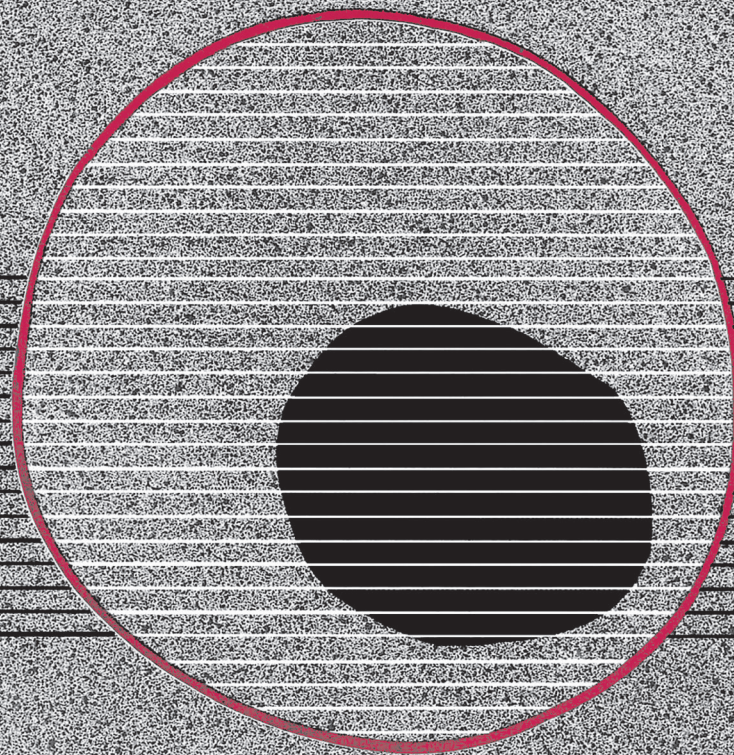


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PULMÓN (II)

VOL. 29, NÚM. 6, 2015



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2015. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 29

NÚM. 6

Cribado en cáncer de pulmón. Situación actual M. Álvarez Alejandro, J. Hernando Cubero, Á. Artal Cortés	259
Caracterización y clasificación molecular del cáncer de pulmón F. López-Ríos	268
Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón. Rol de la cirugía mínimamente invasiva J. R. Jarabo Sarceda, I. Cal Vázquez, C.A. Fraile Oliveros, E. Fernández Martín, J. Calatayud Gastardi, A.M. Gómez Martínez, F. Hernando Trancho	276
Radioterapia en etapas precoces de cáncer de pulmón F. Marcos, E. del Cerro	289
Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar C. Aguado	297

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 29

No. 6

Screening and lung cancer: State of the art M. Álvarez Alejandro, J. Hernando Cubero, Á. Artal Cortés	259
Subclassification and molecular characterization of lung cancer F. López-Ríos	268
Surgical treatment in lung cancer. Role of minimally invasive surgery J. R. Jarabo Sarceda, I. Cal Vázquez, C.A. Fraile Oliveros, E. Fernández Martín, J. Calatayud Gastardi, A.M. Gómez Martínez, F. Hernando Trancho	276
Radiation therapy for early stage lung cancer F. Marcos, E. del Cerro	289
Therapeutic algorithm of lung cancer with nodal involvement C. Aguado	297

Cribado en cáncer de pulmón. Situación actual

M. ÁLVAREZ ALEJANDRO, J. HERNANDO CUBERO, Á. ARTAL CORTÉS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es una neoplasia cuyo mal pronóstico va, al menos en parte, ligado a que su diagnóstico cuando aparecen síntomas se produce ya en estadios avanzados. En los últimos años la posibilidad de que el cribado de personas en riesgo (fumadores o exfumadores) permita reducir su mortalidad ha suscitado un gran interés. El estudio fundamental fue el National Lung Screening Trial que demostró que, comparado con una RX de tórax, el escáner de baja radiación permite reducir la mortalidad un 20 % al diagnosticar más tumores en estadios precoces. Existen todavía muchas lagunas para optimizar esta técnica pero su uso se está generalizando en muchos países. Por tanto, es necesario establecer un debate en cuanto a su incorporación a la práctica basado en la evidencia disponible actualmente sin olvidar que reducir el consumo de tabaco sigue siendo clave para reducir la incidencia y mortalidad por CP.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Cribado. Escáner de baja radiación. Mortalidad.

ABSTRACT

Prognosis of lung cancer (LC) is dismal and this at least is in part related with the large proportion of patients diagnosed with advanced stages with the usual procedures based on the presence of symptoms. In recent years, screening of persons at risk (namely, smokers or ex-smokers) has shown the possibility of a potential reduction in mortality. The main study reporting this benefit was the National Lung Screening Trial showing a 20 % reduction in mortality with low-dose CT scan compared with chest-XR and this was because a larger proportion of tumors was diagnosed at earlier stages. Numerous issues remain to be clarified but its use is being more and more common in many countries. Consequently, a wide discussion about its incorporation into the clinical practice based in the present evidence is required. Nonetheless, it must be kept in mind that reduction in tobacco abuse is still key in reducing LC mortality.

KEY WORDS: Lung cancer. Screening. Mortality. Low-dose CT scan.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón (CP), tras haber mostrado un aumento exponencial de su incidencia a lo largo del siglo XX, ha pasado de ser una enfermedad rara a principios del siglo XX (1) a convertirse en este momento en la primera causa de mortalidad por cáncer tanto en hombres como en mujeres en los países industrializados (2). Es también una enfermedad de alcance global, que supuso aproximadamente 1.400.000 muertes en todo el mundo en el año 2008 y cuya incidencia sigue aumentando (3). Al menos el 75% de los casos se diagnostican en estadios

localmente avanzados o metastásicos, por tanto no curables (4). Como consecuencia, el 60% de los pacientes han fallecido en un año y la supervivencia global a 5 años es muy baja (5).

En España, igual que en Europa, su incidencia y mortalidad son elevadas. En los varones estas cifras aumentaron desde 1970 y actualmente tienden a estabilizarse o disminuir. Por el contrario, en las mujeres estas cifras han sido menores pero se han incrementado rápidamente en la última década (6) y en la actualidad la relación varones/mujeres es 4,2 a 1. Esto se traduce en que 2013 fallecieron en nuestro país 21.664 personas por

CP (17.559 varones y 4.105 mujeres) (7) lo que supone un 19,5% de las muertes por tumores malignos. Aunque el incremento de la incidencia de este tumor tiende a ser cada vez menor (del 29,4% en el quinquenio 1980-85, pasó a un 5,1% en 1995-2000) (8) el número de nuevos casos es todavía creciente (un 0,8% en varones y un significativo 7,3% en mujeres (9,10).

La mediana de la edad en el momento del diagnóstico en España se sitúa en 69 años para las mujeres y 70 años para los hombres (11). Las características histológicas han cambiado también, con una tendencia al aumento de los adenocarcinomas (tanto en varones como en mujeres) y reducción de los epidermoides (que aumentan sólo en las mujeres) (12).

A pesar de los avances en métodos diagnósticos y terapéuticos el CP sigue siendo una enfermedad con una mortalidad muy elevada y la mejora en la supervivencia en las dos últimas décadas ha sido escasa (13). Así, al cabo de 5 años la supervivencia para todos los estadios en Europa está entre el 9,6% de Reino Unido y el 17,9% de Austria (en España la cifra es intermedia, 12,6%) aunque estas cifras son inferiores a las de Estados Unidos (18,7%) y, sobre todo, de Japón (30,1%).

Otro dato relevante es que en el CP existe una clara correlación entre la supervivencia y el estadio en el momento del diagnóstico. A los 5 años es de un 58-73% en el carcinoma no microcítico estadio I mientras que en estadios III-IV es inferior al 25% (14). La mayor parte de los CP (incluso en no fumadores) están relacionados con el consumo de tabaco por lo que las medidas de prevención (educación, fiscales y de limitación de consumo de tabaco en espacios públicos) siguen siendo el mecanismo fundamental para reducir la incidencia y mortalidad por CP como se ha comprobado en algunos países (15).

ANTECEDENTES

Estas características epidemiológicas (alta incidencia, elevadas morbilidad y mortalidad), su relación directa con un factor de riesgo conocido (el tabaco), junto con un largo periodo de latencia y la relación inversa que existe entre la extensión inicial del tumor y su supervivencia hacen que en CP sea razonable plantearse realizar medidas de cribado y diagnóstico precoz. Además, se puede pensar que el tratamiento radical en estos casos más localizados sea más sencillo y eficaz que en estadios más avanzados.

Es necesario recordar aquí que el cribado no se aplica a pacientes sino a individuos sanos de riesgo, por lo que el manejo de los procedimientos y riesgos ha de ser más cuidadoso. Su objetivo es identificar aquellos con una enfermedad no conocida (en este caso un nódulo pulmonar) y en una fase tratable que de otro modo acabará progresando (16).

Tampoco hay que olvidar los riesgos potenciales: la necesidad de realizar exploraciones que pueden requerir

procedimientos invasivos y dar como resultado muchas veces un nódulo benigno, la necesidad de controles durante un periodo prolongado de tiempo así como la radiación recibida. Idealmente ha de ser una prueba con alta sensibilidad y especificidad, segura, aceptable por pacientes y médicos y con un coste asumible (17).

La medida del beneficio del cribado no puede ser sólo el número de casos (tasa de detección) puesto que, en teoría, no todos los casos detectados serían letales que es lo que se denomina sobrediagnóstico. La medida más significativa del beneficio ha de ser la reducción de la mortalidad, tanto específica por CP como global.

Los primeros estudios de cribado, que comenzaron ya en la década de 1960, se realizaron con radiografía simple de tórax acompañada en ocasiones de citología de esputo. El más moderno y posiblemente el más relevante de ellos es un estudio aleatorizado denominado PLCO (18) que analizó el valor de realizar una radiografía de tórax basal y repetirla anualmente durante 3 años frente a no hacerlas en el grupo control. Se incluyeron tanto varones como mujeres y no necesariamente fumadores. Con un seguimiento de 13 años no se encontraron diferencias en la tasa de CP (20,1 y 19,2/ 100.000 personas-año), en los estadios al diagnóstico ni en la mortalidad (riesgo relativo 0,99). Cuando se analizaron separadamente los pacientes fumadores tampoco se encontraron diferencias.

En resumen, si bien en alguno de estos estudios se detectan más tumores y una mayor proporción de estadios precoces (lo que se acompaña de una mejor reseccabilidad), esto no se traduce en una reducción de la mortalidad, posiblemente porque no se disminuyó el número de tumores avanzados y pudo existir sobrediagnóstico. En conclusión la realización de RX de tórax periódicas no se puede recomendar como cribado.

CRIBADO CON ESCÁNER DE BAJA DOSIS. EVIDENCIA CIENTÍFICA

Esta ausencia de beneficio con RX y las mejoras técnicas en el escáner (TC) llevaron a la evaluación del TC helicoidal de baja radiación (TCBR) (19). Los TC modernos con multidetectores permiten crear imágenes de alta resolución (cortes cada 1-2,5 mm) con una única inspiración y un tiempo de adquisición inferior a 25 segundos. La radiación a la que se expone el individuo es significativamente menor a la de los TC realizados para el diagnóstico (< 2 mSv frente a 7 mSv).

El primer estudio con TCBR se remonta a 1993 y fue realizado por el Grupo Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) (20). En él se incluyeron 1.000 voluntarios mayores de 60 años, con un consumo de tabaco igual o superior a 10 paquetes-año (pq-año) y sin contraindicaciones para la cirugía y se les realizó tanto una RX de tórax como un TC. Se encontraron 233 nódulos no calcificados con el TC frente a 68 con RX.

De ellos 7 (23 y 4 respectivamente) correspondieron a tumores malignos y 23 (TC) y 4 (RX) fueron estadio I. De los 27 tumores, 26 fueron resecables. Los autores concluyeron que el TC aumentaba la probabilidad de detección de nódulos pequeños no calcificados y también de tumores en un estadio precoz potencialmente curable y propusieron ya un algoritmo de estudio de los hallazgos positivos, relativamente frecuentes, para manejarlos de la forma menos invasiva.

Como consecuencia de este estudio se creó un grupo internacional (I-ELCAP) para extender el estudio de esta técnica a otros países. Los criterios de inclusión dependieron de la institución participante y se aceptaron pacientes de más de 40 años, con diferentes factores de riesgo para CP: consumo de tabaco 83%, fumadores pasivos 11%, exposición ambiental 6%. En la publicación original se incluyeron los datos de 31.567 participantes a los que se realizó el TC basal y los de los 27.456 de ellos que continuaron con TC anual (21). No obstante, ha continuado la inclusión en esta cohorte y actualmente han reclutado más de 70.000 voluntarios. Los criterios de positividad fueron el hallazgo de un nódulo sólido no calcificado ≥ 5 mm, un nódulo no sólido ≥ 8 mm o un nódulo endobronquial. A partir de estos hallazgos se establecía un algoritmo diagnóstico-terapéutico predefinido basado en la repetición de un TC o un PET según el tamaño del nódulo y, en función de ello, se determinaba la necesidad de realizar una biopsia o resección. La mediana de edad de los inscritos fue de 61 años y la mediana de consumo de tabaco de 30 pq-año.

Con esos criterios se encontraron 4.186 (13%) TC basales positivos y 1.460 (5%) controles anuales positivos que requirieron algún estudio adicional y, finalmente, 535 requirieron la realización de una biopsia pulmonar. En ellas se encontraron 492 tumores (479 CP y en 13 casos otras neoplasias) a los que hay que añadir 5 tumores de intervalo (no detectados en el cribado y que fueron diagnosticados durante la evolución antes del siguiente TC). En el 9% de los casos existía más de un tumor primario.

Del total de 484 tumores, 411 (84,9%) fueron sometidos a cirugía (tasa de mortalidad operatoria 0,5%), 5 recibieron también QT y/o RT y 16 no recibieron ningún tratamiento. Por tipos histológicos, 294 (71%) fueron adenocarcinomas. El dato más significativo fue que el 85% de estos tumores fueron estadio I y su supervivencia estimada (Kaplan-Meier) fue del 88% a 5 años y hasta del 94% en los estadios I patológicos.

Aunque el estudio ELCAP fue polémico y tenía limitaciones metodológicas, ya que al carecer de un brazo control no era posible conocer el beneficio real del cribado y el posible sobrediagnóstico, generó mucho interés por esta opción. La consecuencia fue el diseño promovido por el NCI norteamericano de un ensayo aleatorizado de cribado, que se denominó National Lung Screening Trial (NLST) (22). Su objetivo primario fue analizar el impacto de TCBR en la mortalidad (tanto específica por

CP como global) y como brazo comparativo se eligió una RX de tórax puesto que el ya mencionado estudio PLCO estaba comparando esta práctica frente al control convencional. Participaron 33 centros, el reclutamiento se completó entre 2002 y 2004 y se siguió a los pacientes hasta diciembre de 2009. En 2010 se interrumpió el estudio de forma precoz porque se consideró alcanzado el objetivo mínimo de reducción de mortalidad establecido (lo que implica que podría ser incluso superior).

Los participantes incluidos debían tener entre 55 y 74 años, ser fumadores (o exfumadores desde hacía menos de 15 años) de al menos 30 pq-año y no presentar síntomas sospechosos de CP como hemoptisis o pérdida de peso en el año previo. Haber sido diagnosticado previamente de un CP era un criterio de exclusión. Se planificaron 3 exploraciones -basal (T0), al año (T1) y a los dos años (T2)- y se definieron de forma precisa las características de los aparatos a utilizar (TC multidetector de al menos 4 cabezales, con un protocolo de adquisición que limitase la radiación a 1,5 mSv). Los criterios de positividad eran un nódulo no calcificado ≥ 4 mm en TC y cualquier nódulo no calcificado en la RX. No se definió un protocolo de seguimiento específico, sino que cada centro decidió el manejo de los hallazgos de acuerdo con su experiencia. La potencia estadística era del 90% para detectar una reducción de la mortalidad del 21%.

Se incluyeron en total 53.454 participantes (26.722 en el brazo de CT y 26.732 en el de RX). La mediana de la edad fue de 62 años, un 59% eran varones y el 48% exfumadores (sin diferencias entre los brazos). Comparado con la media de la población de fumadores en EE. UU., era una muestra algo más joven, con mayor nivel educativo y un mayor porcentaje de exfumadores. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años y la adherencia de 95% (TC) y 93% (RX) respectivamente.

La proporción de hallazgos positivos fue superior con TC y el 39,1% de los participantes del grupo TC tuvieron un positivo frente al 16,0% de RX. También fue superior el porcentaje de hallazgos sospechosos de otra patología (7,5 y 2,1%). Por lo que se refiere específicamente a CP, se encontraron 1.060 tumores con TC y 941 con RX (proporción 1,13). Con TC, 649 se encontraron en las pruebas de cribado, 44 tras un cribado negativo y 363 en el periodo de seguimiento posterior (con RX, fueron respectivamente 279, 137 y 525). Se encontraron diferencias en estadios: fueron estadio I-II el 70% de los CP encontrados con TC y el 56% con RX; por el contrario, hubo más estadios IV con RX que con TC (20,7 y 12,8%). También en función del tipo histológico se encontraron más adenocarcinomas con TC (54% frente a 45%). Se trataron con cirugía (y en algunos casos además con QT o RT) el 92,5% de los tumores detectados con TC y el 87,5 de los encontrados con RX. La tabla I recoge los datos más importantes del estudio.

El resultado fundamental fue la reducción que se encontró en la mortalidad. Se produjeron 356 muertes

TABLA I
RESULTADOS MÁS REPRESENTATIVOS DEL ESTUDIO NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL (NLST)

	TCBR	RX
Positividad (%)	24,2	6,9
Ronda: T0/ T1/ T2	27,3/ 27,9/ 16,8	9,2/ 6,2/ 5,0
Falsos positivos (%)	96,4	0,95
Casos CP		
total	1.060	941
tasa personas-año	645/10 ⁵	572/10 ⁵
T0/T1/T2	649/44/367	279/137/525
Muertes CP	247	309
Ratio	1,13 (CI 95%: 1,03-1,23)	
Reducción mortalidad	CP: 20,0% (CI 95%: 6,8-26,7; p = 0,004) Global: 6,7% (CI 95%: 1,2-13,6; p = 0,02)	
NNC	320	0
Complicaciones (%)	1,4	1,6
Anomalías diferentes a CP (%)	7,5	2,1

TCBR: escáner de baja radiación; RX radiografía de tórax; NNC: número necesario a cribar; CP cáncer de pulmón; T0, T1, T2: basal, a un año, a dos años.

por CP en el brazo con TC y 443 en el de RX, lo que en términos de tasa supone respectivamente 247 y 309 muertes/ 100.000 personas-año e implica una reducción relativa del 20% (CI 95%: 6,8-26,7, p = 0,004). El número de personas a cribar para reducir una muerte por CP fue de 320. Cuando se analizó la mortalidad global se encontró también una reducción del 6,7%.

Se registró una tasa de complicaciones mayores ligada a la realización de procedimientos diagnósticos (incluyendo técnicas quirúrgicas) baja: 0,06% en los casos positivos que finalmente no tuvieron un CP y 11,2% en los que sí lo tenían. La mortalidad quirúrgica en el estudio fue del 1%, es decir, 4 veces inferior a la mortalidad registrada en pacientes con CP diagnosticado de forma habitual en el mismo entorno médico.

Los autores, en las conclusiones del artículo fueron muy comedidos, a pesar de que esta reducción en mortalidad es muy superior a lo que cualquier tratamiento, médico o quirúrgico, ha conseguido en el CP. Afirmaron que el TC no era perjudicial, que se conseguía una alta tasa de adherencia, aunque lo consideraban insuficiente para tomar decisiones en cuanto al diseño de programas de cribado.

Existen otros ensayos aleatorizados europeos (Tabla II) en los que o bien no se encontró una reducción de la mortalidad frente al grupo control -DLCST (23), MILD (24)- o esta no alcanzó significación estadística -Dante (25)- si bien es cierto que carecían de potencia suficiente para analizar esta diferencia. Existe otro estudio, también europeo denominado NELSON que es el

único con un tamaño suficiente para encontrar diferencias en supervivencia. Es un estudio belga-holandés que realiza el TC a intervalos crecientes (1, 2 y 2,5 años) y lo compara con no realizar cribado. Se han incluido 15.822 fumadores o ex-fumadores. Hasta ahora se han publicado los resultados de un análisis intermedio en el que se analizan las características de los tumores encontrados (26). Se ha encontrado 196 CP en 187 personas (de las 7.155 a las que se realizó TC) en las pruebas de cribado más 35 CP de intervalo (entre las pruebas previstas o después del último TC). Los valores encontrados fueron mejores: sensibilidad 84,6%, especificidad 98,6%, valor predictivo positivo 40,4% y valor predictivo negativo 99,8%. Los tumores de intervalo tendían a presentar estadios más avanzados y con mayor proporción de CP microcítico. En este estudio, con la intención de minimizar los falsos positivos, se definió la positividad en base a estudios volumétricos y al tiempo de duplicación (27) en lugar de con un valor umbral fijo. De esta forma se reduce muy significativamente la tasa de falsos positivos (a un 2,6% en el escáner basal y 1,8% en el del segundo año) sin que se incremente la tasa de falsos negativos. El seguimiento no es suficiente y todavía está pendiente de comunicar los resultados en cuanto a mortalidad que está previsto que se analicen en 2016.

Se ha publicado una revisión sistemática de la literatura que confirma el beneficio del cribado con TCBR, pero que aporta poca evidencia ya que sus hallazgos dependen enteramente del NLST que es el estudio de mayor tamaño (28).

TABLA II
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS EUROPEOS PUBLICADOS

	País	n	Control	Objetivo	Periodo	Detectados	Estadio I	Observaciones
Nelson	Bélgica Holanda	15.822	-	25% ↓ mort 10 años	4 años (intervalos 1,2 y 2,5)	1,2% en 2 años	66,00%	Incluye supervivencia a 5 años
Dante	Italia	2.472	Clínico RX basal	-	5 años	4,70%	71%	Sin diferencias en estadios avanzados
DRLCCT	Dinamarca	4.104	-	Análisis con Nelson	5 años	0,82%	52%	Aumento estadios I-II Sin diferencias en III-IV RR mortalidad por CP = 1,37
MILD	Italia	4.099	-	-	Anual vs. bianual	1,70%	63%	Aumento mortalidad (RR 1,8), calidad insuficiente

Ante las incertidumbres que todavía existen una opción es diseñar nuevos estudios que ayuden a ajustar los riesgos de CP y maximizar los resultados. Por ejemplo, en el Reino Unido se ha puesto en marcha un estudio que prevé incluir hasta 32.000 personas con un cuestionario específico que sirva para evaluar el riesgo de cada uno y un manejo de los nódulos encontrados similar al del estudio NELSON (29).

LIMITACIONES

Las limitaciones del NLST tienen relación, en primer lugar, con el sobrediagnóstico y la baja especificidad. Respecto del primero, en el I-ELCAP el estudio anatómopatológico estimó que el 95% de los tumores mostraba signos de invasión (de la membrana basal, linfática o vascular) por lo que la tasa de sobrediagnóstico sería baja. Los datos que se conocen reflejan que en el grupo de TCBR del NLST se encontraron 112 cánceres más que en el grupo de RX, parte de los cuales, tal vez la mayoría, representen sobrediagnóstico y con estas cifras la tasa de sobrediagnóstico podría estar entre el 11-18%. Probablemente el seguimiento a más largo plazo del NLST proporcione una información más fiable a este respecto.

Por lo que se refiere a la baja especificidad, del 24%, probablemente el establecimiento de criterios algo más restrictivos permita reducir significativamente los falsos positivos y mejorar esta cifra. El alto número de falsos positivos del NLST tiene que ver con los criterios utilizados (tamaño igual o superior a 4 mm) que, de acuerdo con los expertos, hoy han de ser considerados obsoletos. Por ejemplo, la NCCN recomienda un tamaño mínimo de 6 mm y en el momento actual probablemente se debe situar el umbral en torno a 7-8 mm que supone una significativa reducción de los falsos positivos manteniendo una sensibilidad muy buena (30,31). Otra posibilidad, basada en el estudio Nelson, es tener en cuenta la volu-

metría y el cálculo del tiempo de duplicación considerando hallazgos negativos los nódulos de menos de 5 mm o 100 mm³, positivos los ≥ 10 mm o 300 mm³ e indeterminados los intermedios. En estos últimos, cuando tuvieran un tiempo de duplicación inferior a 400 días serían considerados también positivos (26).

El American College of Radiology (ACR) ha publicado unos criterios de seguimiento e intervención denominados LungRADS (32) cuya utilización (analizada de forma retrospectiva) hubiera reducido el número de falsos positivos del NLST del 27,6 al 10% y aumentado el valor predictivo positivo del 6,9 al 17,3% (33).

Una tercera razón de precaución ha de ser el riesgo potencial de desarrollar una neoplasia relacionada con la radiación, aunque se asume que con las técnicas actuales es razonablemente bajo. La radiación con un equipo actual oscila entre 0,61 y 1,5 mSv. Para contextualizarla, la de una radiografía simple son 0,02 mSv, la de un TC torácico habitual de diagnóstico 6-8 mSv y la radiación natural de fondo 2,4 mSv al año (34). Se estima que la radiación media de un participante en el NLST fue de 8 mSv en los 3 años. Con estas dosis se ha calculado que el riesgo sería producir una muerte por cada 2.500 personas cribadas en los siguientes 15-20 años tras los TCBR (35). Otras estimaciones han calculado que la realización de un TCBR anual entre los 50 y los 70 años supondría un aumento absoluto del riesgo de entre 1,4 (varones) y 2,9 (mujeres) casos de cáncer por cada 1.000 personas sometidas a cribado (36). En cualquier caso, son cifras que están muy por debajo del beneficio en mortalidad publicado en el NLST.

Por último se ha argumentado otra limitación si los resultados falsos positivos o con hallazgos significativos en el escáner pudieran disminuir la calidad de vida o incrementar ansiedad de las personas incluidas. No obstante, un análisis del NLST publicado a este respecto (37) encuentra que si bien puede haber un pequeño impacto inicial, no se encuentran diferencias en este aspecto al mes ni a los 6 meses.

SITUACIÓN ACTUAL

A partir de la publicación de los resultados del NLST se ha producido un cambio de actitud en algunos países hacia el cribado con escáner de baja radiación (TCBR) del CP, muy significativamente en EE.UU. donde ha supuesto un cambio en la práctica (38).

Estos datos también han motivado que la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (39) recomiende el cribado en CP con un TCBR con un grado de evidencia 2B (moderada certeza de beneficio moderado) en sujetos con un riesgo al menos semejante a los criterios de inclusión en NLST. Esto implica que las aseguradoras incluyen esta prueba desde principios de 2015.

De igual modo, otras asociaciones científicas norteamericanas y grupos cooperativos han incluido esta práctica entre sus recomendaciones: American College of Chest Physicians (ACCP) (40), American Society of Clinical Oncology (ASCO) (41), American Thoracic Society (ATS) (42), Grupo de Ontario (43), National Cancer Centers Network (NCCN) (44). Recientemente y en base a esta evidencia Medicare y Medicaid han aceptado también cubrir ya esta exploración (45) a pesar de que inicialmente expresaron reservas porque la población de más de 65 años era sólo el 25% de los participantes en el NLST y porque no hay datos que permitan generalizar sus resultados a hospitales no especializados.

La única excepción es la Academia Americana de Médicos de Familia (AAFP) que considera que en el momento actual la evidencia existente es insuficiente para establecer ninguna recomendación (favorable o desfavorable) al cribado. Estiman que algunos aspectos como la realización del cribado en centros médicos especializados con protocolos estrictos de seguimiento, el elevado número de personas a cribar para detectar un CP y los riesgos derivados de la radiación o las exploraciones complementarias necesarias según los hallazgos limitan el beneficio potencial de esta técnica (46) y no permiten recomendarla por el momento.

En otros países como Francia se ha publicado una recomendación basada en la opinión de grupos de expertos aconsejando la realización de cribado a título individual y estableciendo recomendaciones específicas en cuanto a los criterios de positividad y algoritmos de manejo de los hallazgos (47). Se espera que la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) publique próximamente sus recomendaciones.

A la hora de implementar este tipo de programas, un aspecto relevante a considerar es el del coste-efectividad. Tomando datos del NLST el cribado con escáner suponía un incremento del coste de \$1.631 y producía una ganancia de 0,0316 años por persona -o de 0,0201 años de vida ajustados por calidad (QALY). Esto se traduce en un incremento de la ratio coste-efectividad de \$52.000 (o de \$81.000 cuando se ajusta por calidad) y se ha asumido como aceptable en Estados Unidos (48). En Canadá se ha

calculado que el coste de cribar personas de alto riesgo más el coste de los tratamientos realizados con intención curativa es inferior al coste medio de tratar un paciente con un tumor avanzado que raramente tienen opciones de curación (49). La adición de programas de promoción del cese del consumo de tabaco podría mejorar esta relación de coste-efectividad.

A la hora de analizar estos datos hay que tener en cuenta que se trata sólo de estimaciones que pueden dar resultados muy variables y que dependen muy significativamente de algunas características de la población a cribar (sexo, edad, consumo de tabaco y riesgo de cáncer). También son muy sensibles a algunos de los supuestos que se asumieron (coste de realizar el escáner, supervivencia del estadio I, coste y mortalidad de la cirugía...) que posiblemente no se pueden extrapolar directamente a nuestro medio.

Para reducir el número de falsos positivos y mejorar el coste-efectividad se ha propuesto introducir de modelos de predicción de riesgo que mejoren la selección de candidatos a estos programas. Por ejemplo, utilizando los datos del NLST, el 88% de los CP se detectaron en los 3 quintiles de personas con más riesgo. También se ha propuesto utilizar también otros factores que influyen en el riesgo de CP: muy significativamente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, también los antecedentes familiares y otros. Se han propuesto varios modelos que será necesario validar de forma prospectiva (50).

Otras posibilidades para mejorar los resultados del cribado pueden pasar por la utilización de la PET en la evaluación de los nódulos encontrados o la utilización de marcadores no radiológicos (séricos, en el esputo o en el aire exhalado) aunque hasta el momento carecen de suficiente evidencia para poder recomendarlos.

RECOMENDACIONES GENERALES

A la hora de establecer quien sería candidato a participar en un programa de cribado, las recomendaciones más habituales incluyen a la población semejante a la incluida en el NLST -personas entre 55 y 75-80 años, con una exposición significativa al tabaco (más de 30 pq-año y que no hayan dejado de fumar hace más de 15 años)-, además de no tener comorbilidades significativas que acorten su supervivencia esperable o impidan un tratamiento adecuado de los hallazgos en las pruebas de cribado y estén en situación de tolerar la cirugía. Existe un calculador del riesgo disponible "on-line" basado en el modelo propuesto por Tammemagi (50) y diseñado por la Universidad de Michigan que calcula el riesgo de cada fumador y puede ayudar en la decisión (51).

El Colegio Norteamericano de Radiología (ACR) y la Sociedad de Radiología Torácica (STR) han publicado un documento describiendo las características que deben tener los equipos, el tipo de exploración a realizar, dosis de radiación admisible, el tipo de informe que se debe rea-

lizar y los controles de calidad necesarios en las pruebas de cribado (52). No se ha determinado la duración óptima que debería tener el programa de cribado, ya que el NLST se interrumpió tras 3 rondas por razones presupuestarias. Algunos grupos abogan por mantenerlo anualmente hasta los 75 años, aunque no hay evidencia para ello.

La detección de un nódulo pulmonar durante un TCBR crea una situación delicada puesto que se produce en una persona asintomática y “a priori” sana. Es importante tener en cuenta las características tanto del nódulo (contorno, densidad, cavitación, tamaño y grosor de las paredes) como del sujeto (edad, antecedentes y hábito tabáquico) para establecer un diagnóstico diferencial (que puede incluir enfermedades infecciosas, vasculares, inflamatorias o malignas) de forma que el diagnóstico final requiera la utilización juiciosa de procedimientos invasivos. Existen guías de manejo del nódulo pulmonar solitario (53) que ayudan en este proceso. El caso más complejo es de las lesiones de entre 5 y 8 mm de diámetro ya que por un lado la punción es difícil y no exenta de riesgos y por otro la PET-TAC no carece de limitaciones (54).

En función del riesgo de malignidad podrá estar indicado el seguimiento con un nuevo TCBR (y en su caso asociar un tratamiento con antibióticos), la realización de una punción diagnóstica o en determinados casos proceder a una exéresis quirúrgica. Si se confirma intraoperatoriamente que se trata de un cáncer de pulmón la técnica habitual será la lobectomía con linfadenectomía mediastínica (55) realizada mediante toracotomía abierta o videocirugía en función de las características del caso y la experiencia del equipo quirúrgico (56,57). En ocasiones, cuando se trata de estadios muy iniciales (como muchos de los que se pueden esperar como resultado del cribado) podrían realizarse resecciones más limitadas (58), pero dado que las personas sometidas a cribado tienen que ser “a priori” aptas para la cirugía podemos suponer que estos casos, igual que sucede con la radioterapia estereotáxica o la radiofrecuencia, serían pocos.

Aunque sobrepasa el ámbito de este artículo, es muy relevante insistir en la necesidad de recomendar el abandono del consumo de tabaco tanto en los candidatos a cribado como en la población general. Por un lado porque es la estrategia más eficaz para reducir la mortalidad por CP y por otra porque el impacto de los programas de cribado depende en buena medida de este abandono, tanto por la disminución de la mortalidad (por CP y también por otras causas), como porque influye directamente en el coste-efectividad del procedimiento (59) de modo que todo programa de cribado debería de ir unido a programas de deshabituación tabáquica.

CONCLUSIÓN

A diferencia de lo que sucedió con la RX de tórax, que no es capaz de detectar tumores precoces, el criba-

do con TC ha mostrado una reducción de la mortalidad por CP de forma equiparable a lo que ha sucedido con programas de cribado en otros tumores. Como hemos visto, se trata de un tema muy relevante dado el impacto en la supervivencia del CP, un tumor con pobres expectativas cuando se diagnostica de la forma habitual, a partir de la aparición de síntomas, y además de actualidad ya que se han presentado datos que cambian nuestra perspectiva y recomendaciones de muchas asociaciones científico-médicas.

Esta es la evidencia de que disponemos y no hay que olvidar que existen muchas lagunas en cuanto a la selección de pacientes, frecuencia y número de TCBR a realizar, criterios de positividad y manejo de los hallazgos, así como la variabilidad que puede existir en función de las características de cada país. Sin embargo la disminución de la mortalidad es notable y no puede ser dejada de lado, lo que ha llevado a otros países de nuestro entorno a liderar iniciativas que ayuden a disminuir esta incertidumbre.

Su puesta en marcha a nivel poblacional es un reto complejo y que involucra a muchas especialidades diferentes (medicina de familia, neumología, radiología, cirugía torácica, oncología). Existen limitaciones administrativas, económicas y lagunas en el conocimiento para minimizar riesgos e inconvenientes. Sin embargo, probablemente sea una demanda cada vez más asentada en una población cada vez más sensibilizada por los riesgos del tabaco y, de hecho, en España existen centros que ofrecen la posibilidad de realizar cribado dentro del programa I-ELCAP.

Las personas que pueden acceder a este tipo de pruebas pueden ser, por un lado, aquellas en quienes la realización de un TC por otra causa detecte un nódulo pulmonar y, por otro, personas en riesgo que soliciten la realización a título personal de un escáner. En ambos casos, será necesario que su médico (sea el médico de familia o el neumólogo) realice una entrevista detallada analizando ventajas y riesgos para tomar una decisión informada. Después sería conveniente establecer criterios unificados de seguimiento y manejo por parte de equipos multidisciplinares para realizar todo el proceso.

CORRESPONDENCIA:

Ángel Artal Cortés
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
e-mail: aartal@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: An update of the literature. *Public Health* 2003;117(3):149-56.

2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011: 15 Lung and bronchus, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, November 2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [Acceso 16 de marzo de 2015]. Disponible en: seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf
5. Mountain, CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-7.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
7. Defunciones por causa (lista reducida), sexo y edad. [Internet] [Acceso 24 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
8. Alonso de la Iglesia, B. Prevención y control del tabaquismo desde las administraciones sanitarias. Módulo 4. Tema 12. Máster Universitario en tabaquismo. Universidad de Sevilla; 2008.
9. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1144-63.
10. Remon J, Molina-Montes E, Majem M, Lianes P, Isla D, Garrido P, et al. Lung cancer in women: An overview with special focus on Spanish women. *Clin Transl Oncol* 2013;16(6):517-28.
11. Gómez Raposo C, De Castro Carpeño J, González Barón M. Causes of lung cancer: Smoking, environmental tobacco smoke exposure, occupational and environmental exposures and genetic predisposition. *Med Clin (Barc)* 2007;128(10):390-6.
12. Houston KA, Henley SJ, Li J, White MC, Richards TB. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004-2009. *Lung Cancer* 2014;86(1):22-8.
13. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2014;315(9972):977-1010.
14. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):706-14.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(44):889-94.
16. Bach PB. Is our natural-history model of lung cancer wrong? *Lancet Oncol* 2008;9(7):693-7.
17. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization, Geneva 1960. [Internet] [Acceso 12 de julio de 2015]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/php/who_php_34.pdf
18. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000;21(6 Supl.):273s-309s.
19. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110(11):2370-84.
20. 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(9173):99-105.
21. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 2006;355(17):1763-71.
22. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
23. 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(4):296-301.
24. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchionò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(3):308-15.
25. 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(5):445-53.
26. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1332-41.
27. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers J-WJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1342-50.
28. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med.* 2013;159(6):411-20.
29. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax.* 2011;66(4):308-13.
30. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):246-52.
31. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP. CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the national lung screening trial and international early lung cancer action program databases. *Radiology.* 2014;273(2):591-6.
32. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADSTM) - American College of Radiology [Internet]. [acceso 12 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>
33. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(3):273-6.
34. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011;258(1):243-53.
35. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA.* 2012;307(22):2418-29.
36. Berrington de González A. Estimates of the potential risk of radiation-related cancer from screening in the UK. *J Med Screen.* 2011;18(4):163-4.
37. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer.* 2014;120(21):3401-9.
38. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):30-54.

39. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(5):330-8.
40. Detterbeck FC, Mazzone P, 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(5 Suppl):e78S-92S.
41. The role of CT screening for Lung Cancer in clinical practice. The evidence based practice guideline of the American College of Chest Physicians and the American Society for Clinical Oncology [Internet]. [acceso 19 de marzo de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.instituteforquality.org/role-ct-screening-lung-cancer-clinical-practice-evidence-based-practice-guideline-american-college>
42. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, Bach P, Detterbeck F, Gould MK, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. *Chest.* 2015;147(2):295-303.
43. Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, Ung Y, Yasufuku K, Hey A, et al. Screening high-risk populations for lung cancer: guideline recommendations. *J Thorac Oncol.* 2013;8(10):1232-7.
44. NCCN guidelines version 2.2015: Lung Cancer screening. [Internet] [acceso 19 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf
45. Proposed Decision Memo for Screening for Lung Cancer with Low Dose Computed Tomography (LDCT) (CAG-00439N) [Internet] [Acceso 14 de marzo de 2015]. Disponible en: [http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx@@@NCAId\\$\\$\\$274&session=ibpjm-5vanjq4iu45dyswzp45&kq=1597042479](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx@@@NCAId$$$274&session=ibpjm-5vanjq4iu45dyswzp45&kq=1597042479)
46. Ebell MH. Lung cancer screening is cost effective, but only if done correctly. *Am Fam Physician.* 2015;91:328.
47. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol.* 2013;24(3):586-97
48. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med.* 2014;371(9):796-7.
49. Cressman S, Lam S, Tammemagi MC, Evans WK, Leigh NB, Regier DA, et al. Resource utilization and costs during the initial years of lung cancer screening with computed tomography in Canada. *J Thorac Oncol.* 2014;9(10):1449-58.
50. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med.* 2013;368(8):728-36.
51. Calculate my lung cancer risk. [Internet] [Acceso 14 de julio de 2015]. Disponible en <http://www.shouldscreen.com/lung-cancer-risk-calculator/>
52. Kazerooni EA, Austin JHM, Black WC, Dyer DS, Hazelton TR, Leung AN, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). *J Thorac Imaging.* 2014;29(5):310-6.
53. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):108S - 130S.
54. Mortensen J. Assessing nodules detected in lung cancer screening: the value of positron emission tomography. *Eur Respir J.* 2015;45(2):314-6.
55. 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 lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):94S - 107S.
56. Flores R, Bauer T, Aye R, Andaz S, Kohman L, Sheppard B, et al. Balancing curability and unnecessary surgery in the context of computed tomography screening for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1619-26.
57. Leshnowar BG, Miller DL, Fernandez FG, Pickens A, Force SD. Video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy: a safe and effective procedure. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1571-6.
58. Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, Bauer T, Aye R, Kohman L, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage 1A lung cancer in solid nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):754-62;
59. Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey LL. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening. Systematic review in support of the U.S. preventive services task force. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):619-27.

Caracterización y clasificación molecular del cáncer de pulmón

F. LÓPEZ-RÍOS

Servicio de Anatomía Patológica-Laboratorio de Dianas Terapéuticas. Hospital Universitario HM Sanchinarro. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Madrid

RESUMEN

Este trabajo presenta un abordaje realista de los tratamientos dirigidos del carcinoma de pulmón. Aunque casi todos los avances en este área se han centrado en los adenocarcinomas, el estudio de los carcinomas escamosos es un campo de interés creciente. Se presenta parte de la información publicada por la OMS en el año 2015, junto con el consenso de la SEAP-SEOM sobre biomarcadores en carcinoma de pulmón. Finalmente, se muestran dos protocolos de priorización de la muestra para poder informar del mayor número posible de biomarcadores predictivos.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de pulmón. Dianas terapéuticas. EGFR. ALK

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha experimentado un cambio paradigmático en el conocimiento y manejo del cáncer de pulmón (CP). A medida que los avances en el estudio de la biología molecular de estos tumores han conducido a la identificación de diferentes alteraciones genético-moleculares asociadas con su desarrollo, ha sido posible dividir los CP en subgrupos genéticamente definidos de acuerdo con la frecuencia de dichas alteraciones (1-7). Estas alteraciones se están convirtiendo en marcadores de utilidad en el diagnóstico y en el establecimiento del pronóstico, así como en biomarcadores predictivos de eficacia a terapias dirigidas (8,9). La selección del tratamiento basado en marcadores moleculares predictivos ha modificado sustancialmente el enfoque clínico de los pacientes con un CP y las líneas de investigación de los

ABSTRACT

This manuscript presents a realistic approach to lung carcinoma targeted therapies. Although most of the advances in this area have been confined to adenocarcinomas, the study squamous cell carcinomas is a growing area of interest. Part of the new information released by the WHO in 2015 is presented, together with the SEAP-SEOM view on lung cancer biomarkers. Finally, a couple of sample prioritization protocols are depicted, to be able to report as many predictive biomarkers as possible.

KEY WORDS: Lung carcinoma. Therapeutic targets. EGFR. ALK.

últimos años. Asimismo, este cambio de paradigma ha ido modificando también el enfoque desde el punto de vista anátomo-patológico, pasando de una clasificación puramente histológica de los CP a una clasificación más molecular (10).

LA NUEVA CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN: DE LA HISTOLOGÍA A LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

Desde la primera clasificación histológica de los tumores pulmonares llevada a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1981, se han realizado considerables progresos en el conocimiento de la patogénesis, la histología y la biología molecular del CP, lo que se ha ido traduciendo en sucesivas clasificaciones que incorporan los nuevos avances. La última actualiza-

ción, publicada en el año 2015, enfatiza especialmente en los estudios genéticos e integra el diagnóstico molecular como una herramienta para las terapias dirigidas en los pacientes con CP en estadios avanzados (10).

Esta clasificación engloba múltiples tipos tumorales. De todos ellos, el grupo más importante por su frecuencia es el de los carcinomas, haciéndose sinónimos en la práctica clínica los términos de cáncer y carcinoma. Dentro de estos tumores, se distinguen dos grandes grupos: los carcinomas de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y los carcinomas de pulmón de célula pequeña (CPCP). A su vez, dentro de los CPCNP, se engloban los dos subtipos histológicos más frecuentes: los adenocarcinomas (AC) y los carcinomas escamosos (CE).

Es en el grupo de los CPCNP donde se han realizado los mayores avances en la caracterización molecular y en las terapias dirigidas (1-4,8,9). En primer lugar, por la identificación de alteraciones moleculares “tratables” en este grupo de tumores y, en particular, en los AC (por ejemplo, las mutaciones de *EGFR* y la translocación de *ALK*) (véase más adelante) (11-14); y, en segundo lugar, por la mayor eficacia en la respuesta y/o contraindicaciones al uso de determinados fármacos según el subtipo histológico (por ejemplo, mayor eficacia de pemetrexed en AC *versus* CE o más riesgo de complicaciones con bevacizumab en CE que en AC) (15,16).

Considerando que aproximadamente el 70% de los pacientes con un CPCNP se presenta en estadios avanzados (no operables), el diagnóstico histológico se realiza casi exclusivamente en biopsias pequeñas y/o citologías (no en resecciones quirúrgicas) (10). La nueva clasificación de la OMS ha introducido nuevos criterios y terminologías aplicadas al diagnóstico realizado sobre este tipo de muestras. Por otra parte, esta actualización recomienda la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) para subclasificar los CPCNP (AC *versus* CE) en aquellos casos en los que los criterios morfológicos (con técnica de hematoxilina-eosina, H&E) no sean suficientes. En este contexto de muestras pequeñas, el patólogo tiene la responsabilidad de emitir un diagnóstico histológico preciso, pero al mismo tiempo tiene la obligación de preservar el tejido tumoral suficiente para la determinación de marcadores moleculares predictivos de respuesta a terapias dirigidas (véase más adelante apartado de “Tipo de muestra óptima y gestión de la misma para el estudio de biomarcadores”).

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN

El concepto de “marcador o biomarcador molecular” incluye a todos aquellos constituyentes celulares (cromosomas, ADN, ARN y proteínas) que se alteran de forma significativa en presencia de un tumor (17).

El CP se caracteriza por un complejo patrón de alteraciones moleculares. Estas alteraciones incluyen pérdida de heterocigosidad (“loss of heterozygosity”, LOH), inestabilidad y desequilibrio cromosómico, mutaciones en oncogenes y genes supresores tumorales, cambios epigenéticos y expresión aberrante de genes involucrados en el control de la proliferación celular. Todas ellas son diversas y suelen afectar a la regulación de procesos celulares muy concretos, tales como la división celular, la detección y la reparación del daño al ADN, la muerte celular programada (o apoptosis), la adhesión celular, en los factores de transcripción del ADN y en las vías de la regulación de la transducción de señales. Aunque la mayoría de estos cambios genético-moleculares ocurren independientemente del tipo histológico, su presencia y frecuencia es diferente entre los CPCP y los CPCNP, y a su vez, entre los CE y los AC. En los últimos años se han publicado los genomas de los AC y de los CE, y más recientemente el de los CPCP (3,5,7). En la tabla I se resaltan las principales alteraciones genético-moleculares descritas en estos tumores (4,18-22).

Como se ha comentado con anterioridad, los mayores avances en la caracterización molecular con fines predictivos han tenido lugar en los CPCNP y, particularmente en los AC. En este grupo de tumores, la respuesta a inhibidores tirosina quinasa (ITK) en pacientes portadores de mutaciones en el gen *EGFR* representó uno de los mayores avances terapéuticos de la última década (11-13). En el año 2007, la identificación de la translocación del *ALK* se sumó al listado de biomarcadores predictivos (14). Hoy en día, ambas determinaciones se consideran esenciales en la práctica clínica a la hora de decidir las opciones terapéuticas de un paciente con CPCNP, siendo además una información relevante en el diseño de ensayos clínicos prospectivos.

RECOMENDACIONES PARA LA DETERMINACIÓN DE BIOMARCADORES EN EL CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA

Actualmente se debe realizar la determinación de las mutaciones en el gen *EGFR* y de los reordenamientos de *ALK* en todos los pacientes con CPCNP no escamoso estadio IV independientemente del hábito tabáquico y en los no fumadores independientemente de la histología en el momento de su diagnóstico, según las guías CAP/IASLC/AMP (College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology) (22) y la reciente actualización del consenso nacional SEAP/SEOM (Sociedad Española de Anatomía Patológica y Sociedad Española de Oncología Médica) (23). Se recomienda tener los resultados en 7-10 días laborables desde la recepción de la muestra (22,23).

TABLA I
PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICO-MOLECULARES DE LOS AC, CE Y CPCP (TABLA MODIFICADA DE CITA 4)

	AC	CE	CPCP
Mutaciones	<i>TP53, KRAS, EGFR, BRAF, MET, ERBB2, RIT, NF1, HRAS, NRAS, MAP2K1</i>	<i>TP53, CDKN2A, PIK3CA, DDR2, NFE2L2, KEAP1, CUL3, PTEN, NF1, NOTCH1, 2 y 3, AKT1, EGFR</i>	<i>TP53, RB1, EP300, CREBBP, PTEN, SLIT2</i>
Fusiones	<i>ALK, ROS1, RET, NGR1, NTRKs</i>	<i>FGFRs</i>	***
Alteraciones somáticas en el número de copias	Ganancias <i>MET, ERBB2, NKX2-1, TERT, EGFR, MDM2, RTI</i>	Chr 3q26 (<i>SOX2, PIK3CA, TP63, etc.</i>)	MYC, MYCN, MYCL1, SOX2, FGFR1, KIT
	Pérdidas <i>LRP1B, PTPRD, CDKN2A</i>	<i>CDKN2A, PTEN</i>	Chr 3p (FHIT, FUS1, RASSF1A) PTEN
Vías alteradas	RTK/RAS/RAF	Diferenciación escamosa	Reparación del ADN
	mTOR	Respuesta estrés oxidativo	Regulación del ciclo celular
	JAK-STAT	PIK3CA	Disregulación epigenética
	Reparación del ADN	Reparación del ADN	Hedgehog
	Regulación del ciclo celular	Regulación del ciclo celular	Orientación axonal
	Disregulación epigenética	Disregulación epigenética	Diferenciación neuroendocrina

AC: adenocarcinoma; CE: carcinoma escamoso; CPCP: carcinoma de pulmón de célula pequeña.

TIPO DE MUESTRA ÓPTIMA Y GESTIÓN DE LA MISMA PARA EL ESTUDIO DE BIOMARCADORES

Respecto a la muestra óptima para el estudio molecular de biomarcadores, se recomienda utilizar muestras fijadas en formol e incluidas en parafina. Una muestra obtenida por cirugía, broncoscopia o biopsia por punción es igual de válida siempre que tenga una cantidad suficiente de células tumorales. Las muestras citológicas (bloques celulares, extensiones citológicas teñidas o preparaciones en base líquida) se consideran adecuadas, prefiriéndose los bloques celulares (22-24). Se considera fundamental revisar todas las muestras tumorales (tanto biopsias como citologías) de un paciente a la hora de decidir sobre cuál se van a realizar los estudios de biomarcadores (23,25).

Con el objetivo de tratar de garantizar tanto el diagnóstico anatomopatológico como la determinación de múltiples biomarcadores predictivos se recomiendan protocolos de aprovechamiento tisular (23,26). La secuencia de pasos que se propone es la siguiente: a) realizar una sección inicial teñida con H&E para obtener el diagnóstico anatomopatológico y programar (sólo si la diferenciación glandular o escamosa no es evidente) dos cortes para la realización de las pruebas inmunohistoquímicas (TTF-1 como marcador de AC y p40 como marcador escamoso); b) efectuar una serie de cortes para la

extracción de ADN (el número y el grosor de los mismos depende del protocolo de extracción de ADN de cada laboratorio, pudiéndose realizar a partir de una sola sección de 5 micras) y llevar a cabo el estudio de las mutaciones de *EGFR*; c) realizar 1-2 cortes para realizar las técnicas de determinación de *ALK*; d) determinar otros biomarcadores, según protocolos orientados en función del acceso a los fármacos (Fig. 1) o con un enfoque más amplio (Fig. 2); y por último, e) efectuar una sección teñida con H&E para comprobar la presencia de células tumorales en una cantidad superior al límite de detección de nuestras metodologías (23).

Se recomienda determinar *EGFR* y *ALK* de forma simultánea. En los casos en los que no sea posible, se aconseja realizar las secciones para ambos biomarcadores al mismo tiempo, aunque el estudio de uno de ellos se active solo en el caso de que el otro haya sido negativo (23).

MUTACIONES DE *EGFR*

Las mutaciones en el gen *EGFR* se identifican en aproximadamente el 10-16% de los CPCNP en nuestro medio, siendo más frecuentes en AC de patrón lepidíco, papilar o micropapilar, y en pacientes no fumadores (11-13,27-30). Las mutaciones más frecuentes y que se relacionan directamente con sensibilidad al tratamiento

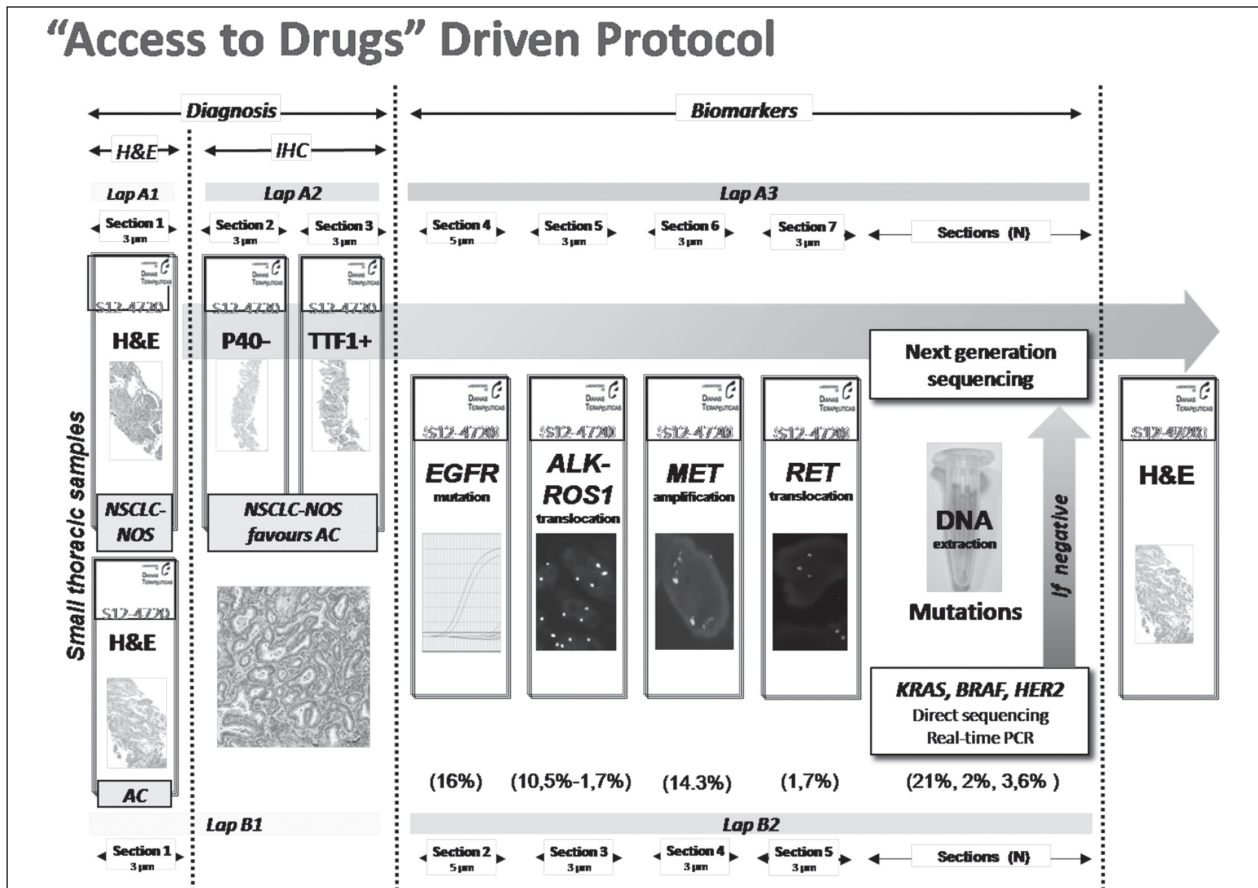


Fig. 1. Ejemplo de protocolo para el estudio de biomarcadores en muestras de pacientes con CPCNP avanzado. Los biomarcadores se han seleccionado en función del acceso a los fármacos correspondientes. La ruta superior (A) es para casos que requieran IHQ clasificatoria. La ruta inferior (B) se aplicaría en muestras en donde no es necesario este paso, al objetivarse claramente diferenciación glandular con la H&E (AC: adenocarcinoma; ADN: ácido desoxirribonucleico; ALK: kinasa del linfoma anaplásico; CPCNP: carcinoma de pulmón de célula no pequeña; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; H&E: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica; NOS: (de tipo) no especificado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa).

con ITK específicos afectan al exón 19, tratándose de deleciones que conservan la pauta de lectura (*in-frame deletions*) entre los codones 746 y 759 (45-50%), seguidas de mutaciones puntuales tipo “cambio de sentido” (*missense point mutations*) en el exón 21 [sustitución del aminoácido leucina por arginina en la posición 858 (L858R)] (35-45%). Otras mutaciones sin clara relación con la respuesta a ITK comprenden inserciones y/o duplicaciones en el exón 20 y mutaciones puntuales en el exón 18 (11-13,31-35).

En relación a la metodología, las pruebas clínicas para la determinación de *EGFR* deben ser capaces de detectar todas las mutaciones individuales que han sido informadas con una frecuencia de al menos un 1% de los AC de pulmón *EGFR* mutados (22,23). Se recomienda utilizar, siempre que sea posible, un método de alta sensibilidad como los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real cobas *EGFR* Mutation Test (CE-marked, Roche Molecular Systems) o theascreen *EGFR* RGQ PCR Kit (CE-marked, Qiagen). Asimismo, se aconseja sólo uti-

lizar la secuenciación directa cuando el porcentaje tumoral sea de al menos un 30% (23,25,36) (Fig. 3). En cuanto a los informes de los resultados, se deben especificar las mutaciones que han sido detectadas y la sensibilidad de los métodos de detección utilizados (22,23).

REORDENAMIENTOS DE *ALK*

La presencia de la translocación de *ALK* se identifica en el 3-10% de los CPCNP (37,38), siendo más frecuente en AC de patrón cribiforme o con células “en anillo de sello”, en estadios avanzados, pacientes más jóvenes y con escasa o nula historia de tabaquismo (39,40). La translocación de *ALK* no suele coexistir con las mutaciones de *EGFR* (3).

En cuanto a la metodología disponible, se recomienda su determinación mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) utilizando sondas de rotura con color dual (22), como por ejemplo la sonda comercial Vysis® *ALK*

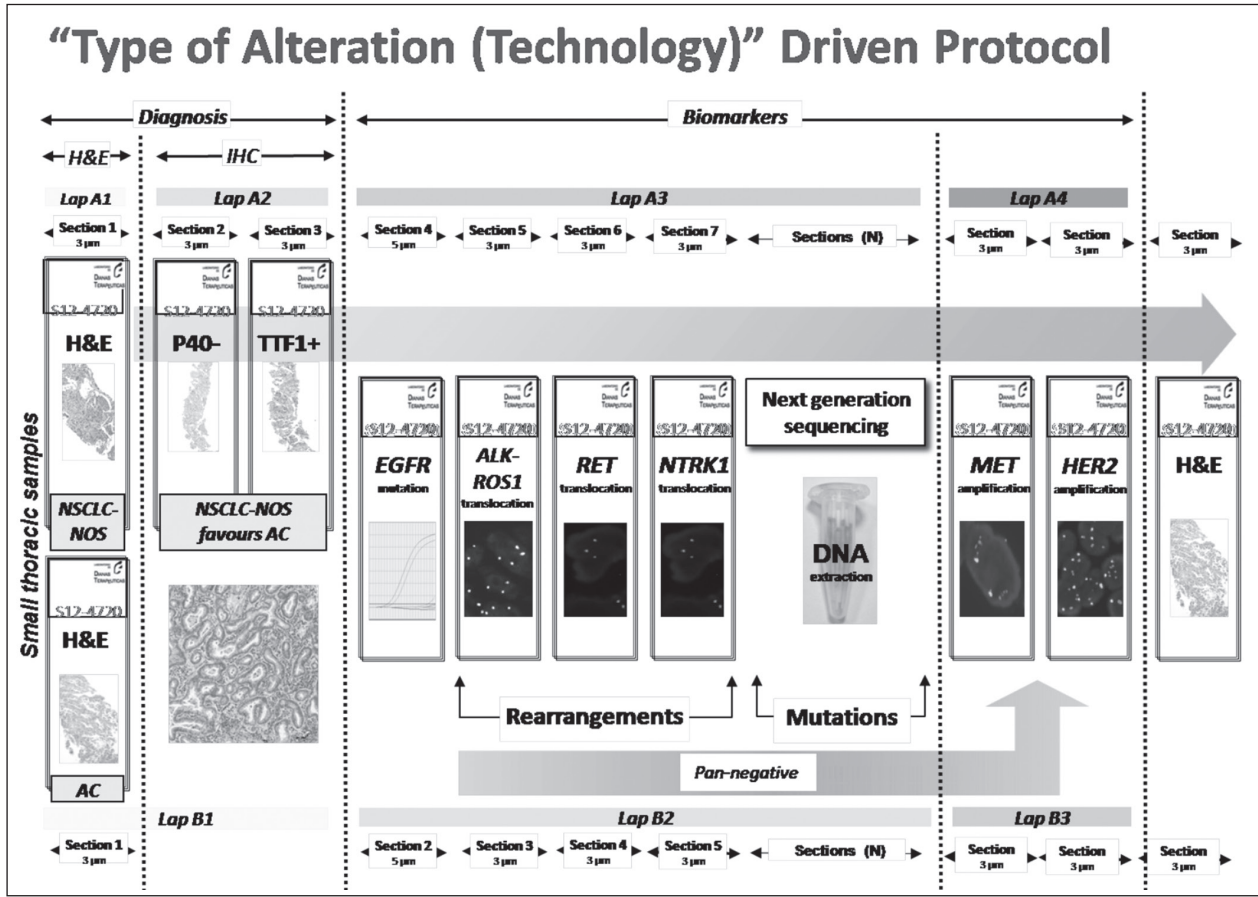


Fig. 2. Ejemplo de protocolo para el estudio de biomarcadores en muestras de pacientes con CPCNP avanzado. Los biomarcadores se han seleccionado en función del acceso a unas determinadas plataformas tecnológicas. La ruta superior (A) es para casos que requieran IHQ clasificatoria. La ruta inferior (B) se aplicaría en muestras en donde no es necesario este paso, al objetivarse claramente diferenciación glandular con la H&E (AC: adenocarcinoma; ADN: ácido desoxirribonucleico; ALK: kinasa del linfoma anaplásico; CPCNP: carcinoma de pulmón de célula no pequeña; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; H&E: hematoxilina-eosina; IHQ: inmunohistoquímica; NOS: (de tipo) no especificado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa).

Break-Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular, Inc.), única sonda aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) hasta la fecha, si bien existen otras sondas en el mercado disponibles en la actualidad. A este respecto es interesante destacar que un escáner de FISH ha recibido recientemente aprobación por la FDA para la interpretación de esta sonda de ALK (23,41). Por otra parte, la IHQ utilizando anticuerpos con alta sensibilidad, como por ejemplo D5F3 (Ventana) y 5A4 (Novocastra), se propone como método de cribado previo a la confirmación con el método FISH (22,23,42) (Fig. 4). Recientemente, el anticuerpo de Ventana anti-ALK (D5F3) ha recibido la aprobación por la FDA (43).

La mayor parte de las series publicadas muestran una concordancia muy elevada entre ambas técnicas (44-46), si bien existen falsos positivos y negativos con ambas metodologías. Como regla práctica, se recomienda realizar dos métodos de estudio cuando existan incertidumbres como, por ejemplo: una dudosa respuesta al tratamiento de un caso informado como positivo,

las determinaciones en los carcinomas escamosos, una tinción inmunohistoquímica no claramente granular, patrones atípicos del FISH (polisomías, amplificaciones, duplicaciones, monosomías) o resultados \square borderline'' por FISH (23,47).

OTROS BIOMARCADORES

Los continuos avances en el campo de la biología molecular están permitiendo la identificación de nuevos y potenciales biomarcadores predictores de eficacia a determinados fármacos, especialmente en AC, tales como: mutaciones de KRAS, BRAF, HER2 y MET; reordenamientos de ROS1, RET y NTRK; y amplificación de MET y HER2, entre otros (1-4,19).

En los CE, algunos potenciales biomarcadores de interés son: mutaciones o amplificación de PI3KCA, amplificación de FGFR1 y EGFR, o mutaciones de DDR2 (2,4,5,20,21).

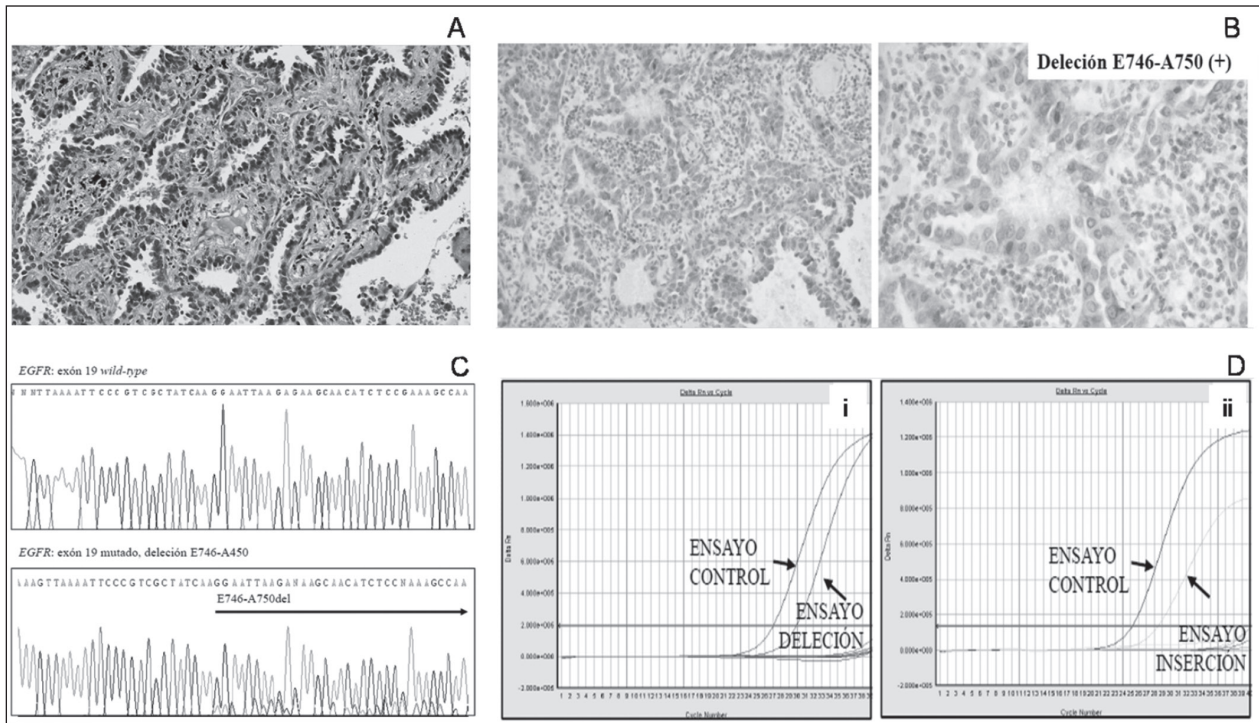


Fig. 3. Adenocarcinoma de pulmón con mutación en el gen EGFR. **A.** Adenocarcinoma de patrón lepidico (H&E, 400x). **B.** Tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo específico dirigido contra la forma mutada de EGFR. Tumor con mutación en el exón 19 que muestra positividad para el anticuerpo dirigido contra la delección E746-A750 (izquierda: 200x; derecha: 400x). **C.** Análisis de mutaciones en EGFR por secuenciación directa. Delección E746-A750 en el exón 19. En la parte superior se muestra el electroferograma correspondiente a la secuencia nativa o wild-type del exón y en la parte inferior se muestra el electroferograma correspondiente a la secuencia mutada. Obsérvese que la presencia de la mutación correspondiente se evidencia por la existencia de una doble secuencia y que en todos los casos el alelo wild-type predomina sobre el alelo mutado. **D.** Análisis de mutaciones en EGFR por PCR cuantitativa. EGFR no mutado (i) y delección en el exón 19 (ii). La mutación se evidencia por la presencia de amplificación en el ensayo de la mutación correspondiente además de la amplificación propia del ensayo control.

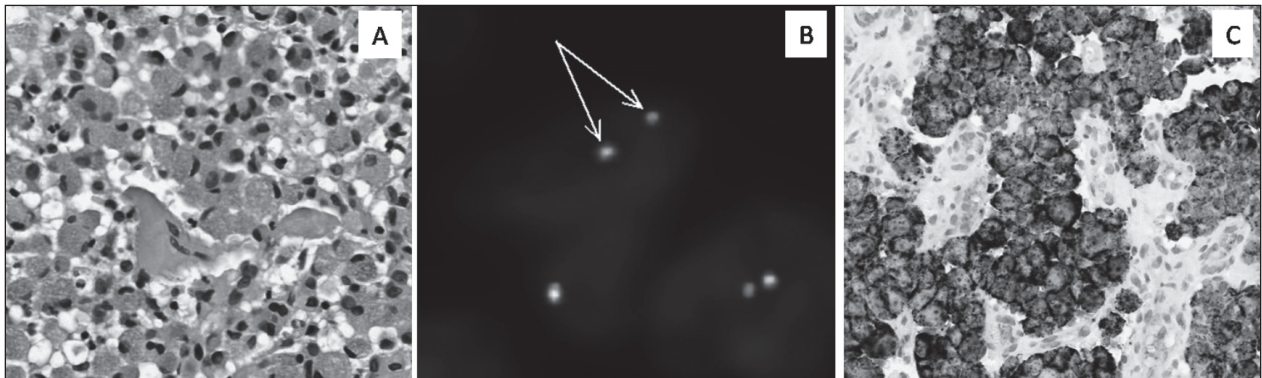


Fig. 4. Adenocarcinoma de pulmón con translocación de ALK. **A.** Adenocarcinoma con células con morfología en anillo de sello (H&E, 400x). **B.** Estudio de la translocación de ALK mediante técnica de FISH utilizando la sonda comercial Vysis ALK FISH Break-Apart Probe Kit (Abbott Molecular, IL, USA) y el sistema automatizado BioView Duet scoring system (BioView, Rehovot, Israel). **C.** Estudio de la translocación de ALK mediante técnica de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo Ventana anti-ALK (D5F3) rabbit monoclonal primary antibody. Se observa positividad citoplasmática fuerte y granular en todas las células tumorales.

Por último, un campo prometedor en el tratamiento del CP que está emergiendo es la inmunoterapia, con la expresión de PD-L1 como posible biomarcador inmune (48-50).

CORRESPONDENCIA:

Fernando López-Ríos
Servicio de Anatomía Patológica-Laboratorio de Dianas
Terapéuticas
Hospital Universitario HM Sanchinarro
C/ de Oña, 10
28050 Madrid
e-mail: flopezrios@hmhospitales.com

BIBLIOGRAFÍA

- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175-80.
- Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-104.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-50.
- Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *Lancet Oncol* 2015;16:e342-51.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012;489:519-25.
- Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara PN Jr, Hirsch FR. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2015;21:2236-43.
- George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524:47-53.
- Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
- Morgensztern D, Campo MJ, Dahlberg SE, Doebele RC, Garon E, Gerber DE, et al. Molecularly targeted therapies in non-small-cell lung cancer annual update 2014. *J Thorac Oncol* 2015;10(1Suppl. 1):S1-63.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2015.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:13306-11.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
- 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-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
- 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.
- Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nature Rev Cancer* 2002;2:210-9.
- Fernandez-Cuesta L, Thomas RK. Molecular pathways: Targeting NRG1 fusions in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:1989-94.
- Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med* 2013;19:1469-72.
- Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol* 2012;13:e418-26.
- Kim Y, Hammerman PS, Kim J, Yoon JA, Lee Y, Sun JM, et al. Integrative and comparative genomic analysis of lung squamous cell carcinomas in East Asian patients. *J Clin Oncol* 2014;32:121-8.
- 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.
- Vidal J, Clavé S, de Muga S, González I, Pijuan L, Gimeno J, et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:1816-20.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al.; Panel Members. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681-90.
- Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Paz-Ares L, Belda-Iniesta C, Hidalgo M, et al. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. *Clin Transl Oncol* 2013;15:503-8.
- Conde E, Angulo B, Tang M, Morente M, Torres-Lanzas J, López-Encuentra A, et al. Molecular context of the epidermal growth factor receptor mutations: evidence for the activation of mTOR/S6K signaling. *Clin Cancer Res* 2006;12:710-7.
- Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:633-9.
- Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:810-27.
- Angulo B, Conde E, Suárez-Gauthier A, Plaza C, Martínez R, Redondo P, et al. A comparison of EGFR mutation testing methods in lung carcinoma: direct sequencing, real-time PCR and immunohistochemistry. *PLoS One* 2012;7:e43842.
- Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2221-6.
- Ayeni D, Politi K, Goldberg SB. Emerging agents and new mutations in EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:3818-20.
- Arcila ME, Nafa K, Chaff JE, Rekhtman N, Lau C, Reva BA, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013;12:220-9.
- Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: Preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 2012;13:e23-31.

35. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, Mizuuchi H, Jangchul P, Kondo C, et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs. *Clin Cancer Res* 2015;21(23):5305-13.
36. EGFR-TK mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. NICE diagnostics guidance 9. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/14251/64893/64893.pdf> (Accessed May 2014).
37. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53.
38. Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Muñoz L, Suárez-Gauthier A, Plaza C, et al. The ALK translocation in advanced NSCLCs: Pre-approval testing experience at a single cancer center. *Histopathology* 2013;62:609-16.
39. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e100866.
40. Vidal J, Clavé S, de Muga S, González I, Pijuan L, Gimeno J, et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:1816-20.
41. FDA clears BioView Duet™ system for automated ALK FISH scanning of lung cancer tissue specimens. Available at: http://www.bioview.co.il/htmls/page_70.aspx?c0=12677&bsp=12624 (Accessed June 2014).
42. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, Lopez-Rios F, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch* 2012;461:245-57.
43. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm454476.htm>.
44. Conde E, Suárez-Gauthier A, Benito A, Garrido P, García-Campelo R, Biscuola M, et al. Accurate identification of ALK positive lung carcinoma patients: novel FDA-cleared automated fluorescence in situ hybridization scanning system and ultrasensitive immunohistochemistry. *PLoS One* 2014;9:e107200.
45. Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, Schuurings E, Tsao MS, Yatabe Y, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol* 2014;9:631-8.
46. Zwaenepoel K, Van Dongen A, Lambin S, Weyn C, Pauwels P. Detection of ALK expression in NSCLC with ALK-gene rearrangements - comparison of multiple IHC methods. *Histopathology* 2014;65:539-48.
47. Conde E, Taniere P, Lopez-Rios F. The anaplastic lymphoma kinase testing conundrum. *Expert Rev MolDiagn* 2015;15:161-3.
48. Forde PM, Kelly RJ, Brahmer JR. New strategies in lung cancer: translating immunotherapy into clinical practice. *Clin Cancer Res* 2014;20:1067-73.
49. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563-7.
50. Huynh T, Morales-Oyarvide V, Uruga H, Bozkurtlar E, Gainor JF, Hata A, et al. PD-L1 Expression in lung adenocarcinomas correlates with KRAS mutations and Th1/cytotoxic T lymphocyte microenvironment. *J Thorac Oncol* 2015;10(9)(Supl. 2):S198.

Tratamiento quirúrgico en cáncer de pulmón. Rol de la cirugía mínimamente invasiva

J.R. JARABO SARCEDA, I. CAL VÁZQUEZ, C.A. FRAILE OLIVEROS, E. FERNÁNDEZ MARTÍN,
J. CALATAYUD GASTARDI, A.M. GÓMEZ MARTÍNEZ, F. HERNANDO TRANCHO

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

La cirugía en el carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) persigue una resección completa con el menor daño. La indicación la establecen resecabilidad y operabilidad. En la actualidad la cirugía afronta dos grandes retos: definir su papel dentro de la oncología torácica moderna, hoy en un nivel biomolecular, y lograr resecciones radicales oncológicas a través de abordajes mínimamente invasivos. Lejos de ser antagónicos, son objetivos complementarios. El cirujano torácico deberá involucrarse en todo el proceso asistencial multidisciplinar de un paciente con CBNM que pudiera ser subsidiario de alguna aproximación quirúrgica (diagnóstica o terapéutica). Pero también se le exigirán resultados solo alcanzables en centros con un gran volumen de pacientes oncológicos. Repasamos los aspectos quirúrgicos objeto de debate en CBNM, basándonos en la evidencia disponible, y con especial interés en el papel actual de los abordajes mínimamente invasivos en la cirugía con fines oncológicos que se exige en el CBNM.

PALABRAS CLAVE: Videotoracoscopía. Carcinoma broncogénico no microcítico. Evidencia.

INTRODUCCIÓN

Los avances acaecidos en la última década han llevado a un mejor conocimiento del carcinoma broncogénico (CB). Hace tan solo unos años la clasificación del CB quedaba restringida a dos tipos principales (microcítico y no microcítico), junto a una subclasificación histológica de éste último en adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma indiferenciado de células grandes. En el carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) la combinación de la clasificación histológica con la estadificación clásica puramente anatómica TNM (nacida en

ABSTRACT

Surgery in non-small cell lung cancer (NSCLC) tries to achieve a complete resection with minimal damage. Indication is based on resectability and operability. Current challenges of surgery are: definition of its role in modern thoracic oncology, nowadays on a molecular level, and also get radical oncologic resections through minimally invasive approaches. Far from being antagonistic, they are complementary. The thoracic surgeon must be involved in the whole interdisciplinary care process of a patient with NSCLC amenable to need any kind of surgical approach (either diagnostic or therapeutic). He will also be required surgical outcomes only reachable in centers with a high number of oncological patients. We will go through surgical hot topics in NSCLC. We will base on evidence available in the literature, and focus on the current role of minimally invasive surgical approaches for oncological required purposes on NSCLC.

KEY WORDS: Videoassisted thoracic surgery. Non-small cell lung cancer. Evidence.

1946 y aplicada a este tumor en 1966), guiaba la indicación de las diferentes herramientas terapéuticas y ofrecía una información pronóstica en la gran mayoría de los pacientes. La estadificación moderna del CB la estableció Mountain en 1986, y fue la modificación de 1996 la que introdujo el sistema de distribución anatómica de las adenopatías mediastínicas subsidiarias de afectarse por la extensión regional del tumor. Distribución que, con pequeñas variaciones, ha llegado hasta nuestros días. En la actualidad es ya la séptima edición del manual del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* la que establece la clasificación y estadificación pronóstica de

los pacientes con CBNM. Sin embargo, continúa basada en criterios puramente anatómicos. Y se prevé que vea la luz una nueva edición a principios de 2017.

Y en cambio hoy sabemos que este comportamiento anatómico de crecimiento y extensión de un CBNM obedece a características ultraestructurales propias de cada tumor. Solo entendiendo la patología oncológica desde esta perspectiva estaremos en condiciones de ofrecer los mejores tratamientos.

El cirujano torácico, como cirujano característicamente oncológico, debe incorporarse a esta visión individualizada, transversal y multidisciplinar del tratamiento del CBNM. Entender la enfermedad también redundará en una mejor técnica quirúrgica. Si bien el objetivo de la cirugía en el CBNM continúa siendo lograr una resección completa de toda la enfermedad con márgenes macro y microscópicamente libres, el papel del cirujano se amplía cuando hablamos de terapias adyuvantes, enfermedad localmente avanzada, estadificación o toma de rebiopsias.

INDICACIONES DE CIRUGÍA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO

La indicación en el carcinoma broncogénico se establece valorando la *reseabilidad* del tumor y la *operabilidad* del paciente. Desde el punto de vista de la reseabilidad, las guías clínicas vigentes en la actualidad establecen que la cirugía está indicada en el CBNM en las siguientes situaciones (1-4):

- Estadio clínico I y II.
- Estadio clínico IIIA por afectación ganglionar N2 limitada (y siempre y cuando no haya afectación T3 por invasión local), tras neoadyuvancia que logre negativizar la afectación ganglionar mediastínica (5).
- Estadio IIB (T3 por invasión N0) o bien estadio IIIA (T3N1 o T4N0-1) siempre que la estructura anatómica responsable de esa afectación T3 o T4 sea subsidiaria de una resección completa y se descarte enfermedad N2. En el caso de tumor del sulcus superior con afectación T4 la cirugía irá precedida de quimiorradioterapia concurrente.
- Afectación T3 o T4 por nódulos (no se establece un límite en número) ipsolaterales en el mismo o en distinto lóbulo respectivamente, siempre y cuando se descarte enfermedad N2.
- Estadio IV por afectación M1a por dos nódulos localizados bilateralmente, si ambos se consideran individualmente curables.
- Estadio IV por afectación M1b (metástasis a distancia), en casos muy seleccionados de metástasis única, tratable y habiendo descartado enfermedad N2.

El objetivo en cualquier resección quirúrgica por CBNM será lograr una *resección completa* (R0). En

este sentido permanece vigente la definición de resección completa que la International Association for the Study of Lung Cancer estableció en 2005 (Tabla I) (6).

TABLA I

DEFINICIÓN DE CONSENSO DE RESECCIÓN COMPLETA EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER

Confirmación microscópica de márgenes libres de tumor
Diseccción ganglionar sistemática del mediastino
No invasión extracapsular de las adenopatías con infiltración tumoral
Confirmación de que la adenopatía reseçada más distal no presenta infiltración tumoral

CONTROVERSIAS Y ÁREAS DE INCERTIDUMBRE EN LA CIRUGÍA DEL CBNM

CIRUGÍA EN EL N2

El CBNM con afectación ganglionar mediastínica ipsilateral (N2) es una enfermedad heterogénea, que incluye desde la afectación de una única estación hasta la infiltración de gran volumen (*bulky*) de múltiples regiones ganglionares con afectación extracapsular. El pronóstico, y por tanto el enfoque terapéutico, no son iguales, si bien ambas situaciones extremas se incluyen en el mismo estadio TNM (5). La supervivencia global a 5 años no supera el 23% (7). En este caso la estadificación mediastínica preoperatoria adecuada es fundamental para tomar decisiones. El papel de la ecobroncoscopia (EBUS) está cada vez más definido y empieza a demostrar que puede ser incluso superior a la mediastinoscopia como estadificación ganglionar del carcinoma broncogénico (8), sobre todo en centros con experiencia y si se combina con ecoendoscopia esofágica (EUS). La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal y la Sociedad Europea de Respiratorio acaban de publicar un documento de consenso sobre este aspecto (9).

La recomendación acerca de la indicación de realizar la cirugía prevista cuando se detecta intraoperatoriamente una afectación N2 no sospechada preoperatoriamente está bien definida (7). A posteriori deberá indicarse adyuvancia con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT).

En el caso del N2 preoperatorio confirmado histológicamente, estudios randomizados han demostrado que la inducción con QT seguida de cirugía tiene mejor resultado que la cirugía sola o que la cirugía seguida de QT (10).

La evidencia sugiere que en pacientes con CBNM estadio IIIA por N2 en quienes tras la inducción preoperatoria con QT basada en platinos (con o sin RT asocia-

da) se confirma histológicamente la negativización del mediastino, el rescate quirúrgico consigue unas tasas de supervivencia a cinco años superiores al 50% sin un incremento en la morbimortalidad quirúrgica (11,12).

El problema radica en que la tasa de negativización del mediastino tras la inducción con QT es inferior al 20%. En el resto de casos no estaría indicada la resección quirúrgica, con lo que debería continuarse con QT y RT. Sin embargo la tasa de respuesta y el pronóstico en el tratamiento radical con QRT concurrente son superiores al uso de QT y RT secuenciales, con lo que ante la eventualidad de que el paciente sea subsidiario de resección quirúrgica estamos limitando las opciones terapéuticas derivadas de la QRT concurrente radical.

En este sentido es fundamental que estos pacientes sean valorados en el seno de un comité de tumores que incluya la participación del cirujano torácico que evalúe ya desde el momento inicial las opciones de rescate quirúrgico que se le presuponen al paciente. Es esta una de las decisiones más complejas en cirugía oncológica pulmonar.

Los escasos estudios randomizados existentes en este sentido demuestran que globalmente no existe un mejor pronóstico en pacientes sometidos a resección quirúrgica tras QT neoadyuvante respecto de aquellos en quienes se hizo RT secuencial en lugar de la cirugía. Sin embargo, seleccionando el subgrupo de pacientes con negativización del mediastino tras la inducción, y tras cirugía de resección completa (R0) sin necesidad de realización de neumonectomía (asociada a una alta mortalidad quirúrgica tras neoadyuvancia), la supervivencia sí fue superior que en el grupo de características similares en quien se hizo QT + RT secuencial (13).

La heterogeneidad en el manejo de estos pacientes se pone de manifiesto al analizar el cuestionario que las instituciones de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) cumplimentan (3). Así un 90% considerarían la cirugía en caso de afectación N2 uni estación menor de 3 cm, un 47% la valorarían en caso de afectación multi estación no superior a esos 3 cm y hasta un 54% propondrían tratamiento neoadyuvante aun sabiendo que el paciente es candidato a neumonectomía.

Además, la mitad de los centros de dicho NCCN realizan neoadyuvancia con QT sola y la otra mitad con QRT, a pesar de que no se han descrito diferencias en supervivencia entre el esquema QT + Cx + PORT respecto a QRT + Cx, y sin embargo la técnica quirúrgica se hace más compleja con QRT preoperatoria, sobre todo cuando la cirugía se demora más de seis semanas tras el fin del tratamiento de inducción.

CIRUGÍA EN TUMORES CON INVASIÓN LOCAL DE PARED TORÁCICA. TUMORES DEL SULCUS SUPERIOR

Habitualmente producen dolor. Será muy importante identificar previamente la profundidad de la infiltración

en la pared para definir las opciones de resección, la cual debe ser en bloque con el parénquima pulmonar siempre que sea posible. Aunque no hay consenso al respecto, se considera que un margen de 1 cm libre de tumor en el perímetro de la resección de pared es suficiente. La afectación ganglionar ensombrece claramente el pronóstico en estos pacientes, por lo que debe descartarse la extensión N2 con la técnica de mayor valor predictivo negativo que sea posible (clásicamente se considera la videomediastinoscopia, aunque en la actualidad la exploración con EBUS combinada o no con EUS como ya hemos comentado, parece que obtiene un rendimiento similar y accede a más regiones mediastínicas ipso y contralaterales). La supervivencia global en pacientes con resección en bloque de pared torácica oscila entre el 18% y el 61,4%, no superando el 20% en pacientes con afectación postquirúrgica N2. Se suele recomendar QT postoperatoria. Aunque en general la radioterapia postoperatoria (PORT) no se recomienda tras resecciones R0, no hay estudios que analicen si su administración podría reducir el riesgo de recidivas locales en estos casos. Sí se plantea como alternativa a la cirugía directa el uso de QT + RT concurrente neoadyuvante, ya que parece que en el caso de la pared torácica con resección completa puede mejorar las tasas de supervivencia.

Un caso particular lo constituyen los tumores llamados del *sulcus superior*. Descritos inicialmente por Henry Pancoast, esta terminología cada vez se considera más imprecisa, ya que en realidad estos tumores no tienen una clara relación ni anatómica, ni siquiera en imagen, con el *sulcus superior* o el *inlet torácico*. Además, no es condición necesaria ni suficiente que provoquen el llamado *síndrome de Pancoast Tobías* (dolor torácico y a nivel cubital del brazo, síndrome de Horner y/o síndrome de vena cava superior). Por todo ello, muchos autores defienden ya que estas neoplasias deberían llamarse simplemente *tumores pulmonares de la región apical del tórax*. Su estadificación puede variar desde IIB hasta IV, aunque los casos potencialmente quirúrgicos serán los T3-4N0-1. Hay más consenso en que estos tumores deben tratarse de forma multidisciplinar. Si bien el orden en el cual aplicar los tratamientos todavía es objeto de debate, parece que la neoadyuvancia con QRT, bien de forma concurrente o secuencial, y habitualmente con dosis de hasta 45 Gy, permite unas tasas de respuesta patológica completa por encima del 50% en varias series y una tasa de resección quirúrgica completa por encima del 90%, con supervivencias a cinco años de en torno al 50% (incluyendo algunas series pacientes con afectación ganglionar mediastínica) (3). Los partidarios de realizar la resección quirúrgica de entrada y completar el tratamiento con QT y RT adyuvantes consideran que se logra un mejor y más precoz control de los síntomas (frecuentemente los pacientes presentan dolor) con la cirugía de inicio y que las dosis de RT que se pueden alcanzar postoperatoriamente (por encima de 60 Gy) lograrían un mejor control local de la enfermedad. Así,

Gómez y colaboradores describen tasas de control local a 5 años por encima del 75%, que además se mantienen más o menos estables a los 10 años.

El abordaje quirúrgico puede ser anterior o posterior, según las estructuras a las que sea necesario acceder en función de cada caso. El abordaje clásico es posterior (descrito originariamente por Shaw), aunque no logra acceder bien a los elementos vasculares del inlet torácico, sobre todo los vasos subclavios, por lo que desde los años 80 y 90 se han descrito diferentes abordajes por vía anterior (Dartevelle, Masaoka, Grunewald), que suelen incluir sección de clavícula, o bien diferentes grados de esternotomía. En cualquier caso, el tratamiento neoadyuvante parece responsable de que la necesidad de incluir en la resección R0 elementos como el plexo braquial, o estructuras vasculares o espinales ocurra en menos del 10% de los tumores de este tipo que finalmente son resecados. Se suele establecer que la afectación clínica neurológica de raíces con origen por encima de T1 es un criterio de irrecabilidad de estos tumores.

EXTENSIÓN LOCAL CON AFECTACIÓN T4

El descriptor T4 se introdujo para definir tumores que afectaban a estructuras mediastínicas consideradas irresecables. Sin embargo, podemos encontrar en la literatura series de pacientes sometidos a resecciones completas de tumores que invaden carina, grandes vasos, columna vertebral o incluso el corazón, con resultados aceptables, siempre y cuando se descarte preoperatoriamente la afectación N2 o M1 y se logre una resección completa (14). En casos seleccionados la cirugía en el contexto de un tratamiento multidisciplinar (habitualmente tras QT o QRT de inducción) puede conseguir buenos resultados, sobre todo si se realiza en centros con experiencia y con garantía de unos cuidados perioperatorios del máximo nivel (4,15,16).

NEUMONECTOMÍA Y RESECCIONES EN MANGUITO

La neumonectomía, si bien desde el punto de vista técnica puede resultar más sencilla que cualquier otro tipo de resección, conlleva unos cambios en la función cardiopulmonar que la convierten en una cirugía a evitar por parte de los cirujanos torácicos. Además de una mayor incidencia en la aparición de complicaciones propias de toda resección pulmonar (de forma especial la presencia de arritmias supraventriculares, hasta en un 25% de los casos) se añaden algunas de alta mortalidad como el *edema pulmonar postneumonectomía*, cuadro inflamatorio tipo *acute lung injury*, con una incidencia del 2-5%, sobre todo entre el tercer y el quinto día postoperatorios, y con una mortalidad una vez establecido del 50% (17,18).

Aunque es sin duda la fístula broncopleural (FBP) la complicación más vinculada a este tipo de resección.

Son factores de riesgo la edad por encima de 60 años, la diabetes, la infección pleuropulmonar, la neumonectomía derecha, la necesidad de ventilación mecánica prolongada, una linfadenectomía extensa, y sobre todo el tratamiento de inducción con RT y/o QT previas, estadio TNM avanzado, ventilación mecánica postoperatoria y margen bronquial afectado por neoplasia. La neumonectomía derecha, el tratamiento neoadyuvante y la afectación ganglionar mediastínica son los principales factores de riesgo. Su aparición tiene una mortalidad variable, entre el 25% y el 71% (19).

Una forma de evitar las neumonectomías puede ser, si la localización del tumor lo permite, la realización de resección en manguito (broncoplastia y/o angioplastia) (20). Desde un punto de vista de parámetros evaluadores de calidad de un servicio de cirugía torácica para estudios de *benchmarking* o similares, el porcentaje de neumonectomías realizadas por cáncer de pulmón es uno de los habitualmente utilizados.

LINFADENECTOMÍA EN LA CIRUGÍA DEL CBNM

Vigente desde hace casi una década, el documento de consenso de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) establece que la resección completa del CBNM debe incluir una disección ganglionar mediastínica sistemática incluyendo las regiones 2R, 4R, 3a y 3p (si son visibles adenopatías a esos niveles), 10R, 7, 8R y 9R en el lado derecho, y 4L, 5, 6, 10L, 7, 8L y 9L en el lado izquierdo (21). La guía clínica del *American College of Chest Physicians* (ACCP) establece con nivel de evidencia 1B que en estadios I y II se debe hacer una disección ganglionar mediastínica o al menos un muestreo sistemático (22). En España, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) también consensuó unos criterios para la estadificación ganglionar intraoperatoria (23) (Tabla II). Se establece alguna excepción, en base a estudios como el COSMOS italiano que demuestran que es muy bajo el riesgo de afectación ganglionar en adenocarcinomas periféricos de menos de 1 cm no captante en el PET o con una captación con un SUV máximo inferior a 2 (24). Las principales guías clínicas establecen que como mínimo debe realizarse un muestreo de tres regiones mediastínicas (preferiblemente cinco), una de las cuales debe ser la región 7 (subcarinal) y resecando al menos 10 adenopatías (25). Sin embargo, la realidad es muy variable, incluso a gran escala entre distintas comunidades quirúrgicas. Así, resulta significativo que al analizar las tendencias de actuación en la cirugía del carcinoma broncogénico en Estados Unidos (a través de una encuesta publicada en 2005), en un 42% de los procedimientos realizados con intención radical no se tomó ninguna muestra ganglionar mediastínica más allá de las que hubiera en la pieza resecada (26). Más aún, si nos vamos a la gran base de datos norteamericana

TABLA II

CRITERIOS DE CONSENSO PARA LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA INTRAOPERATORIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR)

Extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de ganglios en ese hemitórax

El espécimen de linfadenectomía hiliomediastínica contendrá al menos seis adenopatías

Es obligatorio el estudio anatomopatológico de todas las estaciones N1 (lobares, interlobares e hiliares) sea cual sea la localización del tumor

Dependiendo de la localización tumoral se deberán incluir necesariamente:

- Tumores derechos: regiones 2R, 4R y 7
- Tumor en LSI: regiones 3, 5 y 7
- Tumor en LII: regiones 7, 8 y 9

Se estudiará histológicamente todo el ganglio. Varios fragmentos de una misma región se considerarán como único ganglio salvo que el cirujano especifique lo contrario.

Se debe especificar si hay afectación extracapsular, y en los ganglios hiliares indicar si la infiltración es directa por el tumor

que es el SEER, resulta incluso preocupante (por cuanto gran parte de los pacientes incluidos en los principales estudios de CBNM quirúrgico en adyuvancia, resecciones sublobares, estudios moleculares, etc., proceden de esa base de datos) encontramos que en el 64% de un total de 24.273 pacientes intervenidos el número de adenopatías resecaadas fue 6 o menos, y que solo en un 18% de los casos se resecaron más de 10 ganglios (27). En Europa, encontramos una revisión retrospectiva parecida en la publicación oficial de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) en 2012. Su conclusión fue que en la mayoría de pacientes la linfadenectomía mediastínica no cumplía los parámetros exigidos. Como ejemplo, solo en el 36% de los casos se tomaron muestras de al menos tres estaciones ganglionares conforme a lo establecido en los documentos de consenso de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (28).

Sin embargo, sigue siendo la cirugía torácica japonesa la que mantiene una incuestionable autoridad en este tema, considerando la disección ganglionar mediastínica la piedra angular del tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico (29).

Los dos objetivos teóricos de la linfadenectomía son la correcta estadificación intraoperatoria y un potencial beneficio en la supervivencia en casos de resecaar ade-

nopatías que puedan presentar infiltración tumoral. La detección de pacientes con enfermedad N2 que podrán beneficiarse desde el punto de vista de la supervivencia al recibir adyuvancia (quimioterapia y radioterapia) parece bastante clara. Sin embargo, el papel que la linfadenectomía pueda desempeñar en sí misma en la supervivencia del paciente es dudoso. El grupo de oncología del Colegio Americano de Cirujanos (ACOSOG) desarrolló un estudio prospectivo randomizado multicéntrico para casos de CBNM en estadios I y II intervenidos quirúrgicamente con intención potencialmente curativa (ACOSOG Z0030). Así, describió un 3,8% de infraestadificaciones N2 en el *sampling* sistemático respecto a la disección ganglionar mediastínica sistemática. Sin embargo, no encontró diferencias en la supervivencia. No exento de limitaciones, la recomendación final de los autores fue en cualquier caso hacer dicha linfadenectomía sistemática (30). No debemos olvidar tampoco que el muestreo no sistemático deja de detectar hasta un 15% de N2. En este sentido, cómo esté hecha la estadificación mediastínica preoperatoria constituirá un sesgo de selección en estudios que evalúen solo la estadificación intraoperatoria (1). Y como vemos en la tabla III, aunque la terminología referente a la linfadenectomía está estandarizada, hablar de disección ganglionar mediastínica sistemática deja un margen amplio a linfadenectomías muy diversas (31) de difícil comparación.

RESECCIONES SUBLOBARES EN CBNM

A raíz del ensayo clínico randomizado del *Lung Cancer Study Group* (LCSG) que en 1995 demostró una mayor tasa de recidivas (un 39% más) en pacientes con CBNM en estadio IA (T1N0) sometidos a resecciones sublobares con respecto a aquellos con lobectomía, se estableció ésta como la técnica quirúrgica estándar (32).

Sin embargo en 20 años han cambiado las técnicas de imagen, la clasificación histológica del CBNM y las estrategias en la selección de los pacientes (33). Y la resección sublobar continúa siendo una buena técnica en casos seleccionados, sobre todo cuando hablamos de pacientes de alto riesgo quirúrgico (34).

El concepto resección sublobar incluye dos técnicas completamente distintas desde el punto de vista quirúrgico y oncológico:

- La segmentectomía o resección anatómica o típica de un segmento pulmonar, que es técnicamente más compleja que realizar una lobectomía pero permite la individualización de las estructuras vasculares y el bronquio de dicho segmento.
- La segmentectomía atípica, resección en cuña o *wedge resection*, que no sigue límites anatómicos reglados, aunque el parénquima resecaado pudiera ser el mismo que en la resección anatómica.

TABLA III

TIPOS DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA INTRAOPERATORIA. NOMENCLATURA DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE CIRUGÍA TORÁCICA

Biopsia selectiva	Biopsia de una o más adenopatías sospechosas
Muestreo ganglionar	Resección de una o más adenopatías representativas seleccionadas en función de hallazgos pre o intraoperatorios
Muestreo ganglionar sistemático	Selección previa de las regiones ganglionares a biopsiar por parte del cirujano
Dissección ganglionar sistemática	Exéresis de todo el tejido mediastínico incluyendo las adenopatías con las referencias anatómicas establecidas en el mapa definido por la IASLC*. Se recomienda que al menos se resequen tres regiones ganglionares mediastínicas N2, siendo una de ellas la región subcarinal
Dissección ganglionar sistemática específica de lóbulo	Dissección de unas estaciones ganglionares mediastínicas concretas en función del lóbulo donde se encuentra el tumor primario
Dissección ganglionar extendida	Incluye la exéresis de todas las regiones mediastínicas bilateralmente, junto con linfadenectomía cervical. El abordaje suele ser cervicotomía con esternotomía

*IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.

Cualquier estudio que pretenda comparar desde el punto de vista oncológico la lobectomía con una resección sublobar deberá diferenciar tanto el tipo de resección que se hace en cada paciente como la indicación de dicha resección, ya que no siempre se plantea la resección sublobar por el mismo motivo: en unos pacientes será porque se prevé una mala tolerancia a la lobectomía, y en otros porque las características del paciente y del tumor (edad, tipo histológico, tamaño, etc.) inviten a una resección conservadora de parénquima teóricamente sano aunque desde el punto de vista funcional a priori tolerase la resección mayor (34). Hay que ser críticos con los estudios que no hagan estas diferenciaciones (35).

La revisión más reciente la publican Cao y colaboradores en mayo de 2015 (34). Incluyen un total de 54 estudios y los clasifican en función de qué tipo de resección sublobar se realiza y por qué (muchos estudios no lo especifican). Encuentran que los pacientes sometidos a resecciones sublobares de forma intencionada por las características del tumor (estadio precoz, periférico) no presentan una peor supervivencia global ni libre de enfermedad que aquellos sometidos a lobectomía. Sin embargo, los pacientes cuya comorbilidad o limitación funcional cardiopulmonar llevan a hacer una resección segmentaria presentan una peor supervivencia global con la misma supervivencia libre de enfermedad, por lo que los fallecimientos probablemente no estén directamente relacionados con el proceso oncológico. Llama la atención también Cao sobre otro aspecto fundamental al hablar de resecciones sublobares: las segmentectomías anatómicas analizadas asociaban una mejor linfadenectomía hilar y mediastínica que las resecciones atípicas. Los criterios de selección para indicar una resección menor que una lobectomía suelen ser nódulos de has-

ta 2 cm, periféricos, con un margen de resección de al menos 2 cm, y con un componente de *ground glass opacity* (GGO) en la TAC mayor del 50% (u ocasionalmente menor de un 50% pero asociando dissección ganglionar mediastínica). La incidencia de afectación ganglionar mediastínica en el estadio IA ronda el 10%. Para Ye y colaboradores el componente de GGO, el subtipo histológico, los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y el valor de captación en el PET fueron buenos predictores de dicha afectación en adenocarcinomas en estadio IA, lo que permitiría, a priori, seleccionar pacientes en quienes se podría incluso obviar la linfadenectomía (36). Otros estudios buscan detectar un ganglio centinela en cáncer de pulmón cuya biopsia negativa pudiera hacer innecesaria una mayor dissección ganglionar (37). La tabla IV resume las recomendaciones de las guías clínicas al respecto.

Continuamos en espera de los resultados tras el seguimiento a largo de los dos únicos ensayos clínicos randomizados en marcha comparando la lobectomía con resecciones sublobares en CBNM periféricos de hasta 2 cm (T1a). Sin embargo, una vez más, si bien el estudio japonés diferencia las resecciones segmentaria anatómicas y atípicas (38), el ensayo norteamericano las incluye indistintamente en la misma rama de resecciones sublobares (39).

OPERABILIDAD DEL PACIENTE CON CARCINOMA BRONCOGÉNICO

En 2009 el grupo de trabajo de la *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS) y la *European Respiratory Society* (ERS), compuesto por 14 expertos, publicó la guía

RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE MAYOR PESO RESPECTO A LOS TEMAS TRATADOS EN EL TEXTO. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Documento de Consenso	Tema a debate					Operabilidad	Cirugía mínimamente invasiva	
	Cirugía del N2	Pared y sulcus superior	Invasión local T4	Neumonectomía y resecciones en manguito	Linfadenectomía mediastínica			Resección sublobar
ACCP (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - En N2 clínico limitado la QRT y la neoadyuvancia seguida de cirugía son mejores opciones que la cirugía o la RT solas (1A). El cirujano debe estar implicado en el equipo multidisciplinar durante todo el proceso 	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar afectación N2 de forma invasiva y a distancia (PET) (Grado 1C). - QRT concurrente preoperatoria (2B). - Objeto: resección completa (1B). - Realizar la cirugía en centro especializado (2C). - En caso de afectación N2 se contraíndica la cirugía (2C). - En caso de afectación N2 se contraíndica la cirugía (2C). - En tumor del sulcus disponer de RNM preoperatoria (1C) 	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar afectación N2 (de forma invasiva) y a distancia (PET) (Grado 1C). - Objeto: resección completa (1B). - Realizar la cirugía en centro especializado (2C). - En caso de afectación N2 se contraíndica la cirugía (2C) 	<ul style="list-style-type: none"> - Resección broncoplástica mejor que neumonectomía (Grado 2C) 	<ul style="list-style-type: none"> - En estadios I y II linfadenectomía sistemática o sampling recomendados (Grado 1B). - En estadio III de debe hacer linfadenectomía sistemática o sampling sistemático (1B). - El N2 incidental no debe impedir la resección quirúrgica si ésta es posible (2C) 	<ul style="list-style-type: none"> - Estadios I y II que toleren: lobectomía (Grado 1B). Si toleran solo segmentaria, es mejor que nada (Grado 1B). - Cuando sea posible la resección debe ser anatómica y con márgenes amplios. - Estadios I de lesiones con predominio GGO hasta 2 cm, mejor sublobar (Grado 2C) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recomendaciones basadas en los documentos de consenso de la ESTS/ERS (Grados 1B y 1C). - Tras neoadyuvancia, repetir las pruebas funcionales (2C) 	<ul style="list-style-type: none"> - VATS preferible sobre toracotomía en estadio I en centros con experiencia (Grado 2C)
NCCN (2015)	<ul style="list-style-type: none"> - Decidir si se va a valorar para rescate quirúrgico antes de comenzar la neoadyuvancia del N2 	<ul style="list-style-type: none"> - El objetivo debe ser resección completa en bloque con márgenes libres micro y macroscópicamente. - En sulcus superior: QRT concurrente de inducción seguida de rescate quirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> - El objetivo debe ser resección completa en bloque con márgenes libres micro y macroscópicamente adecuado 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferibles sobre la neumonectomía si es posible con margen de resección 	<ul style="list-style-type: none"> - Incluir disección ganglionar mediastínica en todos los pacientes N2 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferible la resección anatómica. Una resección sublobar debe lograr margen de al menos 2 cm o del diámetro del tumor. - La resección sublobar debe incluir linfadenectomía N1 y N2. - Segmentaria (preferiblemente típica) en casos de: <ul style="list-style-type: none"> - AIS puro - > 50% GGO - tpo de duplicación tumoral conocido > 400 días 	<ul style="list-style-type: none"> - Valorar VATS o robótica ya que no hay diferencias en los resultados oncológicos 	

(Continúa en la página siguiente)

RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE MAYOR PESO RESPECTO A LOS TEMAS TRATADOS EN EL TEXTO. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Documento de Consenso	Tema a debate					Operabilidad	Cirugía mínimamente invasiva
	Cirugía del N2	Pared y sulcus superior	Invasión local T4	Neumonectomía y resecciones en mediastínica	Resección sublobar		
BMJ (2010)	<ul style="list-style-type: none"> – Considerar la cirugía en un contexto multidisciplinar en T1-3N2M0 (uniestación, no bulky ni fijo) (B) 	<ul style="list-style-type: none"> – Considerar pacientes en estadio T4N0-1 para resección de forma individualizada (D). Hacer estudios prospectivos 	<ul style="list-style-type: none"> – Evitar la neumonectomía si es posible realizar una resección en manguito (C) 	<ul style="list-style-type: none"> – Disección ganglionar mediastínica sistemática en todos los casos (A). – Resecar al menos 6 adenopatías o estaciones (D) 	<ul style="list-style-type: none"> – Valorar en paciente con función limitada la realización de resección sublobar como alternativa válida a la lobectomía (B). – Hacer estudios prospectivos para comparar resección segmentaria típica y atípica 	<ul style="list-style-type: none"> – Usar escalas de riesgo como el Thoracoscope (C). – Usar guía clínica del Colegio Americano de Cardiología para valoración cardíaca (C). – Sugieren valorar diferentes pruebas de valoración de la función pulmonar, pero todas con nivel de evidencia C y no se basan en los algoritmos de la ESTS/ERS 	
ESMO (2014)	<ul style="list-style-type: none"> – En N2 reseccable estación única, la cirugía y la QRT radical son opciones válidas (IIA). – Si tras neoadyuvancia se prevé más que lobectomía, debe ser en centros muy especializados (IIIB) 			<ul style="list-style-type: none"> – Seguir las indicaciones de la IASLC (IIIA) 	<ul style="list-style-type: none"> – Globalmente la lobectomía es de elección (recomendación IA). – Aceptable sublobar para lesiones GGO o adenocarcinoma <i>in situ</i> o con mínima invasión (IIIB). – Lobectomía si predominio sólido (IIIB) 	<ul style="list-style-type: none"> – Recomendado algoritmo de la ESTS/ERS 	<ul style="list-style-type: none"> – Cirugía abierta o VATS pueden usarse indistintamente por un cirujano experto (Grado IIIB)

clínica de evaluación del paciente con carcinoma broncogénico candidato a tratamiento con intención radical (ya sea cirugía o quimio-radioterapia). Establece unas pautas de actuación que en la práctica han resultado de fácil aplicación, sobre todo en centros con un alto volumen de pacientes con cáncer de pulmón, y sin perjuicio de los aspectos subjetivos de la entrevista cirujano/oncólogo-paciente que en ciertos casos límite pueden inclinar la balanza en uno u otro sentido en cuanto a la indicación (40).

Esta guía clínica incluye la valoración inicial de potencial riesgo cardiológico. En este aspecto es bastante estricta, y recomienda que el paciente sea valorado por un cardiólogo solo con que presente una patología cardiovascular. La valoración cardiológica se establecerá en base a la guía del *American College of Cardiology*, junto con la *American Heart Association (ACC/AHA)* sobre valoración y manejo cardiovascular perioperatorio en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas no cardíacas (41). Conforme a esta guía, la mayoría de los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de resección pulmonar no requerirán pruebas diagnósticas específicas cardiológicas, más allá del electrocardiograma de 12 derivaciones, y en algunos casos, un ecocardiograma transtorácico. La valoración de la función pulmonar (Fig. 1), está basada en la realización de una espirometría con difusión para medición del volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de

difusión de monóxido de carbono (DLCO). Con ambos parámetros en valores por encima del 80% el paciente es candidato a cualquier tipo de resección. Por debajo de dichos valores relativos deberá realizarse una ergometría con test de consumo máximo de oxígeno (VO₂máx). Esta variable, junto con la determinación de los valores predichos postoperatorios de FEV1 y DLCO en función del tipo de resección prevista, orientan con fiabilidad validada tanto para cirugía abierta como toracoscópica, la operabilidad del paciente (42). La gammagrafía pulmonar de cuantificación ha quedado en cierto modo relegada a un segundo plano. Sin embargo, continúa siendo de ayuda en casos límite. En pacientes candidatos a cirugía tras terapia de inducción, las pruebas funcionales deben repetirse al terminar la neoadyuvancia, ya que habitualmente se produce un empeoramiento de las mismas (43,44).

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA: TORACOSCOPIA Y ROBÓTICA

Llegados a este punto: ¿cuál es el papel de la cirugía mínimamente invasiva en la cirugía de resección del CBNM? Todo lo discutido hasta ahora se basaba en un único objetivo: lograr una resección completa radical desde el punto de vista oncológico. La perspectiva cambia cuando empezamos a hablar de cómo lograr dicha radicalidad haciendo el menor daño posible al paciente. Las primeras lobectomías toracoscópicas se comunican en la literatura a principios de los años noventa. Desde entonces el interés por este abordaje quirúrgico ha ido creciendo y en la actualidad ante la indicación de cirugía en un paciente con CBNM la gran mayoría de los cirujanos torácicos valorará la posibilidad de realizar la intervención por videotoracoscopia. Sin embargo, la dicotomización de los abordajes quirúrgicos en resección pulmonar mayor es falaz, por cuanto la terminología es ambigua. ¿Con qué medida una toracotomía deja de serlo para llamarse toracoscopia? ¿Ayudarse con una cámara junto a una incisión de 15 cm es videotoracoscopia? Si para extraer un tumor de 6 cm es necesario una incisión *ad hoc*, ¿ya no es toracoscopia propiamente dicha? Si la cirugía robótica obliga a realizar cinco incisiones, una de las cuales debe tener el tamaño necesario para la extracción de la pieza, ¿es menos invasiva que una minitoracotomía de 8 cm sin asistencia de cámara?

De forma general la mayoría de cirujanos aceptarían como correcta la definición de lobectomía videotoracoscópica (VATS) como aquella resección reglada de un lóbulo (es decir, con ligadura independiente de sus vasos y su bronquio), junto con una disección ganglionar mediastínica sistemática o al menos un muestreo, realizando todo el procedimiento mirando a través de una cámara, accediendo al tórax por dos o tres puertos y en cualquier caso sin el uso de retractores para separación

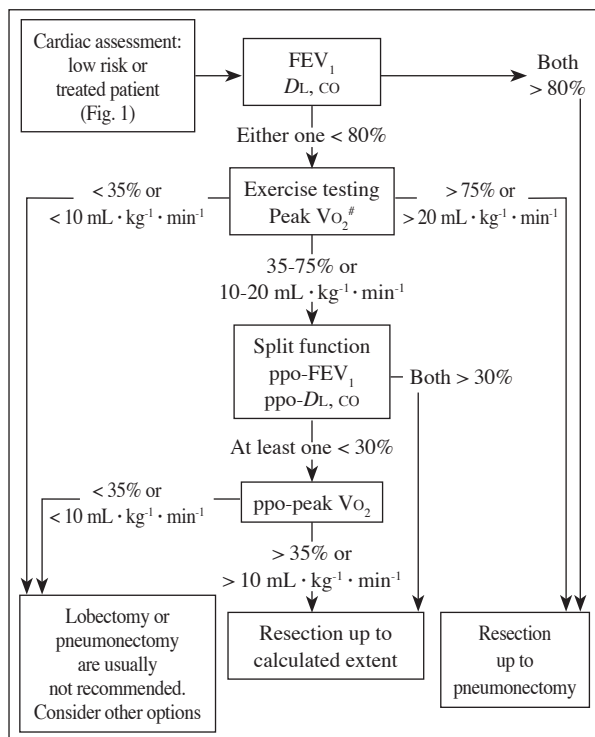


Fig. 1. Algoritmo de valoración funcional pulmonar para pacientes candidatos a tratamiento radical del carcinoma broncogénico. Modificado de ESTS/ERS (40).

de espacios intercostales (45). Una vez demostrada la viabilidad y seguridad de la técnica de forma prospectiva (46), la evidencia extraída del análisis de un gran número de estudios apunta a que cuando hablamos de la realización de una lobectomía en pacientes con CBNM en estadios I o II:

- El tiempo quirúrgico es similar cuando el cirujano tiene experiencia con la técnica.
- La pérdida de sangre durante el procedimiento quirúrgico es similar o menor en el caso de la videotoracoscopia.
- La mortalidad operatoria es similar.
- La incidencia de ciertas complicaciones postoperatorias es menor en la cirugía mínimamente invasiva (fuga aérea, arritmias, neumonías, insuficiencia renal), mientras que no varía la de otras (cardiopatía isquémica, tromboembolismo pulmonar, hemorragia, empiema/sepsis). La VATS se ha asociado a menos dolor postoperatorio y mejor conservación de la función pulmonar.
- La estancia hospitalaria y el tiempo hasta la retirada del drenaje también son menores en la VATS.
- La cirugía mínimamente invasiva se ha asociado a una mejor calidad de vida en el postoperatorio, en términos de dolor, reincorporación a la actividad física habitual y al trabajo, etc.
- Mejor adherencia y tolerancia al tratamiento oncológico adyuvante en los casos que lo precisan (la mayoría estadios II o III por afectación N2 incidental).

Y, ¿qué ocurre con los resultados oncológicos?

En cuanto al tipo de disección ganglionar mediastínica realizada dependerá, como hemos comentado previamente, de la tradición de estadificación ganglionar quirúrgica del lugar donde se haya hecho el estudio (con una media de ganglios resecaos en determinadas bases de datos por debajo de los mínimos admisibles). Parecen fiables estudios japoneses como el de Sagawa y colaboradores que resecan una media de 38,6 ganglios por toracoscopia (47). El registro danés puso de manifiesto que en estadio clínico I, tras la toracotomía se detectaron más casos de N1 y N2 incidental u oculta (13,1% y 11,5% respectivamente) que tras cirugía VATS (8,1% y 3,8%), diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), lo cual pudo estar en relación con una diferente estadificación mediastínica preoperatoria en función del tipo de abordaje a realizar (48).

A falta de los cinco estudios prospectivos randomizados actualmente en marcha, y con datos hasta el momento de estudios no aleatorizados, parece que el tipo de abordaje no influye en términos de supervivencia y tasas de recidiva, e incluso habría datos a favor de la

cirugía VATS. Sin embargo son estudios heterogéneos que en algunos casos se atreven a sugerir la hipótesis de que una cirugía menos agresiva se asociaría a una menor liberación de mediadores inflamatorios, que a su vez provocaría una menor inmunosupresión postoperatoria, redundando en una mayor capacidad antineoplásica del propio paciente (45).

Con todos estos datos, la mayoría de las guías clínicas y documentos de consenso recomienda valorar la opción de cirugía VATS en pacientes con CBNM en estadios precoces. Pensamos que las limitaciones en los estudios no están en el tipo de cirugía VATS que se hace, sino en las características y la “calidad” oncológica de la cirugía abierta con que se compara, que lejos de estar homogeneizadas, como puede pensarse desde ámbitos no quirúrgicos, continúan siendo muy variables.

¿Dónde está el límite de lo que se puede reseca por VATS?

Cada vez son más las series que describen resecciones ampliadas por VATS: pared torácica, neumonectomías, resecciones broncoplásticas y angioplásticas, tumores con afectación local T4, resecciones tras terapia de inducción con quimioterapia con o sin radioterapia, etc.

Del mismo modo se describen resecciones segmentarias anatómicas con buenos resultados (49).

Desde el punto de vista técnico la gran mayoría de los procedimientos quirúrgicos pulmonares pueden realizarse por toracoscopia, con más o menos puertos de acceso, o mayor o menor tamaño de la minitoracotomía de asistencia necesaria en toda cirugía de resección pulmonar. Dependerá de la experiencia, comodidad, disponibilidad de material adecuado y preferencias de cada cirujano en cada paciente.

Del mismo modo, el tipo de abordaje toracoscópico es variable (Fig. 2). De la cirugía inicial con cuatro o cinco puertos, la experiencia general ha ido reduciendo de forma natural el número de accesos necesarios hasta dos o incluso uno, dando lugar a la cirugía denominada *single-port*, desarrollada en gran medida en España por el servicio de cirugía torácica de La Coruña (50), y de amplia difusión internacional en la actualidad; de manera que las discusiones en cirugía han pasado de ser *toracotomía versus toracoscopia* a ser *single-port versus cualquier otro tipo de abordaje toracoscópico* (51).

La cirugía robótica, aunque factible, no parece aportar ventajas sobre la videotoracoscopia convencional en el tórax. Esto, unido a unos costes elevados y la falta de estudios en series grandes, hace que en la práctica habitual no sea de rutina prácticamente en ningún centro a nivel mundial (52).

En los últimos años estamos asistiendo a una “vuelta de tuerca” en la cirugía mínimamente invasiva: las resecciones pulmonares mayores en pacientes no intubados, y

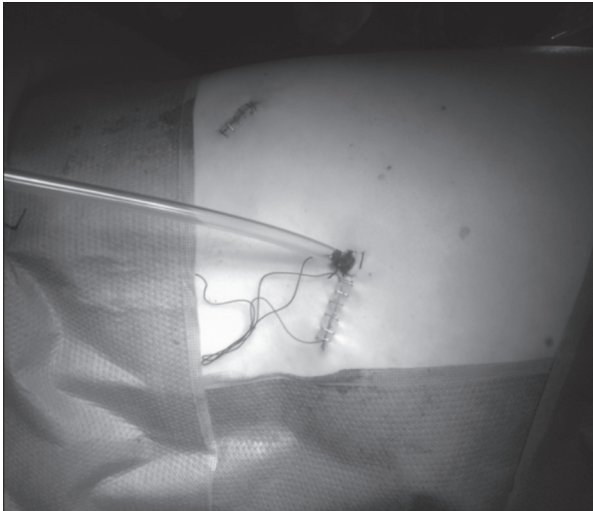


Fig. 2. Resultado tras la realización de una lobectomía del lóbulo medio por vía videotoracoscópica a través de dos puertos de acceso. La pieza se extrae por el puerto delantero, que sirve también para el drenaje torácico.

por tanto en ventilación espontánea (53), aprovechando el neumotórax abierto natural que se produce al acceder al espacio pleural. Sin duda todavía hay terreno por explorar en el campo de la mínima invasión quirúrgica, aunque habrá que avanzar sin perder la noción de que nuestro objetivo continúa siendo realizar una cirugía radical, acompañada de una correcta estadificación ganglionar mediastínica intraoperatoria. Hay que tener claro que la cirugía debe ser exactamente la misma independientemente del tipo de abordaje por el que se opte.

LA CIRUGÍA DIAGNÓSTICA Y RE-DIAGNÓSTICA. SU PAPEL ANTE LA NECESIDAD DE REBIOPSIAS

Como hemos visto, el papel principal de la cirugía es terapéutico y por tanto su objetivo será lograr una resección completa con el menor daño al paciente y la mayor conservación posible de parénquima pulmonar sano. Sin embargo, el mayor conocimiento del CB que estamos alcanzando nos está permitiendo comprobar cómo cada tumor es diferente en cada paciente, pero también en cada momento de la historia natural de la enfermedad. Los tumores cambian con el tiempo y cambia también su distinta sensibilidad al arsenal terapéutico con el que contamos y que, afortunadamente, está en continua expansión.

Por eso cada vez vemos más pacientes con carcinomas broncogénicos con un perfil biomolecular que los hacen sensibles a terapias dirigidas, pero durante un tiempo limitado. A partir de ese momento comenzamos ya a identificar perfiles génicos de resistencia que a su vez predicen respuesta a nuevos tratamientos que pueden aplicarse en ese momento.

Se hace fundamental por tanto, ante tumores que dejan de responder a determinadas terapias, la obtención de nuevas muestras en que determinar los nuevos perfiles biomoleculares. Pese a que las diferentes técnicas invasivas no quirúrgicas con que contamos en oncología torácica, junto con la evolución de las técnicas de diagnóstico de anatomía patológica, harán innecesaria una obtención quirúrgica de material neoplásico en muchos casos, también serán cada vez más frecuentes las situaciones en que debemos indicar procedimientos quirúrgicos diagnósticos en estos pacientes, los cuales presentarán características particulares que también los cirujanos deberemos tener en cuenta (54). Es un motivo más por el que el cirujano torácico debe implicarse en todos los aspectos de la oncología torácica. Solo así se podrá ofrecer a estos pacientes tratamientos óptimos, capaces de mejorar significativamente claramente la supervivencia global del carcinoma broncogénico, anclada desde hace décadas en tasas inferiores al 20% a los cinco años.

CORRESPONDENCIA:

José R. Jarabo Sarceda
Servicio de Cirugía Torácica
Hospital Clínico Universitario San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: joseramon.jarabo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. Non-small cell lung cancer, version 1. J Natl Compr Canc Netw 2015;12(12):1738-61.
2. 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(Supl. 3):iii1-27.
3. Non-small cell lung cancer. Version 6. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2015 [cited 2015 21/06/2015]; Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Supl.):e369S-99S.
5. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Supl.):e314S-40S.
6. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005;49(1):25-33.
7. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3 Supl.):243S-65S.

8. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012;79(Electronic Suppl. 1):eS11-6.
9. Vilmann P, Frost Clementsen P, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jun 1.
10. Dai Y, Han B, Shen J, Qi D, Jiang L, Gu J, et al. Preoperative induction chemotherapy for resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 double-blind, randomized clinical trials. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2008;11(3):398-405.
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(9):673-80.
12. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, Roth JA, Swisher SG, Walsh GL, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;71(4):1105-11; discussion 11-2.
13. Xu YP, Li B, Xu XL, Mao WM. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(23):e879.
14. Yildizeli B, Darteville 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(4):1065-75; discussion 74-5.
15. 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(4):457-64.
16. Yokoi K, Taniguchi T, Usami N, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F. Surgical management of locally advanced lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(9):522-30.
17. Waller DA, Gebitekin C, Saunders NR, Walker DR. Noncardiogenic pulmonary edema complicating lung resection. *Ann Thorac Surg* 1993;55(1):140-3.
18. Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, Baamonde C, Aranda JL, Lopez-Pujol FJ. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(2):201-8.
19. Simon Adiego C, Amor Alonso S, Cladellas Gutierrez E, Pastor Martinez E. Surgical complications of pulmonary resection. *Arch Bronconeumol* 2011;47(Supl. 8):26-31.
20. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(5):660-6.
21. 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(5):787-92.
22. 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(5 Supl.):e278S-313S.
23. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report. *Arch Bronconeumol* 2001;37(11):495-503.
24. Veronesi G, Maisonneuve P, Pelosi G, Casiraghi M, Agolia BG, Borri A, et al. Screening-detected lung cancers: is systematic nodal dissection always essential? *J Thorac Oncol* 2011;6(3):525-30.
25. Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2013;23(3):349-56.
26. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005;80(6):2051-6; discussion 6.
27. Varlotto JM, Recht A, Nikolov M, Flickinger JC, Decamp MM. Extent of lymphadenectomy and outcome for patients with stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009;115(4):851-8.
28. Verhagen AF, Schoenmakers MC, Barendregt W, Smit H, van Boven WJ, Looijen M, et al. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):834-8.
29. Watanabe S. Lymph node dissection for lung cancer: past, present, and future. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(7):407-14.
30. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Incelet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(3):662-70.
31. Vielva LR, Jaen MW, Alcacer JA, Cardona MC. State of the art in surgery for early stage NSCLC-does the number of resected lymph nodes matter? *Transl Lung Cancer Res* 2014;3(2):95-9.
32. 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(3):615-22; discussion 22-3.
33. Okada M. Radical sublobar resection for small-diameter lung cancers. *Thorac Surg Clin* 2013;23(3):301-11.
34. Cao C, Chandrakumar D, Gupta S, Yan TD, Tian DH. Could less be more?-A systematic review and meta-analysis of sublobar resections versus lobectomy for non-small cell lung cancer according to patient selection. *Lung Cancer* 2015;89(2):121-32.
35. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):661-8.
36. Ye B, Cheng M, Li W, Ge XX, Geng JF, Feng J, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2014;98(1):217-23.
37. Yamashita S, Tokuishi K, Anami K, Miyawaki M, Moroga T, Kamei M, et al. Video-assisted thoracoscopic indocyanine green fluorescence imaging system shows sentinel lymph nodes in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(1):141-4.
38. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(3):271-4.
39. National Institutes of Health. NCI. Phase III randomized study of lobectomy versus sublobar resection in patients with small peripheral stage IA non-small cell lung cancer. 2007 [cited; Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CALGB-140503>]
40. 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(1):17-41.
41. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(24):2215-45.
42. Zhang R, Lee SM, Wigfield C, Vigneswaran WT, Ferguson MK. Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. *Ann Thorac Surg* 2015;99(5):1761-7.
43. 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(6):1457-63.

44. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Supl.):e166S-90S.
45. Chen K, Li Y, Wang J. VATS Versus Open Lobectomy for Stage I or II NSCLC. In: Ferguson MK, editor. *Difficult decisions in thoracic surgery*. 3rd ed. Chicago: Springer; 2014. p. 137-52.
46. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, Demmy TL, McKenna RJ, Jr., Green MR, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4993-7.
47. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg* 2002;73(3):900-4.
48. Licht PB, Jorgensen OD, Ladegaard L, Jakobsen E. A national study of nodal upstaging after thorascopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;96(3):943-9; discussion 9-50.
49. Linden D, Linden K, Oparka J. In patients with resectable non-small-cell lung cancer, is video-assisted thorascopic segmentectomy a suitable alternative to thoracotomy and segmentectomy in terms of morbidity and equivalence of resection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(1):107-10.
50. Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Delgado M, Mendez L, Fernandez R, de la Torre M. Uniportal video-assisted thorascopic lobectomy. *J Thorac Dis* 2013;5(Supl. 3):S234-45.
51. Salati M, Rocco G. The uni-portal video-assisted thoracic surgery: achievements and potentials. *J Thorac Dis* 2014;6(Supl 6):S618-22.
52. Vallières E, Baik P. Robotic-Assitend Thorascopic Surgery (RATS) Versus Video-Assited Thorascopic Surgery (VATS) Lobectomy for Stage I or II Non-small Cell Lung Cancer. In: Ferguson MK, editor. *Difficult decisions in Thoracic Surgery*. 3rd ed. Chicago: Springer; 2014. p. 153-63.
53. Gonzalez-Rivas D, Bonome C, Fieira E, Aymerich H, Fernandez R, Delgado M, et al. Non-intubated video-assisted thorascopic lung resections: the future of thoracic surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2015 Apr 19.
54. Jekunen AP. Role of rebiopsy in relapsed non-small cell lung cancer for directing oncology treatments. *J Oncol* 2015;2015:809835.

Radioterapia en etapas precoces de cáncer de pulmón

F. MARCOS, E. DEL CERRO

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Quirón Madrid. Madrid

RESUMEN

La radioterapia es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNPC). La radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT) se ha convertido en un estándar de tratamiento en estadios iniciales para pacientes médicamente inoperables o en aquellos que rechazan la cirugía. Ofreciendo altas tasas de control, es posible obtener un perfil favorable de toxicidad adaptando la dosis por fracción en tumores centrales y de gran tamaño, así como cuando el volumen blanco se encuentra próximo a estructuras vecinas, como costillas. Comparar SBRT y resección quirúrgica es complicado por la ausencia de ensayos aleatorizados. El tratamiento sin confirmación histológica está justificado sólo cuando el riesgo de malignidad es lo suficientemente alto como para evitar el diagnóstico invasivo. La evolución de la tecnología ha permitido nuevas mejoras en la precisión y la velocidad de la SBRT, lo que lo convierte en una modalidad factible y segura.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT). Radiocirugía corporal. Cáncer de pulmón no-célula pequeña (CPNPC). Estadios iniciales. Anciano. Inoperable.

ABSTRACT

Radiation therapy is one of the fundamental keys in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Stereotactic body radiotherapy (SBRT) has become a standard treatment option in early stage in patients who are either medically inoperable or refuse surgical resection. Given high local control rates, a favorable toxicity profile is possible with adapted dose per fraction used also for larger and central tumors, or when the target volume is in the proximity of critical structures, like ribs. Comparison of SBRT and surgery is difficult due to the lack of randomized trials. Treatment without histological confirmation is justified only when the risk of malignancy is sufficiently high as to avoid an invasive diagnostic. The evolution of technology has allowed for further improvements in the accuracy and speed of SBRT, making it in a feasible and safe technique.

KEY WORDS: Stereotactic body radiotherapy (SBRT). Radiosurgery. Non-small cell lung cancer (NSCLC). Early stage. Elderly. Inoperable.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón con una incidencia de casi 225.000 casos nuevos al año en Estados Unidos, es el más prevalente en varones y el segundo en mujeres solamente por detrás del cáncer de mama (1). Supone la principal causa de muerte en el mundo por cáncer, y aproximadamente la quinta parte de ellos son diagnosticados en estadios iniciales (2). Dichas etapas tempranas vienen determinadas fundamentalmente por el tamaño, la invasión y la ausencia de afectación regional ganglionar o a distancia. Así se clasifican en T1 (menor o igual de 3

cm de diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia endoscópica de invasión del bronquio principal) o T2 (tumor mayor de tres y menor o igual a 7 cm de diámetro mayor, con compromiso de bronquio principal a 2 o más cm de distancia de la carina, con invasión de pleura visceral o asociado con atelectasia o neumonitis que se extiende a la región hiliar, pero sin afectar el pulmón entero) (3). La tasa de supervivencia relativa a 5 años varía según el estadio al diagnóstico, desde el 2% para la enfermedad diseminada, al 16% en la enfermedad regional, y llegando hasta el 49% en el caso de pacientes con estadios locales (4).

DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS DE EXTENSIÓN

Se recomienda la realización de una historia clínica y oncológica completa así como una exploración física exhaustiva. Hay que señalar que la gran mayoría de enfermos diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio inicial pueda encontrarse asintomáticos y su diagnóstico ser puramente casual, tras la realización de una radiografía de control efectuada por otro motivo. Se recomienda asimismo la extracción de una analítica completa que conste de hemograma, bioquímica básica y marcadores tumorales. El CT toraco-abdominal se considera opcional ante la posibilidad de contar con la prueba de elección, un PET-CT con 18-FDG.

La fibrobroncoscopia y confirmación histológica con biopsia o en su defecto citología debería ser condición *sine qua non* antes de plantear cualquier tratamiento.

Excepcionalmente se podría aceptar un tratamiento sin confirmación histológica si existe alta sospecha clínica de malignidad, en pacientes inoperables con malas pruebas funcionales respiratorias, o bien si supone alto riesgo de neumotórax por punción de la masa o nódulo pulmonar. Recordar que a veces la cirugía puede resultar el único método diagnóstico de certeza.

Existen unas guías publicadas por la escuela alemana, que calculan que la probabilidad de que sea benigno es menor a 4,5% si cumple los siguientes criterios (5):

- Nueva lesión o lesión creciente en CT con características de malignidad.
- Alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (por ejemplo un paciente muy fumador).
- Lesión positiva en 18-FDG PET-CT.

En una serie japonesa de 1.755 pacientes, se presenta un 26% de los pacientes sin anatomía patológica, sin embargo el estudio deja claro tener especial cautela a la hora de realizar un adecuado estudio de diagnóstico diferencial para falsos positivos del PET-CT (por ejemplo histoplasmosis) (6).

También en Estados Unidos hay publicados trabajos al respecto; en unos de ellos se defiende que un tercio de los nódulos positivos en PET-CT resultaron granulomas, por lo que la American College of Chest Physicians, recomiendan que la probabilidad sea superior al 60% para tratar sin confirmación histológica (7).

En cuanto a la estadificación del mediastino, en un estudio con 715 pacientes de Cerfolio y cols., se objetiva un 16% de pacientes con ganglios positivos tras cirugía en estadios iniciales (8). Sin embargo estas cifras han disminuido drásticamente (a menos del 10%) desde la introducción y el uso generalizado del PET-CT (9). Señalar que el mediastino positivo en PET-CT necesita además de confirmación histológica.

Otros estudios como el de Grills y cols. (10) comparan la recurrencia locorregional del 4% *versus* 18% usando radioterapia frente a la resección en cuña y plantean dos hipótesis para dar una explicación a dicha diferencia:

- “Teoría de la esterilización” por la alta dosis que recibe mediastino.
- “Teoría de la inmunidad activada”: las altas dosis activan a las células T, que desarrollan un fuerte efecto denominado “anti-cancer cytotoxic activity”.

Uno de los problemas que pueden presentarse en el caso de hallarse positividad en el mediastino en pacientes tratados con cirugía, es que éstos han de recibir QMT adyuvante. Este hecho puede obviarse en los pacientes que se tratarán con radioterapia exclusiva, por lo que se recomienda la correcta estadificación del mediastino en la medida en que las características del paciente lo permitan.

Además previamente a cualquier tratamiento se recomienda la realización de pruebas de función respiratoria:

- Espirometría.
- Test de difusión (DLCO).
- Gasometría arterial.

Hay que señalar que dichas pruebas son limitantes para la realización de una cirugía reglada, no así para tratamientos con SBRT.

La RM cerebral es considerada dentro del estudio de extensión como opcional en estadios T2b.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Precisamente en estadios iniciales, la cirugía es el tratamiento de elección, sin embargo presenta una tasa significativa de morbilidad, con una mortalidad que puede elevarse hasta el 5% según diferentes series (11).

La lobectomía es actualmente la técnica quirúrgica *gold standar*, aunque en ocasiones puede resultar demasiado agresiva para el perfil de paciente diagnosticado de tumor de pulmón no célula pequeña, que se caracteriza cada vez más por ser individuos de edad avanzada, frágiles, en los que la llegada del CT ha incrementado de manera notable su diagnóstico. Tanto es así, que en algunos pacientes se opta por resecciones locales (segmentectomía o resección en cuña) a pesar de que el fallo local puede verse significativamente incrementado, llegando a multiplicarse por tres como se objetivó en un estudio randomizado realizado por el Lung Cancer Study Group, aunque dicho estudio no acabó encontrando diferencias significativas en cuanto a supervivencia global (12).

La cirugía torácica video-asistida (VATS) y la cirugía robótica son alternativas que estudian lograr resultados oncológicos con menor invasión y estrés quirúrgico. Habitualmente quedan reservadas a pacientes de edad avanzada, con comorbilidad importante, o contraindicaciones anatómicas o quirúrgicas; ya existen referencias de centros especializados y se empiezan a publicar los primeros estudios randomizados (13,14).

La tasa de mortalidad tras la cirugía reglada no llega al 2% en pacientes jóvenes, pudiendo alcanzar el 10 % en pacientes por encima de ochenta años (11).

En términos generales se puede hablar de tasas de supervivencia libre de enfermedad del 20 al 30% según las series publicadas en la literatura, destacando que la mayoría de las recidivas suelen objetivarse a distancia y en más de la mitad de los casos, suceden en los 2 siguientes años tras la cirugía (15).

En caso de márgenes positivos la re-intervención sería hoy día la opción preferible, aunque la radioterapia (\pm quimioterapia adyuvante a partir de T2b) podría ser una alternativa como tratamiento complementario.

Señalar además, que hay que valorar quimioterapia adyuvante después de resección a partir de estadios Ib, es decir, en tumores mayores de 5 centímetros de diámetro.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Hoy en día la supervivencia sin tratamiento es baja, por lo que el tratamiento con radioterapia alternativo al quirúrgico se erige como aquel de elección en el paciente inoperable.

La radioterapia presenta clásicamente tasas de control local (6-70%) y así como de supervivencia (0-42%) muy variables en pacientes inoperables. La llegada de la radioterapia en 3D, con fraccionamiento convencional, no ha mejorado significativamente las cifras, sin embargo tanto los fraccionamientos acelerados como las combinaciones con quimioterapia y agentes moleculares, han supuesto un beneficio en el pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón; si bien es cierto, el tratamiento sistémico no ha demostrado mejorías en estadios iniciales en términos de supervivencia global después de SBRT, aunque puede considerarse en pacientes de alto riesgo tales como tumores neuroendocrinos, con invasión vascular, tras resecciones en cuña, en tumores mayores de 4 cm, con afectación de pleura visceral o en aquellos con estadificación ganglionar incompleta (Nx) (16).

Un hecho sí contrastado, es el efecto dosis-respuesta y su beneficio cuando se superan 60-65 Gy, así como el escaso aporte que supone la irradiación electiva ganglionar en estadios precoces (17,18).

La SBRT o radioterapia estereotáxica corporal es una técnica especial de radioterapia externa en la que se aplica alta dosis de radiación a un volumen con precisión milimétrica usando un hipofraccionamiento extre-

mo, esto es de 1 a 5 sesiones, generalmente. Para ello se necesita una inmovilización adecuada y una técnica de imagen guiada que permita comprobar que se administra la radioterapia según lo planificado. Las tasas espectaculares en control local (80-100% dependiendo de la serie), y la nula invasión, han hecho que proliferen los estudios y ensayos randomizados al respecto, generalizándose su indicación en todo el mundo.

El paradigma de los tratamientos actuales de radiocirugía pulmonar sigue siendo el control del volumen tumoral durante la planificación y el propio tratamiento. Así, existen conceptos como *dampening* (métodos de compresión abdominal), *gating* (sistemas de control respiratorio) o *tracking* (técnica de seguimiento del tumor), que se aplican según el criterio de cada institución, con el único objetivo de ser lo más eficaces en el tratamiento del volumen blanco, minimizando el daño a los órganos y tejidos circundantes.

Muchas son las unidades dedicadas en exclusiva, o no, al tratamiento de radiocirugía o SBRT, tales como la clásica *Gamma-Knife*, y otras más recientes como *Ciber-Knife*, *True-Beam*, *Synergy*, *Novalis* o *Tomoterapia*.

Algunos de los avances técnicos que han supuesto un paso adelante en la calidad de estos tratamientos son el TAC 4D, la fluoroscopia integrada, la mesa con movimiento en 6D o las técnicas de imagen disponibles en las unidades de tratamiento como el Cone-Beam-CT, que permite la realización de un CT *intra-tratamiento* que se fusiona con el realizado para la simulación del tratamiento (19).

En caso de que la SBRT no sea accesible, lo ideal sería derivar el caso, no obstante se pueden valorar como alternativas la realización de un tratamiento de radioterapia convencional 3D, a fraccionamiento clásico (hasta alcanzar 70-74 Gy), o bien un hipofraccionamiento (se usan diferentes esquemas, por ejemplo, administrar 48 Gy a 4 Gy/fracción).

INDICACIONES Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES PARA SBRT

Para la administración de un tratamiento con SBRT es indispensable el cumplimiento de determinados criterios. Técnicamente puede suponer un *handicap* el tratamiento con radiocirugía de tumores mayores de 5 centímetros de diámetro máximo, por lo que se incluyen pacientes con tumores T1 y T2a, obviamente N0, M0. Tumores mayores tienen más riesgo de diseminación ganglionar por lo que se recomendaría valorar el caso en un comité multidisciplinar para consensuar el abordaje más adecuado, pudiéndose valorar SBRT en pacientes T1-T3 N0 M0. En segundo lugar, hay que tener en cuenta el estado general del paciente, asegurando un *ECOG Performance Status (PS)* no superior a 2, o bien un *Karnofsky* de al menos el 70 %, es decir que el enfermo pueda cuidar de

sí mismo, que pueda realizar las actividades básicas de su vida diaria o trabajar con normalidad. Otra de las indicaciones será el paciente inoperable, advirtiendo que en este grupo de pacientes es frecuente encontrar enfermos con un PS más elevado del descrito con anterioridad. Por último señalar que habitualmente son pacientes mayores de edad, teniendo este aspecto especial relevancia en aquellos individuos que rechacen la cirugía por otro motivo, así como en los pacientes en los que no se dispone de confirmación histológica.

FRACCIONAMIENTOS

A pesar de la controversia que existe debido a los diferentes tipos de fraccionamiento existentes, la mayor parte los autores coinciden en cuanto a la dosis administrada para el tratamiento de SBRT. Parece ser que la dosis biológica efectiva (BED) considerada tumoricida ronda los 100 Gy (para algunos autores 105 Gy), y es a partir de dicho umbral cuando las tasas de control local resultan significativamente favorables (20).

La escuela europea liderada por el grupo holandés-alemán recomienda diferentes fraccionamiento según el tamaño y la localización tumoral tal y como se refleja en la tabla I.

Por otro lado las guías americanas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) proponen en base a criterios muy similares, otros esquemas de tratamiento, incluyendo la dosis única, que quedan resumidos en la tabla II (21).

Habitualmente estos tratamientos deben efectuarse a días alternos (cada 48 horas), con la particularidad de que si la dosis/fracción supera los 15 Gy es aconsejable incrementar el intervalo hasta en 72 horas, sin excederse más. Se recomienda realizar el tratamiento completo en el menor tiempo posible, intentando no superar las dos semanas.

A pesar de que tampoco existe consenso en la forma de prescripción, lo más lógico tratándose de un tratamiento con radiocirugía parece ser cubrir con el 100% de la dosis al menos el 95% del volumen blanco, ya que dichos volúmenes pueden contener densidad aire en su interior o al aplicar un margen que tenga en cuenta el movimiento de la lesión. Otros autores recomiendan que el 99% del PTV reciba un mínimo del 90% de la fracción de la dosis (19).

TABLA I

<i>Dosis total</i>	<i>Fracciones</i>	<i>Tamaño y localización</i>
60 Gy	3	Menor o igual 3 cm
60 Gy	5	Mayor 3 cm y/o cerca de pared torácica
60 Gy	8	Tumor central

TABLA II

<i>Dosis total</i>	<i>Fracciones</i>	<i>Tamaño y localización</i>
25-34 Gy	1	Tumor periférico, menor de 2 cm, a más de un centímetro de la pared costal
45-60 Gy	3	Tumor periférico, a más de un centímetro de la pared costal
48-50 Gy	4	Tumor central o periférico menor de 4-5 cm, especialmente a menos de 1 cm de la pared costal
50-55 Gy	5	Tumor central o periférico, especialmente a menos de 1 cm de la pared costal
60-70 Gy	8-10	Tumor central

En cuanto a los órganos de riesgo, existe bastante homogeneidad entre las distintas instituciones. Así, las tablas publicadas por *Timmerman en 2008* han sido ampliamente revisadas y contrastadas, siendo de "obligado" seguimiento por la comunidad científica internacional. En ellas, se contempla la dosis máxima que puede recibir un determinado volumen de las diversas estructuras implicadas en cada localización, pudiendo adaptarse para esquemas aplicados en una, tres o cinco fracciones (21). Otros grupos de trabajo como la NCCN han elaborado sus propios *constraints* basándose en los ensayos clínicos de la *RTOG 0618, 0813, 0915* (22) (Tabla III).

ESTUDIOS DE INTERÉS

La Universidad de Indiana, tiene publicado un trabajo en 2005 para pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña estadio I inoperables donde se programa una escalada de dosis de 24 Gy en 3 fracciones a 66 Gy en 3 fracciones. No se observó toxicidad dosis-dependiente significativa, y el 90% de los pacientes que recurrieron, habían recibido una dosis por fracción menor 16 Gy (23).

El mismo grupo, presenta un posterior estudio fase II con un seguimiento 50,2 meses en el que se obtienen tasas de control local a 3 años del 88% y una mediana en la supervivencia global de 32,6 meses. Señalar que la dosis es diferente según el tamaño tumoral: los pacientes con tumores T1 recibieron 60 Gy, mientras que aquellos con tumores T2, 66 Gy. Se debe prestar especial

TABLA III

<i>Estructura</i>	<i>1 fracción</i>	<i>3 fracciones</i>	<i>4 fracciones</i>	<i>5 fracciones</i>
Médula	14 Gy	18 Gy	26 Gy	30 Gy
Esófago	15,4 Gy	27 Gy	30 Gy	105% de la dosis de prescripción
Plexo braquial	17,5 Gy	24 Gy	27,2 Gy	32 Gy
Corazón/pericardio	22 Gy	30 Gy	34 Gy	105% de la dosis de prescripción
Grandes vasos	37 Gy	No reportado	49	105% de la dosis de prescripción
Tráquea y bronquio principal	20,2 Gy	30 Gy	34,8 Gy	105% de la dosis de prescripción
Costilla	30 Gy	30 Gy	40 Gy	No reportado
Piel	26 Gy	24 Gy	36 Gy	32 Gy
Estómago	12,4 Gy	No reportado	27,2 Gy	No reportado

atención, a que el 27% de los pacientes con tumores centrales, presentaron toxicidad grado III o mayor, y hubo 6 fallecimientos relacionados con el tratamiento. Así este estudio concluye no recomendando este régimen de tratamiento para tumores a menos de 2 cm de vía aérea, aunque análisis posteriores del mismo no han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en supervivencia ni en toxicidad entre tumores centrales y periféricos (24).

La tasas de toxicidad descritas para tumores grandes, y especialmente para aquellos centrales, ha llevado a los diferentes grupos a desarrollar esquemas de riesgo adaptado en los cuales se fracciona más el tratamiento con el fin de conseguir una tolerancia aceptable (25).

Continuamos haciendo referencia al ensayo fase II de RTOG 0236 en el que 59 pacientes T1 y T2 menores de 5 cm que reciben 3 fracciones de 20 Gy en 1.5-2 semanas. Así, con una tasa de control local del 97%, control loco-regional del 87% y una supervivencia global del 56%, la toxicidad grado 3 observada fue del 24% y la grado 4 del 4%. Se señala en el análisis, que la mayor parte de los pacientes fallecen por progresión a distancia (26). Otras series de similar tamaño muestral confirman estos excelentes resultados oncológicos con bajos perfiles de toxicidad y alto índice de seguridad y factibilidad (Nagata y cols., Hoyer y cols.) por lo que el papel de la SBRT adquiere cada vez más relevancia con la llegada del nuevo siglo (27,28).

El estudio japonés de Onishi y cols. recluta más de 250 pacientes y compara aquellos que reciben una dosis mayor o menor de 100 Gy (BED). Las tasas de control local son del 84% *versus* 37% ($p < 0,001$) y la supervivencia global a 5 años del 72% *versus* 50% respectivamente (29).

En 2008 se publica una revisión sistemática de la literatura en la que se incluyen 15 publicaciones con un total de 880 pacientes. Las tasas de control local y supervivencia global a 2 años son del 89% y 65% respectivamente, reportando una tasa de neumonitis del 6,5% (30).

Casi al mismo tiempo el grupo holandés-alemán publica los trabajos con mayor experiencia en SBRT para CPNCP en estadios iniciales: más de 200 pacientes inoperables con tasas de control local a 2 años del 93%, supervivencia global del 64% y toxicidad tardía mayor o igual a grado 3 del 6% (fractura costal en 4 pacientes y dolor torácico crónico en 3 pacientes), aún tratando tumores centrales (12% de los pacientes) (31).

Otro de los grandes grupos dedicados a la SBRT en cáncer de pulmón es el de los países del norte de Europa (Suecia, Noruega y Dinamarca), que publicó en 2009 los resultados de su fase II reportando datos muy acordes a lo publicado en la literatura: tasas de control local a los 3 años superior al 90% y toxicidad muy limitada (32).

SBRT PARA EL PACIENTE OPERABLE

Tal y como se ha señalado, según estudios retrospectivos la SBRT puede alcanzar una tasa de supervivencia a 5 años superior al 50% con una mortalidad a 30 días prácticamente anecdótica. Es por ello que existe en la actualidad un ensayo fase III en curso, ACOSOG Z4099/RTOG 1021, en el cual, se randomiza pacientes de alto riesgo quirúrgico a recibir tratamiento con radiocirugía *versus* resección segmentaria (con/sin braquiterapia).

Nagata y cols. presentan en 2005 un trabajo en el que se describen 45 pacientes estadio I entre los cuales se incluyen también pacientes operables. Con una tasa de control local del 98%, no se reportan casos de toxicidad pulmonar de alto grado (33).

Nuevamente, el grupo japonés ha publicado su experiencia al respecto con un total de 87 pacientes, T1 y T2, que reciben 45-72,5 Gy, según esquemas de 3 a 10 fracciones. La mediana de BED administrada fue de 116 Gy. Las tasas de control loco-regional reportadas a 5 años para T1 y T2, fueron de 92% y 73% respectivamente, con una supervivencia global también a 5 años de 72% y 62%. Sólo

se objetivaron complicaciones pulmonares grado 2 en un paciente (1,1%). En este estudio se concluye afirmando que la SBRT es una técnica segura y prometedora con tasas de supervivencia potencialmente comparables a la cirugía (34).

Por su parte el grupo Holandés ha presentado un trabajo con 177 pacientes T1 y T2, que realizan un tratamiento en el que se aplican 60 Gy (mediante el esquema descrito de *riesgo adaptado*, es decir en 3, 5 u 8 fracciones). Con tasas de control local a 1 y 3 años del 98% y 93%, así como de supervivencia global del 94,7% y 84,7% respectivamente, se reportó una tasa de neumonitis grado 3 del 2%, una tasa de fractura costal del 3% y la mortalidad en 30 días fue del 0%. Señalar que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 3 años entre pacientes con (n = 59) y sin (n = 118) diagnóstico histológico. Así, el estudio concluye subrayando la mediana de supervivencia obtenida, que supera los 5 años, y reitera en la necesidad estudios randomizados que confirmen estos sorprendentes resultados, tan esperanzadores para este grupo concreto de pacientes (35).

Un reciente estudio compara lobectomía *versus* resección parcial *versus* SBRT en el paciente anciano (mediana de edad 75 años), obteniendo datos superponibles a lo anteriormente expuesto, aunque se ha de señalar que el porcentaje de pacientes tratados con SBRT fue escaso (4,2%) (36). Además los mismos autores acaban de publicar los resultados del análisis preliminar de dos ensayos randomizados comparando lobectomía *versus* SBRT en pacientes con CPNM estadio T1-T2a (< 4 cm) N0M0. En él se han seleccionado 58 pacientes, 31 para SBRT y 27 para cirugía, y aunque la SBRT se presenta como una técnica que incluso podría mejorar los resultados oncológicos aportando además un notable beneficio en términos de morbi-mortalidad, dada la escasa muestra reclutada, no se pueden extraer grandes conclusiones (37).

TOXICIDAD

Los efectos secundarios, tanto agudos como crónicos, se verán determinados por la dosis y el fraccionamiento aplicados sobre la localización del volumen blanco y los órganos de riesgo implicados en cada caso.

Los cuadros clínicos que con más frecuencia pueden presentarse incluyen astenia, neumonitis y dolor o fractura costal. Con menos frecuencia ha de tenerse en cuenta la aparición de atelectasia, derrame pleural o pericárdico, ulceración esofágica y, más raramente, la formación de fístulas (38).

Las escalas a emplear para recoger dicha toxicidad pueden ser las de la CTCAE-4 y la RTOG (39).

Diversos estudios se plantean la cuestión de si es aceptable el riesgo de toxicidad severa. La clave es la localización central *versus* periférica. Existen dos prospectivos en marcha, *RTOG 0813* y *Universidad de Washington*, que aclararán este tema (40,41). Obviamente el volumen irradiado se relaciona directamente con la toxicidad y

pacientes con tumores T2 deberían tener más complicaciones *a priori* que pacientes con tumores T1.

Como dato, señalar que en la Universidad de Indiana un 27% de los pacientes precisaron oxígeno domiciliario, aunque parece ser que la neumonitis provocada por la radioterapia hipofraccionada, es un cuadro relativamente leve en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). El tabaquismo y la neumonitis severa previa se identificaron en este estudio como factores predictores de toxicidad pulmonar (42).

La serie holandesa analiza 193 pacientes mayores de 75 años, de ellos un 25% con EPOC severo. Se usaron diferentes esquemas, siempre adaptados al riesgo de toxicidad. Se comprobó que en menos del 10% se notificó toxicidad tardía grado 3 o mayor. Concluyen afirmando que la edad y EPOC no contraindican el tratamiento. En cuanto a toxicidad costal se describe como infrecuente y se estima en menos del 2% de los pacientes (43).

El grupo japonés (Nambú et al.) establecen la corta distancia a la pared costal y el sexo femenino como aquellos factores predictores de una posible fractura costal, sin embargo señalan que los síntomas clínicos son infrecuentes y generalmente muy leves (44).

SEGUIMIENTO

A nivel general no existe un consenso en el seguimiento del CPNCP y particularmente tampoco para estadios iniciales. Las guías internacionales alertan de la ausencia de eficacia contrastada y por ello cabría destacar un prospectivo en el que se señala que el seguimiento intensivo de estos pacientes puede mejorar la supervivencia detectando precozmente la recidiva (45). Esta actitud es bastante común en la práctica clínica habitual. Así, mientras las guías americanas (*NCCN*) recomiendan CT cada 4-5 meses los dos primeros años y después control anual, y las guías europeas (*ESMO*) lo hacen cada 6 meses, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), concretamente el subgrupo de SBRT, aconseja la realización de una Rx de tórax al mes del fin de tratamiento, un CT de tórax a los 2, 6 y 9 meses el primer año, y un nuevo CT a los 18 y 24 meses. Además no se recomienda la realización de PET-CT hasta los cuatro meses tras la realización de la SBRT, para evitar posibles imágenes de pseudoprogresión (*flare up*) (Fig. 1) (19,21,46).

CORRESPONDENCIA:

Elia del Cerro
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Quirón Madrid
C/ Diego de Velázquez, 1
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid
e-mail: elia.delcerro@gmail.com

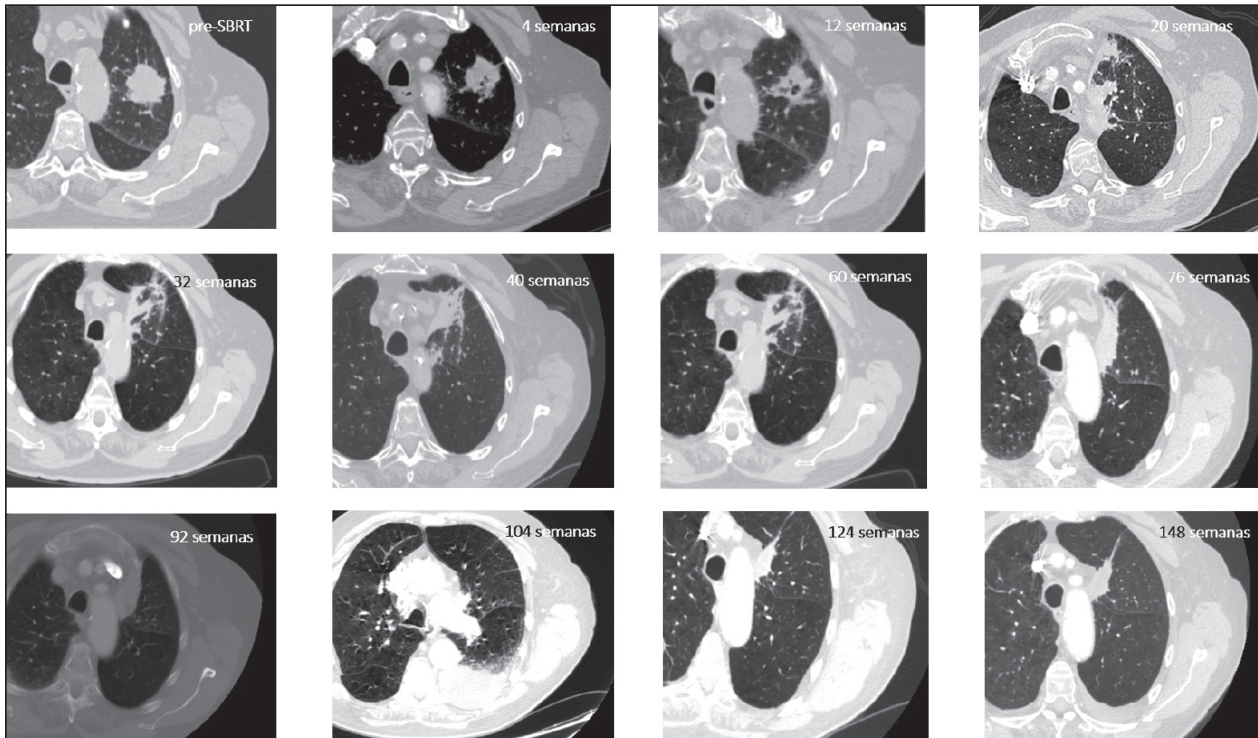


Fig. 1. Imágenes seriadas en el seguimiento de un paciente con CPNCP estadio I tratado con SBRT. Los cambios focales radiológicos descritos hasta los 6-8 meses, fueron clasificados como “consolidación irregular con cavitación central”, mientras que los cambios tardíos observados a partir de dicho periodo se definieron como “patrón convencional modificado post-tratamiento”.

BIBLIOGRAFÍA

- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Available online. Notificación de salida. Last accessed April 2, 2015.
- Little AG, Gay EG, Gaspar LE, et al. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007;57:253-60.
- Lung Cancer Staging. 7th edition AJCC.
- Ries L, Eisner M, Kosary C, et al., editors. *Cancer Statistics Review, 1975-2002*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2005. Available online. Last accessed May 30, 2013.
- Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van Tinteren H, et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24:1800-6.
- Sato S, Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Motono N, Takeshige M, et al. Diagnostic yield of preoperative computed tomography imaging and the importance of a clinical decision for lung cancer surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:461-6.
- Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Senan et al. Stereotactic ablative radiotherapy for stage I NSCLC 196 edition). *Chest* 2007;132:s234-42.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009;88:917-22.
- Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R. Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. *Radiother Oncol* 2010;94:1-11.
- Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-35.
- Damhuis R, Coonar A, Plaisier P, et al. A case-mix model for monitoring of postoperative mortality after surgery for lung cancer. *Lung Cancer* 2006;51:123-9.
- Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1249-50.
- Nwogu CEVATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance) 2015;99(2):399-405. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.
- Xie HY. A prospective randomized, controlled trial deems a drainage of 300 ml/day safe before removal of the last chest drain after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21(2):200-5.
- Gauger J, Patz EF, Coleman RE, et al. Clinical stage I non-small cell lung cancer including FDG-PET imaging: Sites and time to recurrence. *J Thorac Oncol* 2007;2:499-505.
- Rowell NP. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002935.
- Bradley J Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): A systematic review. *Thorax* 2001;56(8):628-38.
- Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer* 2010;102(12):1681-6.
- Protocolo subgrupo español SBRT pulmonar. Sociedad Española de Oncología Redioterápica (SEOR).
- Senan S Stereotactic ablative radiotherapy for stage I NSCLC: Recent advances and controversies. *J Thorac Dis* 2011;3(3):189-96.
- Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):215-22.
- Ettinger DS¹Non-small cell lung cancer, version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(5):515-24.
- Megarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1010-5.

24. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-8.
25. Lagerwaard F, Haasbeek C, Smit E, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-92.
26. Stanic S. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5).
27. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1427-31.
28. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S128-S135.
29. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multiinstitutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S94-100.
30. Brock J, Ashley S, Bedford J, Nioutsikou E, Partridge M, Brada M. Review of hypofractionated small volume radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Clinical Oncology* 2008;20:666-76.
31. Palma D, Senan S. Stereotactic radiation therapy: changing treatment paradigms for stage I non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23:133-9.
32. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-6.
33. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1427-31.
34. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable Stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1352-8.
35. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Paul MA, Smit EF. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):348-53.
36. Shirvani SM. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014;149(12):1244-53.
37. Chang JY. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16(6):630-7.
38. Ball et al. Stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008;14:297.
39. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-4).
40. RTOG 0813: Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients. Available at: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx>
41. Olsen JR Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e299-303.
42. Barriger RB A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):457-62.
43. Haasbeek CJ. Stage I non-small cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy *Cancer* 2010;116(2):406-14.
44. Nambu A. Rib fracture after stereotactic radiotherapy for primary lung cancer: prevalence, degree of clinical symptoms, and risk factors. *BMC Cancer* 2013;13:68.
45. Westeel V. IFCT-0302 trial: randomised study comparing two follow-up schedules in completely resected non-small cell lung cancer. *Rev Mal Respir* 2007;24(5):645-52.
46. Vansteenkiste J. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Supl. 6):vi89-98.

Algoritmo terapéutico del cáncer de pulmón con afectación ganglionar

C. AGUADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico con afectación ganglionar (localmente avanzado) es una enfermedad acompañada de mal pronóstico, con una elevada tasa de recurrencias tras el tratamiento local, que va a requerir un manejo terapéutico multidisciplinar. Mientras en estadios II, la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino, y en la enfermedad irresecable, el tratamiento radical de quimiorradioterapia definitiva, se han establecido como opciones terapéuticas estándar en el momento actual; en estadios IIIA con opciones de reseccabilidad, no se ha conseguido demostrar la superioridad de la estrategia neoadyuvante (quimioterapia con o sin radioterapia) seguido de cirugía frente al tratamiento quimiorradioterápico definitivo. Esta revisión de la literatura analiza la evidencia existente en la actualidad y las posibles recomendaciones que permitan establecer el algoritmo terapéutico más adecuado para cada una de estas situaciones.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón no microcítico. Localmente avanzado. Algoritmo. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón no microcítico con presencia de enfermedad ganglionar abarca diferentes situaciones de una enfermedad muy heterogénea (estadios II y III) con un diferente comportamiento y pronóstico. A pesar del empleo de estrategias terapéuticas radicales (cirugía y radioterapia), una gran parte de estos presentarán posteriormente una recidiva o progresión de la enfermedad. Con el objetivo de mejorar la supervivencia de estos pacientes, se han estudiado diferentes modalidades terapéuticas en cada una de estas situaciones. Esta revisión

ABSTRACT

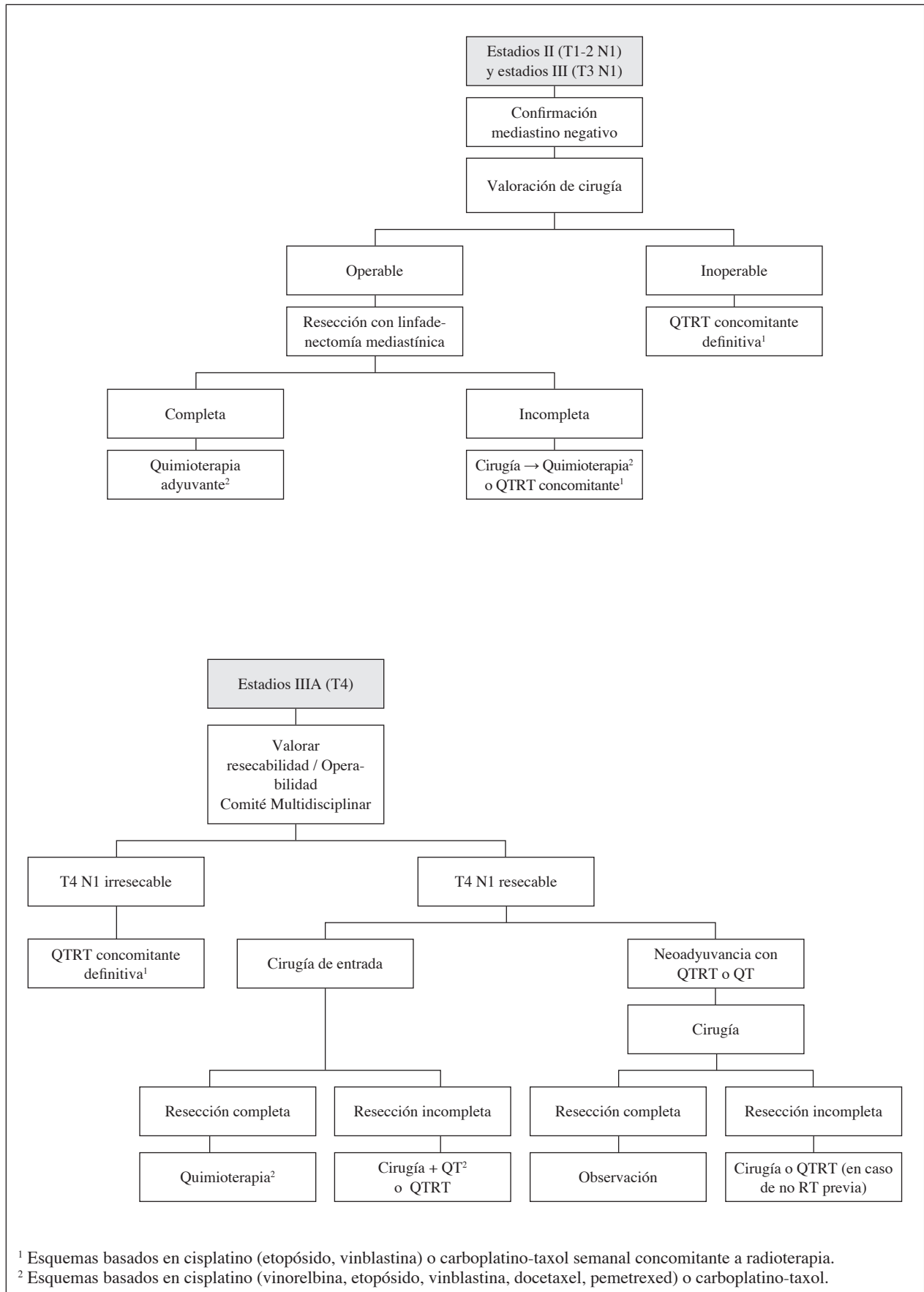
Non small cell lung cancer (NSCLC) with nodal involvement (locally advanced), is a disease with poor prognosis due to a high recurrence rate despite of a local aggressive treatment, where a multidisciplinary therapeutic management will be necessary. While in stage II disease, surgery followed by cisplatin-based adjuvant chemotherapy, and in unresectable disease, definitive chemoradiotherapy, have been established as standard therapeutic options; in potentially resectable stage IIIA disease, it has not been able to demonstrate the superiority of neoadjuvant strategy (chemotherapy with or without radiotherapy) followed by surgery versus definitive chemoradiation. This review of literature analyzes the actual evidence and possible recommendations to establish the most optimal therapeutic algorithm for each of these situations.

KEY WORDS: *Non small cell lung cancer. Locally advanced. Algorithm. Treatment.*

pretende analizar la evidencia actual y así establecer una serie de algoritmos terapéuticos para cada una de estas situaciones. Debido a las diferencias entre estadios y estrategias terapéuticas estudiadas, hemos dividido esta revisión en estadios II y III (estos últimos en enfermedad reseccable y no reseccable) (Fig. 1).

ESTADIOS II (ENFERMEDAD GANGLIONAR N1)

En todo caso con diagnóstico de cáncer de pulmón estadio II con afectación ganglionar N1, el tratamiento

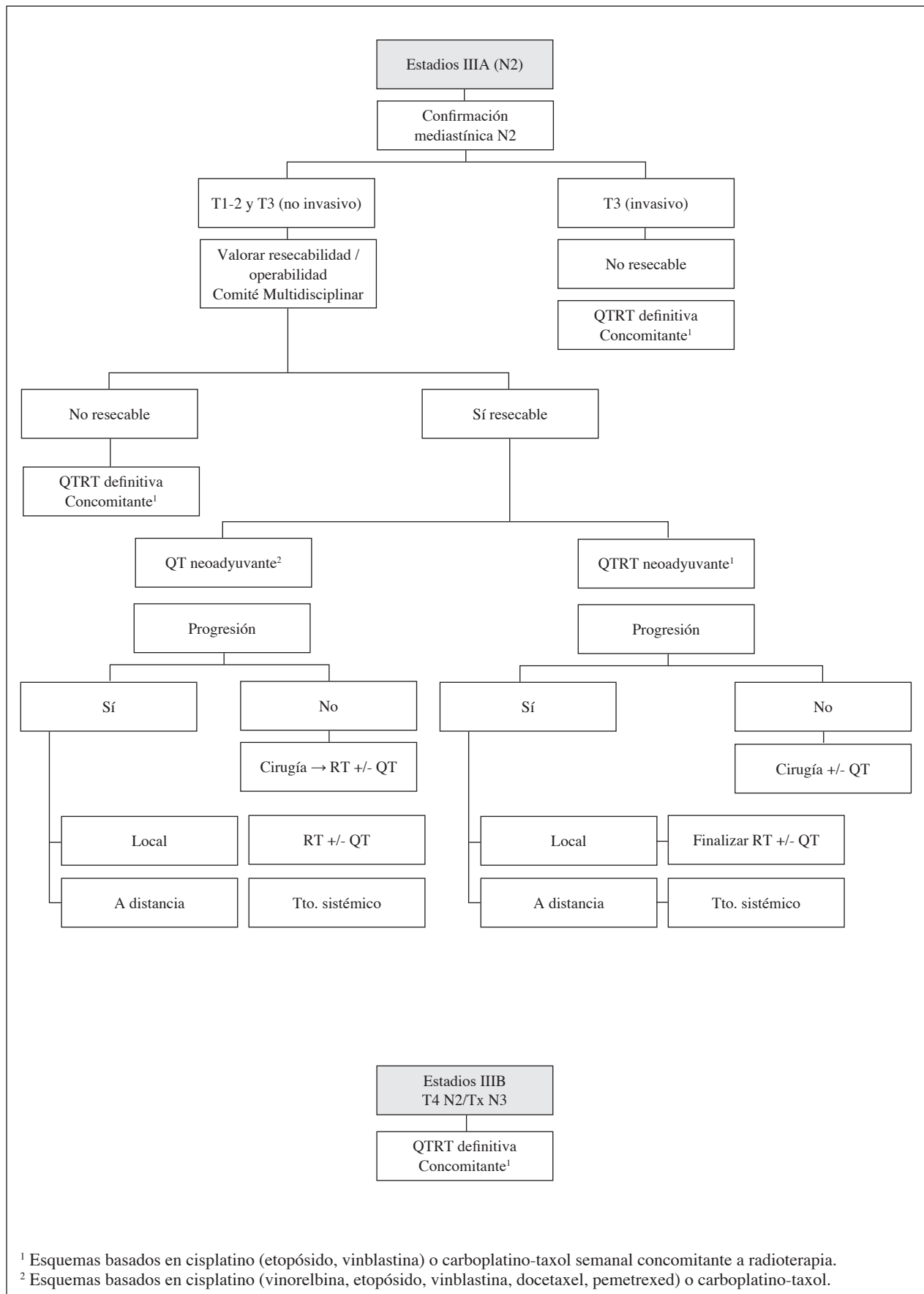


¹ Esquemas basados en cisplatino (etopósido, vinblastina) o carboplatino-taxol semanal concomitante a radioterapia.

² Esquemas basados en cisplatino (vinorelbina, etopósido, vinblastina, docetaxel, pemetrexed) o carboplatino-taxol.

Fig. 1. Algoritmo terapéutico según estadios.

(Continúa en la página siguiente)



¹ Esquemas basados en cisplatino (etopósido, vinblastina) o carboplatino-taxol semanal concomitante a radioterapia.
² Esquemas basados en cisplatino (vinorelbina, etopósido, vinblastina, docetaxel, pemetrexed) o carboplatino-taxol.

Fig. 1. Algoritmo terapéutico según estadios.

de elección inicial será la cirugía con intención curativa (1), preferiblemente mediante una técnica conservadora de lobectomía y (como mínimo) acompañada de linfadenectomía mediastínica sistemática (2). En muchos de estos casos, con la confirmación anatomopatológica de afectación ganglionar N1, el paso posterior es el inicio de quimioterapia adyuvante.

Los resultados de un metaanálisis del año 1995 (3), mostraban resultados favorables de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino, con reducción significativa del riesgo de muerte del 13% (HR 0.87) que se traducía en un beneficio absoluto en supervivencia del 5% a los 5 años. Estos resultados llevaron al desarrollo en los años posteriores de diferentes estudios prospectivos randomizados, con la intención de confirmar este beneficio de la adyuvancia con esquemas de cisplatino.

El JBR.10 Trial (4), donde se incluyeron estadios I y II operados, demostró beneficio en Supervivencia Global (SG) (94 m vs. 73 m; HR 0.69; $p = 0,04$) y Supervivencia Libre de Recidiva (SLR) (HR 0.60; $p < 0,001$) del tratamiento adyuvante con la combinación de cisplatino y navelbina. El análisis por subgrupos previsto, destacó que este beneficio tan sólo era significativo en los estadios II (HR 0.59; $p = 0,004$).

Posterior a este, se publicaron otros dos estudios de pacientes intervenidos y con estadios de I a III (5,6), que fueron randomizados a quimioterapia (QT) (con esquemas de cisplatino) frente observación (OBS). Los resultados de ambos fueron favorables para la rama de QT adyuvante, tanto en SG como en SLR. En el análisis por subgrupos, mientras que en el primero de ellos (5), el beneficio era compartido de forma similar por todos los subgrupos, en el estudio ANITA (6), esta mejoría tan sólo fue confirmada en aquellos pacientes que presentaban afectación ganglionar N1 (HR 0.67) o N2 (HR 0.60).

El meta-análisis LACE (7), que incluía estos últimos estudios, intentaba identificar aquellos subgrupos de pacientes que obtenían mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante con cisplatino. Los resultados confirman el beneficio de supervivencia global en favor de la adyuvancia (beneficio a 5 años, 5,4%; HR 0.89; $p = 0,005$), mostrando también significación estadística en subgrupos con estadios II y III.

Estos resultados en conjunto, aportan un nivel de evidencia suficiente para recomendar el tratamiento adyuvante con esquemas basados en cisplatino en enfermedad completamente reseca en estadios II y III.

ESTADIOS III

Dentro de este grupo, es importante diferenciar estadios IIIA de estadios IIIB, ya que no sólo las opciones terapéuticas, sino también las tasas de curación y pronóstico a largo plazo, van a ser muy diferentes entre

ambos. El PET-TC será una prueba de gran utilidad en la valoración inicial de estos tumores, seguido de otras pruebas diagnósticas de estadificación dirigidas (EBUS, mediastinoscopia, toracoscopia). De esta manera, podemos encontrarlos con:

ESTADIO IIIA (N1): T3 N1

Esta enfermedad con presencia de afectación hilar, agrupada dentro del estadio IIIA, tendrá mejor pronóstico que aquella también clasificada como IIIA, pero donde existe afectación mediastínica (N2).

Siempre que la enfermedad sea resecable, debe de intentarse el máximo esfuerzo quirúrgico de entrada, y con la posterior confirmación histopatológica del estadio, recomendar QT adyuvante, basándonos en las premisas señaladas en el apartado anterior.

ESTADIO IIIA (N2)

En estas situaciones, la enfermedad puede presentarse de forma muy diversa, requiriendo cada una de ellas un manejo terapéutico diferente.

Diagnóstico incidental o quirúrgico

En ocasiones tras una estadificación prequirúrgica de estadios I-II, y donde se procederá a un tratamiento quirúrgico inicial, podemos encontrarlos durante el mismo procedimiento o bien posteriormente al análisis anatomopatológico, con la existencia de afectación ganglionar mediastínica (N2), lo que conllevaría a una reestadificación a un estadio III.

Como ya hemos visto previamente, la evidencia científica actual recomienda el empleo de esquemas de QT basados en cisplatino como tratamiento adyuvante tras la cirugía completa en cáncer de pulmón estadio III, gracias al beneficio en supervivencia global (5-7).

El papel de la radioterapia (RT) secuencial a la QT en aquellas situaciones de enfermedad reseca completamente, todavía es incierto. En 1998 se publicaba un meta-análisis (8), donde se concluía que la RT en estadios I y II presentaba un efecto deletéreo, mientras que en estadios III, lejos de un efecto negativo, los datos sugerían beneficio asociado a la RT aunque no significativo.

Pese a no estar preestablecido previamente en el diseño original, el estudio ANITA (6) analizó la supervivencia en aquellos pacientes que recibieron tratamiento radioterápico posterior a la cirugía (un 28% del total del estudio) (9). Aunque de forma global la RT supuso un efecto deletéreo, el análisis por subgrupos incluyendo la enfermedad N2 positiva, tanto con los pacientes que

habían recibido quimioterapia dentro del estudio, como los que no la recibieron, mostraron un beneficio significativo en supervivencia a favor de la RT (24 m vs. 48 m, y 13 m vs. 23 m, respectivamente).

Apoyando esta hipótesis, se encuentran los resultados de otros dos análisis retrospectivos de la base de datos americana (10,11). El primero de ellos, que incluía pacientes intervenidos y con estadios de I a III que fueron randomizados a RT frente a observación, nuevamente mostró que mientras en subgrupos N0-N1, el empleo de la RT era perjudicial (HR 1.17 en N0 y HR 1.09 en N1), el subgrupo con N2, presentaba un aumento significativo en SG con la RT (HR 0.85; $p = 0,007$) (10). En otro análisis retrospectivo más reciente (11), donde sólo se incluyeron pacientes con enfermedad N2 reseca, y que recibieron QT adyuvante, la RT aumentó la supervivencia de forma significativa (42 m vs. 38 m; HR 0.87; $p = 0,048$).

A pesar del beneficio sugerido por los resultados de estos análisis de subgrupos y retrospectivos, no existen actualmente datos de estudios prospectivos que analicen el papel de la RT postquirúrgica. En marcha se encuentra el estudio LungART, un fase 3 randomizado que pretende demostrar el beneficio en SLR de la RT postquirúrgica en enfermedad N2 reseca completamente de forma prospectiva (NCT00410683).

Así pues, la opción de tratamiento radioterápico adyuvante, debe ser valorada de forma individual y sobre todo en aquellos casos de alto riesgo de recidiva locorregional.

Diagnóstico preoperatorio

En estos casos el papel del Comité Multidisciplinar de cada centro es fundamental. Siempre deberán ser valorados en presencia de un equipo experto de cirujanos torácicos, radiólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, neumólogos y anatómo-patólogos. Será prioritario establecer una estrategia terapéutica desde el inicio que incluya un tratamiento combinado (1), por lo que el primer paso, será valorar la reseabilidad o irreseabilidad de la enfermedad.

El principal criterio que determinará la reseabilidad o no, serán la presencia de enfermedad ganglionar mediastínica Bulky o no Bulky, y la invasión directa de estructuras vecinas (T4). La enfermedad bulky es aquella donde se presentan ganglios o conglomerados adenopáticos mayores de 3 cm, o bien la existencia de más de dos estaciones ganglionares afectas. De esta forma podemos encontrarlos con distintas situaciones:

1. Enfermedad potencialmente reseable

El manejo debe ser multidisciplinar, sin que actualmente ninguna estrategia haya demostrado superioridad con respecto al resto de opciones terapéuticas.

1A. Quimioterapia neoadyuvante

El estudio del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) en el año 1994 (12), demostró un beneficio significativo en SG (26 m vs. 8 m; $p < 0,001$) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) (20 m vs. 5 m; $p < 0,001$) en estadios IIIA en favor de la QT neoadyuvante frente a observación con el uso de un esquema de tratamiento basado en la combinación de mitomicina, ifosfamida y cisplatino.

Otro estudio randomizado con un diseño similar, aunque con un menor número de pacientes, también demostró un beneficio significativo en SG (64 m vs. 11 m; $p < 0,008$) con QT neoadyuvante (en este caso, con la combinación de ciclofosfamida, etopósido y cisplatino) (13).

El seguimiento a largo plazo de ambos estudios, continuó demostrando este beneficio en supervivencia a favor de la rama de quimioterapia (14,15).

Estudios posteriores ya incluyeron pacientes no sólo con estadio III, sino también estadios más iniciales. El estudio SWOG S9900 (16) evaluaba la combinación de carboplatino y paclitaxel neoadyuvante en estadios de IB-IIIa. A pesar del escaso reclutamiento por el cierre prematuro (tras los resultados favorables con la QT adyuvante), los resultados analizados mostraron una tendencia a una mejoría en SG (41 m vs. 62 m; HR 0,79; $p = 0,11$) y SLE (20 m vs. 33 m; HR 0,80; $p = 0,10$) no significativas con dicho esquema en neoadyuvancia. De forma inesperada, el análisis por subgrupos mostró que la única población donde el beneficio era significativo, fueron los estadios más iniciales (I y II).

El estudio liderado por Scagliotti (17), también condicionado por un cierre prematuro del reclutamiento, evaluaba una población similar, aunque el esquema planteado fue la combinación de cisplatino y gemcitabina. En este caso, los resultados de supervivencia en la población general, sí que fueron favorables de forma significativa en favor de la QT neoadyuvante, tanto en SLE (HR 0,70; $p = 0,003$) como en SG (HR 0,63; $p = 0,02$). Sin embargo, el análisis por subgrupos en este caso, demostró que esta mejoría significativa, tan sólo era evidente en los estadios más avanzados (IIB y IIIA) con HR 0,51 para SLE y de 0,47 en SG.

Con unos resultados favorables tanto para la quimioterapia pre como postoperatoria, el estudio NATCH (18) del GECP, pretendía evaluar de forma prospectiva qué modalidad terapéutica era más favorable en una randomización a 3 brazos (QT neoadyuvante vs. adyuvante vs. OBS), con objetivo primario de SLE. De forma global, no se observaron diferencias significativas en SLE ni SG entre recibir la QT antes o después frente sólo la cirugía. En el análisis por subgrupos, el único resultado destacable, fue una tendencia no significativa a mayor SLE con tratamiento preoperatorio en estadios II y III. Entre los pacientes randomizados a recibir QT, el 90% de los asignados a neoadyuvancia pudieron completar el tratamiento planificado, frente a sólo el 60% en la rama de adyuvancia.

Ante la heterogeneidad de los estudios, y la diferencia de resultados con ausencia de significación estadística en algunos de ellos, un meta-análisis reciente incluyendo 15 estudios randomizados (19) intenta clarificar el papel de la QT neoadyuvante. Sus resultados muestran un beneficio significativo con QT neoadyuvante (HR 0.87; $p = 0,007$), consiguiendo un 5% de beneficio absoluto en supervivencia. A su vez, se descubre un beneficio absoluto de la neoadyuvancia del 10% en supervivencia libre de recurrencia a distancia ($p < 0,0001$). Por otro lado no se observaron diferencias entre los distintos subgrupos analizados (incluyendo los estratificados por estadio más o menos avanzado).

Por tanto, el resultado de este último meta-análisis demuestra un beneficio del tratamiento neoadyuvante, pero que parece ser similar al mostrado previamente por el tratamiento adyuvante (7), lo que no permite hacer una recomendación exacta acerca de la mejor estrategia terapéutica. De esta manera, quedará la decisión en manos del equipo multidisciplinar, y que dependerá de diferentes factores: tamaño tumoral, estadios más avanzados o pacientes que por edad o comorbilidad no vayan a tolerar adecuadamente la quimioterapia después de la cirugía.

1B. Quimiorradioterapia (QT-RT) neoadyuvante

El papel de la quimiorradioterapia (QT-RT) preoperatoria en estadios IIIA es mucho más controvertido, debido a la disparidad de diseño y resultados de diferentes estudios fase 2 y 3, meta-análisis y análisis de series retrospectivas.

Un estudio fase 2 randomizado (20) demostró resultados favorables en SG con la estrategia de QT-RT (empleando esquema de carboplatino y taxol) seguida de cirugía frente a QT-RT definitiva (39 m vs. 12 m; $p < 0,001$) en aquellos pacientes en los que se conseguía una resección completa. En el brazo sometido a cirugía, la mayor respuesta tumoral mediastínica tras el tratamiento QT-RT, presentaba un beneficio no significativo en supervivencia. Estos datos apoyaban la opción del tratamiento quirúrgico tras QT-RT en pacientes seleccionados y centros con experiencia que puedan garantizar una resección completa.

Previamente la QT de inducción con cisplatino-etopósido seguido de QT-RT y cirugía en estadios IIIA y IIIB (21), demostró una importante tasa de resecciones completas (53%) y SG de 20 m y 18 m en IIIA y IIIB, respectivamente. Además, la mediana de supervivencia en pacientes con resección completa fue de 42 m. La eficacia contrastaba con la alta toxicidad de este esquema; lo que llevó a que años más tarde se diseñara un estudio similar en esta población con esquema de inducción con cisplatino-taxol seguido de QT-RT, con resultados en supervivencia que se confirmaron favorables a largo plazo (22).

Varios estudios fase 3 con diferentes diseños en la secuencia terapéutica, han evaluado de forma prospectiva el papel de la QT-RT prequirúrgica (23-25).

Thomas y cols. (23) compararon de forma prospectiva en una población que incluía estadios IIIA y IIIB el tratamiento con QT con cisplatino-etopósido, seguido de QT-RT con esquema de carboplatino-vindesina, seguidos de cirugía, frente a una rama control con tratamiento QT con el mismo esquema y posterior cirugía. La rama experimental, pese a presentar una mayor tasa de reducción tumoral y mayor respuesta patológica tumoral, no consiguió demostrar un beneficio en SLE (9,5 m vs. 10 m; HR 0.99; $p = 0,87$) ni tampoco en SG. Este estudio englobaba un importante número de enfermos con estadio IIIB, lo que confería un peor pronóstico a esta población.

Resultados similares en SG se obtuvieron en otro fase 3 del grupo Norteamericano (24), donde la QT-RT seguida de cirugía en estadios IIIA (N2) seleccionados consiguió mayor SLE significativa (12,8 m vs. 10.5; HR 0.77; $p = 0,017$), pero no mejoró la SG (23 m vs. 22 m; $p = 0,24$) frente al esquema de QT-RT concomitante (con esquema de cisplatino-etopósido) definitiva. Un análisis de subgrupos no programado tras la alta mortalidad secundaria a neumonectomía, parecía demostrar que aquellos pacientes intervenidos mediante lobectomía, si presentaron beneficio en SG con la QT-RT preoperatoria.

El estudio de Katakami y cols. comparaba la QT-RT neoadyuvante frente la QT (con esquema de carboplatino-docetaxel) en estadios IIIA. No hubo diferencias significativas entre ambos brazos (25). Aunque la mayor tasa de reducción tumoral no fue significativa con QT-RT, en este estudio en cambio, sí que parecía correlacionarse de forma significativa con mayor SLE y SG (55 m vs. 9 m; $p = 0,001$; 63 m vs. 29 m; $p = 0,021$, respectivamente)

Por el momento, los resultados preliminares del estudio SAKK 16/00 (NCT00030771) que evalúa la adición de RT al esquema neoadyuvante con QT, mostraron que a pesar de una mayor tasa de respuestas y de resecciones completas, la RT no aporta beneficio en SG.

Varios análisis retrospectivos también han intentado responder a esta cuestión (26-28). En el primero de ellos, la SG alcanzada a los 5 años con QT-RT seguido de cirugía fue del 43% (26), volviendo a demostrar que el grupo con una supervivencia más favorable era el que alcanzaba una respuesta completa, y eran sometidos a lobectomía. En la misma línea, otro estudio observacional de la base de datos americana (27), analizando más de 11000 pacientes con estadios IIIA tratados con diferentes estrategias, demostraba que la QT-RT previa a la lobectomía, aportaba de forma significativa una mejor supervivencia en comparación con la QT adyuvante o la QT-RT definitiva (HR 0.51 vs. 0.66 vs. 1.0, respectivamente). Como hemos dicho, este beneficio se presentaba exclusivamente en pacientes sometidos a lobectomía. Sin embargo,

estos resultados favorables de la QT-RT contrastan con los de otro análisis más reciente (28), que evaluaba de forma retrospectiva pacientes con estadios IIIA tratados con QT vs. QT-RT antes de la cirugía. A pesar de que la adición de RT redujo de forma significativa algunos factores considerados de mal pronóstico, como la persistencia de márgenes afectos o de enfermedad residual ganglionar tras la cirugía, estos no se correlacionaron con una mejora en la supervivencia, siendo similar la SG a 5 años en ambos grupos (39% con QT-RT vs. 38% con QT). Los autores de este análisis consideran las dos alternativas como válidas, sin poder hacer una recomendación concreta, basando la decisión en las características del paciente y las opciones de cada centro.

De forma similar a este último, un meta-análisis del 2012 (29), no encontró diferencias en supervivencia al añadir RT al tratamiento preoperatorio, tanto en los análisis retrospectivos (HR 0.77; $p = 0,24$) como en randomizados (HR 0.93; $p = 0,81$), aunque la mayor toxicidad asociada a la RT, lleva a estos autores a no recomendar este esquema de tratamiento.

2. Enfermedad irreseccable

Dentro de la enfermedad irreseccable, encontramos una población estadiada como IIIA (N2), pero que presentarán enfermedad mediastínica bulky o afectación simultánea de varias estaciones mediastínicas, y estadios IIIB, que engloba tumores clasificados como T4N2 y N3. Veremos de forma conjunta estas dos entidades, ya que así es como se han agrupado en los diferentes estudios.

El esquema terapéutico que ha demostrado mayor potencial en estas situaciones es la combinación de quimioterapia y radioterapia como tratamiento definitivo. La combinación de QT con cisplatino añadida al tratamiento de RT convencional demostró un aumento significativo en supervivencia en enfermedad irreseccable (30). Sin embargo, no solo la concomitancia de estos dos tratamientos ha demostrado ser más eficaz que la RT sola. El tratamiento secuencial con QT de inducción con esquemas de cisplatino seguido de RT, también demostró ser significativamente mejor que la RT (13.8 m vs. 11.4 m; $p = 0,03$) (31).

Estos resultados han llevado al desarrollo de varios estudios comparando ambos esquemas de tratamiento (32-37). Furuse y cols. (32) demostraron que el tratamiento concomitante con cisplatino + vindesina + mitomicina, presentaba una mayor tasa de respuestas y supervivencia de forma significativa frente al tratamiento secuencial (84% vs. 66%; $p = 0,0002$ y 16 m vs. 13 m; $p = 0,03$, respectivamente). Resultados de estudios posteriores corroboran este beneficio significativo en respuestas y supervivencia con la QT-RT concomitante utilizando esquemas de cisplatino combinado con vinorelbina y etopósido (33-35). A pesar de que otros estu-

dios con un diseño similar no mostraron este beneficio significativo en supervivencia ni tasa de respuestas con el tratamiento concomitante (36), los resultados de un meta-análisis evaluando a la población de estos estudios que presentaban enfermedad irreseccable (37), demostraron un beneficio significativo en SG a favor de la concomitancia (HR 0.84; $p = 0,004$), y un beneficio absoluto del 5,7% a 3 años. Este beneficio parecía estar asociado a la mejor tasa de control locorregional conseguida con la concomitancia, que demostró ser significativamente mayor (HR 0.77; $p = 0,01$).

Con el objetivo de mejorar la supervivencia en esta población de pronóstico tan desfavorable, se han evaluado otras estrategias alternativas. La EORTC planteaba un papel más favorable de la cirugía en estadios IIIA irreseccables de entrada que presentaban respuesta a QT de inducción frente a tratamiento RT (38). Sin embargo, el estudio no alcanzó su objetivo primario, mostrando una SG y SLP similar entre ambos grupos, y con una menor morbimortalidad asociada a la RT. Otros estudios fase 2, también han intentado evaluar el papel de la cirugía en estos estadios tras un tratamiento inicial con QT y RT (39-41). El estudio SWOG 8805 (39) mostró una aceptable tasa de respuestas con QT-RT (59%) con cisplatino-etopósido, y unos resultados en supervivencia favorables respecto a los controles históricos, en estos pacientes que posteriormente fueron sometidos a cirugía. Sin embargo, la mortalidad asociada al tratamiento no fue desdeñable (10%). En la misma línea, otros estudios posteriores en población con estadio IIIB (40,41), evaluando tratamientos prequirúrgicos concomitante y secuencial, también mostraron la eficacia de este esquema, con tasas de SG a 5 años por encima del 40%, demostrando de nuevo, que los pacientes que conseguían un beneficio real con esta estrategia eran los que conseguían una reducción tumoral y posterior resección completa. Sin embargo, el único estudio que ha comparado esta estrategia (aunque sólo en población IIIA) frente a la QT-RT definitiva, no demostró diferencias entre ambos esquemas. Por tanto, ante la ausencia de evidencia que avale esta estrategia ante QT-RT radical, las guías no recomiendan este tratamiento de forma generalizada.

Otras estrategias terapéuticas evaluadas en este contexto son el empleo de QT de inducción (previa a la QT-RT definitiva) y de consolidación (posterior a QT-RT).

Por un lado, el estudio CALGB 39801 (42), evaluaba el papel de la QT de inducción previa a QT-RT en estadios III irreseccables, demostrando ausencia de beneficio en supervivencia al añadir esquemas de inducción a la QT-RT (12 m vs. 14 m; $p = 0,3$). A esta ausencia de beneficio, se suma un peor perfil de seguridad, sobre todo hematológica (neutropenia G4).

Pero no solo la QT previa ha fracasado en este área, sino también cuando esta se añadía posteriormente (QT de consolidación). Inicialmente, un fase II randomizado

comparando diferentes estrategias de tratamiento radical (secuencial *vs.* inducción + concomitancia *vs.* concomitancia + consolidación) (43), con la combinación carboplatino-taxol en estadios III irresecables, mostró datos favorables en supervivencia con la última de las 3 estrategias, aunque a costa de mayor toxicidad.

Sin embargo años más tarde, la adición de docetaxel (D) tras un tratamiento inicial de QT-RT con esquema de cisplatino + etopósido en estadios IIIA y IIIB, no iba a conseguir demostrar mejoría en parámetros de supervivencia (SG 21 m con D *vs.* 23 m con O; $p = 0,883$) (44), aumentando de forma considerable la toxicidad grado 3-4, lo que llevó al cierre del estudio. Los resultados del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, siguen mostrando la futilidad de este esquema de consolidación (45).

Como hemos señalado previamente, el esquema de concomitancia conocido que ofrecía mejores resultados, ha sido la combinación de cisplatino y etopósido. Sin embargo, el perfil de toxicidad de este ha llevado al estudio de otros esquemas que permitieran mejorar la tolerabilidad. El otro esquema alternativo en concomitancia más estudiado es carboplatino-taxol (43). En 2012 se publica un estudio fase 2 randomizado de QT-RT con cisplatino y etopósido frente a carboplatino y taxol semanal (46). A pesar de que el perfil de toxicidad de ambos esquemas presentaba algunas diferencias, la combinación de los primeros demostró ser significativamente mejor en SLP y SG (diferencia a 3 años: 33% *vs.* 13%; $p = 0,04$).

Un análisis retrospectivo reciente de la VHA (Veterans Health Administration), de pacientes tratados con QT-RT concomitante utilizando los esquemas previos analizó las diferencias de beneficio entre ambos (47). Finalmente, se pudo observar que el beneficio terapéutico era similar entre un esquema u otro, aunque la toxicidad aumentaba con cisplatino y etopósido.

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón no microcítico con afectación ganglionar engloba diversas enfermedades con diferentes formas de presentación, pero todas ellas ligadas a un pronóstico desfavorable. En la enfermedad N1 positiva (estadio II), la secuencia de cirugía seguida de QT basada en cisplatino se ha establecido como tratamiento estándar. Sin embargo, en estadios III no puede hacerse una recomendación clara. Mientras en situaciones de irresecabilidad, la indicación de QT-RT concomitante definitiva parece ser la mejor apuesta; en estadios IIIA (N2) potencialmente resecables no se puede establecer la superioridad de un tratamiento u otro entre QT o QT-RT seguidos de cirugía o QT-RT definitiva. En estos casos, la valoración multidisciplinar y la experiencia del equipo quirúrgico de cada centro es un factor fundamental. Por otro lado, los esquemas de QT adicionales a la QT-RT no han demostrado beneficio alguno a día de hoy.

Por tanto, será necesario conocer en los próximos años los resultados de los estudios en marcha, y el desarrollo de nuevos estudios prospectivos que comparen las diferentes estrategias en grupos de población más homogéneos, a la vez que el empleo de las nuevas terapias que ya han demostrado eficacia en enfermedad avanzada.

CORRESPONDENCIA:

Carlos Aguado
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: carlos.aguado84@gmail.com

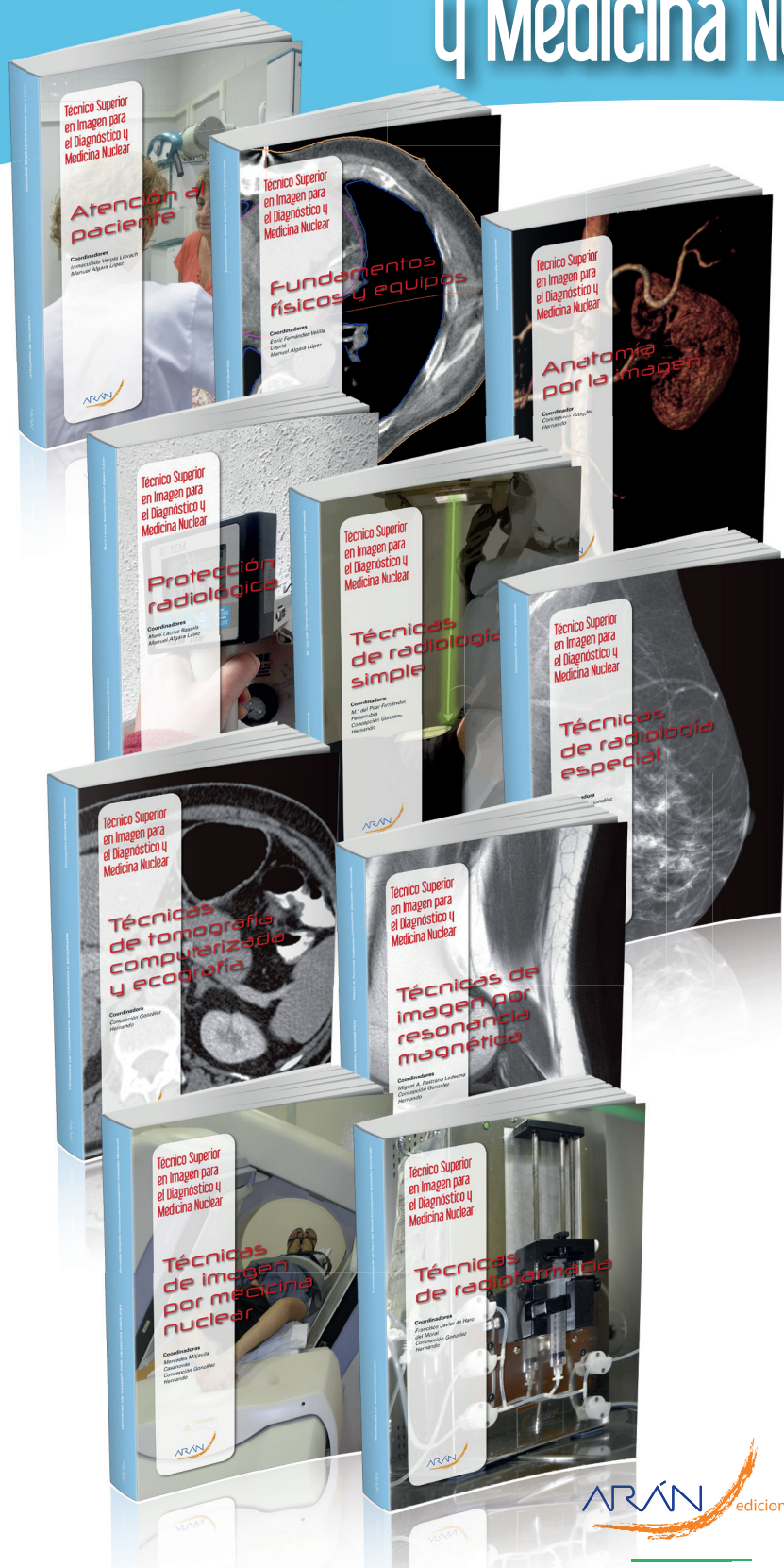
BIBLIOGRAFÍA

1. 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;143:278S-313S2.
2. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:662-70.
3. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin *vs.* observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
5. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
6. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
7. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
8. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
9. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurlteloup P, Mahe MA; Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.

10. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
11. Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, Nickleach DC, Liu Y, Lipscomb J, et al. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* 2015;10:462-71.
12. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Cantó A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-8.
13. 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.
14. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB Jr, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.
15. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Javier Sánchez J, Maestre J, Padilla J, et al. Preoperative chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
16. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1843-9.
17. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orłowski TM, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:172-8.
18. 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.
19. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561-71.
20. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann SM, Pfannenber C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010;28:942-8.
21. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998;16:622-34.
22. Eberhardt WE, Gauler TC, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbeek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer* 2013;82:83-9.
23. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636-48.
24. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
25. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA non-small cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012;118:6126-35.
26. Kim AW, Liptay MJ, Bonomi P, Warren WH, Basu S, Farlow EC, et al. Neoadjuvant chemoradiation for clinically advanced non-small cell lung cancer: an analysis of 233 patients. *Ann Thorac Surg* 2011;92:233-41.
27. Koshy M, Fedewa SA, Malik R, Ferguson MK, Vigneswaran WT, Feldman L, et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;8:915-22.
28. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88:267-74.
29. Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-12.
30. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
31. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:198-205.
32. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
33. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46:87-98.
34. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
35. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-60.
36. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenègre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-7.
37. 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.
38. van Meerbeek JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
39. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.

40. Stamatidis G, Eberhardt W, Stüben G, Bildat S, Dahler O, Hillejan L. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1144-9.
41. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher DC, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol* 2009;10:785-93.
42. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al; Cancer and Leukemia Group B. 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.
43. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-91.
44. 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.
45. 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.
46. Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H, et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77:89-96.
47. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, Sparapani R, Arce-Lara C, Gore EM, et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015;33:567-74.

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

ARAN ediciones

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 745 20 38 - naldavaca@grupoaran.com

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*:..... 57,00 €
- Médicos Especialistas:..... 85,00 €
- Organismos y Empresas:..... 135,00 €
- Extranjeros (zona Euro):..... 325,00 €
- Resto de países:..... 443,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2016

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

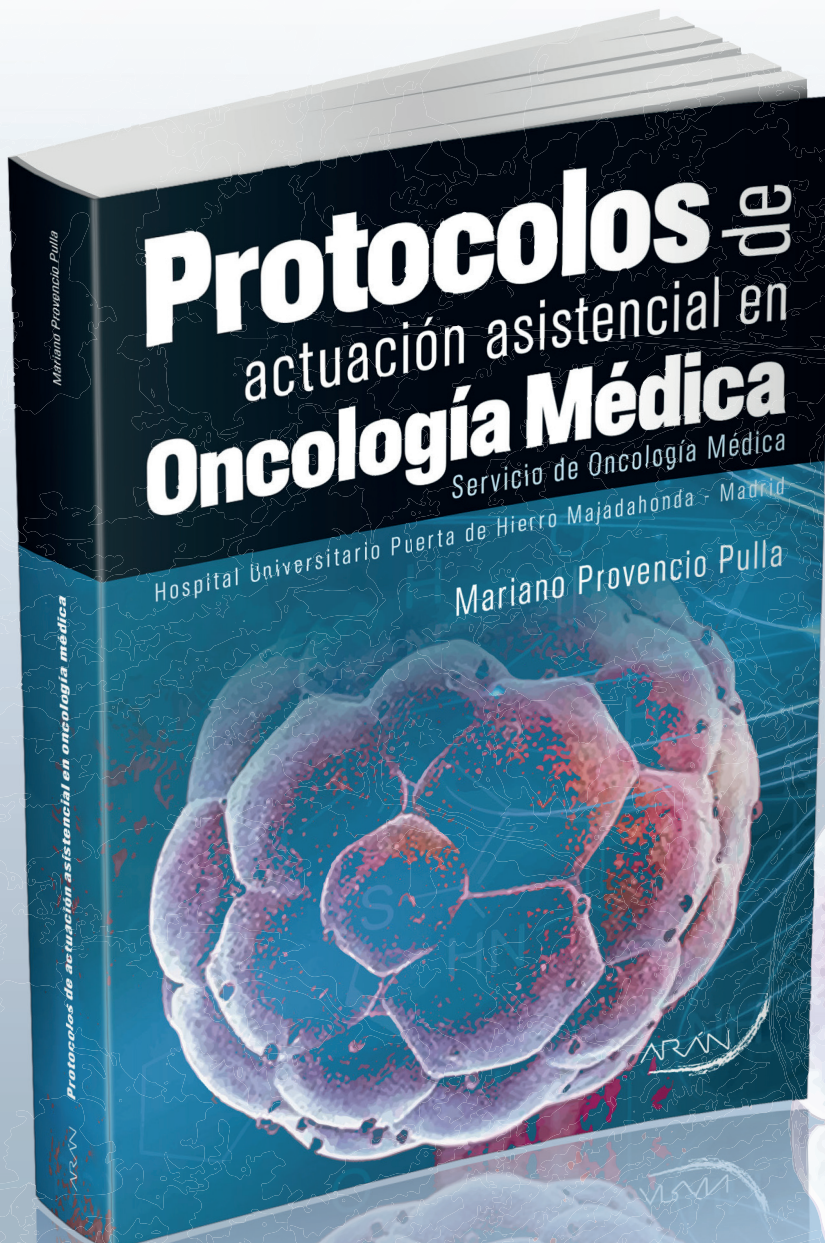
Protocolos de actuación asistencial en Oncología Médica

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda - Madrid

¡NOVEDAD!
editorial

Mariano Provencio Pulla



TAMBIÉN
DISPONIBLE
EN FORMATO
ELECTRÓNICO

www.grupoaran.com

Manejo Multidisciplinar del

Cáncer urológico

Expert Consensus

Coordinado por:

SOGUG - GUO - URONCOR

MADRID

25 y 26 de febrero de 2016



La Sabiduría. Símbolo de los 3 elementos

www.grupoaran.com