>25-27</sup>. Para los pacientes con histología escamosa, el tratamiento es algo más limitado, y no está indicado el uso de bevacizumab, pemetrexed o las estrategias de mantenimiento (en casos seleccionados se puede plantear una segunda línea precoz con docetaxel).

**Tabla 2-4.c**

Selección del tratamiento adyuvante basado en el (TNMp) tras cirugía inicial R0<sup>a</sup>

	T	N	QT	RT
Estadio 0	Tis	N0	-	-
Estadio IA	T1a, T1b	N0	-	-
Estadio IB	T2a	N0	X <sup>b</sup>	-
Estadio IIA	T2b	N0	X <sup>b</sup>	-
	T2a	N1	X	-
	T1a, T1b	N1	X	-
Estadio IIB	T2b	N1	X	-
	T3	N0	X	-
Estadio IIIA	T3	N1	X	-
	T1, T2	N2	X	X
	T3	N2	X	X
	T4	NO, N1	X	-
Estadio IIIB	T4	N2	X	X
	T1, T2, T3, T4	N3	X	X

QT: quimioterapia; R0: no tumor residual; R1: tumor residual microscópico; R2: tumor residual macroscópico; RT: radioterapia.

<sup>a</sup>En casos de cirugía inicial no R0 (R1, R2, bordes afectos) se propondrá como primera opción a valorar la reintervención con el fin de conseguir márgenes libres, seguida del tratamiento adyuvante según el estadio final. En caso de no ser posible una reintervención se indicará RT adyuvante ± QT (a valorar a partir del estadio IIA, secuencial o concurrente).

<sup>b</sup>Factores de riesgo: grado 3-pobremente diferenciados, tumores neuroendocrinos (no bien diferenciados), T > 4 cm, infiltración de pleura visceral, resecciones en cuña, no linfadenectomía (pNx). Estos factores independientes no son criterios absolutos de indicación para QT adyuvante y deben valorarse de manera individualizada en cada paciente.

#### Recomendaciones:

- El tratamiento recomendado es la poliquimioterapia (grado 1A).
- En los pacientes con la mutación para EGFR, la primera línea de tratamiento son los ITK (grado 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 (grado 1B/2B).

#### Resumen de recomendaciones

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, la resección quirúrgica y el 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
• En 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
• En 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 en 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

#### Bibliografía

1. Goldstraw P, Crowley JJ, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation on the proposals for revision of the stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:694-705.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4.2016. Disponible en: <http://www.nccn.org>
3. 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.
4. Fernández Fau L, Pun YW, Moreno Balsalobre R, García Fernández JL. Cáncer de pulmón no células pequeñas. En: Fernández Fau L, Freixinet J, editores. Tratado de Cirugía Torácica. Vol. 2. Madrid: Editores Médicos; 2010. p. 1625-65.

5. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3138-45.
6. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:845-54.
7. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II 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 Suppl:e278S-313S.
8. 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.
9. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Chest*. 2013;143 Suppl:e314S-40S.
10. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25:1698-704.
11. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:673-80.
12. Taremi M, Hope A, Dabele M, Pearson S, Fung S, Purdie T, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:967-73.
13. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:5755-60.
14. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, Richards D, Agarwala A, Neubauer M, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol*. 2012;23:1730-8.
15. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest*. 2013;143 Suppl:e341S-68S.
16. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:37-46.
17. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:34-40.
18. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26:1142-7.
19. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-34.
20. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczésna 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.
21. Cohen MH, Johnson JR, Chattopadhyay S, Tang S, Justice R, Sridhara R, et al. Approval summary: erlotinib maintenance therapy of advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*. 2010;15:1344-51.
22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46.
23. 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.
24. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-97.
25. Ciuleanu T, Brodowicz Z, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexid plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-40.
26. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexid maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*. 2010;15:1352-8.
27. Coate LE, Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced nonsmall cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3:139-57.

#### 4.d. SEGUIMIENTO. TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

##### 4.d.1. Seguimiento

No existe protocolo alguno de seguimiento universalmente aceptado dirigido a pacientes tratados con intención curativa de un CPCNP.

El objetivo fundamental de una guía de seguimiento debería ser detectar precozmente las complicaciones derivadas del tratamiento, identificar las recurrencias o recidivas tumorales y la aparición de un segundo tumor, prolongar la supervivencia de estos pacientes y, finalmente, mejorar los diferentes indicadores de calidad de vida.

En la literatura médica, salvo una revisión sistemática<sup>1</sup>, no hay estudios prospectivos aleatorizados que definan con precisión los diferentes aspectos del seguimiento como son la duración más adecuada de este, la frecuencia y el tipo de exploraciones o pruebas que deben ser realizadas; tampoco hay evidencia científica de que la detección precoz y el tratamiento de las recidivas mejoren el pronóstico de la enfermedad.

Para la elaboración de este capítulo nos hemos apoyado, entre otros trabajos, en las recomendaciones de 2 guías clínicas de referencia como son ESMO Guidelines Working Group<sup>2</sup> y ACCP Guidelines, ambas publicadas en 2013<sup>3</sup>.

Los aspectos fundamentales que deben considerarse en el seguimiento de estos pacientes son, en primer lugar, el tratamiento de las potenciales complicaciones derivadas de los diferentes tratamientos recibidos (cirugía, QT o RT). Esta actuación debería ser llevada a cabo por el especialista responsable. En segundo lugar, un objetivo básico de cualquier protocolo de seguimiento es detectar las recidivas tumorales y/o la aparición de un segundo tumor primario. Para cumplimentar este último apartado se recomienda la participación de un equipo multidisciplinar integrado por cirujanos torácicos, neumólogos y oncólogos, sin olvidar en muchos países al personal de enfermería especializado en oncología. También, en recientes publicaciones se estudian indicadores de calidad de vida percibida por el paciente durante todo el proceso y también el coste económico que esto representa.

Puesto que la mayoría (hasta el 66%) de las recaídas se producen durante los 2-3 primeros años tras el tratamiento, se recomienda durante este período revisiones cada 3 o 6 meses y posteriormente una vez al año sin precisar tiempo de seguimiento. Respecto a su duración, un estudio<sup>4</sup> estima que 5 años pueden ser insuficientes para considerar curado a un paciente, sobre todo si hay invasión vascular o afectación adenopática. Algunos autores estiman que el riesgo de recidiva o recurrencia puede ser del 3,8 al 15% a partir del quinto año. En tumores carcinoides se considera prudente seguir durante 10 años a dichos pacientes.

La guía de la ESMO recomienda realizar una exhaustiva historia clínica, examen físico y radiología de tórax en todas las visitas médicas, además de una TC de tórax anualmente. Esta última prueba de imagen sería una herramienta útil para detectar recidivas tumorales o la aparición de un nuevo tumor primario (incidencia estimada del 2%/paciente/año).

ESMO considera los niveles de evidencia I, II, III, IV y V de mayor a menor evidencia científica según la calidad de los tipos de estudio y clasifica los grados de recomendación en A, B, C, D y E, también de mayor a menor fortaleza.

Las recomendaciones ESMO recogen una fuerte evidencia de eficacia, con beneficio clínico sustancial en recomendar a los pacientes en seguimiento la supresión tabáquica, con una recomendación fuerte basada en estudios aleatorizados. También recoge una fuerte evidencia de eficacia, beneficio clínico y recomendación para el seguimiento de las complicaciones relacionadas con el tratamiento, detección de recidivas o aparición de un segundo tumor primario para los pacientes con carcinoma no célula pequeña tratados con intención radical, basando la evidencia en estudios de cohortes prospectivos.

En este mismo tipo de estudios basa la recomendación, aunque con un beneficio clínico más limitado, de realizar una visita cada 3-6 meses durante 2-3 años y menos frecuentemente después (p. ej., 1 vez al año) y para afirmar que las herramientas más apropiadas en el seguimiento son la historia clínica, el examen físico, la radiografía simple de tórax y la TC.

La última guía de la ACCP publicada en 2013 desarrolla determinadas herramientas (técnicas de imagen —radiografía de tórax y TC—,

indicadores de calidad de vida, marcadores séricos tumorales, fibrobroncoscopia) que podrían mejorar los resultados del seguimiento de estos pacientes.

Se ha analizado la evidencia científica que corrobora la necesidad de realizar estudios de imagen. Un trabajo retrospectivo no controlado demuestra un aumento de la supervivencia en seguimientos de TC frente a radiografía simple de tórax<sup>5</sup>; sin embargo, otros autores no señalan mayor supervivencia, a pesar de una mayor detección de recidivas con la TC<sup>6</sup>. La utilización de la PET como exploración de imagen en el seguimiento de estos pacientes no se recomienda por el elevado porcentaje de falsos positivos encontrados. Tampoco la ecografía abdominal ni la gammagrafía con receptores de la somatostatina.

Existen pocos estudios que evalúen la importancia de los diferentes aspectos que envuelven el concepto de calidad de vida (HRQOL, *health-related quality of live*). En la mayor parte de estos se emplea el cuestionario de calidad de vida de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Este cuestionario contiene escalas de aspectos funcionales: área física, cognitiva, emocional y social; de síntomas: fatiga, náuseas, vómitos, dolor y una escala de salud global. Así, en pacientes con CPCNP reseables, si los resultados oncológicos son los mismos y las recurrencias y supervivencia similares, se debería optar por el procedimiento que genere mayor calidad de vida (p. ej., VATS frente a toracotomía). Un ensayo aleatorizado<sup>7</sup> observó que el seguimiento por parte de enfermería oncológica se asociaba a mayor grado de satisfacción y niveles comparables de vida media y progresión de la enfermedad que la rama de seguimiento convencional por la parte médica.

La verdadera utilidad de los marcadores tumorales sería que su alteración elevase el riesgo de recurrencia, generando así su detección precoz. Sin embargo, no existe evidencia científica para recomendar su uso fuera de los ensayos clínicos. La ESMO, sin embargo, aconseja la determinación de la cromogranina A en el seguimiento de los tumores neuroendocrinos.

El papel de la fibrobroncoscopia permanece poco definido. Se recomienda seguimiento con broncoscopia al año en casos de riesgo de recurrencia en el muñón bronquial (márgenes pobres y presencia de adenopatías infiltradas). Algunas sociedades científicas<sup>8</sup> aconsejan realizar fibrobroncoscopia en tumores centrales de estirpe escamosa y en resecciones con riesgo de recidiva del muñón bronquial. Otras modalidades de broncoscopia —autofluorescente— y su empleo con la terapia fotodinámica pueden tener otras consideraciones. El empleo de la fibrobroncoscopia con fines resectivos se ha llevado a cabo en tumores carcinoides típicos con poca base de implantación y sin lesión extrabronquial.

#### Recomendaciones:

- En los pacientes con CPCNP que se han sometido a resección quirúrgica con intención curativa se sugiere TC torácica cada 6 meses durante los 2 primeros años y anualmente después (grado 2C).
- En pacientes con CPCNP o tumores carcinoides que se han sometido a terapia con intención curativa se recomienda que sus propios médicos participen en la toma de decisiones durante el seguimiento (grado 1C).
- Tras el tratamiento con intención curativa en pacientes con CPCNP y tumores carcinoides, no se recomienda el seguimiento rutinario con técnicas de imagen tipo PET, gammagrafía con receptores de somatostatina y ecografía abdominal (grado 1C).
- En pacientes con CPCNP sometidos a tratamiento con intención curativa se deben emplear instrumentos que valoren la calidad de vida durante las visitas clínicas y durante todo el seguimiento (grado 2C).
- En pacientes con CP tratados con intención curativa se sugiere que el seguimiento con biomarcadores no debe ser realizado fuera de los ensayos clínicos (grado 2C).
- En pacientes con carcinomas escamosos centrales y precoces, tratados con terapia fotodinámica con intención curativa, se reco-

mienda seguimiento broncoscópico en 1, 2 y 3 meses, y después cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses hasta el quinto año (grado 1C).

- En pacientes con lesión endoluminal bronquial tratados con electrocauterio o láser Nd-YAG se sugiere seguimiento broncoscópico en 6 semanas, luego cada 6 meses durante 2 años y posteriormente anualmente (grado 2C).

Está probado de manera contundente que el hábito tabáquico es el responsable del 80% de los CP y se ha evidenciado que dejar de fumar disminuye el riesgo de recidivas tumorales y de aparición de segundos tumores primarios en estos pacientes. Con técnicas de farmacoterapia y cambios de hábitos se obtienen éxitos de cese del consumo de tabaco del 25%.

En el futuro, a medida que se profundice en el conocimiento oncológico, se tenderá a realizar protocolos de seguimiento individualizados atendiendo a las características y al comportamiento de cada tipo de tumor. Determinados datos clínicos, quirúrgicos, histológicos, biomarcadores y mutaciones de algunos oncogenes definirán un grupo de especial riesgo de recurrencia que precisará por ello seguimiento más estrecho.

Para finalizar, se necesitan estudios bien diseñados que comparen los actuales modelos de seguimiento con otros individualizados, para demostrar el beneficio del seguimiento en términos de detección precoz de recidivas, efecto en la supervivencia, impacto en QOL y costes.

#### 4.d.2. Tratamiento de las recaídas

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 (SCPP). En algunos casos puede ser imposible discernir entre ambas entidades, pero cuando sea posible ayudará a plantear la estrategia terapéutica.

La recurrencia puede ser local, regional o a distancia. La recurrencia local se define como un tumor que crece en los márgenes de la resección anterior, en la línea de grapas (márgenes quirúrgicos insuficientes), en el muñón bronquial o en el resto del lóbulo en el caso de las resecciones sublobares. La recurrencia regional es la que surge en algún área del hemitórax ipsilateral, incluyendo los ganglios mediastínicos. Por último, la recurrencia a distancia puede ser por metástasis pulmonares contralaterales o pleurales, metástasis extratorácicas o derrame pleural o pericárdico maligno<sup>9,10</sup>.

Tras el tratamiento quirúrgico de un CPCNP, la aparición durante el seguimiento de nuevos NP plantea el diagnóstico diferencial entre una recidiva o un SCPP. Según los criterios descritos por Martini y Melamed<sup>11</sup> en 1975, que siguen aún vigentes, se considerará un segundo tumor primario cuando las histologías del primer y segundo tumor sean diferentes, o si son de la misma histología, cuando el intervalo entre los 2 tumores sea mayor de 2 años, cuando el tumor se haya originado de un carcinoma in situ y cuando el tumor aparezca en un lóbulo o pulmón diferente sin presentar metástasis en territorios linfáticos comunes a ambos tumores ni metástasis a distancia. En el estudio publicado por Hamaji et al<sup>12</sup>, serie con mayor número de segundos tumores pulmonares metacrónicos tratados mediante resección pulmonar, no se halló mejor supervivencia si el intervalo libre de enfermedad era mayor de 2 años, por lo que los autores propusieron no utilizar de forma estricta este criterio para diferenciar los segundos tumores primarios de las recurrencias.

##### 4.d.2.a. Patrones de recurrencia y factores de riesgo de las recaídas

De los casos de CPCNP que han podido ser tratados quirúrgicamente, aproximadamente el 60% presentarán una recaída locoregional o a distancia en los primeros 5 años de seguimiento. La mayoría de recurrencias, locales o a distancia, suelen aparecer en los 2 primeros años tras la resección inicial, pero pueden ocurrir también varios años

más tarde<sup>9</sup>. Según diferentes series, el riesgo de recurrencia después de los 5 años de la resección completa del tumor primario puede estar entre el 3,8 y el 15%<sup>13</sup>. Son más frecuentes las recurrencias a distancia y suelen suponer alrededor del 70% de todas las recurrencias detectadas en el seguimiento tras la primera resección<sup>14,15</sup>. Los lugares más frecuentes de recurrencia son el pulmón y los ganglios mediastínicos, y las metástasis a distancia más frecuentes son las cerebrales, óseas, hepáticas y adrenales<sup>16</sup>. El riesgo de recurrencia locorregional puede estar entre el 4,6 y el 24%, con una mediana de intervalo libre de enfermedad de 14-19 meses, y el 80% ocurre en los 2 primeros años del seguimiento<sup>17</sup>. En el estudio I, la recurrencia local puede disminuir al 2,6%<sup>18</sup>. En el artículo de Peled et al<sup>19</sup>, con seguimiento mediante broncoscopia al año, hallaron un 4% de recidiva del muñón bronquial, que suponía el 30% de todas las recurrencias locales.

El riesgo global de recurrencia aumenta en función de la T y la N7. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años descendía en el ensayo de Su et al<sup>20</sup>, del 77 al 58% en los T1 y los T2. Se han descrito diversos factores de riesgo de recurrencia local como el tipo de resección, la histología del tumor, el estadio, la afectación N2, una resección incompleta (R1), la invasión de la pleura visceral o la invasión linfocelular<sup>17,21</sup>.

Es importante conocer los patrones de recurrencia y de aparición de segundos tumores primarios para poder distinguirlos y adelantarnos en el diagnóstico de las recaídas en el momento en el que todavía puedan tener una opción de tratamiento curativo. En el trabajo publicado por Lou et al<sup>10</sup> —con 1.294 pacientes con CP en estadio temprano y resección completa, con una mediana de seguimiento de 35 meses—, el 20% presentó recurrencia (locorregional, 26%; a distancia, 44%, y ambas, 30%) y el 7% SCPP. El riesgo de recurrencia tuvo un pico en el segundo año postoperatorio (10 eventos por 100 personas-año) y se redujo a los 5 años (2 eventos por 100 personas-año). Por el contrario, el riesgo de SCPP aumentaba a lo largo de los años de 3 eventos por 100 personas-año en el segundo año a 6 eventos por 100 personas-año en el quinto año. En el estudio sobre las dinámicas de recurrencia de Demicheli et al<sup>22</sup>, sobre una población de 1.506 pacientes operados de CP, se hallaron 3 picos de incidencia en la recurrencia global a los 9 meses, 2 y 4 años. Sin embargo, los SCPP seguían una evolución lineal que se podía distinguir claramente de las recurrencias.

#### 4.d.2.b. Tratamiento de las recurrencias y resultados a largo plazo

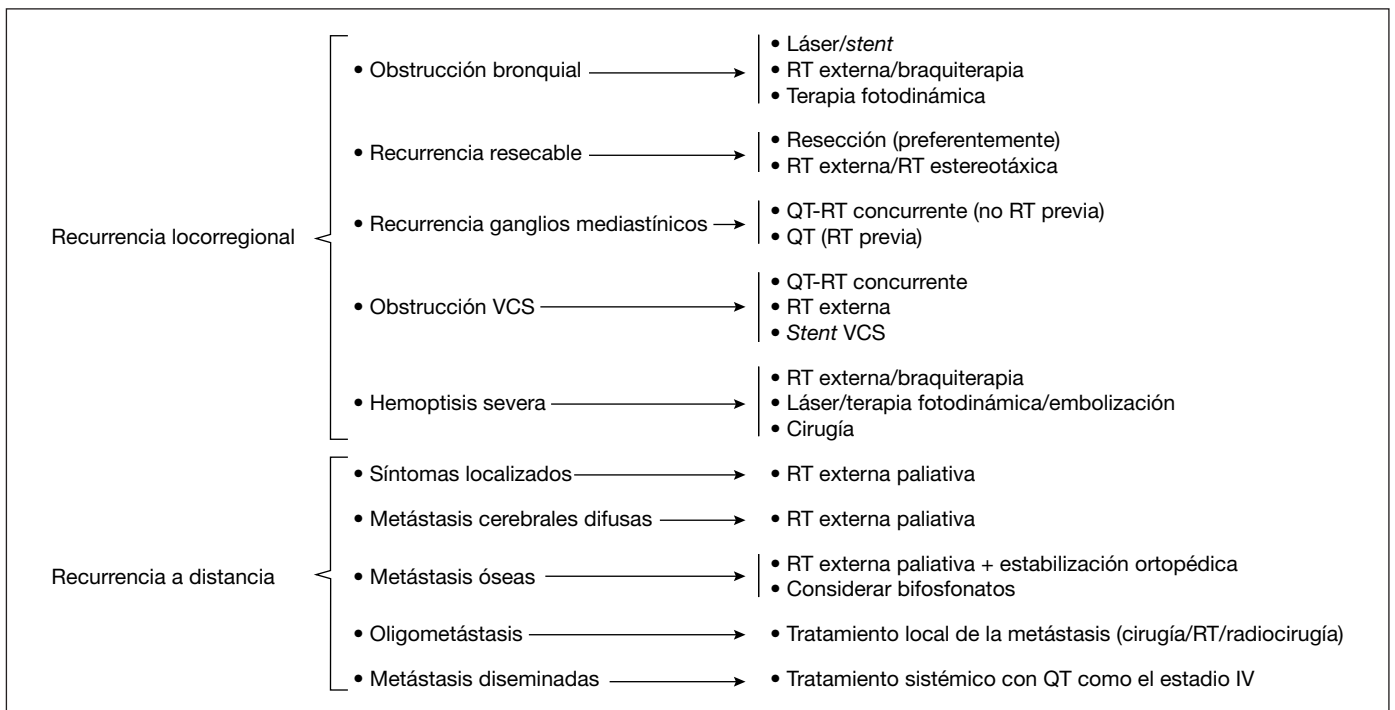
La mayoría de las recurrencias son a distancia y, por lo tanto, sin opción de tratamiento curativo. Las recurrencias locales también suelen tener mal pronóstico, porque muchas son irreseccables en el momento del diagnóstico. Teóricamente, el descubrimiento precoz de una recurrencia locorregional o de una metástasis a distancia puede permitir el tratamiento multimodal temprano y un mejor pronóstico<sup>9</sup>. La aparición de nuevos hallazgos en las exploraciones radiológicas del seguimiento se debería discutir en una sesión multidisciplinar, para diferenciar entre una recurrencia o un segundo tumor primario, y orientar la actitud terapéutica<sup>23</sup>. La filosofía con la que orientar la terapia de las recaídas es importante para elegir el tipo de tratamiento y explicar al paciente el pronóstico esperado. Se puede tratar con una intención curativa definitiva o bien con la aspiración de conseguir un control lo más prolongado posible de una enfermedad que se puede considerar crónica<sup>24</sup>.

Existen varios estudios retrospectivos en los que la aplicación de tratamientos con intención curativa sobre la recurrencia obtenía un mejor pronóstico frente a aquellos en que se realizó un tratamiento paliativo o de soporte<sup>16,25-27</sup>. No obstante, debido a la naturaleza retrospectiva de estos estudios y la elección de los tratamientos en función de la situación del paciente y las características de la recurrencia, se hace difícil distinguir si la mejoría en el pronóstico se debe al tratamiento aplicado o a la selección de los pacientes. El porcentaje de estos últimos, en los que es posible aplicar un tratamiento para la recu-

rrencia, oscila entre los estudios. Si se considera cualquier tipo de tratamiento con intención curativa o paliativa, en torno al 70% de los pacientes con recurrencia pueden ser tratados<sup>26</sup>. Si solo se tienen en cuenta los tratamientos con intención curativa mediante cirugía, RT o QT/RT, el porcentaje de los que se tratan con esta intención puede disminuir hasta el 26%<sup>25,28</sup>. Es más frecuente la posibilidad de aplicar un tratamiento curativo en aquellos en los que la recurrencia se presenta de forma asintomática<sup>28</sup>. En los artículos publicados por Shimada et al<sup>16</sup> y por Lou et al<sup>10</sup>, la mayoría de tratamientos aplicados para la recurrencia eran la QT o la QT/RT, siendo menor el porcentaje de sujetos en los que se puede aplicar un tratamiento local con cirugía o RT. En el estudio de Westeel et al<sup>25</sup>, la mediana de supervivencia desde la recurrencia fue de 26 meses con tratamiento curativo y de 7 con tratamiento paliativo. En la revisión de Sugimura et al<sup>26</sup> se halló que cualquier tratamiento para la recurrencia local o a distancia mejoraba el pronóstico frente a no aplicar tratamiento, especialmente el tratamiento quirúrgico solo o en combinación con la RT y la QT/RT<sup>26</sup>. Se observó que el resultado es peor en el caso de las recidivas a distancia que en las intratorácicas, y dentro de las metástasis las que peor resultado tienen son las óseas y hepáticas. Endo et al<sup>27</sup> también hallaron una supervivencia mediana posrecurrencia significativamente mayor en los pacientes con algún tratamiento (23,3 meses) frente a los de tratamiento de soporte (4,7 meses).

El tratamiento para la recurrencia del CPCNP tras un tratamiento quirúrgico inicial dependerá del tipo de recurrencia y la intención de la terapia (curativa o paliativa)<sup>29</sup>. En la figura 1-4.d se muestra un esquema de tratamiento de las recurrencias adaptado de la guía de práctica clínica en oncología de la NCCN. Si la recurrencia es locorregional se tienen varias opciones de tratamiento paliativo para la obstrucción bronquial (tratamientos broncoscópicos, RT o terapia fotodinámica), de la vena cava superior (RT, QT/RT o *stent*) o para una hemoptisis amenazante (tratamiento broncoscópico, RT o cirugía). Si la recurrencia locorregional es reseccable, el mejor tratamiento es la cirugía y si el paciente no es operable se podrá tratar con RT o SBRT. Si la recurrencia es regional a nivel de los ganglios mediastínicos, el tratamiento indicado será la QT/RT concurrente o solo QT si el paciente ya había recibido RT previamente. En los casos de recurrencia a distancia, si el paciente presenta síntomas localizados o metástasis cerebrales difusas se aplicará RT paliativa. En las metástasis óseas, el tratamiento con RT paliativa se puede complementar con medidas de estabilización ortopédica o bifosfonatos. Si las metástasis a distancia son únicas y sin recurrencia locorregional (oligometástasis), la actitud terapéutica será la misma que en los casos en los que aparecen de forma sincrónica con el tumor primario y estará indicado el tratamiento local con cirugía o RT<sup>30,31</sup>. Las metástasis que más habitualmente tienen opción de tratamiento con intención curativa son las cerebrales (cirugía + RT holocraneal o radiocirugía), las adrenales (cirugía) y las óseas (RT o cirugía). Si las metástasis son múltiples se tratará como una enfermedad diseminada de inicio con QT realizándose los estudios de mutación del gen del EGFR y ALK por si existe la posibilidad de aplicar una terapia dirigida<sup>32</sup>.

En los casos en los que se produce una recurrencia única y reseccable, el mejor tratamiento será la cirugía de dicha lesión. En la revisión de Hishida et al<sup>33</sup>, de 1.698 pacientes con un CPCNP reseccado, el 35% presentó una recurrencia locorregional o a distancia y solo el 5% de estos se pudo tratar quirúrgicamente. El resto presentaba metástasis múltiples o los pacientes no se consideraron operables. Los pacientes que fueron operados tuvieron un mejor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años de la recurrencia del 26%. Ante una recidiva locorregional en la que la cirugía no es posible, especialmente en los casos de afectación ganglionar mediastínica, estará indicada la RT para conseguir el control local del tumor. En el trabajo publicado por Kelsey et al<sup>34</sup>, se consiguió una mediana de supervivencia de 17 meses tras el tratamiento con RT para la recurrencia locorregional. Okami et al<sup>35</sup> obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad del 22% a los 5 años en pacientes tratados con RT por recurrencia a nivel de gan-



**Figura 1-4.d.** Adaptación del esquema de tratamiento de la recurrencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) de la guía de práctica clínica en oncología de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>29</sup>. QT: quimioterapia; RT: radioterapia; VCS: vena cava superior.

glios mediastínicos. Fueron factores de buen pronóstico la afectación de estación única ganglionar y la ausencia de síntomas. Estudios más recientes han demostrado un buen control de las recurrencias loco-regionales en el parénquima pulmonar con la RT estereotáxica, incluso en tumores centrales<sup>36</sup>. En los pacientes con una recurrencia locorregional y un estado general adecuado estará indicado un tratamiento combinado con RT y QT con intención curativa, al igual que los casos de CPCNP estadio III en el momento del diagnóstico. Con esquemas de QT basados en el platino y RT a dosis de 60 Gy se pueden obtener supervivencias a los 3 años en torno al 40% y medianas de supervivencia en torno a los 30 meses tras la recurrencia<sup>37,38</sup>.

#### Recomendaciones:

- En pacientes tratados de un CPCNP con una resección completa, el seguimiento intensivo posterior puede conseguir el descubrimiento precoz de una recurrencia locorregional o de una metástasis a distancia y con un tratamiento multimodal temprano mejorar el pronóstico a largo plazo (grado 2C).
- En los pacientes que presentan una recurrencia de un CPCNP tras cirugía, si las características de la recurrencia y la condición del paciente lo permiten, se recomienda aplicar un tratamiento agresivo con intención curativa (grado 1C).
- En la recurrencia locorregional del CPCNP, si la lesión es reseccable, el tratamiento de elección es la cirugía (grado 1C).
- En la recurrencia del CPCNP a nivel de los ganglios mediastínicos, el tratamiento de elección es la combinación de QT y RT (grado 1C).
- En la recurrencia del CPCNP en forma de oligometástasis se recomienda realizar un tratamiento local con intención curativa con RT convencional, SBRT o cirugía (grado 1C).
- En la recurrencia del CPCNP en forma de metástasis diseminadas se recomienda realizar un tratamiento sistémico con QT, como en el CPCNP estadio IV de inicio, con análisis de mutaciones del EGFR y ALK para valorar terapias dirigidas (grado 1C).

#### Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• En los pacientes con CPCNP que se han sometido a resección quirúrgica con intención curativa se sugiere TC torácica cada 6 meses durante los 2 primeros años y anualmente después	2C
• En pacientes con CPCNP o tumores carcinoides que se han sometido a terapia con intención curativa se recomienda que sus propios médicos participen en la toma de decisiones durante el seguimiento	1C
• Tras el tratamiento con intención curativa en pacientes con CPCNP y tumores carcinoides, no se recomienda el seguimiento rutinario con técnicas de imagen tipo PET, gammagrafía con receptores de somatostatina y ecografía abdominal	1C
• En pacientes con CPCNP sometidos a tratamiento con intención curativa se deben emplear instrumentos que valoren la calidad de vida durante las visitas clínicas y durante todo el seguimiento	2C
• En pacientes con CP tratados con intención curativa se sugiere que el seguimiento con biomarcadores no se realice fuera de los ensayos clínicos	2C
• En pacientes con carcinomas escamosos centrales y precoces tratados con terapia fotodinámica con intención curativa se recomienda seguimiento broncoscópico en 1, 2 y 3 meses y después cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses hasta el quinto año	1C
• En pacientes con lesión endoluminal bronquial tratados con electrocauterio o láser Nd-YAG se sugiere seguimiento broncoscópico en 6 semanas, luego cada 6 meses durante 2 años y posteriormente anualmente	2C
• En pacientes tratados de un CPCNP con una resección completa, el seguimiento intensivo posterior puede conseguir el descubrimiento precoz de una recurrencia locorregional o de una metástasis a distancia y con un tratamiento multimodal temprano mejorar el pronóstico a largo plazo	2C
• En los pacientes que presentan una recurrencia de un CPCNP tras cirugía, si las características de la recurrencia y la condición del paciente lo permiten, se recomienda aplicar un tratamiento agresivo con intención curativa	1C

• En la recurrencia locorregional del CPCNP, si la lesión es resecable, el tratamiento de elección es la cirugía	1C
• En la recurrencia del CPCNP a nivel de los ganglios mediastínicos, el tratamiento de elección es la combinación de QT y RT	1C
• En la recurrencia del CPCNP en forma de oligometástasis se recomienda realizar un tratamiento local con intención curativa con RT convencional, SBRT o cirugía	1C
• En la recurrencia del CPCNP en forma de metástasis diseminadas se recomienda realizar un tratamiento sistémico con QT, como en el CPCNP estadio IV de inicio, con análisis de mutaciones del EGFR y ALK para valorar terapias dirigidas	1C

## Bibliografía

- 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.
- Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi89-98.
- Colt H, Murgu S, Korst R, Slatore Ch, Unger M, Quadrelli S. Follow up and surveillance of the patient with lung cancer after curative -intent therapy. *Chest.* 2013;143 Suppl:437-54.
- 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.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on criteria for specialist referral, admission, discharge and follow-up for adults with respiratory disease. *Thorax.* 2008; 63 Suppl:1-16.
- Nakamura R, Kurishima K, Kobayashi N, Ishikawa S, Goto Y, Sakai M, et al. Postoperative follow-up for patients with non-small cell lung cancer. *Onkologie.* 2010;33:14-8.
- Moore S, Corner J, Haviland J, Wells M, Salmon E, Normand C, et al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomized trial. *BMJ.* 2002;325:1145.
- Goekenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al; German Respiratory Society; German Cancer Society. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of German Respiratory and the German Cancer Society—abridged version. *Pneumologie.* 2011;65:39-59.
- Tremblay L, Deslauriers J. What is the most practical, optimal, and cost effective method for performing follow-up after lung cancer surgery, and by whom should it be done? *Thorac Surg Clin.* 2013;23:429-36.
- Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:75-81; discussion 81-2.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:606-12.
- Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, Wigle DA, et al. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:683-90; discussion 690-1.
- Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143 Suppl:e437S-54S.
- Walsh GL, O'Connor M, Willis KM, Milas M, Wong RS, Nesbitt JC, et al. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1563-70; discussion 1570-2.
- Subotic D, Mandaric D, Radosavljevic G, Stojsic J, Gajic M, Ercegovic M. Relapse in resected lung cancer revisited: does intensified follow up really matter? A prospective study. *World J Surg Oncol.* 2009;12:7:87.
- Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, et al. Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2013;143:1626-34.
- Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:1112-21.
- Crabtree TD, Puri V, Robinson C, Bradley J, Broderick S, Patterson GA, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1183-91; discussion 1191-2.
- Peled N, Flex D, Raviv Y, Fox BD, Shitrit D, Refaeli Y, et al. The role of routine bronchoscopy for early detection of bronchial stump recurrence of lung cancer: 1 year post-surgery. *Lung Cancer.* 2009;65:319-23.
- Su S, Scott WJ, Allen MS, Darling GE, Decker PA, McKenna RJ, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:747-52; discussion 752-3.

- Kelsey CR, Higgins KA, Peterson BL, Chino JP, Marks LB, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multi-institutional data. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:768-73.
- Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol.* 2012;7:723-30.
- Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al; ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi89-98.
- Shamji FM, Deslauriers J. Surgeon's view: is palliative resection of lung cancer ever justified? *Thorac Surg Clin.* 2013;23:383-99.
- Westeel V, Choma D, Clément F, Woronoff-Lemsi MC, Pugin JF, Dubiez A, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1185-90.
- Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:409-17; discussion 417-8.
- Endo C, Sakurada A, Notsuda H, Noda M, Hoshikawa Y, Okada Y, et al. Results of long-term follow-up of patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1061-8.
- Gourcerol D, Scherpereel A, Debeugny S, Porte H, Cortot AB, Lafitte JJ. Relevance of an extensive follow-up after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2013;42:1357-64.
- 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)
- Yano T, Haro A, Yoshida T, Morodomi Y, Ito K, Shikada Y, et al. Prognostic impact of local treatment against postoperative oligometastases in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2010;102:852-5.
- Macdermed DM, Weichselbaum RR, Salama JK. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol.* 2008;98:202-6.
- Silva S, Danson S. Targeted therapy and new anticancer drugs in advanced disease. *Thorac Surg Clin.* 2013;23:411-9.
- Hishida T, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Ishii G, Iwasaki M, et al. Is surgical resection indicated for a solitary non-small cell lung cancer recurrence? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:838-42.
- Kelsey CR, Clough RW, Marks LB. Local recurrence following initial resection of NSCLC: salvage is possible with radiation therapy. *Cancer J.* 2006;12:283-8.
- Okami J, Nishiyama K, Fujiwara A, Konishi K, Kanou T, Tokunaga T, et al. Radiotherapy for postoperative thoracic lymph node recurrence of non-small-cell lung cancer provides better outcomes if the disease is asymptomatic and a single-station involvement. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1417-24.
- Chang JY, Li QQ, Xu QY, Allen PK, Rebuena N, Gomez DR, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:1120-8.
- Bar J, Ng D, Moretto P, Goss GD, Sun A, Macrae R, et al. Chemoradiotherapy for locoregional recurrence of non-small-cell lung cancer after surgical resection: a retrospective analysis. *Clin Lung Cancer.* 2013;14:200-4.
- Takenaka T, Takenoyama M, Toyozawa R, Inamasu E, Yoshida T, Toyokawa G, et al. Concurrent chemoradiotherapy for patients with postoperative recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2015;16:51-6.

## 4.e. TRATAMIENTOS PALIATIVOS QUIRÚRGICOS Y ENDOSCÓPICOS

### 4.e.1. Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de pulmón

El CP continúa siendo uno de los cánceres más diagnosticados del mundo, así como una de las causas de muerte relacionadas con cáncer más importante, a pesar de los avances en el tratamiento. La supervivencia global a 5 años en Europa y Estados Unidos es del 16%<sup>1</sup>. Al momento del diagnóstico, dos terceras partes de los pacientes presentan metástasis a distancia. Esto nos lleva a una clara necesidad de una estrategia de cuidados paliativos para intentar controlar la enfermedad, reducir los síntomas y, sobre todo, aumentar la calidad de vida del paciente. Los pilares del tratamiento en el CP avanzado son la QT y la RT. La progresión locorregional frecuentemente deriva en complicaciones que requieren un diagnóstico temprano y tratamiento inminente. Los derrames pleurales malignos, derrames pericárdicos, obstrucción de la vía aérea por lesiones endobronquiales o compresión extrabronquial del tumor, fistula traqueoesofágica, hemoptisis grave y síndrome de vena cava superior son algunas de las situaciones que requieren tratamiento paliativo urgente.

El tratamiento paliativo quirúrgico en el CP avanzado, actualmente se encuentra limitado a derrames pleurales o pericárdicos malignos. Situaciones que antes se consideraban quirúrgicas, como estenosis

bronquial o traqueal, o fistula traqueoesofágica, hoy en día se tratan endoscópicamente con éxito.

#### 4.e.1.a. Tratamiento del derrame pleural

El CP es la causa más frecuente de derrame pleural maligno (DPM) y es responsable de cerca del 40% de todos los DPM<sup>2</sup>. Dependiendo de la cantidad de derrame, el paciente puede estar asintomático o presentar síntomas como disnea por restricción de la ventilación, tos o dolor pleurítico<sup>3</sup>. En el 10% de los pacientes se detecta un derrame pleural masivo con opacificación de todo el hemitórax<sup>4</sup>. La necesidad de tratamiento está determinada por la sintomatología. La toracocentesis es la prueba inicial para determinar si el paciente se beneficiará del manejo quirúrgico del derrame pleural. Hasta el 50% de los pacientes no presenta mejoría de los síntomas tras drenar el líquido pleural<sup>5</sup>, y la disnea está originada por otra causa, como: pulmón atrapado, linfangitis carcinomatosa o atelectasia por lesión endobronquial. Si los pacientes presentan mejoría de la clínica, el derrame se puede manejar con toracocentesis repetidas, sobre todo en el caso de pacientes con enfermedad muy avanzada y expectativa de vida limitada a corto plazo<sup>3</sup>. Sin embargo, el riesgo de infección debido a toracocentesis repetidas y el malestar del paciente se deben tomar en cuenta al valorar un tratamiento más definitivo que prevenga la acumulación del derrame.

##### 4.e.1.a.1. Pleurodesis

La pleurodesis requiere una reacción inflamatoria difusa y activación de la cascada de coagulación con depósito de fibrina<sup>6,7</sup>. Para conseguir la adherencia entre las pleuras se puede realizar abrasión mecánica, pleurectomía parcial o pleurodesis química. El requisito primordial para una pleurodesis efectiva es el contacto de las pleuras visceral y parietal<sup>8,9</sup>. La reexpansión pulmonar incompleta debido a pulmón atrapado, derrame pleural loculado, lesión endobronquial o fuga aérea persistente, se relaciona con malos resultados de la pleurodesis<sup>5,9</sup>. El método más utilizado para realizar la pleurodesis es la instilación de agentes esclerosantes que inducen inflamación pleural, que conduce a la adherencia entre las pleuras visceral y parietal. Las tetraciclina, a nivel local, han demostrado aumentar un factor de crecimiento que activa las células mesoteliales y, con ello, la proliferación de fibroblastos<sup>10</sup>. Dentro de los agentes esclerosantes, el que ha demostrado mayor efectividad es el talco. El talco puede ser instilado a través del drenaje endotorácico (*slurry*) de manera efectiva y fácil, sobre todo en pacientes que drenan menos de 200 ml al día<sup>8</sup>. Este método también se puede utilizar en pacientes con mal estado general (fig. 1-4.e).

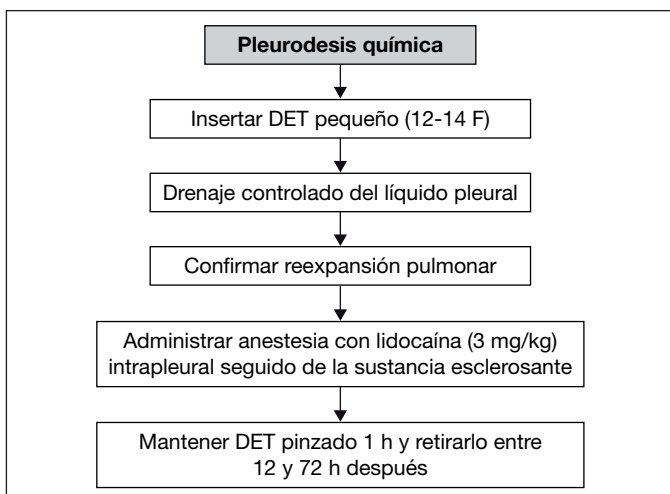


Figura 1-4.e. Recomendaciones para realizar pleurodesis química por drenaje endotorácico<sup>7</sup>. DET: Drenaje endotorácico.

El papel de la VATS ha sido evaluado de manera muy extensa. La instilación de talco por VATS es una cirugía mínimamente invasiva con baja morbimortalidad, que permite explorar toda la cavidad pleural e instilar el talco bajo visión directa, y su eficacia en la pleurodesis es mayor del 90%, sobre todo en pacientes seleccionados<sup>3,11-14</sup>. La toracoscopia/pleuroscopia identifica también si se trata de un pulmón atrapado y es capaz de evaluar la diseminación intrapleural del tumor<sup>5</sup>. Sin embargo, su papel en los pacientes con pulmón atrapado está menos claro, aunque el procedimiento puede facilitar la liberación de adherencias y la ruptura de las loculaciones. Muchos estudios comparan la efectividad y seguridad de la instilación de talco a través del drenaje endotorácico, con la aplicación del talco por VATS con resultados controvertidos<sup>15</sup>. En varios metaanálisis y estudios prospectivos, la eficacia de la pleurodesis por VATS es superior<sup>16,17</sup>, por lo que se debe considerar como el tratamiento de elección en los pacientes con derrame pleural sintomático recurrente<sup>5</sup>. En caso de no tener acceso a cirugía videoasistida o mal estado del paciente, la pleurodesis con el método *slurry* debe considerarse como la primera opción.

##### 4.e.1.a.2. Drenajes pleurales permanentes

En caso de que la pleurodesis no pueda realizarse debido a un muy mal estado general, una corta esperanza de vida o la falta de reexpansión pulmonar postevacuación, se puede introducir un catéter de manera permanente; así se permite al paciente el manejo ambulatorio<sup>3</sup>. Este tipo de catéter tunelizado se mantiene dentro de la cavidad pleural y se puede conectar de manera intermitente a una botella de vacío. Este método evita las hospitalizaciones. En un estudio prospectivo<sup>18</sup> acerca de la efectividad y seguridad del catéter PleurX se incluyeron 51 pacientes con derrame pleural maligno no susceptible de pleurodesis. En menos de 25 h tras la inserción del catéter los pacientes eran dados de alta. Complicaciones inmediatas como neumotórax, enfisema subcutáneo y dolor se observaron en el 8% de los pacientes. El 14% de los pacientes presentó alguna complicación tardía como salida del catéter o infección. En 11 pacientes se pudo retirar, al haber conseguido fusión de las pleuras. Por lo tanto, este tipo de catéter resulta una opción segura en el manejo del DPM.

En resumen, un derrame pleural maligno sintomático requiere un manejo en varios pasos, con la finalidad de conseguir paliar los síntomas y prevenir la acumulación del líquido pleural. Las modalidades terapéuticas incluyen la pleurodesis, la toracocentesis evacuadora seriada o la inserción de un catéter permanente. En pacientes que presentan adecuado estado general, la pleurodesis debe ser realizada bajo visión directa con cirugía VATS o pleuroscopia. La instilación de talco *slurry* puede ofrecerse a pacientes que no son candidatos a cirugía. Para pacientes con muy mal estado general, expectativa de vida corta o reexpansión pulmonar incompleta, la inserción de un catéter permanente es una opción segura y eficaz. La normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural actualizada en 2014<sup>19</sup> incorpora un algoritmo de manejo del derrame pleural maligno (fig. 2-4.e).

##### Recomendaciones:

- Dependiendo de la cantidad de derrame, el paciente puede estar asintomático o presentar síntomas como disnea por restricción de la ventilación, tos o dolor pleurítico (grado 1C).
- Si los pacientes presentan mejoría de la clínica, el derrame se puede manejar con toracocentesis repetidas, sobre todo en el caso de pacientes con enfermedad muy avanzada y expectativa de vida limitada a corto plazo (grado 1C).
- La instilación de talco por VATS es una cirugía mínimamente invasiva con baja morbimortalidad, que permite explorar toda la cavidad pleural e instilar el talco bajo visión directa y su eficacia en la pleurodesis es mayor del 90%, sobre todo en pacientes seleccionados (grado 1C).
- En caso de que la pleurodesis no pueda realizarse debido a un muy mal estado general, corta esperanza de vida o falta de reexpansión pulmonar postevacuación, se puede introducir un catéter de manera permanente; así se permite al paciente el manejo ambulatorio (grado 1C).

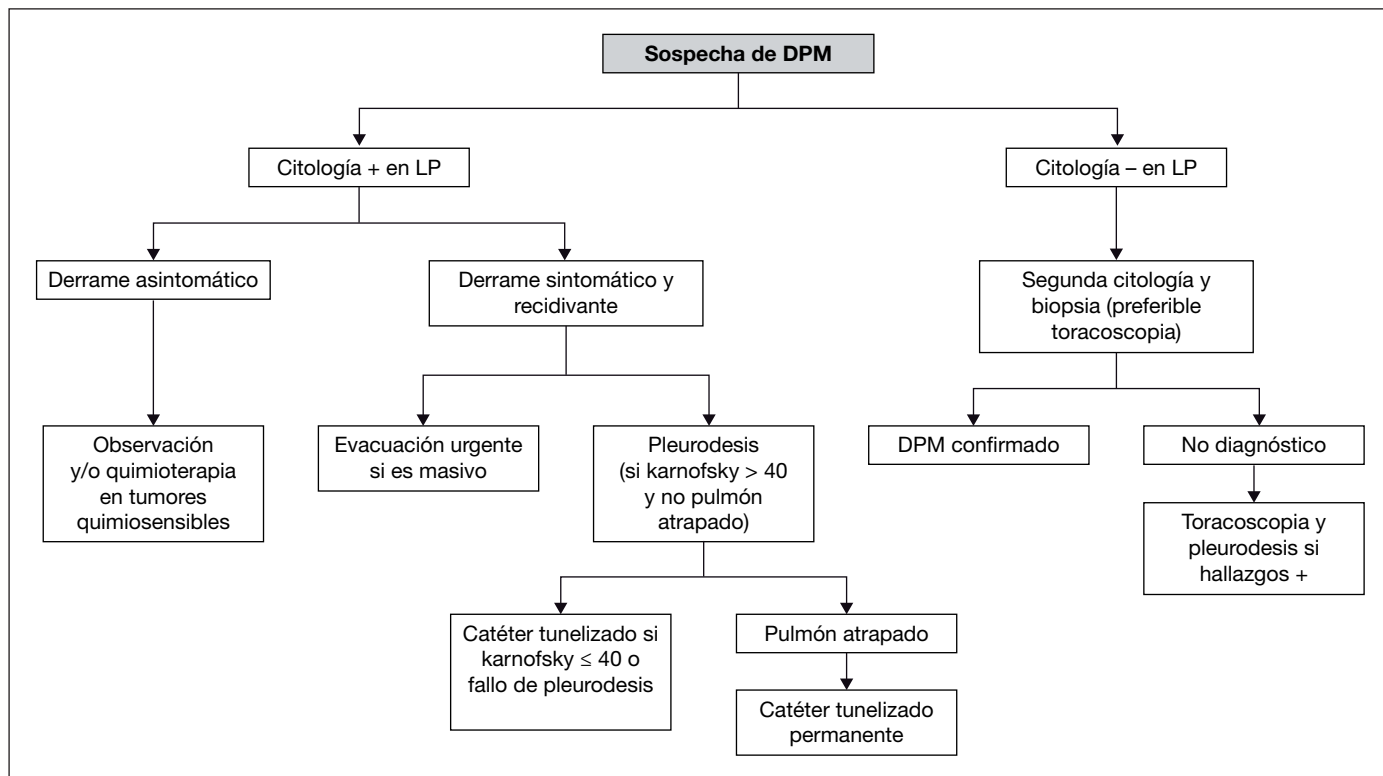


Figura 2-4.e. Algoritmo de actuación en la sospecha de derrame pleural maligno<sup>19</sup>. DPM: derrame pleural maligno; LP: líquido pleural.

sión pulmonar postevacuación, se puede introducir un catéter de manera permanente, lo que permite al paciente el manejo ambulatorio (grado 1C).

#### 4.e.1.b. Tratamiento del derrame pericárdico

En series de autopsias de pacientes con enfermedades neoplásicas, la prevalencia de derrame pericárdico y metástasis miocárdicas es del 21%, el 36,5% debido a CP<sup>20</sup>. La diseminación pericárdica del tumor causa derrames pericárdicos malignos. Las metástasis microscópicas o derrames pequeños son asintomáticos<sup>21</sup>. Dependiendo de la cantidad de líquido, las manifestaciones clínicas van desde pacientes asintomáticos hasta descompensaciones cardiovasculares o taponamiento cardíaco. El taponamiento se manifiesta como disnea, taquipnea, taquicardia, hipotensión, pulso paradójico y distensión venosa yugular. El diagnóstico se realiza por ecocardiografía, aunque el derrame pleural puede ser evidente también en radiografía de tórax o TC torácica. El electrocardiograma muestra signos típicos de derrame pericárdico.

El primer paso en el manejo del derrame pericárdico es el drenaje percutáneo bajo control de ecografía<sup>21</sup>. Es una intervención muy bien tolerada, con poca morbimortalidad, incluso en pacientes con mal estado general<sup>14</sup>. Para conseguir el contacto completo entre los pericardios parietal y visceral se puede insertar un catéter<sup>22,23</sup>. La tasa de recurrencia del derrame tras pericardiocentesis es del 40%, por lo que existen métodos quirúrgicos y no quirúrgicos para minimizar el índice de recurrencia del derrame.

##### 4.e.1.b.1. Procedimientos quirúrgicos

El más común es la pericardiectomía subxifoidea o la ventana pleuropericárdica videoasistida o por toracotomía. Estos procedimientos consiguen una comunicación persistente, por la cual el líquido es drenado y se produce la adherencia entre las 2 capas de pericardio<sup>13</sup>. La ventaja de los procedimientos quirúrgicos frente a la pericardiocentesis se ha demostrado en varios estudios<sup>24</sup>.

##### 4.e.1.b.2. Agentes esclerosantes

La colocación de drenaje pericárdico e instilación de agentes esclerosantes promueve la adherencia entre los pericardios visceral y parietal. Existen agentes esclerosantes “puros” y agentes citotóxicos. Los primeros utilizados fueron los agentes “puros”, como la tetraciclina y la doxiciclina. Su eficacia se ha documentado en muchos estudios<sup>25,26</sup>; sin embargo, los efectos secundarios como dolor torácico y fiebre son muy frecuentes. Los agentes esclerosantes “citotóxicos” utilizados para el DPM, como la bleomicina, han demostrado mayor efectividad con menos morbilidad<sup>27</sup>. Otro agente esclerosante citotóxico que puede ser utilizado para prevenir la recurrencia del derrame pericárdico es la tiotepa.

##### 4.e.1.b.3. Quimioterapia local

La finalidad de la QT intrapericárdica es la involución de las metástasis miocárdicas y pericárdicas utilizando una alta concentración de fármacos antineoplásicos. Los quimioterápicos más frecuentemente utilizados para la instilación local son el carboplatino<sup>28</sup>, el cisplatino<sup>29</sup> y la mitoxantrona<sup>20</sup>.

Como conclusión, el derrame pericárdico sintomático recurrente frecuentemente requiere intervención inmediata. En situaciones urgentes, como el taponamiento cardíaco, la pericardiocentesis es el tratamiento de elección y se traduce en alivio sintomático inmediato. Los derrames pericárdicos recurrentes se pueden beneficiar de intervenciones quirúrgicas, instilación de agentes esclerosantes o QT local.

#### 4.e.2. Tratamientos paliativos endoscópicos

Cuando el carcinoma broncogénico se diagnostica en un estadio avanzado que no permite aplicar el tratamiento quirúrgico y tiene expresión endobronquial, en su evolución pueden producirse situaciones, como atelectasias de todo un pulmón o lobares, hemoptisis, neumonías obstructivas, que pueden beneficiarse de un tratamiento



**Tabla 1-4.e**

Resumen de tratamientos endoscópicos paliativos en carcinoma broncogénico

Procedimiento	Indicaciones	Complicaciones
Prótesis traqueobronquiales o stent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis por compresión extrínseca</li> <li>• Fístulas traqueobronquiales</li> <li>• Fístulas traqueoesofágicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción</li> <li>• Inflamación local</li> <li>• Migración</li> <li>• Perforación de la vía aérea</li> <li>• Infección de la vía aérea</li> <li>• Hemoptisis</li> </ul>
Coagulación con plasma de argón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis por lesiones exofíticas</li> <li>• Hemostasia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quemaduras</li> <li>• Perforación de la vía aérea</li> <li>• Embolia gaseosa</li> </ul>
Resección con láser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis por lesiones exofíticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia</li> <li>• Perforación de la vía aérea</li> <li>• Necrosis de la vía aérea</li> <li>• Fístulas</li> <li>• Embolia gaseosa</li> </ul>
Crioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis por lesiones exofíticas</li> <li>• Hemoptisis por tumores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método muy seguro</li> <li>• Hemorragia masiva</li> <li>• Hemoptisis masiva</li> <li>• Fístulas</li> <li>• Bronquitis posradiación</li> <li>• Broncoestenosis</li> </ul>
Braquiterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recidiva tumoral tras dosis plenas de RT</li> <li>• Intolerancia a la RT</li> </ul>	
Electrocoagulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis por lesiones exofíticas</li> <li>• Más barato que el láser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuego intrabronquial</li> <li>• Hemoptisis</li> <li>• Perforación</li> <li>• Neumonía</li> </ul>
Terapia fotodinámica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis por lesiones exofíticas en bronquios distales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotosensibilidad</li> <li>• Perforación</li> <li>• Hemoptisis</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Disnea por edema</li> </ul>

RT: radioterapia.

endoscópico, lo que permite prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los métodos endoscópicos que se pueden aplicar son las prótesis endobronquiales o stents, la coagulación con plasma de argón, la resección con láser, la criocirugía endoscópica, la braquiterapia endobronquial, la electrocoagulación endobronquial y la terapia fotodinámica (tabla 1-4.e).

#### 4.e.2.a. Prótesis traqueobronquiales o stents

La colocación de estas prótesis está indicada en obstrucciones traqueobronquiales malignas en pacientes que están recibiendo tratamiento con RT y/o QT (o que han agotado otras opciones de tratamiento), en zonas localizadas de importante colapso de la vía aérea (traqueobroncomalacia) como secuela tras otros tratamientos paliativos y en fístulas traqueales o traqueoesofágicas por crecimiento del tumor o como secuela de tratamientos como la RT.

Las prótesis traqueobronquiales se colocan mediante broncoscopia rígida utilizando anestesia general o sedación. Por lo tanto, cuando no se pueda emplear alguno de estos métodos estará contraindicada la utilización de las prótesis. También están contraindicadas antes de tratamientos con láser, electrocauterización endobronquial o coagulación con plasma de argón, porque estos tratamientos pueden quemar o romper las prótesis<sup>30</sup>. Sin embargo, el tratamiento con RT externa o la braquiterapia no contraindica su uso.

Las prótesis se fabrican de diversos materiales, tamaños y formas. La mayoría son de silicona, metal o mixtas:

- **Prótesis de silicona.** Son el tipo de prótesis más frecuentes. Son resistentes, estables a altas temperaturas y repelen el agua. Son relativamente inexansibles, bien toleradas, no se colapsan y resisten compresiones extrínsecas por tumores, ganglios linfáticos aumentados de tamaño o cicatrices fibróticas circunferenciales. Por el contrario, tienen una cualidad indeseable que es su tendencia a desplazarse con mayor frecuencia que otros tipos de prótesis y requieren repetidas broncoscopias para recolocarlas. La colocación de las prótesis de silicona normalmente requiere broncoscopio rígido y anestesia general, aunque está descrito el uso de broncoscopio flexible<sup>31,32</sup>. En estenosis largas pueden colocarse varias prótesis alineadas. Para recolocarlas o extraerlas es necesario utilizar fórceps. Están disponibles en diversas longitudes, formas y calibres y pueden fabricarse de distintas consistencias dependiendo de las indicaciones y del tiempo estimado que requieran estar colocadas. La más utilizada es la Studded Dumon.

- **Prótesis de metal.** Presentan ventajas sobre las de silicona, ya que se suelen colocar con fibrobroncoscopio, con anestesia local y sedación y raramente se desplazan. Las prótesis metálicas autoexpandibles generan suficiente fuerza como para dilatar las estenosis más rígidas y a veces no requieren dilatación previa antes de colocarlas. Entre las desventajas se encuentra el mayor riesgo de perforación de la vía aérea, debido a su mayor fuerza de expansión, lo que requiere una selección más precisa del tamaño de la prótesis (máximo diámetro de dilatación), la mayor dificultad o imposibilidad de recolocación<sup>33</sup>, el crecimiento con mayor facilidad del tejido de granulación o el tumor entre los huecos que deja el metal, lo que provoca obstrucción, y que las prótesis metálicas son más caras. Debido a las numerosas complicaciones, cuando es necesario su uso se emplean prótesis metálicas recubiertas. Las más usadas son las Ultraflex, que pueden tener una capa externa de silicona que evita el crecimiento del tumor o tejido de granulación. Las prótesis de Cook-Gianturco con simple o doble diámetro postexpansión pueden enlazarse una a otra en estenosis largas. Una desventaja es que cuando están mucho tiempo colocadas pueden producir perforación de la vía aérea cuando el tumor crece a través de los espacios de la malla de alambre<sup>34</sup>.

- **Prótesis híbridas.** Se fabrican de 2 o más materiales y son más caras que las de un solo material. Se diseñaron para solucionar los problemas de la prótesis de silicona y de metal. Tipos de prótesis híbridas: Wallstent recubierta, Dynamic (Y) Stent (Rüsch Y Stent), Poliflex, Aero Stent; son más caras que las de silicona y migran con facilidad.

Cualquier paciente portador de una prótesis que desarrolla nuevos síntomas respiratorios (tos, disnea) necesita una broncoscopia para saber si vuelve a haber obstrucción o migración de la prótesis. La broncoscopia de revisión a los 2-3 meses de colocación de la prótesis es controvertida, la mayoría de los autores no la recomiendan, solo cuando haya síntomas<sup>35</sup>.

Las prótesis suelen ser bien toleradas y, aunque pueden producirse complicaciones, son raras las graves. Pueden provocar una inflamación local, lo cual favorece el crecimiento del tejido de granulación en el extremo proximal y distal de la prótesis. También se puede producir obstrucción, por acumulación de secreciones respiratorias o crecimiento del tumor, y migración de la prótesis debida a tos intensa o

persistente, crecimiento del tumor o resolución de la compresión extrínseca que mantenía la prótesis en su posición. Las prótesis autoexpandibles pueden perforar la vía aérea o se pueden romper. Además puede ocurrir una disminución de la fuerza de compresión (por rotura de alambres o fatiga del metal) e inflamación o infección de la vía aérea inferior. Cuando se producen complicaciones es necesario relocalizarlas o extraerlas, sobre todo las metálicas. En un estudio durante 10 años con prótesis metálicas que necesitaron extraerse<sup>36</sup>, el 58% sufrió complicaciones. Las más frecuentes fueron la reobstrucción (46%), la insuficiencia respiratoria tras el procedimiento (33%) y la lesión de la mucosa (16%).

#### 4.e.2.b. Coagulación con plasma de argón

La coagulación con plasma de argón (CPA) es una técnica electroquirúrgica de ablación térmica sin contacto. Utiliza el gas de argón para generar calor, que se puede utilizar para reseca una estenosis endobronquial o producir hemostasia. El calor provoca la desnaturalización de las proteínas y evapora el agua intracelular y extracelular. Esto produce destrucción del tejido y coagulación.

Se consiguen mejores resultados cuando las lesiones son polipoideas, tienen un gran componente endobronquial, se localizan en la tráquea o bronquios principales y son de corta longitud; también cuando se puede visualizar la vía aérea a través de la lesión y el pulmón distal es funcionante.

La tasa de éxito es similar entre CPA, electrocauterización, láser, crioterapia, braquiterapia y terapia fotodinámica. De todas ellas, solo la CPA, la electrocauterización y el láser pueden destruir el tejido rápidamente y, por tanto, consiguen un efecto inmediato y la CPA es más efectiva que los otros en conseguir hemostasia. Por todo ello, la CPA está reemplazando al láser como tratamiento de ablación térmica<sup>37</sup>.

Las complicaciones son infrecuentes y se producen en menos del 1% de los casos. Las más frecuentes son las quemaduras y perforación de la vía aérea, que pueden provocar neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax, y la embolia gaseosa (el gas emboliza a través de las venas bronquiales cuando se aplica en los bronquios y a través de venas sistémicas cuando se aplica en la tráquea)<sup>38</sup>.

#### 4.e.2.c. Resección broncoscópica con láser

El láser es útil en obstrucciones malignas de la vía aérea proximal causadas por lesiones exofíticas y no es útil en obstrucciones por compresión extrínseca. Las obstrucciones de la vía aérea causadas por carcinoma broncogénico son la indicación más frecuente, cuando se han agotado otras opciones terapéuticas, y puede combinarse con otros métodos endoscópicos como la electrocirugía, crioterapia, prótesis, dilatación y braquiterapia.

El más utilizado es el láser Nd-YAG. Su energía se libera a través de fibras flexibles que permiten utilizarlo mediante broncoscopio rígido o flexible. Por su longitud de onda es invisible, pero se utiliza con una fuente de luz roja de helio-neón que indica cuándo y dónde se aplica el láser. El láser Nd-YAG consigue desobstruir la vía aérea de 2 formas: resección y vaporización. La vaporización se puede realizar mediante broncoscopio rígido o flexible. La resección se realiza con broncoscopio rígido, porque así el tejido desvitalizado es más fácilmente extraíble con pinzas o con aspirador. Además se puede introducir un fibrobroncoscopio para extraer restos de sangre y de tejidos en la vía aérea distal.

En manos experimentadas, las complicaciones son poco frecuentes e incluyen hemorragia, perforación de la vía aérea, necrosis de la vía aérea y formación de fistulas. La embolia gaseosa es mucho más rara, pero puede provocar isquemia miocárdica o accidentes cerebrovasculares. En una serie de 2.610 procedimientos en 1.838 pacientes se consiguió mejoría de los síntomas en el 90% de los pacientes<sup>39</sup>. El intervalo medio entre el primer y segundo procedimiento fue de 102 días y la mortalidad fue menor del 1%.

#### 4.e.2.d. Crioterapia broncoscópica

Es una técnica en la que el tejido endobronquial se destruye por repetida congelación y descongelación. La principal indicación es como tratamiento paliativo en obstrucciones de la vía aérea por tumores malignos, en pacientes que no toleran la resección por mala función respiratoria o que son inoperables por la proximidad del tumor a la carina<sup>40</sup>. Otras indicaciones menos frecuentes son los carcinomas microinvasivos inoperables y hemoptisis por tumores. Puede utilizarse mediante broncoscopio rígido o fibrobroncoscopio. En cambio, no sirve cuando la estenosis se debe a compresión extrínseca y debe evitarse cuando es probable que el desprendimiento de tejidos provoque insuficiencia respiratoria. En estos casos es preferible un procedimiento que reseque el tejido e inmediatamente restaure la vía aérea (con el láser).

#### 4.e.2.e. Braquiterapia

Consiste en la aplicación de un isótopo radioactivo dentro o en la proximidad de un tumor endobronquial para aplicar RT local; de esta forma se libera una alta dosis de radiación en la proximidad del tumor y se evitan los efectos adversos de la RT externa. Se utiliza con fines paliativos, pero en algunos casos como tratamiento definitivo, en pequeños tumores muy localizados. Actualmente se aplica con fibrobroncoscopio a través del cual se introduce un catéter de polietileno que transporta el isótopo, su localización se comprueba por radioscopia y después se coloca en isótopo manualmente o por control remoto<sup>41</sup>. Hay 2 tipos de braquiterapia: de tasa de baja dosis (LDR, *low dose rate*), que libera menos de 2 Gy/h (dosis total de 1.500-5.000 Gy administrada en 3 días), y de tasa de alta dosis (HDR, *high dose rate*), donde se aplican 10-12 Gy/h (dosis total de 500-4.000 Gy) y la dosis por sesión varía entre 300-1.000 Gy.

Está indicada en casos de intolerancia o falta de respuesta a tratamientos potencialmente curativos o citorreductores como el láser o la crioterapia, de intolerancia a la RT externa por mala función pulmonar, en lesiones que por su localización se les pueda aplicar un catéter de braquiterapia (las localizadas en tráquea, bronquios principales o bronquios de los lóbulos inferiores) y cuando la expectativa de vida es mayor de 3 meses. Está contraindicada cuando existen fistulas entre los bronquios y otras estructuras.

Una complicación frecuente es la bronquitis por radiación y estenosis. Puede ocurrir días o semanas después del tratamiento y se manifiesta por tos o estridor. Esta complicación se ve favorecida por el carcinoma de células grandes, el uso de braquiterapia con intención curativa y la aplicación previa de láser o RT externa concurrente. La hemoptisis masiva o fistulización es una complicación muy grave y en algunas series sucede hasta en el 42%<sup>42,43</sup>. Para disminuir el riesgo es mejor evitar tratar lesiones que afecten a grandes vasos, que produzcan importante destrucción de la pared bronquial o que invadan el mediastino.

En la comparación de la braquiterapia con la RT, una revisión sistemática en la que se incluyen algunos pequeños estudios aleatorizados ha demostrado que la RT externa es más efectiva en la paliación de los síntomas que la braquiterapia, por lo que es recomendable primero la RT externa, siempre que sea posible<sup>44</sup>. Además, en una revisión sistemática con un pequeño número de ensayos se ha demostrado que la combinación de braquiterapia más RT externa no consigue más beneficio que la RT externa sola.

#### 4.e.2.f. Electrocoagulación endobronquial

La electrocoagulación produce una rápida destrucción del tejido tumoral en una sola sesión, lo que la hace apropiada para tratar lesiones que producen insuficiencia respiratoria aguda o hemoptisis. Este efecto también lo produce el láser, pero este es muy caro, por lo que no está disponible en muchas partes del mundo.

La destrucción térmica del tejido puede utilizarse con un efecto de coagulación o de resección. La coagulación se produce por el relativamente lento calentamiento del tejido hasta los 70 °C. Existen 3 tipos de coagulación:

- Coagulación débil: el electrodo unipolar o bipolar se coloca directamente en contacto con el tejido y se aplica una corriente de menos de 200 V. Se utiliza para coagular (detener la hemorragia).
- Coagulación intensa: el electrodo se pone en contacto con el tejido y se aplica una corriente de al menos 500 V. Se produce la vaporización del tejido.
- Coagulación modo *espray*: el electrodo y el tejido no tienen contacto directo. Se necesita un alto voltaje que produce la destrucción y carbonización del tejido. Se utiliza cuando necesitamos cortar y vaporizar una gran superficie.

La resección solo se produce cuando se alcanza un arco voltaico intenso concentrado en un punto. La temperatura que se alcanza en este punto es tan alta que el tejido se evapora o se quema inmediatamente.

Por otro lado, está contraindicada cuando existe compresión extrínseca de la vía aérea, ya que al no existir tumor endobronquial puede producirse un orificio en el bronquio. Cuando se emplea para destruir el crecimiento del tumor entre los alambres de una prótesis de metal debe hacerse con la precaución de no tocar los alambres, porque estos pueden romperse. La electrocoagulación unipolar puede desprogramar los marcapasos y desfibriladores, por lo que debe usarse con mucho cuidado en estos pacientes.

En relación con las posibles complicaciones, la aplicación de electrocoagulación profunda demasiado cerca de la pared bronquial puede provocar perforación y neumotórax. También pueden destruirse los anillos cartilaginosos y provocar traqueobroncomalacia o estenosis secundaria. Además, los arcos voltaicos generados pueden quemar la tráquea o el tubo endotraqueal, el fibrobroncoscopio o las prótesis de silicona. El riesgo aumenta con  $\text{FiO}_2 > 0,4$ . La hemorragia se puede producir cuando la sonda penetra en el tumor, dando lugar a hemorragias significativas en el 2% de casos, aunque es más frecuente en tumores más vascularizados como los carcinoides y hamartomas. La neumonía por aspiración en el pulmón contralateral puede acontecer cuando se desobstruye un bronquio con pus distal a dicha obstrucción, las quemaduras eléctricas en paciente o médico cuando se utilizan electrodos unipolares y aparatos sin toma de tierra y la fibrilación ventricular cuando se utiliza cerca del corazón e interfiere con la función de marcapasos o desfibriladores.

#### 4.e.2.g. Terapia fotodinámica

Está indicada en el tratamiento de carcinomas no microcíticos con microinvasión endobronquial en pacientes que no toleran el tratamiento quirúrgico o la RT, y para disminuir la obstrucción y paliar síntomas en pacientes con obstrucción total o parcial por CPCNP.

Se utiliza una mezcla de diferentes derivados de la porfirina. Se administran 2 mg/kg intravenosos durante 5-10 min. El fármaco se elimina del organismo en 72 h, pero persiste durante mucho tiempo en los tumores, piel (más de 30 días), hígado y bazo. Debido a la especial retención en las células tumorales y en el endotelio vascular, la reacción citotóxica de las porfirinas es especialmente selectiva con las células neoplásicas<sup>45</sup>. A las 48 h de haber inyectado la dosis, el tumor se expone a una fuente de luz que desencadena la reacción citotóxica.

Las fuentes de luz más utilizadas son el láser de argón o el láser KTP (potasio-titanil-fosfato), que emiten una luz fría. El efecto de la terapia fotodinámica no es inmediato. La energía total liberada depende del tiempo de tratamiento tras la inyección del agente sensibilizante y de la energía liberada a través de la fibra. Para localizar adecuadamente la extensión y profundidad del tumor es recomendable

realizar EBUS antes de iniciar el procedimiento<sup>46</sup>. Se realizan aplicaciones de 200 J durante 8 min con el láser KTP.

El principal efecto adverso es la fotosensibilización de la piel, que puede durar de 4 a 6 semanas. También es frecuente la tos y la expectoración hemoptoica y la sensación de opresión torácica debido a la respuesta inflamatoria. A las 24-48 h del tratamiento, el edema y las secreciones pueden comprometer la vía aérea y puede requerirse una fibrobroncoscopia para aspirar secreciones y detritus y, en casos graves, intubación y ventilación mecánica.

La terapia fotodinámica es potencialmente curativa en estadios iniciales de tumores endobronquiales. Se realizó un estudio observacional con 175 pacientes sometidos a esta técnica como tratamiento de un CPCNP estadio I de localización endobronquial, donde la tasa de supervivencia a 5 años fue del 93%<sup>47</sup> y se consiguió un efecto paliativo en la mayoría de pacientes con obstrucción endobronquial. También es efectiva en el tratamiento de lesiones superficiales, recidivas del muñón bronquial, obstrucciones endobronquiales distales y metástasis endobronquiales de otros tumores. La eficacia de la terapia fotodinámica y del láser Nd-YAG en el tratamiento paliativo de las obstrucciones endobronquiales es similar, pero la primera no produce humo, se puede utilizar con altas concentraciones de oxígeno, el riesgo de perforación es menor y su efecto es más prolongado.

#### 4.e.2.h. Tratamiento paliativo endoscópico según la patología

La neumología intervencionista engloba una gran variedad de procedimientos efectivos para el tratamiento paliativo del CP, que deben integrarse en una terapia multidisciplinar. Aunque sus indicaciones aún se encuentran poco definidas, su eficacia es indiscutible en los pacientes seleccionados que cumplen los requisitos. A continuación se exponen las recomendaciones terapéuticas correspondientes a diferentes guías reconocidas, que se han elaborado con el objetivo de unificar y definir dichas indicaciones.

##### 4.e.2.h.1. Obstrucción de la vía aérea

En los casos de obstrucción sintomática de la vía aérea por CP debe realizarse broncoscopia rígida para tratamiento de la estenosis endobronquial mediante resección tumoral intraluminal. Para ello, los procedimientos terapéuticos más habituales serán la resección mecánica con el mismo broncoscopio, las sondas de láser, la crioterapia y electrocauterio, los balones de dilatación bronquial, los *stents* y los catéteres de succión a través del canal del broncoscopio<sup>48</sup>. En casos más limitados, la obstrucción de la vía aérea por un tumor endobronquial puede tratarse mediante broncoscopia flexible con electrocauterio, argón plasma, láser Nd-YAG o crioterapia insertando el fibrobroncoscopio a través de un tubo endotraqueal o una mascarilla laríngea<sup>49</sup>.

**Recomendación:** ante el diagnóstico de CP en estado avanzado y obstrucción sintomática de la vía aérea, el tratamiento broncoscópico mediante desbridamiento mecánico, ablación tumoral o colocación de *stents* está recomendado con el objetivo de lograr una mejoría de la disnea, la tos, la hemoptisis y la calidad de vida del paciente (grado 1C).

##### 4.e.2.h.2. Hemoptisis

La hemoptisis es una complicación frecuente en el cáncer avanzado. En el tratamiento de los casos en los que la hemorragia proceda de tumor visible y accesible al broncoscopio está indicada la realización de broncoscopia para tratar la hemorragia con láser, argón o electrocauterio. Puede ser muy útil el broncoscopio como guía para la intuición en los casos que precisen ventilación asistida.

#### Recomendaciones:

- En todo paciente que sufra hemoptisis masiva se recomienda asegurar la vía aérea mediante un tubo endotraqueal de luz única. La broncoscopia está recomendada para identificar la fuente de la hemo-

rragia, seguida, en caso de lesiones endobronquiales visibles, de técnicas como la coagulación con argón plasma, láser Nd-YAG y electrocauterio (grado 1C).

• En todo paciente con hemoptisis leve o moderada se recomienda realizar una broncoscopia para identificar el origen de la hemorragia. En lesiones visibles situadas en las vías aéreas centrales está indicada la realización de tratamiento broncoscópico a nivel endobronquial. En lesiones distales o parenquimatosas se recomienda la aplicación de RT de haz externo (grado 1C).

4.e.2.h.3. Fístulas traqueoesofágicas

Los casos de tumor con fístula traqueoesofágica pueden presentar mejoría de la clínica al realizar un cierre mediante prótesis autoexpandibles colocadas en tráquea y esófago, con cese del aspirado de contenido esofágico a la vía respiratoria.

**Recomendación:** ante el diagnóstico de fístula traqueoesofágica se recomienda la doble colocación de *stents* metálicos autoexpandibles en esófago y vía aérea, o solamente en esófago (grado 1B).

Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
• Dependiendo de la cantidad de derrame, el paciente puede estar asintomático o presentar síntomas como disnea por restricción de la ventilación, tos o dolor pleurítico	1C
• Si los pacientes presentan mejoría de la clínica, el derrame se puede manejar con toracocentesis repetidas, sobre todo en el caso de pacientes con enfermedad muy avanzada y expectativa de vida limitada a corto plazo	1C
• La instilación de talco por VATS es una cirugía mínimamente invasiva con baja morbilidad, que permite explorar toda la cavidad pleural e instilar el talco bajo visión directa, y su eficacia en la pleurodesis es mayor del 90%, sobre todo en pacientes seleccionados	1C
• En caso de que la pleurodesis no pueda realizarse debido a un muy mal estado general, corta esperanza de vida o falta de reexpansión pulmonar postevacuación se puede introducir un catéter de manera permanente, permitiendo así al paciente el manejo ambulatorio	1C
• Ante el diagnóstico de CP en estado avanzado y obstrucción sintomática de la vía aérea está recomendado el tratamiento broncoscópico mediante desbridamiento mecánico, ablación tumoral o colocación de <i>stents</i> , con el objetivo de lograr una mejoría de la disnea, la tos, la hemoptisis y la calidad de vida del paciente	1C
• En todo paciente que sufra hemoptisis masiva se recomienda asegurar la vía aérea mediante un tubo endotraqueal de luz única. La broncoscopia está recomendada para identificar la fuente de hemorragia, seguida, en caso de lesiones endobronquiales visibles, de técnicas como la coagulación con argón plasma, láser Nd-YAG y electrocauterio	1C
• En todo paciente con hemoptisis leve o moderada se recomienda realizar una broncoscopia para identificar el origen de la hemorragia. En lesiones visibles situadas en las vías aéreas centrales está indicada la realización de tratamiento broncoscópico a nivel endobronquial. En lesiones distales o parenquimatosas se recomienda la aplicación de radioterapia de haz externo	1C
• Ante el diagnóstico de fístula traqueoesofágica se recomienda la doble colocación de <i>stents</i> metálicos autoexpandibles en esófago y vía aérea, o solamente en esófago	1B

Bibliografía

1. Midthun DE, Jett JR. Lung tumors. En: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. Clinical respiratory medicine. 3rd. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 605-632.
2. Khaleeq G, Musani A. Emerging paradigms in the management of malignant pleural effusion. *Respir Med.* 2008;102:939-48.
3. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. 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;143 Suppl:e4555-975.
4. Neragi-Miandoab S. Surgical and other invasive approaches to recurrent pleural effusion with malignant etiology. *Support Care Cancer.* 2008;16:1323-31.
5. Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P. Indications for and results of medical thoracoscopy. En: Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P, editors. *Medical Thoracoscopy/Pleuroscopy: Manual and Atlas.* Stuttgart: Thieme; 2010. p. 22-52.
6. Antony VB. Pathogenesis of malignant pleural effusions and talc pleurodesis. *Pneumologie.* 1999;10:493-8.
7. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 Suppl 2:ii32-40.
8. Adler RH, Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: a method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg.* 1976;22:8-15.
9. Villanueva AG, Gray AW Jr, Shahian DM, Williamson WA, Beams JF Jr. Efficacy of short term versus long term tube thoracostomy drainage before tetracycline pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Thorax.* 1994;49:23-5.
10. Antony VB, Rothfuss KJ, Godbey SW, Sparks JA, Hott JW. Mechanism of tetracycline-hydrochloride-induced pleurodesis. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1009-13.
11. Fentiman IS, Reubens RD, Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer. A randomized trial. *Cancer.* 1983;2:737-9.
12. Kraft A, Weindel K, Ochs A, Marth C, Zmija J, Schumacher P, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer.* 1999;85:178-87.
13. Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 1995;16:346-53.
14. Stretton F, Edmonds P, Marrinan M. Malignant pleural effusions. *Eur J Palliat Care.* 1999;6:5-9.
15. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2005;127:909-15.
16. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion: a prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:827-32.
17. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:829-38.
18. Sioris T, Sihvo E, Salo J, Räsänen J, Knuutila A. Long-term indwelling catheter (PleurX) for malignant pleural effusion unsuitable for talc pleurodesis. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:546-51.
19. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:235-49.
20. Musch E, Gremmler B, Nitsch J, Rieger J, Malek M, Chrissafidou A. Intrapericardial instillation of mitoxantrone in palliative therapy of malignant pericardial effusion. *Onkologie.* 2003;26:135-9.
21. Lestuzzi C. Neoplastic pericardial disease: old and current strategies for diagnosis and management. *World J Cardiol.* 2010;2:270-9.
22. Vaitkus PT, Herrmann H, Le Winter M. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA.* 1994;272:59-64.
23. Kopecky SL, Callahan JA, Tajik AJ, Seward JB. Percutaneous pericardial catheter drainage: report of 42 consecutive cases. *Am J Cardiol.* 1986;58:633-5.
24. Swanson N, Mirza I, Wijesinghe N, Devlin G. Primary percutaneous balloon pericardi-otomy for malignant pericardial effusion. *Catheter Cardiovasc Intervent.* 2008;71:504-7.
25. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, Ginsberg JF, Watt D, Murphy K. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol.* 1987;60:1161-6.
26. Maher EA, Shepherd FA, Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:637-43.
27. Liu G, Crump M, Goss PE, Dancy J, Shepherd FA. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol.* 1996;14:3141-7.
28. Moriya T, Takiguchi Y, Tabeta H, Watanabe R, Kimura H, Nagao K, et al. Controlling malignant pericardial effusion by intrapericardial carboplatin administration in patients with primary non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2000;83:858-62.
29. Tomkowski WZ, Filipecki S. Intrapericardial cisplatin for the management of patients with large malignant pericardial effusion in the course of the lung cancer. *Lung Cancer.* 1997;16:215-22.
30. Colt HG, Crawford SW. In vitro study of the safety limits of bronchoscopic argon plasma coagulation in the presence of airway stents. *Respirology.* 2006;11:643-7.
31. Strausz J, Kis S, Papai Z, Szima B, Juhasz J, Bolcskei P. Tracheobronchial silicone stent implantation with the flexible bronchoscope. *J Bronchol.* 1994;1:123.
32. Nomori H, Horio H, Suemasu K. Dumon stent placement via endotracheal tube. *Chest.* 1999;115:582-3.
33. Lunn W, Feller-Kopman D, Wahidi M, Ashiku S, Thurer R, Ernst A. Endoscopic removal of metallic airway stents. *Chest.* 2005;127:2106-12.
34. Puma F, Farabi R, Urbani M, Santoprete S, Daddi N, Di Meo A, et al. Long-term safety and tolerance of silicone and self-expandable airway stents: an experimental study. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1030-4.
35. Matsuo T, Colt HG. Evidence against routine scheduling of surveillance bronchoscopy after stent insertion. *Chest.* 2000;118:1455-9.
36. Alazemi S, Lunn W, Majid A, Berkowitz D, Michaud G, Feller-Kopman D, et al. Outcomes, health-care resources use, and costs of endoscopic removal of metallic airway stents. *Chest.* 2010;138:350-6.

37. Ernst A, Simoff M, Ost D, Goldman Y, Herth FJ. Prospective risk-adjusted morbidity and mortality outcome analysis after therapeutic bronchoscopic procedures: results of a multi-institutional outcomes database. *Chest*. 2008;134:514-9.
38. Shaw Y, Yoneda KY, Chan AL. Cerebral gas embolism from bronchoscopic argon plasma coagulation: a case report. *Respiration*. 2012;83:267-70.
39. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2,008 patients. *Chest*. 1996;110:1536-42.
40. Asimakopoulos G, Beeson J, Evans J, Maiwand MO. Cryosurgery for malignant endobronchial tumors: analysis of outcome. *Chest*. 2005;127:2007-14.
41. Nag S, Kelly JF, Horton JL, Komaki R, Nori D. Brachytherapy for carcinoma of the lung. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:371-81.
42. Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, Huaranga A, Allen PK, Komaki R. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:697-702.
43. Hara R, Itami J, Aruga T, Kozuka T, Nakajima K, Yamashita H, et al. Risk factors for massive hemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheobronchial malignancies. *Cancer*. 2001;92:2623-7.
44. Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004284.
45. Gomer CJ, Dougherty TJ. Determination of [3H]- and [14C]hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. *Cancer Res*. 1979;39:146-51.
46. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:832-7.
47. McCaughan JS Jr, Williams TE. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:940-6.
48. Bollinger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. *Eur Respir J*. 2002;19:356-73.
49. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, et al; British Thoracic Society Interventional Bronchoscopy Guideline Group. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2011;66 Suppl 3:iii1-21.

### Conflicto de intereses

El Dr. S. Solano Reina ha colaborado con GSK y Pfizer, industrias farmacéuticas con interés en el campo del tratamiento del tabaquismo. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.