

## **Protocolo**

# **CARCINOMA PULMONAR NO CÉLULA PEQUEÑA**

**Hospital Donostia**

**46**

## PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL CARCINOMA PULMONAR NO CÉLULA PEQUEÑA

Coordinador: Carlos Hernández Ortiz

### AUTORES

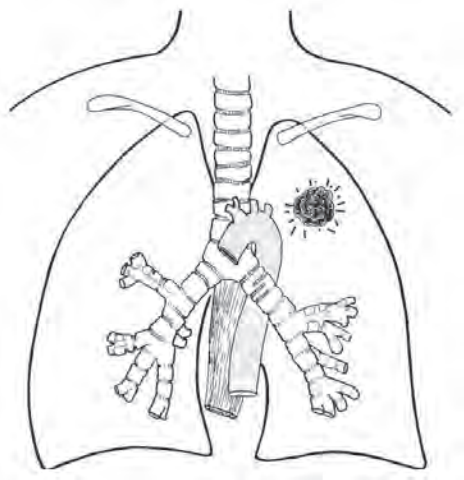
- José M. Izquierdo Elena. Cirugía Torácica
- Jon Zabaleta Jiménez. Cirugía Torácica
- Ana Martínez Benito. DUE consulta Cirugía Torácica/Anestesia
- Nekane Mugica Atorrosaga. Neumología
- Francisco Michel De La Rosa. Neumología
- Rosa Pascual Arruabarrena. DUE consulta Neumología
- Alfredo Paredes Lario. Oncología Médica
- Laura Basterrechea Badiola. Oncología Médica
- Julián Mínguez Manrique. Oncología Radioterápica
- José María Urraca de la Serna. Oncología Radioterápica
- Amaia Valverde Citores. DUE Consulta Oncología
- M. Carmen Lobo Morán. Anatomía Patológica
- Gurutz Garmendia Larrañaga. Radiodiagnóstico
- Miguel Mendoza Alonso. Radiodiagnóstico
- Gonzalo Ríos Altolaquirre. Medicina Nuclear (Instituto Oncológico)
- M. Reyes Ortiz de Urbina. Anestesia
- Andoni Orube Bona. Instituto de Onco-Hematología
- Elena Suquia Zabaleta. Unidad de Calidad
- Noemí Fernández Azkarate. Psicología
- Leire Jáuregui Rojo. Psicología
- M. Blanca García de Vicuña Aranguren. Rehabilitación
- M. Belén Ubierna Ferreras. DUF Rehabilitación
- Idoia Sukia Zilbeti. DUF Rehabilitación

Fecha de aprobación: 31 de octubre de 2011

Komunikazio Unitatea / Unidad de Comunicación

DONOSTIA OSPITALEA / HOSPITAL DONOSTIA

Depósito Legal: SS-1602-2011



**PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO**

# **CARCINOMA PULMONAR NO CÉLULA PEQUEÑA**

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

---

Comité de Tumores Pulmonares  
Hospital Donostia  
Noviembre 2011





## Indice

1.	ALGORITMOS	5
2.	METODOLOGÍA	9
3.	INTRODUCCIÓN	10
4.	ANATOMÍA PATOLÓGICA	10
5.	DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	12
6.	TRATAMIENTO	16
7.	REHABILITACIÓN / FISIOTERAPIA RESPIRATORIA	21
8.	APOYO PSICOLÓGICO	22
9.	SEGUIMIENTO	23
10.	ANEXOS	23
10.1.	ACCESO RÁPIDO DESDE ATENCIÓN PRIMARIA	23
10.2.	CRITERIOS DE OPERABILIDA/RESECABILIDAD	26
10.3.	ESCALA DE KARNOFSKY Y ECOG/WHO	27
10.4.	CLASIFICACIÓN TNM. ESTADIOS (2009)	28
10.5.	ANATOMÍA PATOLÓGICA	31
10.6.	PRUEBAS DE IMAGEN	35
10.7.	CIRUGÍA PULMONAR	39
10.8.	RADIOTERAPIA (RT) EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO	44
10.9.	REHABILITACIÓN. FISIOTERAPIA RESPIRATORIA	49
10.10.	COMITÉ DE TUMORES PULMONARES (CTP)	51
11.	BIBLIOGRAFÍA	53





## 1. ALGORITMOS

En los algoritmos representados en las figuras 1 y 2 se especifican las actuaciones que se deben realizar para el diagnóstico y tratamiento del Carcinoma Pulmonar No Célula Pequeña (CPNCP). Además, en el contexto del Comité de Tumores de Pulmón (CTP) del Hospital Donostia, se ha consensuado qué servicio debe realizar las actuaciones y los intervalos óptimos entre ellas, es decir, se han consensuado los **Circuitos Rápidos de Diagnóstico y Tratamiento para el CPNCP** (Figuras 3 y 4). El objetivo último es establecer un circuito de diagnóstico rápido, que permita iniciar el primer tratamiento del carcinoma pulmonar (CP) de forma precoz, en los casos en los que esto suponga un beneficio en el pronóstico de la enfermedad (tratamiento radical). A partir de ahí se establecen, también, los intervalos óptimos para el primer tratamiento y adyuvantes, cuando procede.

En nuestro hospital contamos con la Consulta Rápida de Neumología, la Consulta Rápida de Cirugía Torácica/Anestesia\* y la Consulta Rápida de Rehabilitación Respiratoria. La demora máxima de estas consultas la hemos establecido entre 3 y 5 días. En todas ellas la enfermería desarrolla un papel fundamental.

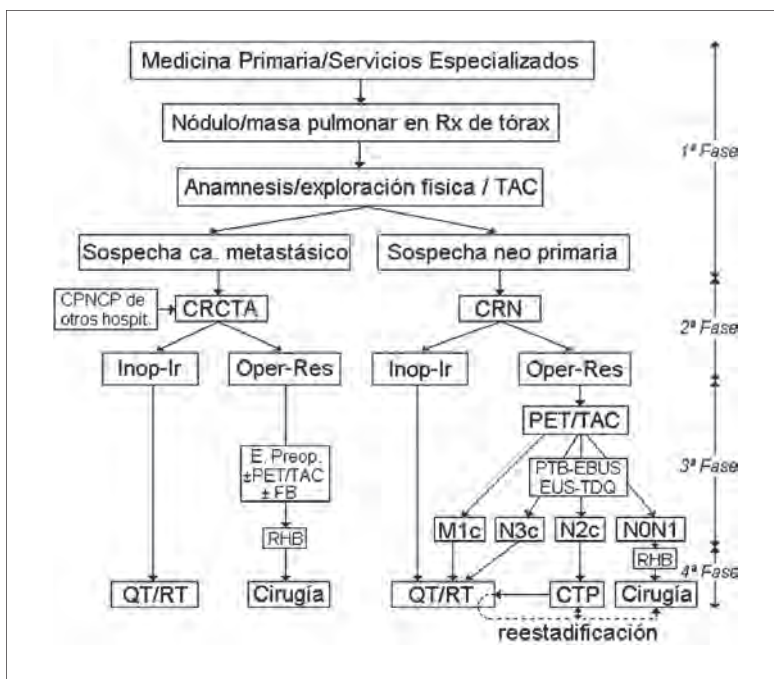
Por otra parte, se establece con el mismo objetivo, un **Circuito de Acceso Rápido** para pacientes remitidos desde **Atención Primaria**, por sospecha de CP. Partiendo de unos “signos y síntomas de alarma” definidos por el CTP, los médicos de Atención Primaria tienen un circuito de acceso inmediato a la consulta rápida de Neumología (Minbizia de Pulmón: Descrito en el ANEXO 1). Todos estos circuitos están coordinados por Enfermeras de Enlace (Neumología, Cirugía Torácica y Oncología) que se responsabilizan de que todos los pacientes que se incluyen en el circuito, sigan la “vía óptima”. Una de las DUE lleva el teléfono de contacto adjunto al programa Minbizia.

Recientemente se han incorporado al CTP tres DUE pertenecientes a las consultas de Neumología, Cirugía Torácica/Anestesia y Oncología Médica que realizan la función de enfermería de enlace. Dentro del CTP, cada una se hace cargo de los pacientes que se les atribuye y sirve de enlace entre el paciente y el medio hospitalario e incluso entre distintos Servicios del hospital. Facilitan citas para primeras consultas y agilizan el proceso todo lo posible. Así mismo, gestionan la petición, curso y citación de las pruebas diagnósticas necesarias que se deciden en el CTP y mantienen informado al paciente telefónicamente de las mismas.

\*La “consulta rápida de Cirugía Torácica y Anestesia” del Hospital Donostia lleva en funcionamiento desde mayo de 1996. El objetivo es acortar el tiempo preoperatorio y evitar desplazamientos innecesarios a los pacientes con neoplasia pulmonar que acuden desde los hospitales comarcales o de Álava. Posteriormente se incluyeron a los pacientes tratados por otras neoplasias remitidos desde otras especialidades, por sospecha de metástasis pulmonares.

La enfermera realiza, extracciones de sangre, ECG, PFR, inclusión en Anestesia; agiliza los trámites administrativos necesarios para la Rehabilitación respiratoria, PET, PFR, gammagrafía,... De esta forma se completa el estudio preoperatorio, se hacen las pruebas cruzadas, el paciente es visto por un cirujano torácico y por un anestesista y se incluye en Lista de Espera Quirúrgica en el mismo día que acude a nuestra consulta.

**Figura 1. Algoritmo de actuaciones en sospecha de tumores pulmonares.**



CPNPC: Carcinoma pulmonar no célula pequeña; CRCTA: consulta rápida Cirugía Torácica/Anestesia; CRN: Consulta rápida Neumología; FB: Fibrobroncoscopia; RHB: Consulta rápida de Rehabilitación; CTP: Comité de Tumores Pulmonares. Oper-Res: Operable-Resecable; Inop-Ir: Inoperable-Irreseable; PTB: Punción transbronquial; TDQ: Técnicas diagnósticas quirúrgicas; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

El algoritmo de la figura 1 representa las actuaciones ante el hallazgo en la Rx de tórax de un nódulo/masa pulmonar, tanto en Medicina Primaria, como en cualquier estudio preoperatorio de rutina, o en consultas de seguimiento oncológico postquirúrgico de otras neoplasias, o en cualquier otra consulta especializada. El factor de riesgo más importante en el desarrollo del carcinoma pulmonar (CP) es el consumo de tabaco, este dato unido a la presencia radiológica de un nódulo/masa pulmonar son parte de las señales de alarma para iniciar el estudio por sospecha de CP.

### **1ª fase. Medicina Primaria/Consulta Anestesia/Consultas Quirúrgicas/Oncología**

- Sospecha de CP, confirmar con TAC, anamnesis y exploración física.
- Enviar a consultas rápidas:
  - Sospecha metástasis: Consulta Rápida Cirugía Torácica y Anestesia (CRCTA).
  - Sospecha CP primario: Consulta Rápida de Neumología (CRN).

**2ª fase. En consulta rápida.** Decidir operabilidad (ANEXO 2). Los no operables se derivan a oncología, a los operables se les solicita PET/TAC y se completa la evaluación clínica en 4 niveles:





- valoración general del estado del paciente: comorbilidad, EK/ECOG\* (ANEXO 3), analítica, ECG...
- estimación del estado funcional cardiorrespiratorio: PFR, DLCO, Prueba de ejercicio...
- diagnóstico citohistológico de la lesión pulmonar: citología esputo, FB, BAS...
- extensión tumoral: TAC, PET/TAC.

Estimación de operabilidad funcional y oncológica:

- Metástasis (M1): Remitir a Oncología.
- No metástasis (M0): Definir Estadaje TNM clínico.

### **3ª fase. TNM clínico y Estadaje (ANEXO 4).**

- Si N0-1: Diagnóstico de la masa pulmonar con FBC y/o PTB, PAAF guiada por TAC o cirugía.
- Si N2-3: Valorar diagnóstico también de las adenopatías con FBC, PTB y/o EBUS o Técnicas Diagnósticas Quirúrgicas (TDQ).

### **4ª fase. Decidir tratamiento (Figura 2).**

- N0-N1: Cirugía
- N2: Presentación en el CTP para decisión terapéutica (QT+RT), en ciertos casos cirugía.
- N3: QT/RT

\*EK: Escala de Karnofsky y Grados ECOG (ANEXO 3)

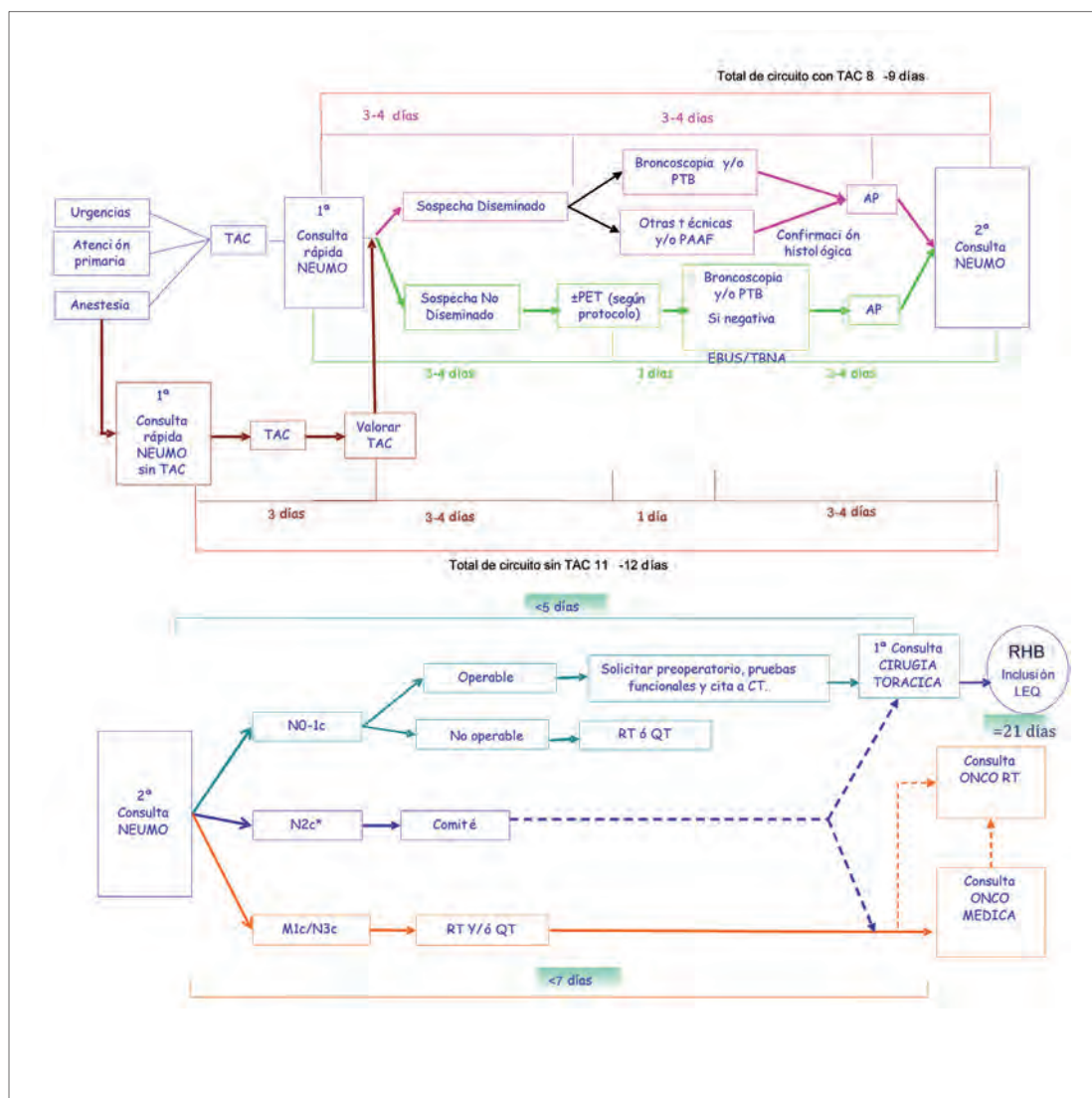
**Figura 2. Algoritmo de tratamiento del CPNCP según Estadios clínicos y patológicos.**





En las figuras 3 y 4 se representan los circuitos rápidos internos del Hospital Donostia, para el diagnóstico y tratamiento del CP.

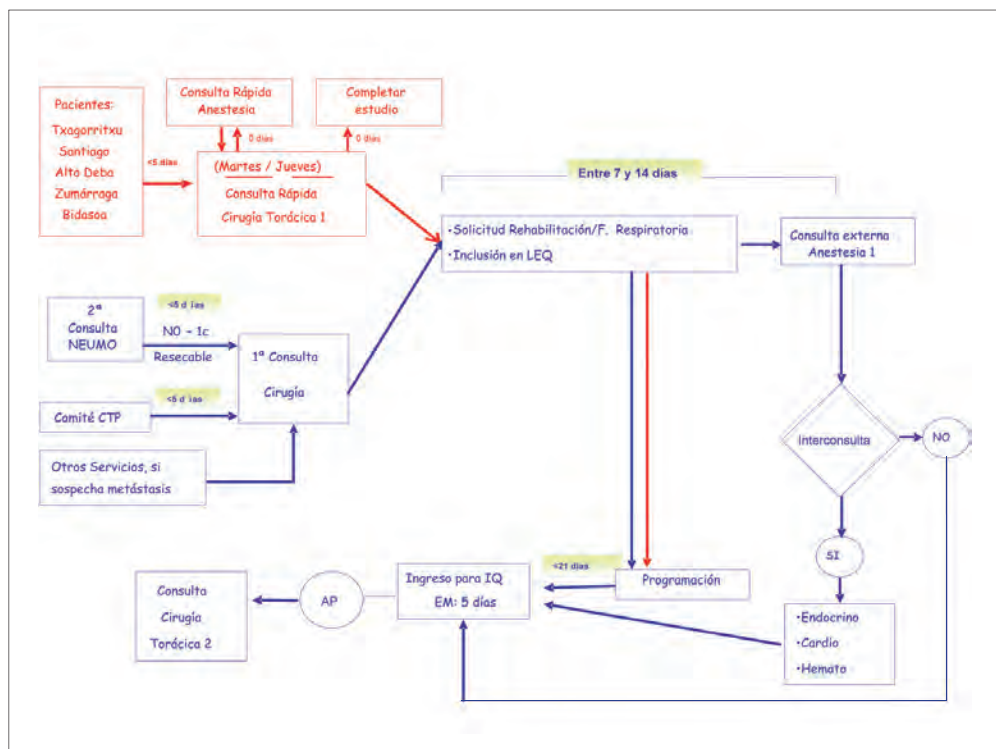
Figura 3. Circuito diagnóstico tumores de pulmón.



**PTB:** Punción transbronquial; **PAAF:** Punción aspiración transparietal con aguja fina; **EBUS:** Ultrasonografía endoscópica; **TBNA:** punción transbronquial espirativa a ciegas; **RHB:** Consulta de rehabilitación/Fisioterapia respiratoria; **LEQ:** Lista de espera quirúrgica.



Figura 4. Circuito tratamiento quirúrgico tumores de pulmón



## 2. METODOLOGÍA

Este protocolo es una actualización de nuestra Normativa de 1996<sup>1</sup> con la que pretendemos unificar los criterios multidisciplinares vigentes sobre el diagnóstico y tratamiento del CPNCP. Hemos utilizado el mismo método que en el primer Protocolo. El grupo de trabajo se ha constituido con médicos de las distintas especialidades que forman parte del CTP: Cirugía Torácica, Neumología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Anatomía Patológica, Radiología, Anestesia-Reanimación, y otros profesionales relacionados con esta patología como Rehabilitación, Psicólogos y Diplomados Universitarios en Enfermería y Fisioterapia. Contamos también con la colaboración de la Unidad de Calidad y del Instituto de Onco-hematología de nuestro hospital, así como la del Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Oncológico de San Sebastián.

Se han ido desarrollando los borradores hasta llegar al consenso final, basados en el juicio de especialistas sustentado en la experiencia adquirida en los 25 años que lleva en marcha el CTP, y en la evidencia científica disponible.



### 3. INTRODUCCIÓN

Según referencias del Registro Poblacional de Tumores de la Comunidad Autónoma del País Vasco, se diagnostican unos 1.300 casos nuevos de cáncer de pulmón por año. En Guipúzcoa, en el año 2006 se diagnosticaron 303 casos en varones y 64 en mujeres con una tasa de incidencia para el año 2006 de 89.9 para los hombres y 18.3 para las mujeres y en el año 2007 de 103.8 y 22.8 respectivamente (Tasas básicas por 100.000 habitantes). En 2008 en el hospital Donostia se atendieron 316 pacientes (253 varones y 63 mujeres) de los cuales 14.6% eran localizados, 26.6% tenían extensión regional y 53.2% estaban diseminados en el momento de ser diagnosticados. Aproximadamente un 30-35% recibieron tratamiento quirúrgico sólo o combinado con tratamientos quimioterápicos y/o radioterápicos (datos procedentes del Registro Hospitalario de Tumores del Hospital Donostia). Llama la atención un excesivo aumento de los tumores diseminados en el momento del diagnóstico desde 1995, más acusado a partir del año 2001 (Tabla 1).

**Tabla 1. Extensión tumoral en el momento del diagnóstico.**

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
In situ	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Localizado	63	77	42	56	68	74	74	46	49
Regional	106	82	85	91	75	79	97	84	102
Diseminado	95	114	122	137	117	147	145	168	130
Sin datos	1	0	1	1	2	0	0	0	0
Desconocido	14	14	16	17	21	21	26	18	20
Total	279	288	267	302	284	321	342	316	301

En España, la mejor supervivencia del cáncer de pulmón a los 5 años se obtiene en el CPNCP tratado con cirugía de escisión en el estadio IA (54%-58%). Es por lo tanto primordial mejorar la detección precoz del cáncer de pulmón<sup>2</sup>.

### 4. ANATOMÍA PATOLÓGICA (ANEXO 5).

**TIPOS HISTOLÓGICOS.** Clasificación OMS (2004), con las recomendaciones propuestas por la IASLC/AST/SR Europea (2011)

Carcinoma célula pequeña

Carcinoma célula pequeña combinado (especificar el componente no célula pequeña y porcentaje semicuantitativo)



Carcinoma de células escamosas: variante papilar  
 Variante células claras  
 Variante célula pequeña  
 Variante basaloide

Adenocarcinoma in situ ( $\leq 3$  cm y sin invasión alguna):

No mucinoso y mucinoso (antes denominado carcinoma bronquioloalveolar)

Adenocarcinoma mínimamente invasivo: área de invasión  $\leq 5$  mm, sin invasión vascular, pleural ni necrosis.

Adenocarcinoma invasivo (nota):

Adenocarcinoma Acinar

Adenocarcinoma Papilar

Adenocarcinoma Micropapilar

Adenocarcinoma Sólido

Adenocarcinoma Fetal

Adenocarcinoma Mucinoso (coloide)

Adenocarcinoma Células en anillo de sello

Adenocarcinoma Células claras

Adenocarcinoma Intestinal (primario)

Carcinoma de célula grande:

Carcinoma de célula neuroendocrino

Carcinoma de célula combinado (especificar el componente)

Carcinoma de célula basaloide

Carcinoma de célula linfopitelioma

Carcinoma de célula célula clara

Carcinoma de célula con fenotipo rabdoide

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma sarcomatoide

Pleomórfico

De células fusiformes

De células gigantes

Blastoma

Carcinoide típico o atípico

Carcinoma mucoepidermoide

Carcinoma adenoide-quístico

Carcinoma epitelial-mioepitelial

Otros, especificar

Nota: el adenocarcinoma suele tener combinaciones de más de un patrón. Se recomienda especificar el predominante y enumerar los restantes de forma semicuantitativa

El carcinoide típico y atípico también debe estatificarse TNM

El adenocarcinoma in situ puede ser clasificado Tis (adenocarcinoma)

El Carcinoma in situ bronquial Tis (escamoso)



## 5. DIAGNOSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Sabemos la importancia que tiene en el pronóstico del CPNCP con opciones de curación, la rapidez del diagnóstico y la premura del tratamiento. La probabilidad de obtener éxito en el tratamiento del CP es mayor si se diagnostica en estadios precoces, cuando el cáncer aún no es sintomático. Esto es lo que persiguen los programas de cribado. La detención en estas fases podría dar lugar a un descenso en las tasas de mortalidad para ciertos cánceres. Por lo tanto, aspectos a mejorar serían incrementar las campañas de sensibilización sobre el riesgo del tabaco y evaluar la implantación de un plan de detección precoz de CP en la población de riesgo<sup>3,4,5</sup>.

Durante la evaluación del paciente con sospecha de CP hay que tener en cuenta cuatro niveles: valoración general del estado del paciente, estimación del estado funcional cardiorrespiratorio, diagnóstico citohistológico de la lesión pulmonar y extensión tumoral que condicionará el tipo de tratamiento.

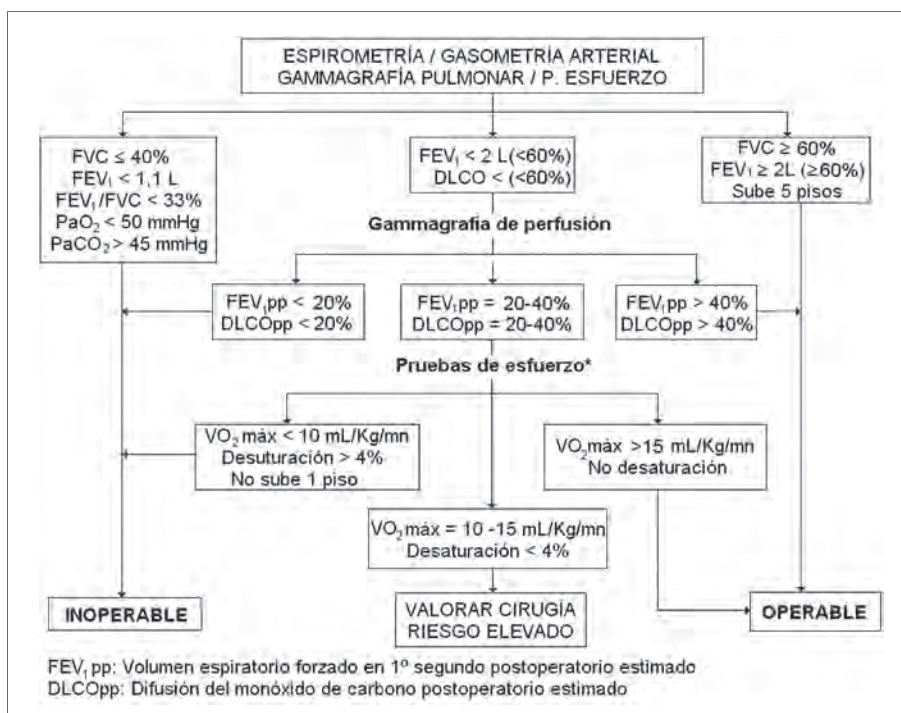
### 5.1. Valoración general del estado del paciente.

- **Anamnesis y exploración física completa.** Identificación de la comorbilidad, valoración de la capacidad funcional y el grado de limitación de la actividad (Escala de Karnofsky y/o grado ECOG) (ANEXO 3), hábito tabáquico y un examen físico exhaustivo que permita descartar patología subyacente.
- **Exploraciones complementarias:** Analítica general (hemograma, coagulación, proteínas totales, albúmina, urea, uratos, creatinina, FA, GGT, AST, ALT y LDH), citología de esputo, ECG.

**5.2. Estimación del estado funcional cardiorrespiratorio.** Es frecuente la asociación de CP, EPOC y enfermedad aterosclerótica, todas ellas ligadas al tabaquismo. Las pruebas recomendadas para el estudio del sistema respiratorio incluyen espirometría, capacidad de difusión del monóxido de carbono, gasometría arterial, y estimación de la función pulmonar postoperatoria<sup>6,7,8</sup> según el número de segmentos a resear ( $FEV1_{pp} = FEV1_{preop} \times [1 - (n^{\circ} \text{ segmentos a resear} \times 5.26)/100]$ , o bien  $FEV1_{pp}\% = FEV1_{preop}\% \times [n^{\circ} \text{ segmentos a resear} / n^{\circ} \text{ segmentos totales}]$ ). Si el FEV1 es menor de 2 L o <60% del teórico, consideramos necesario hacer la estimación postoperatoria con gammagrafía de perfusión pulmonar diferencial ( $FEV1_{pp} = FEV1_{preop} \times [\% \text{ de perfusión de la zona a resear}]$ ). En los pacientes con FEV1<sub>pp</sub> y/o DLCO<sub>pp</sub> entre 20-40% del predicho, se deben realizar pruebas de ejercicio cardiopulmonar<sup>9</sup> (Figura 5).



Figura 5. Evaluación funcional respiratoria.



\* **Pruebas de esfuerzo o ejercicio cardiopulmonar:** Nos dan una apreciación de la reserva cardiopulmonar del paciente. Las mediciones se hacen en un cicloergómetro o en una cinta sin fin y los parámetros que pueden medirse son: consumo máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>max, tanto en valores absolutos como porcentuales ajustados a la edad, VO<sub>2</sub>max%); Consumo pico de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>pico), Producción de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>), saturación de O<sub>2</sub> y frecuencia cardiaca (Tabla 2). Simultáneamente, se hace una monitorización continua con ECG para evaluar una eventual isquemia cardiaca. Con la prueba del cicloergómetro los niveles predictivos de alto riesgo son: para una neumonectomía, VO<sub>2</sub>max > 20 ml/kg/min o una VO<sub>2</sub>max% > 75 %; para la lobectomía, VO<sub>2</sub>max > 15 ml/kg/min y se considera contraindicación quirúrgica absoluta valores de VO<sub>2</sub>max < 10 ml/kg/min o VO<sub>2</sub>max% < 40 %<sup>10</sup>. La desaturación al ejercicio por encima de un 4 % sobre la cifra basal indica un riesgo elevado de complicaciones perioperatorias<sup>6</sup>.

Otras formas de calcular la función cardiopulmonar técnicamente mucho más sencilla, son la prueba de subir escaleras, la prueba de la marcha o la desaturación durante el ejercicio. Se acepta que subir tres tramos de escaleras (75 pasos) es un valor seguro para realizar una lobectomía y cinco o más pisos para una neumonectomía<sup>11</sup>.

Otros parámetros útiles como factores de predicción de supervivencia y riesgo de complicaciones postoperatorias son el Producto Postoperatorio Predicho<sup>12</sup> (PPP) y el cociente de predicción de complicaciones respiratorias<sup>13</sup> (PRQ). El primero se calcula con la fórmula PPP = FEV1pp% x DLCOpp%, mientras que el PRQ consiste en una serie de curvas de regresión logarítmica donde intervienen valores espirométricos, de DLCO, gasometría basal y tras 2 minutos de subir escaleras, la gammagrafía de cuantificación pulmonar y el FEV1pp%.





Tabla 2. Parámetros de la evaluación cardiopulmonar

Parámetros	Tipo de resección		
	Neumonectomía	Lobectomía/R. atípica	Inoperabilidad
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	< 45	-	-
FEV <sub>1</sub> (ml)	> 2000	> 1500	< 600
FEV <sub>1</sub> %	60-80	> 40	-
DLCO %	60-80	> 40	-
FEV <sub>1</sub> pp %	> 40 %	-	-
DLCOpp %	> 40 %	-	-
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	> 20	10-20	< 10
VO <sub>2</sub> max %	> 75 %	40-75 %	< 40 %
VO <sub>2</sub> max pp %	-	> 35 %	< 35
PPP	> 1650	-	-
PRQ	> 2200	-	-
Test subir escaleras	5 pisos	3 pisos	< 2 pisos

La valoración preoperatoria se completa con el estudio de la función cardiovascular. Si el paciente tiene más de dos factores de riesgo o tiene uno o dos factores de riesgo y se sospecha patología coronaria, es necesario realizar pruebas no invasivas para estimar el riesgo coronario (Figura 6). Si esta prueba es positiva se realizará un cateterismo y si ésta es positiva se procederá al tratamiento antes de la cirugía pulmonar. En los pacientes con al menos un factor de riesgo y sin sospecha de patología coronaria o descartada con las pruebas realizadas, se recomienda tratamiento con beta-bloqueantes 2 a 7 días antes de la cirugía hasta 1 semana postoperatoria, a dosis tituladas para estabilizar el ritmo cardíaco a <60 lpm. Esto disminuye el riesgo de infarto o muerte de origen cardíaco con una probabilidad del 90%<sup>14</sup> (precaución en enfisema y obstrucción de vía aérea periférica severa). En cuanto a las arritmias, son frecuentes en pacientes de edad avanzada con previsión de resecciones mayores y cirugía del mediastino. La opción de profilaxis con antagonistas del calcio es muy discutible. La profilaxis comenzaría en el postoperatorio inmediato y durante dos semanas. Parece existir un menor índice de taquicardias supraventriculares sin evidenciarse disminución de riesgo de complicaciones postoperatorias graves ni disminución de costes o días de hospitalización<sup>15</sup>.

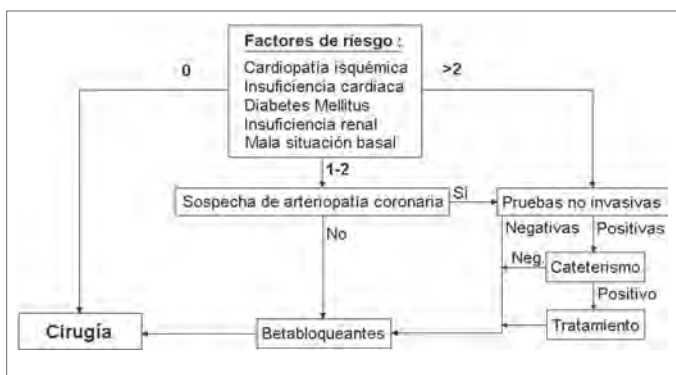


Figura 6. Factores de riesgo cardiovascular.





**5.3. Diagnóstico citohistológico de la lesión pulmonar.** Los procedimientos disponibles son citología de esputo, fibrobroncoscopia con citología del aspirado bronquial (BAS), biopsia endobronquial, punción transbronquial (PTB), o PAAF transparietal guiada por TAC. En ciertos casos, puede ser necesario llegar a una toracotomía diagnóstica.

- **Fibrobroncoscopia.** Consideramos que es una prueba necesaria, aunque tengamos citología de esputo positiva, en todo candidato a tratamiento curativo.
- **Punción aspiración con aguja fina guiada (PAAF) por TAC.** En los casos en los que no se haya podido llegar al diagnóstico de la masa pulmonar con la citología de esputo o la fibrobroncoscopia, la PAAF tiene una alta rentabilidad diagnóstica en nuestro hospital. En manos expertas, la PAAF tiene una Sensibilidad del 86% y Especificidad (98,8%) en el diagnóstico de malignidad<sup>16</sup>, un valor predictivo positivo (VPP) del 98,6% y un valor predictivo negativo (VPN) del 96,6%, aunque para los NPS de entre 5 y 7mm, la sensibilidad desciende al 50%<sup>17</sup>. Su principal complicación es el neumotórax, que aparece en un 25-30% de los pacientes, pero sólo el 5-7% requiere drenaje terapéutico. Otra posible complicación es la hemoptisis<sup>18</sup>.

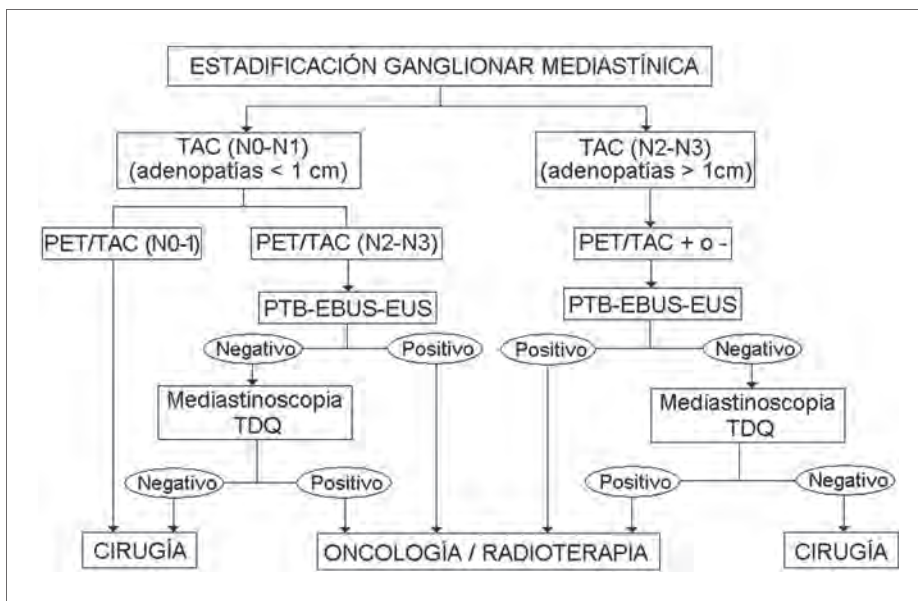
#### 5.4. Estudio de la extensión (estadiaje).

**Pruebas de imagen:** La tomografía axial computerizada (TAC) a pesar de sus limitaciones, sigue siendo la primera prueba a realizar para la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico por su gran disponibilidad en nuestro hospital. El objetivo de un sistema de estadificación es clasificar a los pacientes en grupos con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. En la actualidad el sistema de estadiaje utilizado es el TNM recientemente revisado<sup>19</sup> en su séptima edición de 2009. Para el diagnóstico y estadificación disponemos de diferentes modalidades de imagen como la radiografía simple de Tórax, la TAC, la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET), la técnica híbrida PET/TAC y la gammagrafía ósea (ANEXO 6).

Si en la TAC las adenopatías mediastínicas son mayores de 1 cm (independientemente de la positividad en la PET), o se visualiza captación patológica de adenopatías mediastínicas en la PET, consideramos necesario un diagnóstico citohistológico de éstas (Fig. 7). En primera línea se deben intentar **técnicas endoscópicas: Fibrobroncoscopia con Punción transbronquial (PTB) ciega, Fibrobroncoscopia con Punción transbronquial con control US (EBUS- TBNA) y/o Fibroesofagoscopia con punción transesofágica con control US (EUS).**

Si las técnicas endoscópicas son negativas, es aconsejable valorar un procedimiento quirúrgico para hacer una biopsia ganglionar: **Mediastinoscopia, Mediastinotomía, Mediastinoscopia cervical extendida, Videotoracosopia, Minitoracotomía.** La prueba más utilizada en estos casos es la mediastinoscopia<sup>20</sup>. Permite explorar las estaciones ganglionares paratraqueales derechas e izquierdas y la estación subcarínica en casos ideales. Se accede al mediastino a través de una cervicotomía de 3-4 cm. Cuando las adenopatías sospechosas se encuentran en las estaciones 5 y 6, el abordaje de elección es la mediastinotomía anterior<sup>21</sup> o la mini-toracotomía axilar. La mediastinoscopia y la mediastinotomía anterior realizadas en combinación, pueden tener una sensibilidad del 86%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 90%<sup>22</sup>. La tasa de complicaciones y mortalidad de estas exploraciones se sitúa alrededor del 3% y 0,1% respectivamente<sup>23</sup>. Otras formas de explorar el mediastino también pueden ser la mediastinoscopia cervical extendida o la videotoracosopia<sup>24</sup>.

Figura 7. Estudio de las adenopatías mediastínicas



**Reestadificación después del tratamiento con QT/RT:** Aunque la combinación de QT y RT es el tratamiento indicado en la mayoría de pacientes con afectación tumoral mediastínica (N2), algunos pacientes con circunstancias favorables y previsiblemente subsidiarios de lobectomía, pueden beneficiarse de la resección quirúrgica, siempre que el tratamiento de inducción consiga una remisión completa histológica de las adenopatías mediastínicas. La persistencia de tumor en dichas adenopatías es generalmente considerada contraindicación quirúrgica. De ahí, la importancia crucial de una evaluación precisa de la respuesta ganglionar al tratamiento de inducción. Habitualmente aceptamos la TAC y la PET/TAC como pruebas no invasivas en la evaluación de la respuesta al tratamiento, aunque en ciertos casos el CTP debe decidir la realización de procedimientos diagnósticos citohistológicos de los ganglios mediastínicos.

## 6. TRATAMIENTOS

### 6.1. Tratamientos según estadios clínicos (Figura 2):

- **Estadios I y IIA:** si el paciente es operable, el tratamiento de elección es la cirugía sin tratamiento neoadyuvante. En nuestro hospital, los pacientes operados en estadio I tienen una supervivencia a los tres, cinco y diez años de 71.5, 59.3 y 44.3%, respectivamente (ANEXO 7).

En pacientes que por su función pulmonar no toleren una lobectomía, se puede plantear una resección menor que la lobectomía (segmentectomía reglada y/o atípica) si el tumor es inferior a 2 cm y el paciente es mayor de 75 años<sup>25</sup>. Si existe contraindicación quirúrgica o el paciente



rechaza el procedimiento quirúrgico, la RT a dosis radical con un fraccionamiento convencional es el tratamiento de elección.

- **Estadio IIB:** En los pacientes del grupo T2bN1M0 directamente cirugía. Los pacientes del grupo T3N0 por afectación de pared que precisan resección en bloque (pared y parénquima) y en los casos de tumor del sulcus superior, se recomienda realizar tratamiento con RT y QT previa<sup>26,27</sup> (ANEXO 8). La supervivencia en el estadio II (IIA+IIB), en los pacientes tratados en nuestro hospital con cirugía  $\pm$  QT/RT ha sido del 50.1, 35.5 y 18.1% a los 3, 5 y 10 años (ANEXO 7).
- **Estadio IIIA:** Este es un grupo muy heterogéneo, por lo que todos los pacientes en este estadio han de ser valorados por el CTP donde se decidirá el tratamiento. El grupo T3N1 tiene mejor supervivencia que los del grupo N2. Valorar indicación quirúrgica en T3N1, T4N0-N1 por múltiples nódulos y algunos T4 muy seleccionados (vena cava, carina, cuerpo vertebral) siempre que sean N0.
- **Estadio IIIA con N2 y Estadio IIB:** El tratamiento estándar será una combinación de QT y RT, preferentemente concomitante siempre que la situación del paciente lo permita. El esquema QT a emplear será una combinación de dos fármacos que incluya un derivado del platino, preferentemente Cisplatino, junto con otro fármaco de tercera generación<sup>28,29</sup>. Por experiencia en su empleo se recomienda la combinación Cisplatino-Vinorelbina y entre 4 y 6 ciclos de tratamiento.
- **Estadio IIB (no candidatos a tratamiento curativo) y Estadio IV:** En estos casos no existe indicación de intervención quirúrgica (salvo en algunos casos seleccionados con metástasis cerebral única o suprarrenal única); una vez resecada la metástasis y si la metastasectomía se considera RO\* (ANEXO 4), se valorará la resección del primario pulmonar. Es necesario diferenciar varios grupos de tratamiento en función de la histología y de la disponibilidad de biomarcadores<sup>28</sup>:

#### **A. Carcinomas con biomarcadores predictivos de respuesta positivos:**

1. **EGFR con Mutación sensibilizante:** con independencia de la edad, histología e incluso estado general, estos pacientes deberán recibir tratamiento con un inhibidor de la tirosinquinasa (Erlotinib o Gefitinib), de forma indefinida hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable<sup>30</sup>.
2. **ALK+:** En cuanto esté disponible su determinación con independencia de la edad, histología e incluso estado general, sería recomendable que estos pacientes recibieran tratamiento con un inhibidor ALK (Crizotinib) de forma indefinida hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable<sup>31</sup>.

#### **B. Carcinomas con biomarcadores predictivos de respuesta negativos o desconocidos**

##### **1. Carcinomas no escamosos**

- a) **En pacientes con buen estado general** se empleará una combinación de dos fármacos que incluya un derivado del platino, preferentemente Cisplatino (si hay buena función cardíaca y renal), junto con otro fármaco de tercera generación, excepto Gemcitabina<sup>28,32</sup>. Por experiencia en su empleo se recomienda la combinación Cisplatino-Vinorelbina (entre 4 y 6 ciclos). En casos seleccionados puede añadirse el AcMo antiangiogénico Bevacizumab<sup>33</sup>.



- b) **Pacientes con mal estado general** se empleara un fármaco de tercera generación en monoterapia (la duración del tratamiento dependerá de la tolerancia y de la respuesta), o solo medidas sintomáticas<sup>28</sup>.

## 2. Carcinomas escamosos:

- a) **En pacientes con buen estado general** se empleará una combinación de dos fármacos que incluya un derivado del platino, preferentemente Cisplatino (si hay buena función cardiaca y renal), junto con otro fármaco de tercera generación excepto Pemetrexed<sup>28,32</sup>. Por experiencia en su empleo se recomienda la combinación Cisplatino-Vinorelbina (entre 4 y 6 ciclos).
- b) **Pacientes con mal estado general** se empleara un fármaco de tercera generación en monoterapia excepto Pemetrexed (La duración del tratamiento dependerá de la tolerancia y de la respuesta), o solo medidas sintomáticas<sup>28</sup>.

## 6.2. Tratamiento dependiendo del estadio patológico I, II y III.

Después de cirugía “curativa”, se recomienda QT adyuvante en los estadios pII, pIII y en los pIB mayores de 4 cm<sup>28</sup>. Para ello es imprescindible una buena recuperación postoperatoria y cumplir los requisitos para recibir tratamiento con cisplatino. El tratamiento adyuvante deberá iniciarse en un periodo no superior a las 8 semanas postcirugía y el esquema de QT indicado es el de Cisplatino + Vinorelbina por 4 ciclos. En aquellos casos en que se considere necesaria la asociación de RT adyuvante (ANEXO 8), ésta se administrará preferentemente de forma secuencial tras la QT siempre y cuando la cirugía haya sido R0\* (ANEXO 4).

## 6.3. RT adyuvante o complementaria.

El papel del tratamiento complementario con RT va a verse influido por factores tales como el estado del borde quirúrgico, la afectación mediastínica y la administración de QT. El alto riesgo de recaída local en pacientes con cirugías R1\* (borde  $\leq$  2mm), es la principal indicación de tratamiento complementario. Independientemente de si existe o no indicación de QT complementaria, su inicio debe considerarse preferente y no diferido al tratamiento sistémico.

Irradiación complementaria en caso de afectación patológica territorio N2 (pN2) de forma secuencial a la finalización del tratamiento con QT<sup>34,35,36,37</sup> (avalada por la database de la SEER y el ensayo fase III del ANITA).

Otros factores a tener en cuenta en función del criterio médico, T3, extracapsularidad, linfadenectomía escasa o sospecha de persistencia N2 no confirmada, pero con alta sospecha por PET/TAC (no prioridad sobre QT) tras la cirugía.

## 6.4. Tratamiento de mantenimiento con QT.

En pacientes con estadio IV o IIIB (no candidatos a tratamiento curativo), con enfermedad estable o respuesta tras 4-6 ciclos de QT, puede plantearse un tratamiento de mantenimiento<sup>26</sup>:

1. ITK: en aquellos casos con mutaciones sensibilizantes.
2. QT en monoterapia (preferentemente en CPNCP de histología no escamosa y con Pemetrexed)



En cualquiera de los casos, es necesario seleccionar a los pacientes de acuerdo a las siguientes condiciones:

- a) Buena tolerancia física y psíquica al tratamiento previo.
- b) Valoración positiva por parte del paciente del tratamiento de mantenimiento.

La duración del tratamiento será indefinida mientras no exista progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o deseo de finalizar por parte del paciente.

### 6.5. Situaciones especiales.

- **Estadio Clínico I y II inoperables:** En estos casos el tratamiento indicado es la RT (ANEXO 8), pero en situaciones especiales (gran volumen tumoral), podría considerarse el empleo de QT asociado a la RT.
- **Estadio Clínico III:** En algunos pacientes seleccionados puede ser razonable la realización de cirugía tras el tratamiento QT-RT (ANEXO 8).
- **Estadio IV con metástasis única:** algunos pacientes seleccionados con metástasis única de localización en SNC o glándula suprarrenal pueden ser candidatos a tratamiento "curativo". Una vez reseca la metástasis y si el resultado es R0, se valorará la resección del primario pulmonar. En estos casos la QT puede formar parte del tratamiento en combinación con las otras disciplinas terapéuticas.
- **Edad:** la edad nunca ha de ser el factor principal a la hora de definir un tratamiento, pero sí hay que tenerla en cuenta. Por ello, sobre todo en pacientes por encima de los 75 años, se recomienda una valoración adicional de comorbilidad y situación funcional antes de decidir cirugía, RT o QT estándar.

### 6.6. Otros tratamientos.

Los pacientes con CPNCP pueden desarrollar lesiones endobronquiales que obstruyan la vía aérea principal (disnea, tos, hemoptisis y neumonía postobstructiva). El objetivo de los tratamientos endoscópicos desobstructivos, es paliar la sintomatología (Tabla 3). En ciertos casos puede facilitar una cirugía más restrictiva y en algunos tumores de baja malignidad (carcinoma in situ, mucoepidermoides, carcinoides típicos) incluso, se puede obtener una curación definitiva.

En nuestro hospital disponemos de crioterapia, electrocauterio y argón plasma. En general son técnicas bien toleradas con sedación consciente, en los casos que se utiliza el broncoscopio flexible. En ocasiones es preferible utilizar el broncoscopio rígido, por el tamaño del tumor o por afectación de la tráquea, en cuyo caso se hace con sedación profunda<sup>38</sup>.

- **Crioterapia.** Es una técnica que emplea sondas que se congelan con Oxido nitroso (N<sub>2</sub>O), alcanzando temperaturas de menos 40°. Se contacta con el tumor endobronquial aplicando varias fases de congelación - descongelación, provocando una crionecrosis y destrucción celular no inmediata. Es muy segura. Tiene una profundidad de acción de 2 mm<sup>39</sup>.
- **Electrocauterio.** La electrocirugía endoscópica, diatermia o electrocauterio, utiliza una corriente



de alta frecuencia que al pasar por un tejido origina calor. Puede usarse para coagular, vaporizar o cortar el tejido. Sus efectos son inmediatos. Se emplea una sonda recta y el asa de diatermia para los tumores pediculados. Entre las desventajas: quemaduras, perforación de la vía aérea, sangrado masivo, ignición y explosiones endoluminales.

- **APC (Argón plasma coagulación).** Es una técnica eléctrica sin contacto, que produce una necrosis del tejido superficial. El argón ionizado funciona como conductor en un campo eléctrico entre el electrodo activo y tejido. Los estudios histológicos han mostrado necrosis coagulativa similar al electrocauterio estándar, sin embargo el APC causa mayor destrucción de tejido superficial y es eficiente para obtener hemostasia.
- **Láser.** El láser (Light Amplified Stimulated Emisión of Radiation), transforma la energía absorbida en calor. Este aumento del calor genera en los tejidos una destrucción por coagulación, carbonización, vaporización y/o combustión. Sus efectos son inmediatos. Entre las desventajas: sangrados difíciles de controlar, riesgo de perforación de la vía aérea y riesgo de incendio. Los accesorios para endoscopia son costosos.

**Tabla 3. Tratamientos endoscópicos desobstructivos.**

Métodos / indicaciones	CRIOTERAPIA	LASER	EC	PROTESIS	BRAQUIT	PDT
T. traqueal con disnea aguda	NO	++++	++++	NO	NO	NO
T. traqueal o br. sin disnea	+++	++++	++++	NO	+++	+
Tumor periférico	+++	+	+++	NO	+++	++
Tumor infiltrativo bien delimitado	++++	NO	+++	NO	+++	+++
Tumor in situ o microinvasivo	+++	+	No definido	NO	+++	+++
Coagulación	++++ retardada	+++ inmediata	+++inmediata	No definido	No definido	N.D.
Compresión extrínseca	NO	NO	NO	++++	++	NO

- **Prótesis traqueobronquiales (stent).** El stent está indicado sobre todo cuando existe una compresión extrínseca que disminuye la luz de la tráquea o bronquio, una vez que el tumor intraluminal ha sido extraído, o cuando se presupone un re-crecimiento tumoral rápido.

Las prótesis más utilizadas son las de Dumon ya que ocasionan poco daño sobre la propia pared y pueden ser retiradas sin problemas. Complicaciones: sensación de cuerpo extraño, tos, migración, obstrucción por secreciones, formación de granulomas, perforación por decúbito.

- **Radiofrecuencia.** Procedimiento percutáneo<sup>40</sup> que destruye el tumor por calor (60 a 90 °C) introduciendo un electrodo-aguja en el tumor con ayuda de TAC, RMN o ultrasonido. En 1983, se utilizó por primera vez para tratar un cáncer de pulmón irresecable<sup>41</sup>, desde entonces se han



publicado distintos resultados, con tasas de supervivencia aceptables<sup>42</sup>. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) patrocinan un Grupo Español Multidisciplinario para el Estudio del Tratamiento de Tumores Pulmonares por Radiofrecuencia<sup>43</sup> (GEMUR).

- **Cirugía robótica.** El Sistema Da Vinci es el más utilizado. Se emplea sobre todo en Urología y Ginecología, aunque empieza a haber alguna publicación de lobectomía pulmonar vía robótica<sup>44</sup>. La mayor ventaja de esta técnica es la visión en 3D del campo quirúrgico y que las pinzas tienen un movimiento similar al de la mano del cirujano. Por el contrario, las principales desventajas son: la falta de sensibilidad táctil, el elevado coste de su instalación y el aprendizaje de la técnica. Es por ello que hoy en día su papel en la cirugía del cáncer de pulmón es incierto ya que no parece ofrecer ventajas sobre la VATS<sup>45</sup>.

\* El sistema TNM AJCC / UICC<sup>19</sup> denomina tumor residual a la persistencia tumoral, y lo codifica aparte mediante la letra R. Se asigna el código R0 cuando no hay tumor residual, R1 si se evidencia tumor residual microscópico y R2 si la evidencia de tumor residual es macroscópica; cuando no puede valorarse este aspecto se codifica como RX. El patólogo realiza la valoración de tumor residual (R) en la pieza quirúrgica mediante el estudio de los márgenes de resección. La codificación mediante R en el informe patológico presenta ciertas controversias, y su uso está menos difundido que el de otros parámetros del sistema TNM AJCC / UICC (ANEXO 4).

## 7. REHABILITACIÓN / FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

Las intervenciones más frecuentes en cirugía torácica susceptibles de fisioterapia son las resecciones pulmonares realizadas mediante toracotomía debidas en su casi totalidad a CPNCP.

Es habitual realizar fisioterapia postquirúrgica con especial indicación de técnicas de expansión pulmonar como estrategia para la reducción de complicaciones respiratorias. Sin embargo en la práctica clínica se observa que la realización de respiraciones profundas o de técnicas erróneamente consideradas sencillas, como el uso de inspirómetros, se ven dificultadas en el postoperatorio inmediato. En nuestro caso contamos con la presencia de un fisioterapeuta en el hospital dedicado a la atención en el tiempo postoperatorio.

La cirugía torácica tiene alto riesgo de complicaciones respiratorias, como fallo respiratorio agudo o neumonía<sup>46</sup>. El entrenamiento del paciente en las técnicas respiratorias antes de la cirugía, es eficaz para prevenir infecciones respiratorias<sup>47</sup> y la rehabilitación preoperatoria beneficiosa para preservar la función pulmonar tras la cirugía, reducir complicaciones y/o días de estancia hospitalaria<sup>48</sup>.

En abril de 2008, iniciamos un programa de fisioterapia pre y postquirúrgica, en colaboración con diversos Centros de Rehabilitación fuera del hospital, cuya unidad de referencia para Cirugía Torácica es el Hospital Donostia (ANEXO 9).



## 8. APOYO PSICOLÓGICO

### 8.1. Criterios de derivación a la unidad de psicología oncológica:

- Ser paciente con un diagnóstico oncológico.
- Valoración por parte del profesional, con la observación clínica de sintomatología emocional o comportamiento desadaptativo. (Consistiendo en un acusado malestar, superior al esperable dada la naturaleza estresante, o en un deterioro significativo de la actividad).
- Valoración por parte del profesional, con el soporte de una prueba de evaluación (por ejemplo, STAI\*,....), en el contexto de una entrevista clínica.
- Demanda expresa del paciente-familia.

### 8.2. Cómo derivar a la unidad de psicología oncológica:

- Hoja de interconsulta del profesional (en formato papel), dirigido a la Unidad de Psicología Oncológica, consultas externas de oncología médica.
- Facilitar al paciente-familia el número de contacto de la unidad. (Contestador 943-459685).

### 8.3. Cómo intervenimos con el paciente-familia que llega a la unidad de psicología oncológica.

A) En consultas externas: Acordar una primera cita con quien realiza la demanda.

- Dos a tres sesiones de valoración terapéutica.
- Cuatro sesiones de devolución, en la que se establece el contrato terapéutico (Plan de intervención Periodicidad de las sesiones, y plazo de intervención, máximo 2 años) con el paciente.

B) Paciente Ingresado:

- Una primera visita de presentación y valoración.
- Visitas posteriores durante el ingreso.
- Autoderivación a consulta externa en el alta hospitalaria.

### 8.3. Tratamientos:

- Psicoterapia individual.
- Psicoterapia de pareja.
- Psicoterapia Familiar.
- Apoyo emocional.
- Intervención puntual, informativa, orientativa.
- Apoyo en el proceso de duelo del familiar.
- Intervención en planta.
- Intervención en crisis.
- Detección de necesidades sociales y posterior derivación.

\*STAI: Cuestionario de ansiedad. La prueba consta de dos partes, con 20 cuestiones cada una de ellas. La primera (A/E) evalúa un estado emocional transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de atención y aprensión y por hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La segunda (A/R) señala una propensión ansiosa, relativamente estable, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras.





## 9. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

**9.1. Pacientes tratados sólo mediante resección quirúrgica:** Revisiones en la consulta externa de Cirugía Torácica. Los pacientes con residencia en Álava se hacen las revisiones en el Servicio de Neumología correspondiente y acuden a la consulta de Cirugía Torácica sólo una vez al año.

- Primer año: Revisiones trimestrales con TAC y Rx tórax (alternos) cada 3 meses, comenzando con la TAC.
- Segundo año: revisiones cada seis meses con TAC.
- Tercer año: revisiones cada 6 meses, primera con Rx tórax y última con TAC.
- 4º y 5º año, revisión anual con TAC.

En el primer año el objetivo de las consultas es detectar precozmente la aparición de posibles complicaciones postoperatorias tardías y recidivas precoces. Se investigará y anotará en el historial: aparición de fiebre, necesidad de tomar antibioticoterapia, aparición o cambios en el esputo, aparición de disnea o dolor.

A partir del primer año el objetivo prioritario es valorar la posibilidad de una recidiva, tanto local como a distancia. Se recogerá en la historia clínica: disminución de peso involuntaria, anorexia, aparición de disnea, cambios en el esputo, dolores óseos, cefaleas.

## 9.2. Pacientes tratados con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia adyuvante:

Igual seguimiento. En el caso de que participen las consultas externas de Oncología Médica o Radioterápica será necesaria la coordinación de los Servicios implicados para mantener los periodos de revisión evitando duplicar los estudios radiológicos.

El objetivo de las consultas es idéntico al descrito previamente para los pacientes que sólo reciben tratamiento quirúrgico.

## 10. ANEXOS

**1. ANEXO 1. MINBIZIA o Circuito de Acceso Rápido para Atención Primaria.** Partiendo de unos “signos y síntomas de alarma” definidos por el comité (Tabla 4), los médicos de Atención Primaria tienen un circuito de acceso inmediato (Figura 8, 9 y 10) a la consulta rápida de Neumología (Minbizia de Pulmón)



Figura 8. Acceso a través de iker-e



Tabla 4. Síntomas de Alarma (Iker-e►Minbizia►Wikis►Proyecto MINBIZIA►Sintomatología en Neoplasia de Pulmón).

SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LESIÓN PRIMARIA + FR EN FUMADOR Y > 40 AÑOS	
<b>TOS</b> Síntoma más común, tos más de 3 semanas con cambio en características y aumento de expectoración en paciente de riesgo <b>es un síntoma de alta sospecha.</b>	<b>HEMOPTISIS</b> Síntoma frecuente, volumen de sangre pequeño, repetidas. Descartar cáncer de pulmón en mayores de 40 años e historia de tabaquismo o EPOC aunque Rx tórax fuese normal.
<b>DOLOR TORÁCICO</b> Sordo, intermitente, generalmente Síndrome vena cava superior: cefalea, edema facial y de extremidades.	<b>PÉRDIDA DE PESO - DEBILIDAD</b>
<b>RESPIRACIÓN SIBILANTE UNILATERAL</b>	<b>ESTRIDOSIS INSPIRATORIA</b> Indica obstrucción traqueal alta y <b>es un signo de gravedad.</b>
SÍNTOMAS RELACIONADOS CON DISEMINACIÓN INTRATORÁCICA	
<b>RONQUERA</b> Más frecuente en cáncer de pulmón situado en lado izquierdo.	<b>PARÁLISIS NERVIIO FRÉNICO</b> Tiraje y Rx tórax con elevación hemidiafragma.
<b>SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR</b> Cefalea, edema facial y de extremidades superiores, plétora, dilatación de venas del cuello	<b>SÍNDROME DE PANCOAST</b> Síndrome de Horner (enofthalmia, ptosis, miosis, y anhidrosis facial ipsilateral) con destrucción costal, atrofia de los músculos de la mano y dolor de distribución C8, D1 y D2 del lado del tumor.
<b>DERRAME PLEURAL – DERRAME PERICÁRDICO</b> Afebril	
SÍNTOMAS RELACIONADOS CON METÁSTASIS	
<b>DOLOR ÓSEO</b> Metástasis huesos generalmente largos	<b>DEBILIDAD Y PÉRDIDA DE PESO</b> Metástasis hepáticas
<b>METÁSTASIS CEREBRALES</b> Cefalea y síntomas-signos neurológicos	<b>ADENOPATÍAS PALPABLES</b> Más frecuentes en fosa supraclavicular, infiltrada en 15-20% casos.
SÍNTOMAS DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS	
<b>ACROPAQUIA</b>	<b>OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA</b> Artropatía simétrica y dolorosa de tobillo, muñecas y rodillas, neoformación perióstica de huesos largos
SÍNTOMAS ENDOCRINOS ASOCIADOS	
<b>Hipercalcemia</b>	<b>SIADH</b>
<b>Cushing</b>	<b>Ginecomastia-galactorrea</b>
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	
<b>Neuropatía sensorial subaguda</b>	<b>Síndrome de Lambert-Eaton</b>
<b>Encefalomielitis-Mielopatía necrotizante</b>	



Figura 9. Interconsulta

Base > Módulo > Base de datos > BD Cancer Pulmon

**BD Cancer Pulmon**

Ver lista   Ver un caso   Borrar   Agregar entrada

**Nueva entrada**

**INTERCONSULTA PREFERENTE - SOSPECHA DE AFECTACION CANCER DE PULMON**

ATENCION: Se debe derivar al Servicio de Urgencias hospitalario en caso de sospecha de obstrucción de vena cava superior o estridor, incluso sin esperar resultado de Rx tórax

**Datos del Paciente:**

CIC:

Nombre y Apellidos:

**Factores de Riesgo altos:**

☐ Clínica de hemoptisis inexplicable.  
☐ Síntomas nuevos en E.Crónica-EPOC (ej: pérdida de peso...)  
☐ Síntomas persistentes durante más de 3 semanas  
☐ Radiología compatible (nódulo-masa-derrame pleural)

**Comentarios Clínicos:**

Figura 10. Objetivos de la organización

Base > Módulo > WIC > Proyecto MIBICIA > Cancer de Pulmon

**¿Cómo mejorar desde la Comisión de Neumología el circuito de diagnóstico y tratamiento del cáncer de Pulmon?**

Con objeto de disminuir los tiempos de demora del proceso diagnóstico-terapéutico en el carcinoma broncogénico en aquellos casos susceptibles de tratamiento con intención radical (estadios no diseminados), nos comprometemos al siguiente circuito y plazos recomendables:

- Desde la solicitud de consulta por parte del Médico de Atención Primaria (MAP), Urgencias, Anestesiología, el paciente será visto en la consulta rápida de neumología en un plazo de 4 días laborales.
- La FBC será realizada en 5 días laborales (con TC torácico previo si no la tuviera y PET si precisa).
- El caso será presentado en el Comité de Tumores torácicos en menos de dos semanas desde la 1ª consulta en Neumología.
- El tratamiento quirúrgico será realizado, si tiene indicación, en menos de 3 semanas desde que se presenta en el Comité de Tumores torácicos.
- La 1ª visita en Oncología médica y/o radioterápica será realizada en 5 días laborales desde que se presenta en el Comité de Tumores torácicos si el paciente es candidato a tratamiento con intención radical (QT-RT).
- Las decisiones del Comité de Tumores serán comunicadas a su MAP y/o correo electrónico.

Como criterio de Control de Calidad consideraremos el cumplimiento de los plazos antes fijados en al menos un 80% de los casos. Las partes del circuito que no cumplan este criterio de calidad serán revisados tras 3 meses.

**Neumología en Neoplasia de Pulmón**



## ANEXO 2. CRITERIOS DE INOPERABILIDAD / IRRESECABILIDAD.

### 2.1. Criterios de inoperabilidad.

- 1- Estado clínico general igual o inferior al 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky<sup>49</sup>, no reversible o ECOG<sup>50</sup> > 2 (Tablas 5 y 6).
- 2- Enfermedad asociada severa e incontrolable, cuya situación clínica limite seriamente y de forma permanente o prolongada las capacidades psicofísicas más básicas del paciente, o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo.
- 3- Rechazo del paciente a la terapia (cirugía, sola o combinada).
- 4- Pulmonares (tabla 10):
  - Capacidad vital menor del 45% irreversible, salvo atelectasia completa de un pulmón.
  - FEV1 preoperatorio real postbroncodilatador menor de 1 litro irreversible o <30% del valor teórico, salvo en presencia de atelectasia completa de un pulmón o si presenta un consumo máximo de oxígeno (VO2max) superior a 15 ml/Kg/min.
  - FEV1 entre 1 y 2 litros, si el FEV1 predicho postoperatorio (FEV1pp) es menor de 800 ml y del 30%, considerando también otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, prueba de esfuerzo, consumo de oxígeno, perfusión contralateral).
  - DLCO preoperatoria real menor del 40%, salvo atelectasia completa de un pulmón.
  - Consumo pico de oxígeno < 10 ml/Kg/min, o <35% sobre el valor teórico, o <35% de consumo pico predicho posoperatorio.
  - Si el FEV1pp y el DLCOpp son < 30-40% y el consumo de oxígeno (VO2max) es < 15 ml/Kg/min el paciente debe ser considerado inoperable.
  - PaCO2 superior a 45 mmHg irreversible, no secundario a alcalosis metabólica o hipovenilación de causa extrapulmonar
- 5- Cardíacos:
  - Infarto miocárdico en las 6 semanas previas, aunque algunos pacientes tras demorar la cirugía durante ese periodo o tratamiento con revascularización coronaria podrían ser considerados operables.
  - Arritmia ventricular o insuficiencia cardíaca congestiva incontrolable o intratable.
- 6- Considerar el factor edad como criterio relativo de inoperabilidad:
  - Superior a 75 años y estadio clínico superior a IIB, si precisa neumonectomía.
  - Superior a 80 años y estadio clínico superior a IA o si precisa neumonectomía
- 7- Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, no controlables, según criterio de cirugía vascular.
- 8- Deben considerarse los siguientes factores en pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre: edad mayor de 65 años, latera- lidad derecha, resección superior a lobectomía, comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfer- medad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida de peso, hipoalbuminemia y bajo índice de



peso corporal (menor de 19)

## 2.2. Criterios de irresecabilidad.

- 1- CB microcítico (CBM) con extensión anatómica superior al Estadio I o de localización central (contacto con mediastino y sus estructuras).
- 2- Derrame pleural tumoral, definido por la presencia de citología del líquido pleural positiva para células tumorales y/o biopsia pleural con infiltración tumoral efectuada con aguja transtorácica o por toracoscopia.
- 3- Afectación del nervio recurrente secundaria al CB o invasión traqueal extensa.
- 4- Invasión extensa de pared torácica, de carina traqueal o de los 2 cm proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irresecable (algunos autores con mediastinoscopia negativa realizan neumonectomía con resección de carina).
- 5- Invasión del cuerpo vertebral, del foramen neural o de los vasos subclavios.
- 6- Síndrome de vena cava superior o el síndrome de Horner.
- 7- Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (contraindicada la cirugía directa; cirugía tras tratamiento de inducción con ciertas condiciones) y contralaterales
- 8- Metástasis a distancia ganglionares (supraclaviculares, cervicales, etc.), o viscerales (óseas, hepáticas, etc.), con la posible excepción de la metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central o unilateral suprarrenal, con ciertas condiciones

## ANEXO 3. ESCALA DE KARNOFSKY Y ECOG/WHO

Tabla 5. Escala de Karnofsky

Capaz de llevar una actividad normal, no son necesarios cuidados especiales	
Actividad normal. No molestias	100%
Actividad normal. Signos mínimos de enfermedad.	90%
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos de evidencia de Enfermedad	80%
Incapacidad para el trabajo. Capaz de vivir en su propio domicilio. Requiere una diversa variedad de asistencia	
Se cuida por sí mismo. No puede llevar a cabo actividad normal o trabajo	70%
Requiere asistencia ocasional. Capaz de cuidar de sus propias necesidades	60%
Precisa considerable asistencia y frecuente asistencia médica	50%
Incapacidad para cuidar de sí mismo. Requiere cuidados a nivel de hospital. La enfermedad puede ser rápidamente progresiva.	
Incapacidad importante. Precisa cuidados especiales	40%
Incapacidad severa. Se precisa hospitalización	30%
Gravemente enfermo	20%
Fallecido	0



Tabla 6. ECOG/WHO

Actividad normal	0
Sintomático pero ambulante	1
En cama < 50 % del tiempo	2
En cama > 50 % del tiempo	3
Postrado en cama 100% tiempo	4
Fallecido	5

**ANEXO 4. CLASIFICACIÓN TNM<sup>19</sup> Y ESTADIOS (2009).**

La distribución según el tamaño y la invasión del tumor se muestran en la tabla 7 y en las Figuras 11 y 12, la existencia o no de adenopatías en la tabla 8 y Figuras 13 y 14 y la existencia o no de metástasis a distancia en la tabla 9 y Figura 14. Los estadios según el TNM se muestran en la tabla 10.

El sistema TNM AJCC / UICC denomina tumor residual a la persistencia tumoral en el paciente después de la cirugía, y lo codifica mediante la letra R (Tabla 11).

Tabla 7. TUMOR PRIMARIO (T).

TX	Tumor primario no valorable, o tumor demostrado por la presencia de células neoplásicas en esputo o lavado bronquial, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor $\leq$ 3 cm. en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia de invasión broncoscópica más allá del bronquio lobar (es decir, no en bronquio principal)
T1a	Tumor $\leq$ 2 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 2 cm pero $\leq$ 3 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 3 cm pero $\leq$ 7 cm o tumor con algunas de éstas características (los Tumores con éstas características se clasifican en T2a si $\leq$ 5 cm) Invasión de bronquio, $\geq$ 2 cm distal a la carina Invasión de pleura visceral Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva extendida a la región hiliar pero sin afectar a todo el pulmón
T2a	Tumor > 3 cm pero $\leq$ 5 cm en su diámetro mayor
T2b	Tumor > 5 cm pero $\leq$ 7 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 7 cm o invasión de alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del desfiladero superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio; o tumor en bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin invasión de carina; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón o con un nódulo(s) tumoral a distancia en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; o con un nódulo tumoral satélite en un lóbulo ipsilateral distinto

**Tabla 8. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N).**

NX	No hay ganglios regionales valorables
N0	Sin metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarínicos
N3	Metástasis ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales)

**Tabla 9. METÁSTASIS A DISTANCIA (M).**

MX	No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1a	Nódulo(s) tumoral a distancia en lóbulo contralateral; Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural neoplásico (o pericárdico)
M1b	Metástasis a distancia

**Tabla 10. Clasificación TNM**

Ca. oculto	TX	N0	M0
Estadio 0.	Tis	N0	Mo
Estadio I A.	T1a, b	N0	N0
Estadio I B.	T2a	N0	M0
Estadio II A.	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio II B.	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio III A.	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio III B.	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV.	Cualquier T	Cualquier N	M1a, b



Figura 11. TUMOR PRIMARIO (T1-T2)

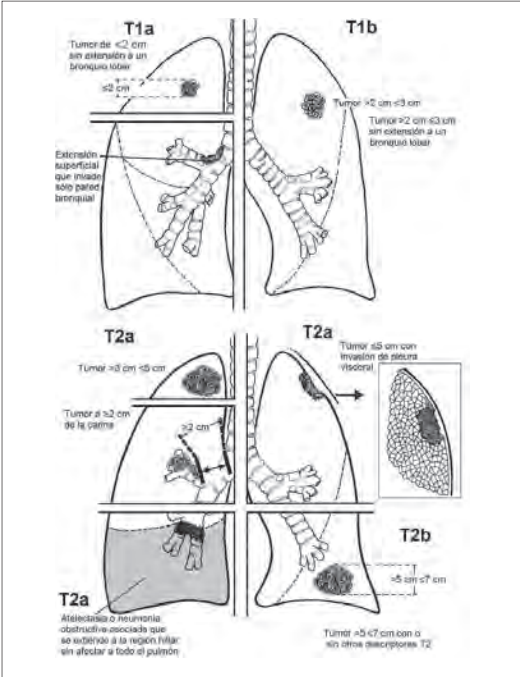


Figura 12. TUMOR PRIMARIO (T3-T4)

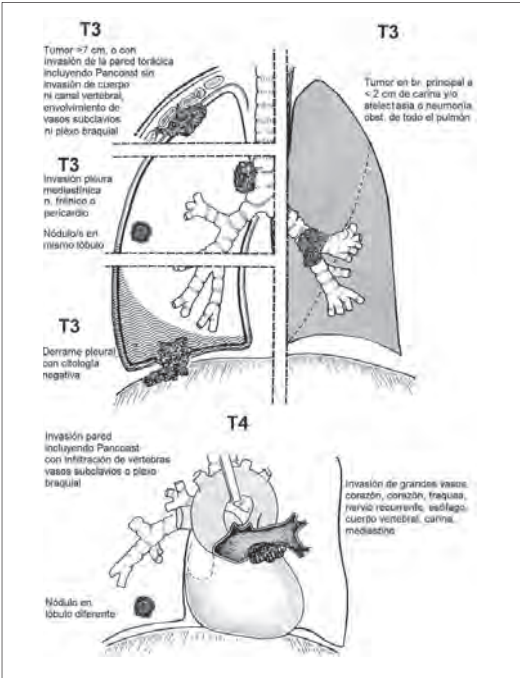


Figura 13. DISTRIBUCIÓN GANGLIONAR (N1-N2)

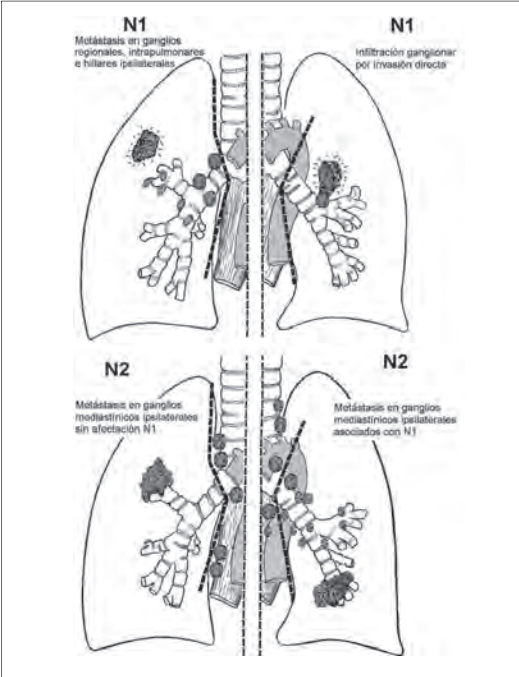


Figura 14. N3 Y METÁSTASIS

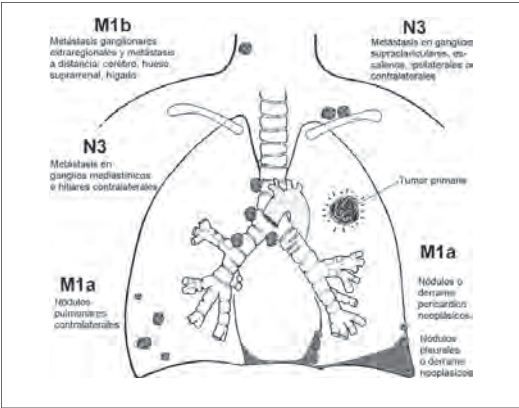


Tabla 11. Tumor residual según el sistema TNM AJCC/ UICC.

Codificación del Tumor Residual	
RX	La presencia de tumor residual no puede valorarse
R0	No hay tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico





## ANEXO 5. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

### 5.1. Definiciones anatomopatológicas.

**Focalidad del tumor:** Imprescindible el estudio histológico de todos los nódulos. Los nódulos tumorales múltiples de histología similar en el mismo lóbulo son clasificados T3. Los nódulos tumorales múltiples de histología similar en diferentes lóbulos son clasificados T4. Los nódulos tumorales de histología diferente son clasificados como carcinomas primarios sincrónicos y deben ser estatificados separadamente.

**Grado histológico.** Los escamosos y adenocarcinomas serán de bien a pobremente diferenciados (G1-G2-G3). Si un tumor tiene variaciones de grado el menos favorable es el informado como grado. El carcinoma de célula pequeña y célula grande son por definición indiferenciados (G4)

**Invasión pleura visceral.** Es necesario realizar técnica de elástica para evaluar la invasión pleural. Si el tumor contacta con la pleura pero no traspasa la membrana elástica no hay infiltración (PL0). Si traspasa la membrana elástica pleural es evidencia de infiltración pleural, aunque no alcance la superficie (PL1). Si llega a la superficie pleural es (PL2) y si invade la pleura parietal es PL3 (Figura 15). Algunos estudios demuestran que tiene el mismo pronóstico PL1 que PL2; (no obstante, es conveniente referirlo). PL1 y PL2 pasan de T1 a T2. Si invade pleura parietal (PL3) es clasificado como T3. Si el tumor cruza una pleura visceral intercisural fusionada con otro lóbulo es T2. Los focos tumorales pleurales que están separados de la invasión pleural directa deben ser clasificados como M1a.

**Extensión tumoral.** Si invade la pared torácica especificar en la medida de lo posible las estructuras infiltradas (p.e. músculo intercostal, costilla, etc.). (T3). La invasión de estructuras del mediastino se clasifica T4. Invasión directa del nervio frénico se clasifica T3. Invasión pericardio parietal T3. Invasión de vasos subclavios T4. Invasión directa de pericardio visceral, nervio vago, recurrente, y simpático T4

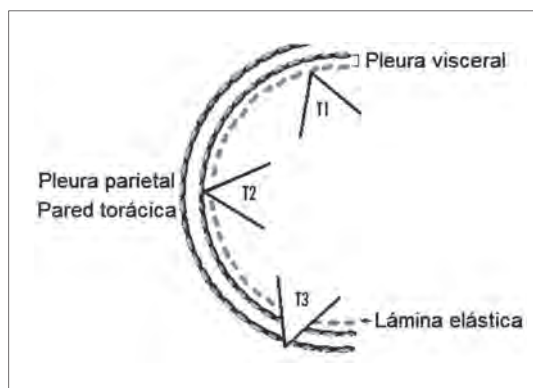
**Márgenes.** Los márgenes quirúrgicos representan las localizaciones cortadas o disecadas por el cirujano en la exéresis y deben ser estudiados en su totalidad. La pleura visceral no representa un margen quirúrgico.

**Invasión angiolinfática.** No cambia el pT en la estadificación, sin embargo, puede representar un hallazgo pronóstico desfavorable.

**Efecto post-tratamiento.** Para pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante, se debe cuantificar la extensión de la regresión tumoral inducida por el tratamiento ( $\pm 10\%$ ).

**Afectación ganglionar.** Evaluar invasión ganglionar y extracapsular. Si la invasión extracapsular es por extensión directa del tumor no se contabiliza como tal. En algunas situaciones puede no ser posible evaluar el número exacto de ganglios pues vienen fragmentados (p.e. mediastinoscopia) por lo que debe ser informado.

**Figura 15. Clasificación de la T según invasión pleura visceral**





Las estaciones ganglionares **N1** se consideran las siguientes (Tabla 12 y figuras 16 y 17):

- Ganglios hiliares (estación 10) ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio principal, vasos hiliares incluyendo las porciones proximales de las venas pulmonares y de la arteria pulmonar principal.
- Ganglios interlobares (estación 11) se encuentran entre el origen de los bronquios lobares, entre el bronquio lobar superior y el intermediario en el lado izquierdo y entre el bronquio lobar medio e inferior en el derecho.
- Ganglios lobares (estación 12) ganglios adyacentes al bronquio lobar.
- Ganglios segmentarios (estación 13) ganglios adyacentes a bronquios segmentarios.
- Ganglios subsegmentarios (estación 14) ganglios alrededor de bronquios subsegmentarios.

Cuando se observan colonias celulares (grupos celulares menores de 0,2 mm) en un ganglio o localizaciones distantes, debe ser considerado NO o MO y debe informarse.

La micrometástasis estaría entre 0,2 mm y 2 mm y sí debe contabilizarse como patológico.

**Tabla 12. ÁREAS GANGLIONARES**

Niveles ganglionares	Localización anatómica
<b>1: Mediastínicos altos</b>	Situados en el tercio superior de la tráquea, tronco braquiocefálico y vena innominada, dentro del tórax
<b>2: Paratraqueales altos</b>	Entre el límite inferior de los ganglios mediastínicos altos y los traqueobronquiales, son laterales a la tráquea
<b>3: Pretraqueales(3), Retrotra-queales (3p) y Mediastínicos Anteriores (3a)</b>	Los ganglios pretraqueales se sitúan caudales a los mediastínicos altos, en la pared anterior de la tráquea y en la pared posterior de la vena cava superior y el tronco venoso braquiocefálico. Los retrotraqueales (3p) se encuentran por detrás de la tráquea. Delante del tronco venoso braquiocefálico y la porción superior del la vena cava superior se localizan los ganglios del nivel 3a.
<b>4: Traqueobronquiales</b>	Se sitúan por debajo de la carina bronquial. En el lado derecho se sitúan por encima del bronquio principal y la vena ácigos. En el lado izquierdo entre la tráquea, el nacimiento del bronquio principal izquierdo y el conducto arterioso, mediales a los subaórticos
<b>5: Ventana aortopulmonar o subaórticos</b>	Sólo situados en el lado izquierdo. Adyacentes al ductus, entre la aorta y la arteria pulmonar izquierda
<b>6: Paraórticos</b>	Anteriores y laterales a la aorta ascendente y al cayado
<b>7: Subcarinales</b>	situados por debajo de la bifurcación traqueal
<b>8: Paraesofágicos</b>	A ambos lados de la línea media, caudales a la carina y adyacentes a la pared esofágica
<b>9: Ligamento pulmonar</b>	Situados dentro del ligamento pulmonar, incluyendo los ganglios de la pared posterior de la vena pulmonar inferior
<b>10: Hiliares</b>	situados alrededor de los bronquios principales
<b>11: Interlobares</b>	Situados entre los bronquios lobares. En el lado derecho se clasifican como 11s (ganglios entre el lóbulo superior y el medio) y 11i (entre el medio y el inferior)
<b>12: Lobares</b>	Se localizan alrededor de los bronquios lobares
<b>13: Segmentarios</b>	Se encuentran a lo largo de los bronquios segmentarios
<b>14: Subsegmentarios</b>	Se encuentran alrededor de los bronquios subsegmentarios y/o de los bronquios periféricos.



Figura 16. Áreas ganglionares. Vista anterior.

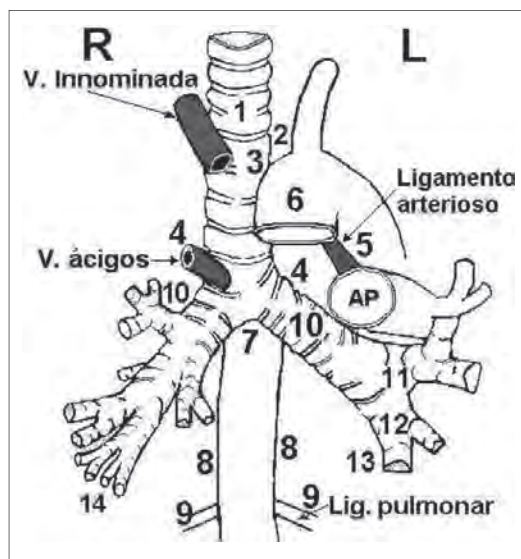
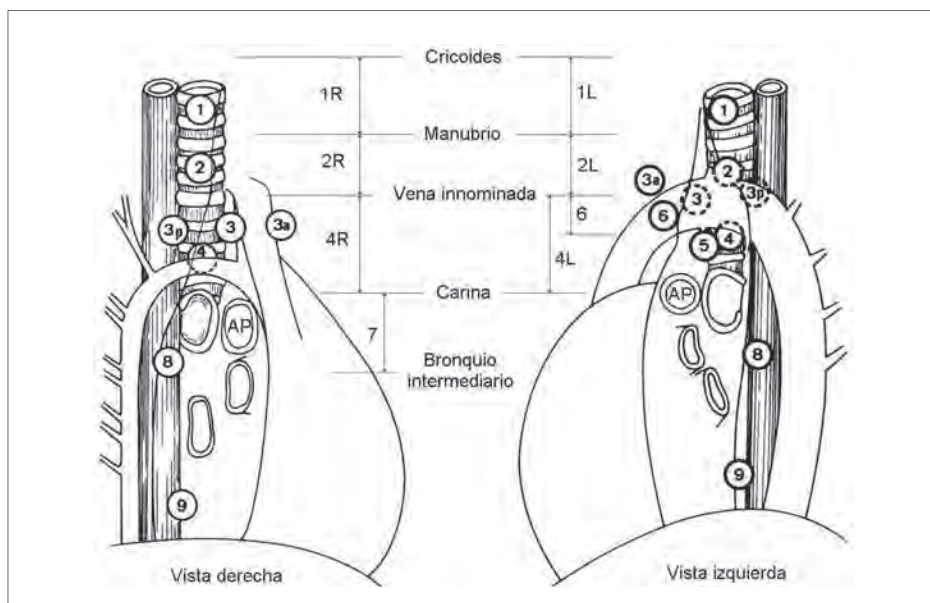


Figura 17. Áreas ganglionares (vista lateral)





## 5.2. Normativa para examen de piezas quirúrgicas<sup>51,52</sup>.

### 1. Tipo de pieza, procedimiento y lado.

Especificar: pulmón, lóbulo, segmento, resección atípica, etc.

Especificar en informe de petición si intrapericárdica, si estructuras adheridas no habituales (pleura mediastínica, ácigos, frénico, pericardio, etc.)

Integridad de la pieza (intacta, ruptura, indeterminada)

**2. Examen externo:** hilio, pleura, suturas, adherencias, etc.

### 3. Tumor.

Localización: lóbulo, segmento, bronquios, otros, etc., Central, mediozonal o periférico

Tamaño: dimensión mayor y 2ª o 3ª en cm,

Características: delimitación, color, necrosis, cavitación, etc.

Focalidad del tumor: Unifocal o presencia de nódulos separados en mismo o diferentes lóbulos o segmentos, especificar tamaños y distancias al principal.

**4. Tipo histológico.** Clasificación de la OMS (2004), con las recomendaciones actuales por la IASLC/AST, SR Europea (2011).

**5. Grado histológico:** bien (G1), moderada (G2), pobremente diferenciado (G3), indiferenciado (G4).

**6. Invasión de la pleura visceral:** no identificada, presente (PL0, PL1, PL2), (técnica de elásticas), extensión a cisuras interlobares.

**7. Extensión tumoral:** “In situ”, invasión limitada a pared bronquial, invasión en: bronquio principal, grasa hiliar, pleura parietal, pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, nervio frénico, pericardio parietal, mediastino, grandes vasos, traquea, etc.,

### 8. Márgenes:

- bronquial: Carcinoma “in situ”, invasión macro o micro (intramucoso en adventicia, obstrucción, etc.). Libre: distancia al tumor.
- vasculares: examinar todos (presencia o no de carcinoma, macro o micro).
- parenquimatosos: presencia o no de carcinoma, y distancia al tumor.
- pleura parietal: presencia o no de carcinoma, y distancia al tumor.
- pared torácica: presencia de carcinoma, o distancia al tumor.
- otros tejidos adheridos: presencia o no de CP y distancia al tumor

**9. Efectos de tratamiento:** Más o menos de 10% de tumor viable residual,

**10. Invasión linfática-vascular:** presencia o no, indeterminada.

**11. Invasión en ganglios linfáticos:** presencia o no, extensión extracapsular o no; hay que especificar: hiliar (10), interbronquial (11), bronquial (12), segmentario (13), subsegmentario (14).

**12. Hallazgos patológicos asociados:** Hiperplasia adenomatosa atípica, displasia, metaplasia, inflamación, enfisema, fibrosis, otros.

### 13. Comentario

**Nota:** las piezas quirúrgicas conviene insuflarlas con formol por un periodo no mayor a 24 horas para ser estudiadas.



## ANEXO 6. PRUEBAS DE IMAGEN

**6.1. Rx Tórax.** Dada su alta disponibilidad suele ser la primera técnica de imagen que sugiere la existencia de neoplasia pulmonar<sup>53</sup>. Ante una imagen sospechosa siempre hay que revisar estudios previos para valorar si la imagen es de nueva aparición. Por su baja sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares así como en la invasión del mediastino y de la pared torácica no es una técnica válida para la estadificación.

**6.2. TAC.** La información que proporciona es morfológica. El estudio se extiende desde la base del cuello incluyendo el hígado y las glándulas suprarrenales para la valoración de la enfermedad metastásica. Salvo contraindicación se recomienda la utilización de contraste intravenoso dado que permite diferenciar las lesiones de las estructuras vasculares, ayuda a diferenciar el tumor del componente atelectásico así como facilitar la valoración de la invasión de los vasos y corazón y la enfermedad metastásica.

La dosis efectiva de una TAC torácica varía entre 5-10 mSv lo que supone unas 500 veces la radiación producida por una placa de Tórax 0,02 mSv<sup>54</sup>.

### Evaluación del tumor (T)

La TAC permite la caracterización de la T dada la información morfológica que proporciona. La exactitud diagnóstica oscila entre el 58-79%<sup>55</sup>.

Se valora tamaño del tumor, nódulos satélites, presencia de atelectasia o neumonitis obstructiva, invasión de estructuras adyacentes y extensión proximal del tumor.

En cuanto al tamaño del tumor se considera el diámetro mayor medido en cualquier eje para lo que hay que realizar reconstrucciones 2D en los diferentes ejes del espacio. Las mayores limitaciones están en la diferenciación del tumor del componente atelectásico así como en la medición de las lesiones infiltrativas, cavitarias y mal definidas. La clasificación TNM no da criterios claros sobre la medición de estas lesiones. En la diferenciación entre el tumor y el componente atelectásico es importante la administración de contraste intravenoso. La técnica híbrida PET/TAC permite una mayor diferenciación sin embargo su uso no está validado y es improbable que permita una mayor exactitud<sup>56</sup>.

La presencia de nódulos pulmonares es frecuente, presentando el dilema si estos nódulos son metástasis del tumor primario, segundos primarios o lesiones benignas<sup>57</sup>. La realización de imágenes tipo MIP (proyección de máxima intensidad) aumenta la sensibilidad en la detección de nódulos pulmonares. Kim et al.<sup>58</sup> afirman en su estudio que el 96% de los nódulos inferiores a 1 cm de diámetro fueron benignos. Si los nódulos se localizan en el mismo lóbulo tienen mayor probabilidad de ser malignos<sup>59</sup>. El TNM considera la presencia de un nódulo metastático en el mismo pulmón como T4 y en el pulmón contralateral como M1a. Ante ausencia de confirmación histológica la posibilidad de tumor sincrónico no se puede descartar.

La TAC tiene dificultades para la detección de invasión de la pared torácica. El mayor indicador con alto valor predictivo positivo es la existencia de destrucción costal o de masa de partes blandas en la pared<sup>58</sup>. Ante ausencia de destrucción costal la exactitud diagnóstica es baja. La presencia de otros signos radiológicos como amplia superficie de contacto ( $\geq 3$ cm) entre el tumor y la pleura, ángulo obtuso, se pueden dar en lesiones benignas. La obliteración del espacio graso extrapleural tampoco es indicador inequívoco de invasión de pared costal ya que puede ser secundario a inflamación o fibrosis<sup>60</sup>. Incluso la presencia de dicho espacio graso no excluye



definitivamente la invasión de la pared<sup>61</sup>.

La exactitud diagnóstica para diferenciar T3 de T4 es baja<sup>60</sup>. Son signos inequívocos de T4 la destrucción del cuerpo vertebral adyacente al tumor o la disminución de calibre de una estructura vascular. El valor predictivo positivo de la TAC para valoración de la invasión vascular pasa de 56% si se toma una superficie de contacto superior a 90° a 100 % cuando se toma un valor de referencia superior a 180°<sup>62</sup>. No obstante los criterios de irresecabilidad están variando dados los avances de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados postoperatorios<sup>56</sup>.

La aparición de la TAC multidetector (CTMD) permite la adquisición de la imagen en tiempo inspiratorio con grosores de corte de hasta 0'6 cm. así como el procesamiento de la imagen realizando reconstrucciones multiplanares y volumétricas que aumentan la exactitud diagnóstica en la valoración de la T<sup>56,60</sup>.

### **Enfermedad ganglionar regional N**

La TAC proporciona un estudio morfológico. El criterio para considerar un ganglio como patológico es el tamaño utilizando un valor de 1 cm en el eje corto<sup>60</sup>.

En un metaanálisis la TAC presentaba una sensibilidad y especificidad de 51 y 86% respectivamente<sup>63</sup>. La presencia de ganglios inflamatorios aumentados de tamaño y la imposibilidad de detección de metástasis en ganglios de tamaño normal explican los falsos positivos y negativos. El 21% de los ganglios inferiores a 1 cm son positivos mientras que el 40% de los ganglios superiores a 1 cm son positivos<sup>55</sup>.

En otro metaanálisis se relaciona el tamaño de los ganglios linfáticos con la presencia de enfermedad metastásica. Por encima de 15 mm la prevalencia de metástasis se incrementa marcadamente a pesar de PET negativa<sup>64</sup> lo que implicaría realización de FB y PTB, EBUS, o técnicas quirúrgicas como la mediastinoscopia.

La realización de TAC dinámico se ha mostrado como una técnica fiable en la detección de metástasis ganglionares en T1<sup>65</sup>. En un reciente estudio se ha comparado esta técnica con la PET/TAC mostrándose más sensible pero menos exacta dada la alta especificidad de la PET/TAC<sup>66</sup>.

### **Enfermedad a distancia M**

Actualmente el papel que juega la TAC en la detección de metástasis se ha reducido dado los mejores resultados de la PET y la PET/TAC. Estas técnicas detectan hasta un 28% de casos no detectados por TAC. También es útil en la detección de metástasis en SNC y en la caracterización de los nódulos suprarrenales ya que algunos adenomas presentan avidez por la FDG<sup>55</sup>.

En el TNM la presencia de derrame pleural maligno se considera como enfermedad metastásica<sup>62</sup>. La presencia de engrosamiento pleural nodular es sugestiva de enfermedad metastásica. Sin embargo la TAC ha resultado ser poco útil en la determinación de enfermedad pleural y pericárdica<sup>57</sup>.

**6.3. RM.** El papel de la Resonancia Magnética en la estadificación del cáncer de pulmón es pequeño. En la actualidad su mayor papel es la detección de metástasis cerebrales dado la baja sensibilidad de la PET. También se utiliza para la caracterización de las masas suprarrenales por la capacidad de detección de grasa diferenciando el adenoma y las metástasis con una sensibilidad y especificidad de 81-100% y 94-100% respectivamente<sup>67</sup>. Finalmente, está indicada en la valoración de la invasión del plexo braquial y los vasos subclavios en el tumor de Pancoast<sup>66</sup>



así como en la valoración prequirúrgica de los tumores que invaden la pared torácica cuando se plantea cirugía agresiva<sup>69</sup>. Un reciente estudio ha comparado la exactitud diagnóstica en la estadificación del carcinoma pulmonar no microcítico entre la PET/TAC y la RM, obteniéndose un resultado similar<sup>70</sup>.

**6.4. PET/TAC.** La exploración PET/TAC, se basa en la utilización de un isótopo radiactivo, el Flúor 18 (F18), que unido a una molécula de glucosa, forma un complejo denominado F18-desoxiglucosa (FDG). Dentro del organismo, la 18 FDG, sigue la misma vía metabólica que la glucosa, (es transportada por proteínas GLUT, incorporada dentro de la célula por difusión activa/pasiva y dentro de ella, fosforilada por acción de la hexoquinasa formando el complejo 18-FDG-6-fosfato). La diferencia con la glucosa normal, es que dentro de la célula, la 18-FDG-6-fosfato, no puede desfosforilarse y permanece atrapada dentro de ella. El fundamento de la exploración, está ligado al consumo celular de glucosa. Cuanto mayor es el consumo mayor será la captación. Las células tumorales son grandes consumidoras de glucosa y por ende de FDG. La PET por tanto, no es un estudio morfológico sino un estudio que valora la actividad funcional y de proliferación celular.

El F18, es un isótopo radiactivo producto de ciclotrón, emisor de positrones y como tal, tiene la propiedad de emitir un positrón que, al chocar con un electrón produce una reacción de aniquilación con liberación de energía. Esta liberación de energía, se realiza en forma de dos fotones de 511 Kevs cada uno y que tienen la particularidad de seguir una trayectoria opuesta el uno del otro.

Con la incorporación de la TAC al tomógrafo PET se mejora la localización de las lesiones metabólicamente activas.

La dosis administrada al paciente por vía intravenosa es de 370 MBq/70 kg, siendo necesario ayunas de 6 horas y una buena hidratación del paciente.

Debido a que la vida media del F18 es de 120', no es necesario que el paciente guarde medidas especiales de protección radiológica tras la finalización del estudio.

La única contraindicación de la prueba es el embarazo, en el que habrá que sopesar el riesgo/beneficio de la exploración para la paciente.

El patrón normal de captación muestra aumento del metabolismo en el sistema nervioso central (por gran consumo de glucosa); riñones, uréteres y vejiga urinaria (la FDG se elimina vía urinaria). En menor medida, se observa aumento del metabolismo en anillo de Waldeyer; glándulas salivares; sistema retículoendotelial; corazón; estómago y muy variable en asas intestinales. Cualquier aumento del metabolismo fuera de los territorios descritos debe ser considerado como patológico.

La evaluación del estudio se realiza fundamentalmente de forma cualitativa y también de una forma semicuantitativa mediante el SUV (Standard Uptake Value). Los valores medios de referencia para distinguir entre benignidad y malignidad oscilan entre 2,5 y 3.

Desde la introducción de la PET, una de sus primeras indicaciones fue el diagnóstico diferencial entre benignidad/malignidad del nódulo pulmonar solitario.

En el momento actual, sus principales aplicaciones se asocian al CPNCP en:

- Estadificación tumoral inicial.





- Valoración de respuesta al tratamiento.
- Valoración de recurrencias.
- Planificación de radioterapia.

La Sensibilidad (S), Especificidad (E) y Exactitud globales de la PET en el diagnóstico del CPNCP oscilan entre 85-95%; 67-94% y 91-92% respectivamente<sup>71</sup>.

Esta prueba, no está exenta de falsos positivos y negativos como se muestra en la tabla 13.

**Tabla 13. Falsos positivos y negativos<sup>72</sup>:**

Falsos positivos	Falsos negativos
Hamartoma	Lesiones menores a 1 cm
Neumonía	Capacidad de resolución
Granulomas	Tumores carcinoides
Sarcoidosis	Tumores mucinosos
Amiloidosis	Tumores bronquioalveolares
Aspergilosis	Micrometástasis
Atelectasia redonda	
Tuberculosis	
Abscesos	

Los buenos resultados de la S, E y exactitud han llevado a varios autores a concluir que la PET puede disminuir el porcentaje de toracotomías innecesarias<sup>73</sup>.

Nair y cols<sup>74</sup> argumentan que el SUV puede ser un factor pronóstico independiente al tamaño tumoral o al nº de ganglios afectados ya que, han observado mayor supervivencia en los pacientes con SUV < 5 que los que presentaban SUV mayores a esta cifra (el SUV máximo en los supervivientes era de  $4,9 \pm 2,5$  y en los que fallecían de  $7,1 \pm 3,9$ ). Incluso, proponen la instauración de tratamiento con QT en estadios IA cuando el tumor presente SUV > 5.

Otros autores<sup>75</sup>, concluyen que tumores con alta actividad metabólica (valores altos de SUV) se asocian a menor supervivencia.

En relación con el mediastino, la sensibilidad global de la PET/TAC es del 83%; especificidad 92%; VPP 79%; VPN 93%<sup>76,77</sup>.

De Langen<sup>78</sup>, compara el tamaño de las adenopatías por TAC con la PET (tabla 14) y concluye que cuando las adenopatías son < 1,6 cm con PET negativo, no es necesario realizar más estudios y que el paciente puede ir directamente a cirugía (ya que el PET tiene buen VPN). Sin embargo, cuando las adenopatías son > 1,6 cm con PET negativa y en adenopatías < 1,6 cm con PET + (VPP del PET bajo), es necesario confirmación por otras técnicas (EBUS, mediastinoscopia, etc.).

**Tabla 14. Relación de tamaño y positividad de la PET**

	PET -	PET +
TAC < 1,6	95%	62%
TAC > 1,6	81%	90%





En otro artículo, Fisher<sup>73</sup> está de acuerdo con De Langen salvo, en el caso de adenopatías grandes (> a 1cm) en el que argumenta que hay que hacer EBUS sea cual sea el resultado de la PET.

En relación a la detección de metástasis a distancia, la PET tiene gran sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica. Incrementando la detección de metástasis ocultas entre 19 – 24% y por ende, la reestadificación al alza de muchos pacientes<sup>76</sup>. No obstante, ante un foco único extra-pulmonar es necesaria la confirmación por otras técnicas de diagnóstico por la imagen.

La sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de malignidad en glándulas suprarrenales es del 95 – 100% y 80 – 100% respectivamente<sup>71</sup>.

Aunque casi todos los autores coinciden en que la PET es más sensible que la gammagrafía ósea en el diagnóstico de metástasis óseas, la no realización de forma rutinaria de las extremidades superiores e inferiores por el aumento del tiempo de exploración al doble, no pensamos que esta exploración deba de obviarse.

Esta exploración, no es útil en la detección de metástasis cerebrales debido a su baja sensibilidad (60%).

Muchos autores están proponiendo el uso de la PET para la valoración de la respuesta al tratamiento<sup>79</sup> y para la delimitación de los volúmenes tumorales en la planificación de radioterapia.

## **ANEXO 7. CIRUGÍA EN EL CP.**

### **7.1. Tipos de tratamiento quirúrgico.**

Los estadios I y II representan alrededor del 20% de los CPNCP. En estos casos, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los pacientes en los que no existan contraindicaciones. La estadificación clínica difiere de la estadificación patológica hasta en un 47% de los casos, tanto en la valoración del T como en la N<sup>80</sup>. Es por eso, que finalmente el tipo de tratamiento que recibirá el paciente será definido por la estadificación patológica.

Como norma general se considera la lobectomía (resección reglada del lóbulo pulmonar) con linfadenectomía como la resección mínima curativa<sup>81</sup>. La vía de abordaje tradicional es la toracotomía posterolateral o lateral. En la literatura existen publicaciones con series de pacientes operados mediante cirugía mínimamente invasiva (VATS y minitoracotomía) para tratar los estadios iniciales, con supervivencia y complicaciones postoperatorias equiparables a la cirugía abierta<sup>82</sup>. En el Hospital Donostia comenzamos los procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos por minitoracotomía (< 6 cm), en noviembre de 2005. Nuestra experiencia preliminar con este procedimiento ha mostrado una baja morbilidad, una rápida recuperación, y una reducción de la estancia hospitalaria en comparación con la resección estándar (30 pacientes en 2 años). Actualmente estamos iniciando la cirugía videoasistida para las lobectomías pulmonares.

En los casos con tumoración central y el paciente no tolera la neumonectomía, la lobectomía con resección en manguito (broncoplastia) ofrece resultados oncológicos comparables<sup>83</sup>. La neumonectomía se realizará cuando por razones de localización o técnica, los procedimientos anteriores sean irrealizables.



## 7.2. Definiciones.

**Operabilidad:** Capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuela invalidante.

**Resecabilidad:** Cualidad que expresa la posibilidad, evaluada en el estudio pre-toracotomía, de que el tejido tumoral puede ser extirpado en su totalidad, y con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable.

**Resección completa, incompleta e incierta:** Decimos que una resección es completa (R0) cuando se cumplen todas las condiciones siguientes: Los márgenes de resección se confirman como libres de tumor en microscopía; y se han examinado histológicamente 6 ganglios o estaciones ganglionares debiendo incluir como mínimo, 3 estaciones o ganglios del mediastino, una de las cuales debe ser subcarínica, y 3 estaciones o ganglios del hilio o de otras localizaciones N1. Llamamos resección microscópicamente incompleta cuando hay enfermedad tumoral residual de los márgenes de resección (ANEXO 4); existe extensión extracapsular en los ganglios resecados; o existe una citología positiva en el líquido del derrame pleural o pericárdico. Se clasifica como resección incierta cuando no hay evidencia ni macroscópica ni microscópica de enfermedad residual, pero la afectación ganglionar está basada en una evaluación menor que lo recomendado o el ganglio mediastínico más alto es positivo.

**Análisis ganglionar patológico:** Se considera que una estadificación ganglionar adecuada debe incluir muestreo o disección de adenopatías de las estaciones 2R, 4R, 7, 10R y 11R para los tumores del lado derecho y las estaciones 5, 6, 7 10L y 11L para los del lado izquierdo. La estación 9 debe ser evaluada para los tumores de lóbulos inferiores. Las regiones más periféricas, las estaciones 12 y 14, son usualmente evaluadas por el patólogo en los especímenes quirúrgicos, pero pueden extirparse de forma separada cuando se han realizado resecciones sublobares.

## 7.3. Supervivencia y factores pronósticos del cáncer de pulmón no célula pequeña a los 3, 5 y 10 años de la intervención quirúrgica. Experiencia propia\*.

En 2003 hicimos un estudio retrospectivo de los resultados de la cirugía en 999 pacientes con carcinoma pulmonar operados en nuestro hospital (de un total de 1301), en un periodo de 11 años (Enero 1990 a diciembre 2002). Se excluyeron del análisis 302 pacientes: 80 en los que el tumor fue irresecable, 38 con resección pulmonar por otros tipos de tumores, 17 en los que se hizo otro tipo de cirugía, 10 operados de un carcinoma de célula pequeña, y el resto (157) por imposibilidad de completar sus datos.

La toracotomía posterolateral fue la vía quirúrgica estándar. La disección de los ganglios linfáticos del mediastino no era emprendida sino se visualizaban nódulos patológicos, y rutinariamente se tomaban muestras de los ganglios próximos al margen de la resección.

Los pacientes con enfermedad en estadio clínico I y II se trataron solo con cirugía. Si durante la cirugía se observaban adenopatías mediastínicas o hiliares, se hacía un muestreo ganglionar y en caso positivo, se valoraba tratamiento adyuvante con QT y RT. Algunos pacientes en estadio clínico IIIA o IIIB que se trataron con RT y QT, y en los que se producía disminución del tamaño tumoral, fueron tratados posteriormente con cirugía.

Ochocientos noventa y tres pacientes fueron varones (89,39%). La edad media fue de 61,9 años (mínimo de 15 y máximo de 92 años). Se hicieron 41 segmentectomías, 549 lobectomías



(en siete pacientes se hicieron dos lobectomías en tiempos diferentes por un segundo tumor), 46 bilobectomías y 370 neumonectomías. Hubo complicaciones postoperatorias en 79 casos (7,91%), siendo la fístula bronquial postneumonectomía la más frecuente (15/370, 4%). No ha habido mortalidad intraoperatoria y la mortalidad postoperatoria durante el mes siguiente a la intervención quirúrgica ha sido del 1.2%.

El carcinoma de célula escamosa fue el tipo más común (Tabla 15) y estuvo presente en 550 pacientes (55,1%) seguido por el adenocarcinoma en 330 (31,7%). Se excluyeron diez pacientes con carcinoma de célula pequeña operados, en los que la histología era desconocida antes de la cirugía, o porque el tipo celular de la biopsia preoperatoria fue distinto al del estudio definitivo.

Realizamos un seguimiento de 10 años en 455 pacientes. En este grupo, la mortalidad global fue del 72,1 por ciento (Tabla 16).

Hemos analizado la relación de distintos factores como la edad, el sexo, la extensión quirúrgica y el tipo histológico, con la supervivencia. Hemos podido constatar que la franja de edad por encima de los 70 años, es un factor desfavorable. A esta edad el número de meses que sobreviven al menos el 50% de los pacientes es de 33 meses, mientras que en los enfermos operados con edad por debajo de 70 años, al menos el 50% viven 48 meses (Gráfico 1). También el sexo tiene una significación estadística, ya que la mujer en nuestra serie tiene una supervivencia total a los cinco años del 44,5% y los hombres del 30,2% (Gráfico 2). Por la extensión de la resección quirúrgica, la neumonectomía es un factor desfavorable, con una supervivencia a los 5 años del 32,6%, frente a la lobectomía que tiene una supervivencia del 45,8%. El tipo histológico es también un factor que influye en la supervivencia, el carcinoma escamoso, es estadísticamente de mejor pronóstico que el resto (Tabla 17 y Gráfico 3).

Según los estadios de la enfermedad, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los diferentes grupos y subgrupos de pacientes clasificados según el TNM. En los 491 pacientes con enfermedad en estadio I la supervivencia a los tres, cinco y diez años ha sido de 71,5, 59,3 y 44,3%, respectivamente. Dentro de este grupo también hay diferencia significativa en la supervivencia entre el subgrupo IA y el IB que corresponden a los distintos tamaños del tumor, T1 (n = 74) y T2 (n = 417). Llama la atención el escaso número de pacientes (n=7) en estadio IIA, en comparación con el subgrupo IIB del mismo estadio, motivo por el cual hemos decidido agruparlos. Por lo tanto, en los 246 pacientes con enfermedad en estadio II la supervivencia a los tres, cinco y diez años ha sido 50,1, 35,5 y 18,1%, respectivamente. Los pacientes con enfermedad en estadio III (n = 242) tienen una supervivencia a los cinco años del 20,1 por ciento. En los pacientes con enfermedad IIIA la supervivencia es mayor que en el subgrupo IIIB (Tabla 18, Gráfico 4). Los veinte pacientes en estadio IV intervenidos quirúrgicamente, fallecieron antes de los cinco años.

La edad, el sexo, la extensión de la resección y el tipo celular tienen una influencia significativa sobre la supervivencia en los distintos estadios (Gráfico 5). En la tabla 3 se presentan los riesgos relativos de mortalidad ajustados por edad, sexo, histología, estadio tumoral, tipo de cirugía, RT y QT adyuvante. El sexo, la edad, la morfología y el estadio tumoral son factores de riesgo independientes para la mortalidad. El sexo varón y tener menos de 70 años suponen un 50% más de probabilidades de morir que el ser mujer y el tener menos de 50 años. Los adenocarcinomas y los tumores indiferenciados de célula grande suponen mayor riesgo que los escamosos y a su vez todos ellos mayor que los tumores carcinoides (3 veces o más). Por último, para los pacientes con un tumor en estadio IB, la probabilidad de morir supone un 67% más que en el



estadio IA, en el estadio II aumenta el riesgo 2.3 veces y en los estadios III y IV aumenta 4 y 6 veces respectivamente.

Tabla 15. Tipos histológicos.

	Frecuencia	Porcentaje
Escamoso	550	55,1
Adenocarcinoma	317	31,7
Bronquioloalveolar	13	1,3
Indiferenciado c. grande	64	6,4
T. baja malignidad	48	2,4
Total	999	100,0

Tabla 16. Mortalidad total a los 3, 5 y 10 años de la intervención quirúrgica.

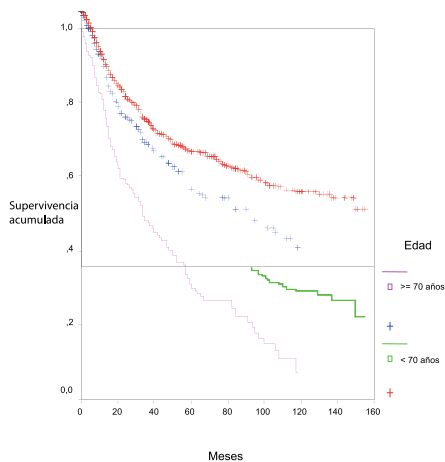
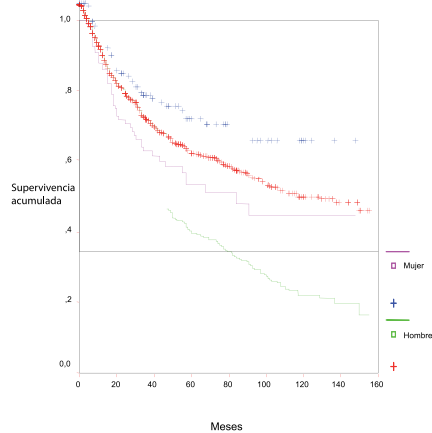
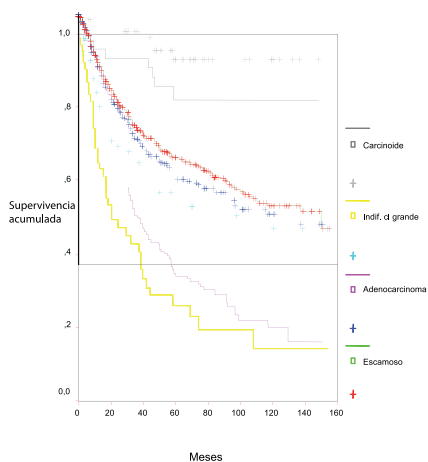
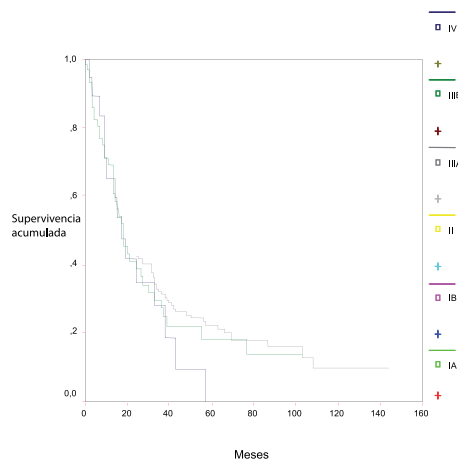
	3 años (operados 1990-99)		5 años (1990-1997)		10 años (1990-92)	
	N	%	N	%	N	%
Fallecidos	315	45,3	302	58,3	101	73,7
Vivos	380	54,7	216	41,7	36	26,3
Perdidos	74		81		54	
TOTAL	769		599		191	

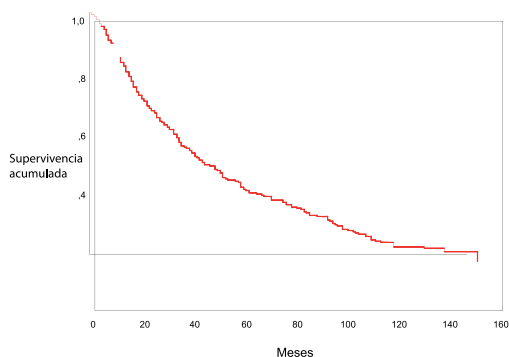
Tabla 17. Mediana de supervivencia, supervivencia a los 5 años según características demográficas, histología y extensión de la resección quirúrgica

	N	Mediana (IC)	P.75	SV 5 años	P(log-rank)	
Edad	<70	737	48 (39.9 - 56.1)	16	44.5%	0.0002
	≥70	260	33 (25.2 - 40.7)	14	30-2%	
Sexo	Hombre	882	40 (34.6 - 45.4)	15	40%	0.005
	Mujer	115	84 (47.8 - 120.2)	19	53%	
Histología	Escamoso	549	47 (38.7 - 55.2)		42.6%	0.01 0.000
	Adenoca.	329	36 (30.0 - 41.9)		34%	
	Cl.grande	64	20 (3.7 - 36.2)		25,7%	
	Carcinoide	48	-		81%	
Intervención quirúrgica						
	Lobectomía/Bilobectomía	626	53 (42.1 - 63.9)	20	45.8%	0.000
	Neumonectomía	366	31 (23.9 - 38.1)		32.6%	

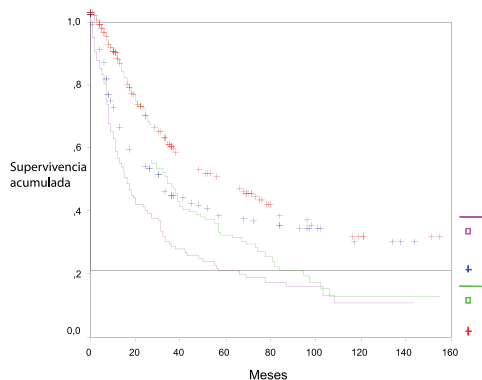

**Tabla 18. Mediana de supervivencia y supervivencia a los 3, 5 y 10 años según la clasificación TNM.**

Estadio	N	Mediana (IC)	P-75	Supervivencia			P(log-rank)
				3 años	5 años	10 años	
I A	74	-	38	76.7	66.2	57.9	0.000
I B	417	74 (58.9 - 89.1)	27	66.4	52.4	30.8	
II	246	37 (26.3 - 47.6)	15	50.1	35.5	18.1	
III A	179	17 (11.9 - 22.1)	8	31.3	22.1	0.09	
III B	61	18 (12.6 - 23.4)	8	27.3	18.2	0	
IV	20	17 (10.3 - 23.6)	9	27.7	0	0	

**Gráfico 1. Curva de supervivencia según edad**

**Gráfico 2. Curva de supervivencia según sexo**

**Gráfico 3. Supervivencia según histología**

**Gráfico 4. Supervivencia según Estadios**


**Gráfico 5. Supervivencia ajustada por factores de riesgo**

Ajustada por estadio, histología, edad, sexo, intervención quirúrgica, QT y RT.

**Gráfico 6. Supervivencia con  $N_1$  versus  $N_2$ - $N_3$** 

Se excluyen los tumores en estadio IV

\*Carlos Hernández<sup>a</sup>, José M. Izquierdo<sup>a</sup>, M. Jesus Busto<sup>a</sup>, Cristina Sarasqueta<sup>b</sup>, Silvia Dorronsoro<sup>c</sup>, Carmen Bermejo<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía Torácica.

<sup>b</sup>Unidad de Epidemiología.

<sup>c</sup>Servicio de Neumología.

Hospital Donostia.

Becado por el Órgano Gestor de Investigación y Desarrollo del Cáncer en Gipuzkoa. Junio, 2002.

## ANEXO 8. RADIOTERAPIA (RT) EN EL CPNCP.

Las recomendaciones diagnósticas y/o terapéuticas a seguir en cada paciente deberán ser llevadas a cabo en el CTP.

### 8.1. Enfermedad localizada Estadios I y II.

La RT a dosis radical con un fraccionamiento convencional es el tratamiento de elección en el paciente inoperable o que rechaza el procedimiento quirúrgico.

La RT estereotáxica extracraneal (SBRT) administra, en un limitado número de fracciones, altas dosis a un pequeño volumen utilizando múltiples haces convergentes. Estudios Fase II en pacientes seleccionados presentan similares resultados que las grandes series quirúrgicas y una menor morbilidad. Se encuentran en marcha 2 ensayos clínicos Fase III que confrontan SBRT y cirugía.

No hay evidencia clínica que avale el tratamiento hiperfraccionado. El ensayo Fase III CHART, tiene mejores resultados en el brazo experimental, pero esquema poco operativo, es un análisis de subgrupos para enfermedad localizada y no validado en estudios posteriores.

### 8.2. Enfermedad Estadio III.

La administración combinada de QT/RT aprovecha el efecto sinérgico de la QT y la RT para conseguir la erradicación tumoral. Ensayos clínicos randomizados han demostrado su superioridad



al esquema secuencial o a la administración de RT como única maniobra a expensas de una mayor toxicidad. Por tanto, en Estadío III, QT/RT concomitante si no hay contraindicaciones o comorbilidad que sugieran realizar el tratamiento secuencial o sólo RT.

Hay 2 metanálisis que comparan QT/RT secuencial frente a RT, con mejores resultados en tratamiento secuencial a 1 y 2 años pero sin diferencias a largo plazo.

La evidencia científica no avala los tratamientos hiperfraccionados (CHART + pero no confirmado por otros 2 ensayos clínicos posteriores: ECOG 2597 y NCCT; y a expensas de una mayor toxicidad).

Aquellos tumores que invadan directamente el mediastino, vasos mayores, columna vertebral, traquea, esófago o corazón, se considerarán irresecables y se tratarán con QT/RT.

En aquellos pacientes con afectación N2 – N3 inicial, tratamiento con QT/RT.

En los N2 tratados con QT/RT y que hayan presentado una respuesta favorable al tratamiento, podrían, aunque con dudoso beneficio, reevaluarse la cirugía en pacientes seleccionados (sólo lobectomía), con buen estado general y con enfermedad mediastínica no voluminosa (bulky) de entrada.

El tratamiento de inducción o consolidación con QT a un tratamiento con RT no ha demostrado ningún beneficio.

El tratamiento con QT neoadyuvante a la RT puede ser factible en aquellos pacientes que presenten enfermedad extensa y alto riesgo de morbilidad secundaria al tratamiento, dado el volumen extenso a irradiar.

### 8.3. Tratamiento preoperatorio

Hay 2 grandes ensayos clínicos randomizados fase III (INT 0139 y EORTC 08941) que no han confirmado la superioridad de un tratamiento neoadyuvante con QT ó QT/RT frente a QT/RT definitiva<sup>84,85,86</sup>.

En la actualidad el beneficio de la cirugía tras tratamiento neoadyuvante con QT/RT es dudoso y debe aplicarse únicamente en pacientes seleccionados, con buen estado general, con enfermedad mediastínica no voluminosa (bulky) y cuya resección del primario conlleve sólo lobectomía.

### 8.4. Irradiación craneal profiláctica

A diferencia del cáncer de pulmón de célula pequeña, y aunque disminuye la incidencia de metástasis cerebrales en pacientes en Estadío III, no hay aumento de la supervivencia general, ni libre de enfermedad.

### 8.5. Radioterapia paliativa

Pautas hipofraccionados de RT externa son útiles para el control de la sintomatología torácica (disfagia, hemoptisis, dolor, disnea por obstrucción, tos central...) o sobre localizaciones metastásicas.

La RT paliativa, excepto la administrada por metástasis en SNC no aporta supervivencia y su administración diferida hasta el desarrollo sintomático no mejora el pronóstico ni la supervivencia global.



**8.6. Síndrome de Pancoast y tumores del estrecho superior.** Entidad con semiología propia por su localización. En enfermedad no metastásica, QT/RT como maniobra inicial y en caso de no progresión y factible, cirugía entre 3-6 semanas después.

No hay un esquema definido, un régimen razonable, 45 Gys con Platino concomitante x 2 y se completa con otros 2 ciclos tras la resección quirúrgica. En paciente inoperable o enfermedad irresecable, QT/RT definitiva<sup>26,27</sup>.

### **8.7. Dosis, volúmenes y tolerancias de los tejidos en un tratamiento convencional:**

Los regímenes más frecuentes se expresan en la tabla 19.

Se recomienda corrección de heterogeneidades en las planificaciones por RT. Cuando la planificación se haga con TAC con contraste endovenoso, las áreas de mayor realce deben ser tratadas como densidad agua para que el impacto sobre la dosimetría sea el menor posible.

La dosis preoperatoria recomendada es entre 45 – 50 Gys a 1,8 – 2 Gys/fracción. Aunque se pueden administrar dosis más elevadas y de forma segura, dosis superiores a 50 Gys no se recomiendan dada la posibilidad de desaparición de los puntos de referencia quirúrgicos o del plano de clivaje

La RT postoperatoria se basa en el estado del margen y la afectación mediastínica ganglionar. La tolerancia pulmonar a las Radiaciones parece ser peor en el paciente operado, por lo que hay que ser muy estricto en la definición de volúmenes y en la tolerancia de los órganos críticos.

Para un tratamiento radical, el rango de dosis es entre 60 – 70 Gys. Un estudio retrospectivo reveló que dosis  $\geq$  74 Gys, mejoraron la SG en pacientes tratados sólo con RT o QT/RT secuencial.

La dosis de RT es un factor pronóstico independiente en estadios I, II o III con QT simultánea<sup>87,88,89,90,91,92,93,94</sup>. Cuando la RT se administra con QT se pueden administrar dosis seguras en 3D hasta 74 Gys cumpliendo los parámetros de toxicidad. Hay en marcha un estudio fase III que prueba las dosis con QT concomitante (RTOG 0617).

Tecnología moderna (IMRT - IGRT) en caso de imposibilidad para liberar una dosis adecuada sobre el volumen diana, por alto riesgo de comprometer la tolerancia de los órganos críticos.

Las interrupciones del tratamiento con RT o reducciones de dosis, deben evitarse dado su efecto deletéreo en el control de la enfermedad, utilizando una técnica adecuada y un manejo agresivo de las toxicidades.

En cuanto a la definición de volúmenes, seguir la guía ICRU – 62 basada en GTV, CTV para la enfermedad microscópica, ITV para la movilidad del objetivo y PTV para cubrir los errores del sistema. GTV sólo debe limitarse al volumen tumoral visible (T y N), en TAC o PET/TAC.

En cuanto a la delimitación del CTV, la ENI (irradiación nodal electiva) es controvertida y debe individualizarse en función del volumen tumoral, parámetros dosimétricos, estructuras adyacentes y comorbilidad. La RT con campos reducidos sobre el volumen afecto es una práctica común que permite incrementar dosis con poco riesgo de recaída nodal aislada<sup>95,96,97,98,99</sup>.

En pacientes con RT postoperatoria, el CTV debe incluir, muñón bronquial y áreas ganglionares de riesgo<sup>100</sup>.

Es esencial la correcta evaluación del histograma dosis volumen (DVH), GTV, CTV y PTV para la





cobertura dosimétrica (Tabla 20) y las dosis de tolerancia de los órganos tales como: pulmones, corazón, esófago, plexo braquial y médula espinal<sup>101,102,103,104,105,106,7108</sup>.

En pacientes operados, parámetros DVH más estrictos en pulmón. Límite desconocido para lobectomía. En neumonectomía, y en trabajos sobre mesotelioma, la dosis media  $\leq 8.5$  Gy<sup>109,110</sup>.

La RT externa convencional requiere unos parámetros funcionales respiratorios mínimos en función del volumen a irradiar y de la técnica utilizada. Se aconseja FEV1 y DLCO  $\geq 50\%$  en volúmenes grandes y a valorar de forma individualizada entre 40 – 50% si campo de irradiación limitado.

**Tabla 19. Dosis en tratamiento convencional con Radioterapia externa.**

Tipo de tratamiento	Dosis Total	Tamaño Fracción	Duración
Preoperatorio	45-50 Gy	1,8-2 Gy	4-5 semanas
Postoperatorio			
- Bordes negativos	50-54 Gy	1,8-2 Gy	4-5 semanas
- Invasión extracapsular de adenopatía o borde positivo	54-50 Gy	1,8-2 Gy	5-6 semanas
- Tumor residual	60-70 Gy	1,8-2 Gy	6-7 semanas
Definitivo			
- Sólo RT o QT/RT secuencial	60-74 Gy	2 Gy	6-7,5 semanas
- QT simultánea	60 a 70 Gy	2 Gy	6-7 semanas
Paliativo			
- Enfermedad obstructiva (SVCS o neumonía obstructiva)	30-45 Gy	3 Gy	2-3 semanas
- Metástasis óseas con afectación de partes blandas	30 Gy	3 Gy	2 semanas
- Metástasis óseas sin afectación de partes blandas	8 Gy	8 Gy	1 día
- Metástasis cerebral	Protocolo SNC	Protocolo SNC	Protocolo SNC

**Tabla 20. Dosis limitantes. Histograma Dosis Volumen**

Estructuras	Límites
Médula espinal	50 Gy en 1,8-2 Gy
pulmón	V20 < 37% MLD < 20 Gy
corazón	V40 < 100% V45 < 67% V60 < 33%
Esófago	Dosis media < 34 Gy
Plexo braquial	66 Gy en 1,8-2 Gy

## 8.8. Simulación, Planificación y administración del tratamiento

La planificación del tratamiento debe hacerse por TAC obtenida en la posición de tratamiento. La administración de contraste endovenoso se recomienda para la mejor delimitación de los volúmenes, sobre todo en tumores centrales y con afectación ganglionar secundaria. Se recomienda fusión con PET/TAC en atelectasias y cuando está contraindicado el contraste endovenoso. Puede mejorar la delimitación de la diana.



Si es factible, debe obtenerse un TAC prequimioterapia para que los haces cubran dicho volumen y así posteriormente realizar en una segunda actuación, reducción de campos sobre volumen residual. Como excepción, pacientes en los que se puedan predecir toxicidades, entonces, volumen postquimioterapia.

Energía de fotones 4 – 10 si hay que atravesar tejido pulmonar; en tumores mediastínicos o en pared torácica sin intersección pulmonar, fotones 15 – 18.

En caso de ser grandes volúmenes o estructuras críticas cercanas, IMRT/IGRT.

El manejo de la movilidad respiratoria puede llevarse a cabo con diferentes sistemas tales como: TAC con lenta adquisición de imágenes, TAC en inhalación y exhalación, TAC 4D con control respiratorio (Gating), métodos de apnea (Breath hold), compresión abdominal con respiración forzada, o con métodos de seguimiento del tumor en tiempo real (real time tracking tumor).

### 8.9. La radioterapia esterotáctica corporal (SBRT)

La SBRT obtiene un alto control local y probablemente, a falta de ensayos clínicos en fase III sea superior a la RT externa con fraccionamiento convencional en estadio I en pacientes sin afectación ganglionar (NO), y con tumores pequeños y periféricos (Tabla 21). El fraccionamiento y la dosis adecuada están por definir<sup>111,112,113,114,115</sup>.

En la práctica diaria varía entre una sola fracción hasta 5 fracciones en función del tamaño, localización y dosis total (Tabla 22). Una dosis BED $\geq$ 100 Gys se asocia con mejor supervivencia aunque el régimen adecuado no está aún validado. El estudio RTOG 0915 está comparando diferentes esquemas de tratamiento. Igualmente se recomiendan, aunque con evidencia limitada, dosis de tolerancia para tejidos sanos.

**Tabla 21. Regímenes frecuentes en SBRT**

Régimen	Indicaciones
30-34 Gy x 1	Tumor periférico < 2 cm, > a 1 cm de pared torácica
15-20 Gy x 3	Tumor periférico < 5 cm, > a 1 cm de pared torácica
12-12,5 Gy x 4	Tumor periférico en particular aquellos > a 1 cm de pared torácica
10-11 Gy x 5	Tumor periférico en particular aquellos < a 1 cm de pared torácica



Tabla 22. Dosis limitantes SBRT

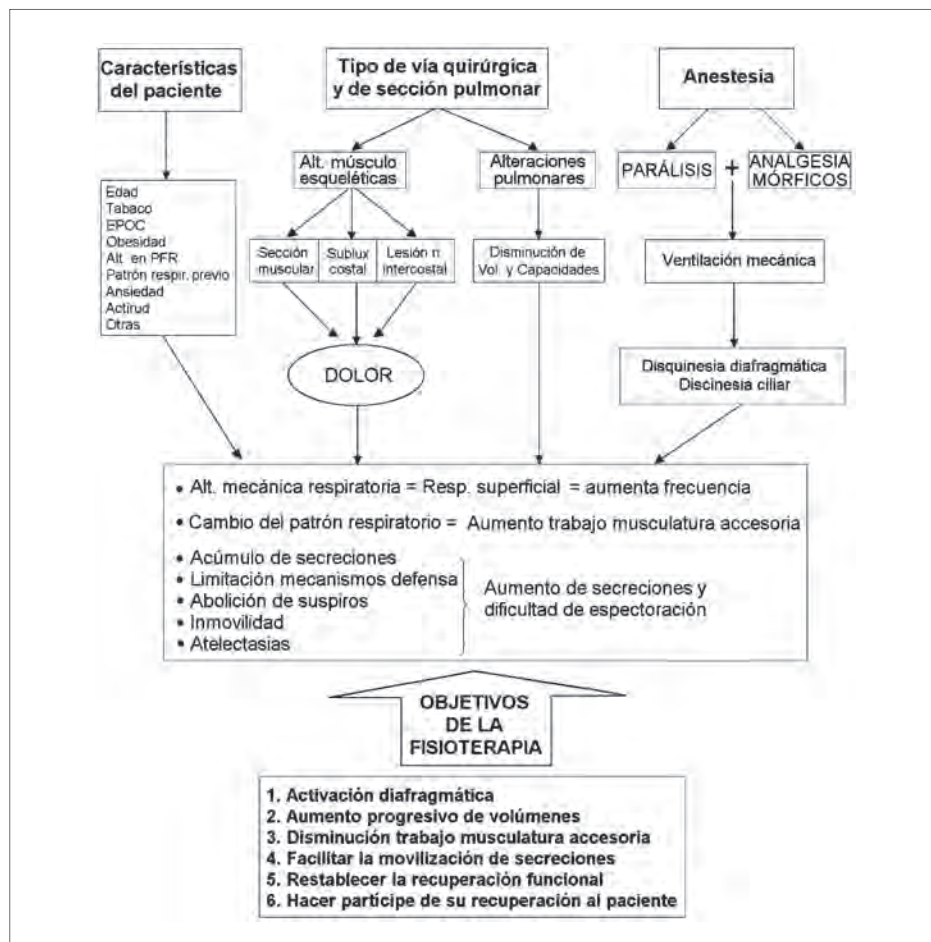
ÓRGANOS	1 Fracción	3 Fracciones	4 Fracciones	5 Fracciones
<b>Médula espinal</b>	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fr)	26 Gy (6,5 Gy/fr)	30 Gy (6 Gy/fr)
<b>Esófago</b>	15,4 Gy	30 Gy (10Gy/fr)	30 Gy (7,5 Gy/fr)	32,5 Gy (6,5 Gy/fr)
<b>Plexo braquial</b>	17,5 Gy	21 Gy (7 Gy/fr)	27,2 Gy (6,8 Gy/fr)	30 Gy (6 Gy/fr)
<b>Corazón/pericardio</b>	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	34 Gy (8,5 Gy/fr)	35 Gy (7 Gy/fr)
<b>Grandes vasos</b>	37 Gy	39 Gy (13 Gy/fr)	49 Gy (12,25 Gy/fr)	55 Gy (11 Gy/fr)
<b>Tráquea/ Bronquios lobares</b>	20,2 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	34,8 Gy (8,7 Gy/fr)	40 Gy (8 Gy/fr)
<b>Costillas</b>	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	31,2 Gy (7,8 Gy/fr)	32,5 Gy (6,5 Gy/fr)
<b>Piel</b>	26 Gy	30 Gy (10 Gy/fr)	36 Gy (9 Gy/fr)	40 Gy (8 Gy/fr)
<b>Estómago</b>	12,4 Gy	27 Gy (9 Gy/fr)	30 Gy (7,5 Gy/fr)	35 Gy (7 Gy/fr)

## ANEXO 9. REHABILITACIÓN / FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

### 9.1. Disfunciones inherentes a la cirugía en las que la fisioterapia resulta eficaz (Fig. 18).

- Atelectasias: tanto en el pulmón sano por el decúbito lateral, como las que se pueden dar en el pulmón afectado por el colapso y la exclusión durante el acto quirúrgico.
- Alte raciones musculoesqueléticas y de la mecánica ventilatoria: por alteración de la integridad de la caja torácica (sección muscular, subluxación costovertebral, dolor).
- Alteración de la movilidad del diafragma y del transporte mucociliar determinada por el tiempo de anestesia y la ventilación mecánica.
- Disminución de volúmenes y capacidades pulmonares.

Figura 18. Programa de Rehabilitación Respiratoria pre y postquirúrgica Comarcal



## 9.2. Circuito de derivación previo a la cirugía.

Una vez incluido el paciente en lista de espera, se solicitará la consulta al Servicio de Rehabilitación correspondiente, estando previsto el carácter preferente para la atención en el tiempo de espera quirúrgica. En virtud del acuerdo entre todos los Servicios, los pacientes serán atendidos en el centro (hospital o ambulatorio) según su residencia, de la siguiente manera:

- en Álava Hospital de Txagorritxu y Hospital de Santiago
- en Guipúzcoa Hospital de Mendaro, Hospital del Alto Deba, H. de Zumárraga más sus Ambulatorios de Beasain y Azpeitia, Hospital del Bidasoa y H. Donostia.



### 9.3. Valoración en la consulta

Recogida de datos de la historia clínica, fecha de cirugía y resección prevista, antecedentes de enfermedades respiratorias previas y/o necesidad de drenaje bronquial, PFR, movilidad de la cintura escapular y nivel de actividad física. Se informará brevemente al paciente de la finalidad de la fisioterapia y se dará hora de inicio de la primera sesión de fisioterapia.

### 9.4. Fisioterapia respiratoria.

#### Fisioterapia precirugía.

Objetivos:

- Aprendizaje, en condiciones favorables, de las técnicas a realizar durante el periodo postoperatorio con el fin de restablecer la función pulmonar lo antes posible, evitando así complicaciones.
- Hacer partícipe al paciente en su proceso de recuperación (colaboración).
- Disminuir su nivel de ansiedad.

Técnicas:

- Toma de conciencia respiratoria, respiración diafragmática y ejercicios propioceptivos.
- Reexpansión pulmonar mediante ventilación dirigida.
- Introducción de pausas inspiratorias.
- Técnicas de limpieza bronquial mediante variaciones de flujo durante la espiración para facilitar la movilización de secreciones.
- Entrenamiento de la tos.
- Correcta utilización de los incentivadores inspiratorios.
- Ejercicios de movilización de tronco y extremidades.

Se entregará una guía en formato papel para la visualización y continuidad de los ejercicios aprendidos.

**Fisioterapia postoperatoria:** El cirujano realizará interconsulta hospitalaria el día de la intervención. El médico rehabilitador responderá con recogida del nivel de resección, incidencias y valoración de técnicas aprendidas si procede. El fisioterapeuta continuará trabajando con el paciente de manera dirigida las técnicas aprendidas, adaptándolas a los diferentes momentos de su evolución. La fisioterapia deberá constituir un incentivo al auto-cuidado del paciente a medio-largo plazo. Se contará con la supervisión del médico rehabilitador en caso de complicación o de alargarse el ingreso, para revaloración de la terapia, así como para valorar la necesidad de seguimiento en algún caso, tras el alta hospitalaria.

## ANEXO 10. COMITÉ DE TUMORES PULMONARES (CTP).

**I. Objetivos del CTP:** *El Comité de Tumores Torácicos*, ahora llamado Comité de Tumores Pulmonares se creó en nuestro Hospital en 1986. Desde su inicio, los objetivos del Comité fueron:



- 1) Coordinar y homogeneizar el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos con neoplasias torácicas (pared torácica, pleura, mediastino, pulmón, traquea y bronquios), mediante unos PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS consensuados. Estos protocolos son revisables en cualquier momento, pero todo ensayo prospectivo aceptado debe ser llevado a su término.
- 2) Establecer el tipo de seguimiento de estos pacientes.
- 3) Asegurar la puesta al día del PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO.
- 4) Incluir todos los casos en un registro organizado.
- 5) Controlar: supervivencia, morbilidad, mortalidad, rentabilidad de las distintas técnicas diagnósticas y terapéuticas.

## II. Organización del CTP:

1) **Composición:** El Comité de Tumores Torácicos estaba compuesto, a su inicio, por al menos un especialista de cada Servicio implicado: Cirugía Torácica, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Neumología, Anatomía Patológica, y Radiodiagnóstico del Hospital Aránzazu, así como de los Servicios de Neumología del Hospital de Amara y del Hospital Comarcal de Guipúzcoa. Actualmente, se ha unificado el Complejo Hospitalario (Aránzazu, Guipúzcoa y Amara), y se han añadido nuevas especialidades como Medicina Nuclear y Anestesia. Recientemente, participan también DUE de las consultas externas de Neumología, Oncología y Cirugía Torácica/Anestesia. Hay un responsable y un secretario cuyos cargos se van cambiando cada dos años entre las distintas especialidades.

Desde 1986, todos los pacientes que presentan una tumoración pulmonar, son evaluados en el Comité. En la actualidad, para agilizar las sesiones, se ha acordado presentar sólo los casos con alguna dificultad diagnóstica/terapéutica y todos los CPNCP con extensión N2c.

2) **Reunión semanal en sesión ordinaria:** A partir de su constitución, se han venido organizando sesiones abiertas multidisciplinarias, participando al menos un representante de cada especialidad implicada. En la actualidad, nos reunimos todos los miércoles a las 8:15 horas en la sala común de la Comisión de Tumores (3ª planta Centro, Edificio Aránzazu). Las reuniones ordinarias son sesiones clínicas abiertas a todos los facultativos del Área Sanitaria de Guipúzcoa y Álava. En las reuniones ordinarias, el médico responsable realiza la exposición completa de cada caso clínico y posteriormente se discuten las técnicas diagnósticas y terapéuticas adaptándose en lo posible al PROTOCOLO específico. Después de la primera presentación de un caso, este debe ser presentado de nuevo en el CTP, siempre que exista un cambio en su proceso neoplásico.

3) **Cambios o Estudios Clínicos:** Cuando se quieran proponer cambios en los PROTOCOLOS, o la colaboración en ESTUDIOS CLÍNICOS, estos serán discutidos inicialmente en una reunión extraordinaria con la participación de al menos un miembro de los Servicios implicados y posteriormente deberán ser aceptados por todos los componentes de todos los Servicios.

4) **Registro:** Los casos clínicos presentados son registrados en una ficha de recogida de datos. En la actualidad se hacen los registros en soporte informático.



## 11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Grupo de trabajo del Comité de Tumores Torácicos del Hospital Aránzazu. Protocolo diagnóstico y terapéutico del carcinoma pulmonar no célula pequeña. Ed. Mediker. Donostia-San Sebastian, 1996.
2. Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GGCB-S). Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. *Chest*. 2005;128:2274-81.
3. Van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer*. 2008;113(2):396-404.
4. Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007;120(4):868-74.
5. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53.
6. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-10.
7. Brunelli A, Monteverde M, Salati M., Borri A., Al Refai M., Fianchini A. Stair-climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest*. 1987;92:783-7.
8. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*. 2003;123: 2096-2103.
9. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998;11:198-212.
10. Loubeyre P, Copercini M, Dietrich P.Y. Percutaneous CT-guided multisampling core needle biopsy of thoracic lesions. *AJR*. 2005;185:1294-98.
11. Bolton JWR, Weiman DS, Haynes JL, et al. Stair-climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest*. 1987; 92: 783-7.
12. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative products as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 947-955.
13. Meléndez JA, Barrera R. Predictive respiratory complication quotient predicts pulmonary complications in thoracic surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:220-4.
14. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LLM, Blankensteijn JD, et al: The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999; 341:1789-1794.
15. Amar D, Roistacher N, Rusch VW, Leung DHY, Ginsburg I, Zhang H, et al: Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 120:790-798.
16. Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology*. 1981;139:25-29.
17. Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, Gupta S, Ahrar K, Morello FA Jr, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (<or=1-cm) pulmonary lesions. *Radiology*. 2002;225:823-828.
18. Laurent F, Michel P, Latrabe V, Tunon de Lara M, Marthan R. Pneumothoraces and chest tube placement after CT-guided transthoracic lung biopsy using a coaxial technique: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol*. 1999;172:1049-1053.
19. Uybico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls Radiographics. 2010;30:1163-1181.
20. Serra M, Rami R, Belda J, Call S, González G, Bastús R et al. Análisis de los falsos negativos de la exploración quirúrgica sistemática del mediastino en pacientes afectos de un carcinoma broncogénico candidatos a tratamiento quirúrgico. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 (Especial congreso):90-91.
21. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH, et al. Nine-year single center experience with



- cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1185-9.
22. Call S, Rami R, Serra M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:1081-1084.
23. Rodríguez P, Santana N, Gamez P, Rodríguez de Castro F, Varela de Ugarte A, Freixinet J. La mediastinoscopia para el diagnóstico de la enfermedad mediastínica: análisis de 181 exploraciones. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:29-34
24. Jiménez R, Congregado M, Gallardo G, Triviño A, Ayarra J, Loscertales J Videotoracosopia exploradora y videopercardioscopia en la estadificación definitiva y valoración de la resecabilidad del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:435-441.
25. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, Nakayama T, Tokunaga T, Maeda J, Kodama K. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1651
26. Wright CD, Menard MT, Wain JC, Donahue DM, Grillo HC, Lynch ThJ, et al. Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1541-1544.
27. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1250-1257.
28. SEOM clinical guidelines for the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: an updated edition. Trigo JM, Garrido P, Felip E, et al. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12:735-741.
29. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2181-2190.
30. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, et al. *Engl J Med.* 2010;362(25):2380.
31. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4247.
32. Scagliotti GV, Purvish P, von Pawel J, 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; 26:3543-3551.
33. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542.
34. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, Perry MC. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1217-22.
35. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup 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(3):695-701.
36. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV et al. Phase II Trial of Postoperative Adjuvant Paclitaxel/Carboplatin and Thoracic Radiotherapy in Resected Stage II and IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Promising Long-Term Results of the Radiation Therapy Oncology Group—RTOG 9705. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(15):3480-87.
37. Feigenberg SJ, Hanlon A, Langer C, Goldberg M, Nicolaou N, Millenson M, et al. A phase II Trial of Concurrent Paclitaxel and Carboplatin and Thoracic Radiotherapy in Resected Stage II and IIIA Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2007;2(4):287-292.
38. Díaz-Jiménez J.P., Rodríguez A.N. *Neumología Intervencionista.* Ediciones GEA. Tecnograf SA. Barcelona 2000.
39. Cryotherapy for malignant endobronchial obstruction. National Institute for Health and Clinical Excellence. November 2005. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG142>
40. Ambrogi MAC, Fontanini G, Croni R, Faviana P, Fanucci O, Mussi A. Biologic effects of radiofrequency thermal





ablation on no small cell lung cancer: results of a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1002-6.

41. Lilly MB, Brezovich IA, Atkinson W, Chakraborty D, Durant JR, Ingram J, et al. Hyperthermia with implanted electrodes: in vitro and in vivo correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:372-82.
42. Simon C, Dupuy Dipetrillo TA, Safran H, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW Pulmonary radiofrequency ablation: long term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology.* 2007;243:268-75.
43. De Gregorio MA., Rivas JJ Cirugía sin bisturí en los tumores de pulmón. ¿Ficción o realidad? Ablación por radiofrecuencia de tumores primarios y secundarios de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(2):55-7.
44. Bellantyne GH. Robotic surgery, telerobotic surgery, telepresence and telemonitoring. *Surg Endosc.* 2002;16:1389-1402.
45. McKenna RJ Jr; Houck WV. New Approaches to the Minimally Invasive Treatment of Lung Cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(4):282-286.
46. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 2000;232:242-253.
47. Conde M, Lawrence V. Clinical Evidence. Perioperative Care-Postoperative pulmonary infections. 2007. Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/poc/2201/2201.jsp>
48. Nagarajan K, Bennett A, Agostini P, Naidu B. Is preoperative physiotherapy/pulmonary rehabilitation beneficial in lung resection patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(3):300-2.
49. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Columbia Univ Press. 1949. Page 196.
50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982;5(6):649-55.
51. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT, Grunberg SM, Kong FM, Marchevsky A, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1552-9.
52. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. Internacional association for the study of lung cancer/American thoracic society /European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma *J Thorac Oncol.* 2011; 6(2):244-285.
53. Hollings N., Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer *Eur Respir J.* 2002;19:722-742.
54. Nickoloff E., Lu Z.F., Dutta AK, So JC. Radiation dose descriptors: BERT, COD, DAP and others strange creatures. *Radiographics.* 2008;28:1439-1450.
55. Nair A, Klusman MJ, Jogeessvaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revision to the TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: Rationale, Clinicoradiologic Implications and Persistent Limitations. *Radiographics.* 2011;31:215-238.
56. Pinilla I, Gómez-León N. Utilidad de la PET/CT en el cáncer de pulmón. *Radiología.* 2009;51(3):248-260.
57. Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005;236: 1011-19.
58. Kim YH, Lee KS, Primak SL, Kim H, Kwon OJ, Kim TS, et al. Small pulmonare Noduleson CT accompanying surgically resectable lung cancer:I likelihood of malignancy. *J.Thorac Imaging.* 2002;17:40-46.
59. Yuan Y, Matsumoto T, Hiyama A, Miura G, Tanaka N, Emoto T, et al. The probability of malignancy in small pulmonary nodules coexisting with potentially operable lung cancer detected by CT. *Eur Radiol.* 2003;13:2447-2453.
60. Verschakelen J.A., Bogaert J., De Wever W. Computed tomography in staging for lung cancer- *Eur Respir J.* 2002;19:Suppl 35,40-48.
61. Scott IR, Müller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Resectable Stage III lung Cancer: CT, surgical and pathological correlation. *Radiology.* 1988: 166:75-79.



62. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Towers MJ, Mentzer SJ. Mediastinal Invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs Radiology. 1994;190:841-846.
63. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F. Noninvasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3Suppl):178S-201S.
64. Langen de AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis Eur J of CardioThorac Surg. 2006;29:26-29.
65. Shim SS, Lee KS, Chung MJ, Kim H, Kwon OJ, Kim S. Do hemodynamic Studies of T1 lung cancers enable the prediction of hilar or mediastinal nodal metastasis? AJR 3006;186:981-988.
66. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Shim SS, Chung MJ, Sung YM, Jeong SY. Efficacy of Helical Dynamic CT versus Integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non small cell lung cancer. AJR. 2007;188:318-325.
67. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State of the art of adrenal imaging Radiographics. 2001;21:995-1012.
68. Bruzzi J.F., Komaki R., Walsh GL, Truong MT, Gladish GW, Munden RF, Erasmus JJ. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part initial staging and assessment of respectability and therapeutic response. Radiographics. 2008;28:561-572.
69. Van Beek EJ, Tchatalbachev V, Wild JM. Lung magnetic resonance imaging-an update. Imaging;2008;20:264-277.
70. Yi ChA, Shin KN, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon O, et al. Non-small lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. Radiology. 2008;248:632-642.
71. Provencio M, Sanchez A, Gonzalez C, Valcarcel A., Varela A; Maldonado A, y cols. La PET y PET-CT en la estadificación y tratamiento del CPNM. Oncología. 2007;30:100- 112.
72. Asad S, Aquino S, Piyavisetpat N, Fishman A. False positive FDG PET uptake in non malignant chest abnormalities. AJR. 2004;182:983-989.
73. Fisher B, Mortensen J, Hansen H, Vilmann P, Larsen S, Loft A and colls. Multimodality approach to mediastinal staging in NSCLC. Faults and benefits of PET/TC: A randomised trial. Thorax. 2011;66:294-300.
74. Nair VS, Barnett PG, Ananth L, Gould MK. Veterans Affairs Solitary Nodule Accuracy Project Cooperative Studies Group. PET scan 18FDG uptake and prognosis in patients with resected clinical stage IA non-small cell lung cancer. Chest. 2010;137:1150-1156.
75. Paesman M, Bergmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein C; Lafite JJ, and colls. Primary tumor SUV measured on FDG PET is of prognostic value for survival in NSCLC. J. Thoracic Oncology. 2010;5:612-619.
76. Birim, O; Kappetein, P; Stijnen, T and Bogers, A. Metaanalysis of PET and CT imaging in detecting mediastinal lymph node metastasis in NSCLC. Ann Thoracic Surg. 2005;79:375-381.
77. Sanchez R, Rodriguez, A; Gomez, M; Alkurdi, A; Castellon, V; Ramos, C y col. Utilidad de la PET/TAC en la estadificación mediastínica de CPNCP en estadio III (N2). Rev Esp Med Nucl. 2011;30:211-216.
78. De Langen A, Raijmakers P, Riphagen I, Paul M, Hoekstra O. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: A Meta-analysis. Eur Jour Cardio-Thoracic surgery. 2006;29:26-29.
79. Obrutz S, Bykowski J, Badran K, Reza M, Hoh C. Utility of FDG PET in the identification of new lesions in lung cancer patients for the assessment of therapy response. Nuclear Medicine Communications. 2010;31:1008-1015.
80. Lopez-Encuentra A, García-Luján R, Rivas JJ, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela G. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Comparison between clinical and pathologic staging in 2994 cases of lung cancer. Ann Thorac Surg. 2005;2:706.
81. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD004699.
82. Yan tD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:2553



83. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1782
84. Michael T Jaklitsch, James E Herndon, Malcolm M DeCamp, William G Richards, Parvesh Kumar, Mark J Krasna, Mark R Green and David J Sugarbaker Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol.* 2006;94(7):599-606.
85. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):718-23; discussion 723.
86. JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, Hausner P, Krasna M. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1200-6.
87. Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, Ryu JK, Bosch W, Emami B. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;1;61(2):318-28.
88. Kong FM, Gaspar LE, Komaki R, Sun A, Bonner JA, Choy H, Wang L, Morris D, Sandler HM, Movsas B. Patterns of practice in radiation dose prescription and treatment planning for patients with lung cancer among members of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:S483.
89. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, Kalemkerian GP, Hayman JA. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;1;63(2):324-33.
90. Zhao L, West BT, Hayman JA, Lyons S, Cease K, Kong FM. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;1;68(1):103-10.
91. Wang L, Correa CR, Zhao L, Hayman J, Kalemkerian GP, Lyons S, Cease K, Brenner D, Kong FM. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;1;73(5):1383-90.
92. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H, Fraser R, Morris DE. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;1;54(2):348-56.
93. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, Hillman S, Fitch TR, Northfelt D, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1106-11.
94. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, Purdy JA, Michalski JM, Gore E, Choy H. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;1;77(2):367-72.
95. José S A Belderbos, Lucyna Kepka, Feng-Ming Spring Kong, Mary K Martel, Gregory M M Videtic and Branislav Jeremic. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):335-42.
96. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. Randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(3):239-44.
97. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, et al. Involved-field radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5557-5561.
98. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ikeda H. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol.* 2009;91(3):433-7.
99. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2009;30;4:5.



100. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;15;65(4):1097-105.
101. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):108-20.
102. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;1;45(2):323-9.
103. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, Kalemkerian GP, Arenberg D, Lyons S, Turrisi A, Lichter A, Fraass B, Eisbruch A, Lawrence TS, Ten Haken RK. Final toxicity results of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;15;65(4):1075-86.
104. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, Fan M, Munley MT, Shafman TD, Anscher MS, Lind PA. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):650-9.
105. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Zo JI, Lee DH, Lee JM, Kim HY, Hwangbo B, Park SY, Kim JY, Shin KH, Kim DY. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology*. 2005;235(1):208-15.
106. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, Mohan R, Cox JD, Komaki R. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;1;66(5):1399-407.
107. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, Lock M, D'Souza D. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009;91(3):282-7.
108. Hall WH, Guiou M, Lee NY, Dublin A, Narayan S, Vijayakumar S, Purdy JA, Chen AM. Development and Validation of a Standardized Method for Contouring the Brachial Plexus: Preliminary Dosimetric Analysis Among Patients Treated With IMRT for Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1362-1367.
109. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, Guerrero T, Chang JY, McAleer MF, Jeter MD, Correa A, Vaporciyan AA, Liu HH, Komaki R, Forster KM, Stevens CW. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Oct 1;69(2):350-7.
110. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ, Bueno R, Harris JR, Court L, Baldini EH. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;1;65(3):640-5.
111. Chang JY, Zhang X, Wang X, Kang Y, Riley B, Bilton S, Mohan R, Komaki R, Cox JD. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;15;65(4):1087-96.
112. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest*. 2004;126(4):1198-203.
113. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;1;65(1):107-11.
114. Hara R, Itami J, Kondo T, Aruga T, Uno T, Sasano N, Ohnishi K, Kiyozuka M, Fuse M, Ito M, Naoi K, Kohno Y. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer*. 2006;15;106(6):1347-52.
115. 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(20):3290-6.