

## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis  |  |
|---|--|
| Español: PAPEL DE LA TOMOGRAFIA POR COMPUTADORA EN LA DECISION TERAPEUTICA CON RESPECTO A LA CLINICA Y RADIOGRAFIA SIMPLE DE TÓRAX TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO | Inglés: ROLE OF CONVENTIONAL CHEST CT SCAN IN THE THERAPEUTIC DECISION WITH RESPECT TO CHEST-X-RAY IN CLINICAL PRACTICE AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC). |
| 2.- Autor   |  |
| Nombre:<br>DAVID CALVO TEMPRANO   |  |
| Programa de Doctorado: ANÁLISIS BIOMECÁNICO Y DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LAS LESIONES DEPORTIVAS   |  |
| Órgano responsable: DPTO.MORFOLOGIA Y BIOLOGIA CELULAR  |  |

### RESUMEN (en español)

Esta tesis doctoral se ha basado en un grupo de pacientes incluidos en un ensayo clínico aleatorizado publicado anteriormente en la que la quimioterapia (QT) se administró a los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado. De todos ellos hay métodos disponibles de imágenes anteriores y posteriores a QT, consistentes en dos radiografía de tórax (Rx) en dos proyecciones (antes y después de QT) y tomografía computerizada (TC) de tórax y parte superior del abdomen. Los pacientes seleccionados fueron aquellos que no eran candidatos a la cirugía, ya sea antes o después de la QT. La evaluación radiológica se han llevado a cabo posteriormente, de forma que dos radiólogos expertos en oncología han interpretado de forma independiente y ciega, tanto las Rx de tórax (investigador A) como las TC toraco-abdominal (investigador B), antes y después de la QT, aplicando los criterios de evaluación de respuesta a tumores sólidos (RECIST). Los resultados han sido analizados con el fin de evaluar hasta qué punto la TC es superior a la Rx de tórax en la interpretación de la respuesta a la QT en el CPNM cuando se trata de la predicción de la indicación posterior o no de radioterapia radical.

### RESUMEN (en Inglés)

This doctoral thesis has been based on a pool of patients included in a randomized clinical trial previously published in which chemotherapy (ct) was administered to patients with locally advanced nscl. From all of them there were available imaging methods previous to and after ct consisting of both chest-x-ray in two projections and conventional chest and upper abdomen ct scan. Selected patients were those that were not candidates to surgery either before or after ct. Radiological evaluation have been carried out subsequently in such a way that radiologists expert in oncology independently and impartially interpreted both, chest-x-ray (researcher a) and conventional chest and abdominal ct scan (researcher b), before and after ct, following the evaluation criteria of response to solid tumours (recist). Results have been analysed with the aim of assessing up to what point conventional chest ct scan is superior to chest-x-ray in the interpretation of the response to ct in nscl when it comes to predicting the indication or not of further radical radiotherapy.

**PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA POR COMPUTADOR  
EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA  
TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE  
CON RESPECTO A LA CLÍNICA Y RADIOGRAFÍA DE TÓRAX  
EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE PULMÓN  
NO MICROCÍTICO LOCALMENTE AVANZADO  
NO QUIRÚRGICOS**

**DAVID CALVO TEMPRANO**

2.012







## **ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA TESIS DOCTORAL**

2P: dos proyecciones (postero-anterior y lateral para la radiografía de tórax).  
ACV: accidente cerebro-vascular  
CP: carcinoma de pulmón  
CPNM: carcinoma de pulmón no microcítico  
EE: enfermedad estable (categoría de valoración de respuesta al tratamiento)  
EPPN: edema pulmonar postneumonectomía  
HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias  
IASCL: International Association for the Study of Lung Cancer  
ICRU: Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación  
IMRT: RT de intensidad modulada  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.  
OMS: Organización Mundial de la Salud (WHO en inglés).  
PE: progresión de la enfermedad (categoría de valoración de respuesta al tratamiento)  
PET: Tomografía por Emisión de Positrones  
PET-TC: método de diagnóstico combinado que fusiona PET y TC  
QT: quimioterapia  
QT1<sup>a</sup>: quimioterapia de inducción o primaria  
RC: respuesta completa (categoría de valoración de respuesta al tratamiento)  
RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos  
RM: Resonancia magnética  
RP: respuesta parcial (categoría de valoración de respuesta al tratamiento)  
RT: radioterapia  
Rx tórax: Radiografía simple de tórax  
Rx tórax + cx: Valoración por Radiografía simple de tórax más exploración clínica  
SBRT: RT estereotáxica fraccionada corporal  
TC: Tomografía Computerizada.



# **0. ÍNDICE**

|   |          |
|---|----------|
| <b>ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA TESIS DOCTORAL</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>0. ÍNDICE</b> .....  | <b>6</b> |
| 1. IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA.....                            | 11       |
| 2. FACTORES DE RIESGO .....                                   | 12       |
| 3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA (CRIBADO) .....           | 13       |
| 4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS.....                    | 14       |
| 5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS” .....                            | 16       |
| 5.1. LOCALES: LESIÓN PRIMARIA Y EXTENSIÓN INTRATORÁCICA... 16 |          |
| 5.2. AFECTACIÓN METASTÁSICA: .....                            | 18       |
| 5.3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS: .....                         | 18       |
| 6. ANATOMÍA PATOLÓGICA .....                                  | 19       |
| 6.1. INMUNOHISTOQUÍMICA:.....                                 | 20       |
| 6.2. ESTUDIOS MOLECULARES EN CP: .....                        | 20       |
| 7. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA .....                             | 20       |
| 7.1. APROXIMACIÓN CLÍNICA INICIAL. SOSPECHA CLÍNICA:.....     | 20       |
| 7.2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN:.....                 | 21       |
| a) Radiografía simple de tórax PA y Lat (Rx tórax): .....     | 22       |
| b) Tomografía computerizada (TC): .....                       | 22       |
| c) Resonancia magnética (RM): .....                           | 22       |
| d) Tomografía por Emisión de Positrones (PET): .....          | 23       |
| e) Otros métodos de imagen: .....                             | 23       |
| 7.3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO INVASIVO: .....                  | 23       |
| a) Broncoscopia:.....   | 23       |
| b) PAAF transtorácica:.....                                   | 24       |
| c) Métodos quirúrgicos: .....                                 | 25       |
| d) Otros: .....   | 25       |
| 8. CRITERIOS DE CALIDAD DE IMAGEN.....                        | 25       |
| 9. ESTADIO TNM.....   | 26       |
| 9.1. CARACTERIZACIÓN DEL TUMOR (T): .....                     | 26       |
| 9.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS GANGLIOS REGIONALES (N): .....    | 27       |
| 9.3. CARACTERIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA (M):.....  | 29       |
| 10. TRATAMIENTO DEL CPNM.....                                 | 30       |
| 10.1. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA CIRUGÍA DEL CP:.....            | 30       |
| 10.2. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA RADIOTERAPIA DEL CP:.....       | 33       |
| a) RT preoperatoria:.....                                     | 33       |
| b) RT postoperatoria: .....                                   | 34       |
| c) RT radical (intención curativa):.....                      | 34       |
| 10.3. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CP:.....    | 35       |
| a) QT adyuvante: .....  | 35       |
| b) QT neo-adyuvante o primaria: .....                         | 35       |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 11.   | ALGORITMOS DE TRATAMIENTO DEL CPNM EN ESTADIOS III...                | 38  |
| 11.1. | ESTADIOS IIIA:   | 39  |
| 11.2. | ESTADIOS IIIB:   | 40  |
| 12.   | EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO (RECIST) .....                 | 41  |
| 12.1. | CRITERIOS RECIST 2.000:  | 42  |
| a)    | Lesión diana y evaluación RECIST:                                    | 44  |
| b)    | Lesión no diana y evaluación RECIST:                                 | 45  |
| c)    | Evaluación RECIST global:  | 45  |
| 12.2. | CRITERIOS RECIST V 1.1:  | 46  |
| 1.    | OBJETIVO PRINCIPAL:  | 53  |
| 2.    | OBJETIVOS SECUNDARIOS:   | 53  |
| 1.    | ORIGEN DE LOS PACIENTES.....   | 55  |
| 2.    | CRITERIOS DE INCLUSIÓN UTILIZADOS EN ESTA TESIS .....                | 55  |
| 3.    | METODOLOGÍA EN LA RECOGIDA DE DATOS.....                             | 56  |
| 4.    | METODOLOGÍA EPIDEMIOLÓGICA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....               | 58  |
| 5.    | HIPÓTESIS DE TRABAJO.....  | 58  |
| 1.    | CARACTERÍSTICAS PRONÓSTICAS DE PACIENTES EXCLUIDOS E INCLUIDOS ..... | 61  |
| 2.    | ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS .....                | 62  |
| 2.1.  | ESTUDIOS DE RX DE TÓRAX:   | 63  |
| 2.2.  | ESTUDIOS DE TC: .....  | 67  |
| 3.    | ANÁLISIS INFERENCIAL DE LOS INCLUIDOS.....                           | 74  |
| 4.    | CONSIDERACIONES DENTRO DE GRUPOS DE RESPUESTA RECIST (TC Y RX).....  | 76  |
| 4.1.  | RESULTADOS POR TC (PRUEBA DE REFERENCIA):.....                       | 76  |
| ▪     | RC por TC:   | 76  |
| ▪     | EE por TC:   | 77  |
| ▪     | PE por TC:   | 77  |
| 4.2.  | RESULTADOS POR RX + CLÍNICA (PRUEBA A VALIDAR DEL ESTUDIO):.....     | 79  |
| ▪     | RC por Rx:   | 79  |
| ▪     | EE por Rx:   | 79  |
| ▪     | PE por Rx:   | 80  |
|       | ANEXO I: CARCINÓGENOS LABORALES.....                                 | 95  |
|       | ANEXO II: ESTADIFICACIÓN DEL CP POR EL SISTEMA TNM .....             | 96  |
|       | ANEXO III: ESCALAS DE VALORACIÓN DEL ESTADO GENERAL FUNCIONAL .....  | 100 |
|       | ANEXO IV: FACTORES BIOLÓGICOS PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS .....        | 101 |
|       | ANEXO V. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA OMS DEL CP.....              | 104 |
|       | ANEXO VI: GUÍA EUROPEA DE CRITERIOS DE CALIDAD DE IMAGEN             | 107 |

|   |     |
|---|-----|
| ANEXO VII. GRUPOS GANGLIONARES EN LA ESTADIFICACIÓN DEL<br>CARCINOMA DE PULMÓN..... | 112 |
|---|-----|

# **I. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DEL TEMA**

## 1. IMPORTANCIA EPIDEMIOLÓGICA

El cáncer de pulmón (CP) o carcinoma broncogénico incluye bajo su término un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células de la vía aérea o del parénquima pulmonar.

Constituye la primera causa de muerte en los países industrializados y representa según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 19,7 % de todas las muertes por neoplasias en el mundo<sup>1</sup>. En EEUU fueron diagnosticados aproximadamente 221.000 nuevos casos (115.000 hombres y 106.000 mujeres) durante el 2.011, con una mortalidad de 156.900 personas producida por la enfermedad<sup>2</sup>. La incidencia de CP ajustada a la edad es de 62 casos por 100.000 hombres y mujeres por año en este país según los pacientes diagnosticados en el periodo 2.004-2.008. La supervivencia media relativa al periodo 2.001-2.007 fue de 15.6% a los 5 años en EEUU: 11,6 para hombres negros; 13,7% para hombres blancos; 14,5% para mujeres negras; y 18,3% para mujeres blancas<sup>3</sup>.

Según el informe EUROCARE-4 la supervivencia en pacientes con CP es la más baja: 10.9 % a los 5 años. En Europa, se estima que 334.800 personas fallecieron en el 2.006 por esta enfermedad<sup>4,5,6</sup>.

Según la Agencia Española Contra el Cáncer (AECC) en España se diagnostican unos 20.000 nuevos casos anuales, representando un 18,4% de los tumores en hombres (18.000 casos) y 3,2% en mujeres (2.000 casos). En ella destaca una alta incidencia en hombres respecto al resto del mundo (tasa ajustada mundial en 2002: 55,8), sólo superada por los países de Europa del Este y Norteamérica; y una incidencia baja en mujeres (tasa ajustada mundial en 2002: 5,4). En hombres la tendencia es descendente desde el año 2000, mientras en mujeres es ascendente desde la mitad de los años 90<sup>7</sup>.

La incidencia esperada para 2012 por CP en España es de 16.017 nuevos casos en hombres (tasa ajustada a la edad de 57casos /100.000 personas-año) y 4.011 mujeres (tasa ajustada a la edad de 13 casos/100.000 personas-año)<sup>8</sup>.



En el análisis titulado “Supervivencia del Cáncer de Pulmón en Asturias” publicado en 2.001 por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios de Asturias se comunica una supervivencia del 11% a los 5 años entre los pacientes diagnosticados en 1992 en nuestra comunidad autónoma<sup>9</sup>. El parámetro que más influyó en la supervivencia fue el estadio TNM. La mortalidad por CP en Asturias es la segunda más alta por CCAA, por encima de la mortalidad estándar en España<sup>10</sup>.

La OMS divide el cáncer de pulmón en dos grandes grupos con arreglo a sus diferentes características biológicas, pronósticas y opciones terapéuticas: CP microcítico y CP no microcítico (CPNM)<sup>11</sup>, siendo este último del interés de esta tesis doctoral.

## **2. FACTORES DE RIESGO**

El consumo de tabaco es el factor de riesgo conocido más importante para cáncer de pulmón, con un incremento proporcional del riesgo en función del aumento de número de cigarrillos y años fumando. Los fumadores presentan un riesgo 20 veces superior para su desarrollo y lo padecen un 10-15% de los sujetos que fuman<sup>12</sup>. Aproximadamente el 85-90 % de las muertes por CP pueden relacionarse directamente con el tabaco<sup>13</sup>. También se ha encontrado un 20-30% de riesgo aumentado respecto a la población general en personas que conviven con fumadores<sup>14</sup>. El tabaquismo pasivo se considera responsable del 25% de los CP no microcítico en no fumadores, presentando un riesgo relativo (RR) de 1,24 respecto a sujetos no fumadores y no expuestos involuntariamente<sup>15</sup>.

Al tabaco se le relaciona también con el desarrollo de neoplasias malignas en otros órganos del cuerpo: esófago, cavidad oral, laringe, faringe, vejiga, páncreas, estómago, riñón, ovario, colon-recto y cuello uterino<sup>16</sup>.

El gas radón, un gas radioactivo producido por la desintegración del radio 226, es la segunda causa más frecuente de CP<sup>17,18</sup> y la más importante en no-

fumadores según la *U. S. Environmental Protection Agency (EPA)*<sup>19</sup> ; sin embargo la exposición pasiva al tabaco podría ser también un factor etiológico en estos casos. Los carcinógenos en el medio laboral son una causa conocida (v. Anexo I: CARCINÓGENOS LABORALES). La OMS señaló en el año 2.000 que no menos de un 6-13 % de los CP pueden atribuirse directamente a causas ocupacionales. Es sin duda el asbesto el agente cancerígeno mejor estudiado entre ellos, produciendo un 3-4% de todos los CP<sup>20</sup> y presentando un efecto sinérgico con el tabaco. Se relaciona también con el mesotelioma pleural y peritoneal.

No está clara la relación del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en mujeres postmenopáusicas y el desarrollo de CP en ellas. Existen más de 20 estudios publicados con resultados inconsistentes. En un estudio randomizado y controlado no se demostró evidencia de incremento en la incidencia de CP en mujeres postmenopáusicas que recibieron THS (estrógenos y progesterona). Sin embargo, el riesgo de muerte por CPNM sí aumentó en este grupo<sup>21</sup>.

Otros factores de riesgo considerados son: cicatrices por tuberculosis previa, historia familiar, inflamación pulmonar recurrente, exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, cromo, níquel y arsénico<sup>22</sup>.

### 3. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA (CRIBADO)

Las medidas antitabaco y el control de los carcinógenos laborales son la primera preocupación en la **prevención primaria**, por ser la estrategia más eficaz para controlar tanto la incidencia como la mortalidad por CP. El riesgo permanece aumentado varios años después de dejar de fumar por lo que existe un porcentaje elevado de CP en ex-fumadores<sup>23</sup>. En España el abandono tabáquico parece ser superior en hombres que en mujeres<sup>24</sup>. Los pacientes que persisten en el hábito tabáquico a pesar del consejo clínico presentan mayor riesgo de desarrollar segundos primarios de pulmón (con posible histología diferente), mayor tasa de complicaciones al tratamiento e interacciones medicamentosas, menor supervivencia y peor calidad de vida.

Diferentes medidas se han ensayado para ayudar a abandonar el tabaquismo (vareniclin, sustitutos nicotínicos, bupropion) con resultados diversos<sup>25,26</sup>, aunque posiblemente -y a pesar de sus efectos adversos- sea más beneficioso para motivar a los pacientes el uso de estos agentes que promover el abandono tabáquico según los estudios consultados<sup>27</sup>.

La *quimioprevención* con los distintos agentes ensayados no ha sido establecida aún para los pacientes que continúan fumando o han dejado el hábito tabáquico, con un riesgo significativamente aumentado respecto a población general.

El cáncer de pulmón es un tumor de alto impacto (elevada incidencia y morbi-mortalidad), sus factores y población de riesgo son conocidos, presenta una fase preclínica suficientemente larga y su pronóstico mejora en estadios iniciales (tratamiento potencialmente curativo), por lo que podría ser un buen candidato a estudios de cribado poblacionales (**prevención secundaria**). En el año 2.010 aún no se recomendaba en la práctica clínica el cribado de CP en la población general, por no estar definida su relación coste/eficacia ni los grupos de riesgo (recomendación categoría 3 NCCN v 2.010)<sup>2</sup>. Sin embargo, se ha demostrado que el cribado con TC de baja dosis disminuye la mortalidad por CP en individuos preseleccionados con alto riesgo: edad >55 años (55-74 años), fumadores de  $\geq 30$  paquetes/año, y exfumadores de más de 15 años de hábito tabáquico<sup>28</sup>.

#### 4. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

En los pacientes con CPNM ciertos factores ofrecen un significado **pronóstico** en la evolución de la enfermedad modificando la supervivencia esperada. Existen también **factores predictivos** que estiman la probabilidad de mejor o peor respuesta a un tratamiento concreto, facilitando así la elección del mejor tratamiento para cada paciente.

**a) Estadio del tumor (v. Anexo II: ESTADIFICACIÓN DEL CP POR EL SISTEMA TNM ):**

Es el factor pronóstico más importante y depende del grado de extensión del tumor en el momento del diagnóstico. Alrededor de un 80% son diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad, lo que indica un mal pronóstico y escasas opciones para un tratamiento curativo. En la siguiente tabla (v. tabla 1) se refleja la relación existente entre el estadio clínico y su pronóstico, expresándose en porcentaje de supervivencia a los 5 años:

**TABLA 1: Supervivencia del CP según estadio clínico.**

Adaptada de Mountain. Datos de 4351 pacientes tratados en la University of Texas MD Anderson Cancer Center y 968 tratados por el National Cancer Institute cooperative Lung Cancer Study Group entre 1975 y 1988.

| <b>PRONÓSTICO DEL CPNM POR ESTADIO CLÍNICO</b> |                 |                                 |
|--|-----------------|---------------------------------|
| <b>ESTADIO</b>                                 | <b>Nº CASOS</b> | <b>% SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS</b> |
| IA   | 687             | 61                              |
| IB   | 1189            | 38                              |
| IIA  | 29              | 34                              |
| IIB  | 357             | 24                              |
| IIIA   | 511             | 13                              |
| IIIB   | 1030            | 5                               |
| IV   | 1427            | 1                               |

**b) Estado general:**

Un buen estado general (ECOG 0-2)<sup>29</sup> (v. Anexo III: ESCALAS DE VALORACIÓN DEL ESTADO GENERAL FUNCIONAL) y ausencia de pérdida de peso significativo se correlacionan con un mejor pronóstico de la enfermedad.

**c) Factores biológicos:**

La detección de mutaciones en el gen de supresión tumoral p53 y la activación del protooncogén k-ras (Kirsten-Rous sarcoma virus) se relacionan con un peor pronóstico. Sin embargo, la expresión de altos niveles de ERCC1 (5'- endonuclease of the nucleotide excisión repair

complex) y RRM1 son factores de buen pronóstico. Algunos de estos biomarcadores presentan también un valor predictivo en la respuesta del tumor a diferentes terapias, tal y como se describe en el correspondiente anexo (v. Anexo IV : FACTORES BIOLÓGICOS PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS).

**d) Otros factores:**

El pronóstico es mejor para las mujeres y para el subtipo histológico escamoso (frente a los CPNM no escamosos)<sup>30,31</sup>. La edad no tiene relevancia pronóstica.

## **5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS<sup>32,33,34</sup>**

La mayoría de los CP se dan en varones con una edad media de presentación de 65 años. Existe un aumento en el porcentaje de mujeres afectadas. La mayor parte de los pacientes con CP presentan síntomas al diagnóstico, siendo los más comunes: tos, disnea, pérdida de peso y dolor torácico. Los pacientes sintomáticos presentan con frecuencia enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), también relacionada con la exposición al humo del tabaco.

Únicamente un 10% de CP no muestran síntomas al inicio, detectándose en una exploración indicada por otro motivo. El 70% presentan uno o más síntomas por extensión intratorácica o metástasis extratorácicas. No es infrecuente que la única manifestación clínica sea una metástasis sin molestias torácicas ni hallazgos relevantes en la Rx tórax.

Las manifestaciones clínicas del CP pueden agruparse en tres grandes bloques:

### **5.1. LOCALES: LESIÓN PRIMARIA Y EXTENSIÓN INTRATORÁCICA.**

El síntoma más frecuente es la *tos* (17-75%), aunque es un síntoma inespecífico. Debe sospecharse CP ante una tos persistente en fumadores o cambio de las características de la tos en pacientes con EPOC. El *esputo*

puede acompañar a la tos, aunque frecuentemente es debido al EPOC. La *broncorrea* clásicamente se ha descrito en un 15% de pacientes con CP bronquioloalveolar.

La *hemoptisis* (12-57%) es generalmente escasa salvo si se produce una erosión por el tumor en una arteria bronquial, con resultado de hemoptisis masiva y eventual muerte por asfixia. Es más frecuente en tumoraciones centrales.

La disnea (2-50%) puede producirse por obstrucción de la vía aérea, neumonitis o atelectasia, diseminación linfática y derrame pleural o pericárdico.

El *dolor torácico* (16-50%) suele indicar afectación de la pleura y/o plano osteomuscular. Puede ser sordo y retroesternal en tumores centrales, o localizado y pleurítico en afección metastásica torácica y derrame pleural. Es característico en el tumor del sulcus superior con una distribución nerviosa característica (C8, T1 y T2), asociándose a síndrome de Horner, destrucción ósea y atrofia muscular de la mano en el síndrome Pancoast completo.

Las *sibilancias* pueden producirse si el tumor obstruye parcialmente un bronquio central. En un 8-68% se encuentra *pérdida significativa de peso* no justificada por otra causa.

La *disfonía* (2-18%) casi siempre indica infiltración del nervio recurrente laríngeo izquierdo atrapado por el tumor o adenopatías mediastínicas entre el bronquio del lóbulo superior izquierdo y el cayado aórtico.

El *síndrome de vena cava superior* (1-4%) puede producirse tanto por compresión como por invasión directa o trombosis de esta vena en el mediastino. El subtipo histológico que más frecuentemente lo produce es el carcinoma microcítico. Los síntomas de este síndrome son: tos, disnea que empeora con decúbito, cefalea, edema “en esclavina” y dilataciones venosas en tórax. Puede ser una urgencia médica si la instauración es brusca sin tiempo a que se desarrolle adecuadamente la circulación colateral.

## **5.2. AFECTACIÓN METASTÁSICA:**

Las metástasis de CP se producen por diseminación linfática o hemática. Su aparición es independiente del tamaño del tumor primitivo. Las metástasis en los ganglios linfáticos del mediastino pueden provocar disfagia, disfonía y síndrome de vena cava superior. Habitualmente las adenopatías supraclaviculares son palpables y pueden ofrecer un diagnóstico histológico si son puncionadas (85%). Globalmente existe afectación ganglionar en el CP en un 70%.

La afectación metastásica extratorácica se produce con frecuencia en el CP: hígado (39%), cerebro (30%), adrenales (25%), hueso (20%) –vértebras, costillas y pelvis ósea especialmente- y riñón (18%). El CP es responsable del 70% de los cánceres con metástasis cerebrales sintomáticas de inicio (al diagnóstico)<sup>35</sup>.

## **5.3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS:**

Se denominan así todas aquellas manifestaciones sistémicas no relacionadas directamente con la aparición de metástasis por el tumor. Se observan en un 10-20% de los CP y se pueden producir por la secreción de sustancias activas tanto por el tumor como por respuesta al mismo.

El más común es el síndrome general (anorexia, astenia y adelgazamiento). Otros son: hipercalcemia por producción de hormona paratiroidea (PTH-like), osteoartropatía hipertrófica, acropaquias (29%)<sup>36</sup>, síndrome inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), producción ectópica de ACTH, ginecomastia y galactorrea por producción de gonadotropina coriónica humana (HCG).

También se pueden presentar cuadros neurológicos como el síndrome de Eaton-Lambert, neuropatía periférica y degeneración cerebelosa cortical (atrofia). En algunos casos estas manifestaciones se producen por autoanticuerpos frente a antígenos neurales<sup>37</sup>.

## 6. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El propósito de un estudio patológico en el CP es múltiple<sup>38</sup>: a) clasificar histológicamente el cáncer; b) determinar su extensión; c) valorar la posible infiltración por el tumor de los márgenes quirúrgicos tras la resección; y d) determinar las anomalías moleculares del CP que pueden predecir la sensibilidad o resistencia al tratamiento.

La última clasificación de la OMS para los tumores epiteliales malignos de pulmón se realizó en el 2.004<sup>39</sup> en la que se distinguen los siguientes grupos más destacables (v. tabla 2).

**TABLA 2: Tipos Histológicos de Cáncer de Pulmón según OMS 2.004.**

Para un mayor desarrollo de las últimas modificaciones 2.011 de los distintos grupos consúltese Anexo V:

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA OMS DEL CP.

- I. Adenocarcinoma (acinar , papilar, sólido con mucina o mixto).
  - Subtipo especial: carcinoma bronquioloalveolar (mucinoso, no mucinoso, mixto, indeterminado)
- II. Carcinoma de células escamosas
- III. Carcinoma de célula pequeña (microcítico)
- IV. Carcinoma de célula grande
- V. Tumor carcinoide (típico o atípico)
- VI. Otros:
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Carcinoma sarcomatoide
  - Carcinomas tipo glándula salivar
  - Carcinoma no clasificable

Los procedimientos para la adecuada obtención de muestras histológicas en el CP incluyen diferentes métodos: citología, punción aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG), lavado y biopsia endo o transbronquial por bronscoscopia y pieza de resección quirúrgica. En su mayor parte se utilizan métodos de imagen como guía para la obtención de los especímenes histológicos.



Sin embargo, una primera clasificación histológica con repercusión tanto en el tratamiento, como en el pronóstico y seguimiento es fundamental desde el diagnóstico inicial. El CP se divide en dos grandes grupos: CP de células pequeñas o microcítico (CPM) y CP de células no-pequeñas o no-microcítico (CPNM).

### **6.1. INMUNOHISTOQUÍMICA:**

Aplicando a las muestras de CP distintos procedimientos de inmunohistoquímica se consigue:

- a) Diferenciar entre adenocarcinoma pulmonar primario o metastático.
- b) Determinar el estado neuroendocrino del tumor (cromogranina, sinaptofisina).
- c) Distinguir entre mesotelioma maligno y adenocarcinoma de pulmón.

### **6.2. ESTUDIOS MOLECULARES EN CP:**

Pueden valorar la presencia de determinados biomarcadores que presentan un valor pronóstico en la enfermedad y predictivo a la respuesta al tratamiento (v. Anexo IV : FACTORES BIOLÓGICOS PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS).

## **7. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA**

### **7.1. APROXIMACIÓN CLÍNICA INICIAL. SOSPECHA CLÍNICA:**

En todo paciente en el que se sospeche un CP debe realizarse una meticulosa **historia clínica y exploración**, con objeto de orientar el diagnóstico identificando síntomas o signos sugestivos de enfermedad localmente avanzada o a distancia, capacidad funcional del paciente (v. Anexo III: ESCALAS DE VALORACIÓN DEL ESTADO GENERAL FUNCIONAL), y comorbilidad. Todo ello influirá en la elección del tratamiento y en la capacidad de tolerar las distintas terapias por parte del paciente.

Se debe diferenciar dos importantes conceptos: a) *operabilidad* o capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar, y b) *resecabilidad* o posibilidad de extirpar el tumor de forma completa y satisfactoria. En muchas

ocasiones la historia clínica y exploración física pueden establecer la operabilidad y resecabilidad sin necesidad de métodos diagnósticos de imagen.

Es importante investigar también la presencia de síntomas constitucionales, dolor óseo sospechoso, disfagia, disfonía, síndrome de vena cava superior, síntomas neurológicos, síndrome de Horner, y signos o síntomas de derrame pericárdico, adenopatías supraclaviculares y hepatomegalia.

Asimismo deben obtenerse **estudios analíticos** de todos los pacientes: hemograma, bioquímica sanguínea y estudio de coagulación. La existencia de una lactato deshidrogenasa (LDH) elevada en sangre indica mal pronóstico. No existe ningún marcador tumoral realmente útil para el diagnóstico ni seguimiento del CP .

La **citología de esputo** es un método sencillo, económico e incruento que puede ser especialmente indicado en pacientes no candidatos a técnicas diagnósticas invasivas y en las sospechas de recurrencias, pudiendo aportar material para el estudio histopatológico. Se recomienda recoger el primer esputo de la mañana en tres días consecutivos. El diagnóstico por citología de esputo es más probable cuando el tumor es central, grande y de tipo epidermoide.

## **7.2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN:**

Con frecuencia el CP se sospecha a partir de una radiografía de tórax (Rx tórax) realizada en un paciente con una sintomatología más o menos inespecífica. La Tomografía computarizada (TC) es el método de elección para realizar una aproximación diagnóstica local, ganglionar y de extensión.

Los métodos de diagnóstico por imagen se utilizan tanto en el diagnóstico inicial y estadificación, como en el control de la evolución y respuesta al tratamiento, así como valoración de las complicaciones del mismo. También pueden ser guía de procedimientos intervencionistas para obtener material para citología o biopsia y establecer una confirmación histológica de CP.

Los métodos de imagen más ampliamente utilizados en el CP son la Rx de tórax, la TC, la resonancia magnética (RM), y el estudio metabólico de la 18-fluoro-2-deoxiglucosa (FDG) por medio de una tomografía de emisión de positrones (PET); cobrando una importancia cada vez mayor en la práctica clínica el uso combinado de técnicas por PET-TC, aún limitado por la escasa disponibilidad de los equipos.

**a) Radiografía simple de tórax PA y Lat (Rx tórax):**

Debe realizarse en todos los pacientes con síntomas sospechosos, constituyendo en muchas ocasiones el punto de partida en el proceso diagnóstico. Tan sólo un 2% de los casos de CP presentan una Rx normal al diagnóstico. Especialmente importante es comparar las Rx con estudios previos para detectar modificaciones sutiles en la Rx que orienten a un diagnóstico correcto. Sin embargo la Rx presenta una falta de sensibilidad en la detección de la afectación mediastínica e invasión de pared torácica<sup>40</sup>.

**b) Tomografía computerizada (TC):**

Es el método más ampliamente utilizado en el diagnóstico, estadificación y seguimiento del CP<sup>41</sup>. Debe realizarse un estudio torácico e incluir la parte alta del abdomen, para valorar tanto el hígado como las suprarrenales y el retroperitoneo superior, regiones frecuentemente afectados ante una diseminación metastásica. También se recomienda incluir las regiones supraclaviculares, para descartar la afectación ganglionar en esta región anatómica. Cuando existen signos o síntomas de sospecha de afectación metastásica en otras localizaciones pueden incluirse electivamente en el estudio.

**c) Resonancia magnética (RM):**

Presenta ventajas frente a la TC en la valoración de los tumores del sulcus superior, en el estudio de invasión del canal vertebral y de metástasis en cuerpos vertebrales y médula espinal, así como en el diagnóstico diferencial entre adenoma suprarrenal o afectación metastásica por el CP. En el cráneo es significativamente más sensible en la detección de metástasis. No se recomienda sin embargo su utilización sistemática en cribaje de

metástasis cerebrales asintomáticas salvo que se considere en el paciente una terapia combinada agresiva<sup>42</sup>.

**d) Tomografía por Emisión de Positrones (PET)<sup>43</sup>:**

Realiza un estudio metabólico al emplear la captación de glucosa (marcada con isótopo radiactivo) por parte de las células para obtener una imagen funcional. Se indica en casos de CP en las siguientes circunstancias: a) valoración un nódulo pulmonar solitario indeterminado por la TC; y b) estudio de la afectación ganglionar mediastínica, especialmente ganglios de tamaño inferior a 1,5 cm en su eje corto (definidos como no patológicos por estudios anatómicos de TC). Su fusión con la TC permite mejorar significativamente la rentabilidad diagnóstica de ambos métodos<sup>44</sup>.

**e) Otros métodos de imagen:**

La Ecografía transesofágica y endobronquial con tomas de biopsia con aguja fina han demostrado ser útiles en la estadificación ganglionar mediastínica<sup>45</sup>. Aunque son métodos invasivos han demostrado presentar una alta sensibilidad y especificidad en el estadiaje ganglionar mediastínico e hilar respecto a TC y PET<sup>46</sup>.

La ecografía abdominal y gammagrafía ósea sólo deben indicarse ante signos o síntomas de sospecha en esas localizaciones o como complemento diagnóstico en el caso de que otros métodos así lo requieran<sup>47</sup>.

### **7.3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO INVASIVO:**

**a) Broncoscopia:**

Es la técnica más rentable en el diagnóstico y estadificación del CP siendo prácticamente un método obligatorio tanto para los tumores centrales como periféricos, recomendándose en la evaluación pretratamiento los estadios I, II y IIIA. Sin embargo, puede evitarse en pacientes con mal estado general o en casos cuyo diagnóstico puede obtenerse mediante el estudio de una lesión metastásica más accesible. Es conveniente realizar siempre una

broncoscopia ante la sospecha de tumoración que afecte a la vía aérea principal susceptible de técnicas endoscópicas paliativas.

A través del fibrobroncoscopio puede explorarse todo el árbol traqueobronquial hasta niveles segmentarios con obtención de diversas muestras citohistológicas ante lesiones sospechosas: aspirado y cepillado bronquial, lavado broncoalveolar, punción transbronquial y biopsia bronquial o transbronquial. La rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia es mayor en casos de tumoración visible (hasta el 75%). En el 30% de los casos las lesiones no son accesibles al broncoscopio y la rentabilidad es menor<sup>48,49</sup>.

Es muy útil disponer de una TC previa a la broncoscopia, ya que optimiza la efectividad de la prueba, especialmente en casos de necesidad de biopsia transbronquial, donde la propia lesión que desea puncionarse no es visible desde la luz bronquial. Esta técnica puede utilizarse tanto para la lesión primitiva como para diagnosticar el estadio N (nodal). Hoy día, puede incluso acoplarse una sonda ultrasónica en el extremo de un broncoscopio para guiar la punción transbronquial de adenopatías ecográficamente (ecoendoscopia), no siendo así necesario realizar la punción “a ciegas”.

**b) PAAF transtorácica<sup>50</sup>:**

La Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) generalmente se realiza guiada por TC en el tórax y permite acceder a tumoraciones periféricas lejos del alcance del fibrobroncoscopio. También puede emplearse en el diagnóstico de lesiones metastásicas extratorácicas guiadas por TC o ecografía, si son más accesibles y entrañan menos riesgos que la propia lesión primaria en el tórax. El material obtenido puede ser insuficiente, por lo que una Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) puede mejorar los resultados, aunque también aumenta el porcentaje de complicaciones.

Las complicaciones potenciales más frecuentes de una punción en el tórax son: neumotórax (hasta un 3-15% requiere tubo de tórax), hemoptisis autolimitada, hemotórax y embolismo gaseoso. Tras la punción se

recomienda reposo absoluto durante 4 horas y Rx en espiración dos horas después de la punción.

Son contraindicaciones establecidas: plaquetopenia < 100.000/ ml, tasa de protrombina < 60%, pulmón único, FEV1 <35%, y debe valorarse cuidadosamente en casos de enfisema severo. No deben puncionarse los dos pulmones ni el pulmón contralateral en caso de neumotórax.

**c) Métodos quirúrgicos:**

Existen diversas técnicas quirúrgicas útiles en el estudio del tumor primario y su extensión para valorar el adecuado abordaje terapéutico: mediastinoscopia, mediastinotomía anterior y variantes, toracoscopia, pleuroscopia e incluso toracotomía mínima, si por otros métodos no ha sido posible el diagnóstico. Si el porcentaje de realización de toracotomías diagnósticas es inferior a 5% se considera una buena adecuación de los métodos diagnósticos previos<sup>51</sup>.

La *mediastinoscopia* es la prueba de referencia para la evaluación de adenopatías mediastínicas, presentando la TC limitaciones para evaluar el estadio N tumoral. Es apropiado realizar una mediastinoscopia en casos de tumor primario avanzado (T2-T3) incluso aunque el PET/TC sea negativo en el mediastino. También es útil para confirmar los casos de afectación nodal mediastínica con PET/TC positivo<sup>52,53</sup>.

**d) Otros:**

Una opción diagnóstica para acceder a ciertas estaciones ganglionares mediastínicas no abordables por otros métodos es la utilización de ecoendoscopia digestiva alta.

## **8. CRITERIOS DE CALIDAD DE IMAGEN**

Tan importante resulta indicar el estudio de imagen adecuado como que dicho método ofrezca los criterios de calidad de imagen aceptados y consensuados por la comunidad científica. A tal efecto se ha manifestado la Comisión

Europea<sup>54</sup> en sus “*Criterios de calidad para imágenes radiográficas diagnósticas*” que se enumeran en el Anexo VI: GUÍA EUROPEA DE CRITERIOS DE CALIDAD DE IMAGEN, centrados en los métodos empleados en esta tesis doctoral (Rx tórax y TC). Estos criterios fueron refrendados en España por el Real Decreto 1976/1999, por el que se establecen los criterios de calidad en Radiodiagnóstico<sup>55</sup>.

## 9. ESTADIO TNM

El nuevo sistema de estadificación para el CP<sup>56</sup> ha sido revisado y adoptado por la *American Joint Comitee on Cancer (AJCC)* en su séptima edición<sup>57</sup>, cuya última versión es aplicable desde el 1 de Enero del 2.010 según recomendaciones de la NCCN (*Nacional Comprehensive Cancer Network*) (v. Anexo II: ESTADIFICACIÓN DEL CP POR EL SISTEMA TNM). El objetivo de un correcto diagnóstico de extensión persigue valorar el tratamiento más adecuado y estimar el pronóstico en cada caso en función de la estadificación según el sistema TNM, basado en la caracterización del tumor principal y las metástasis ganglionares y a distancia. De todos los casos diagnosticados de CP según datos de Estados Unidos (17 áreas geográficas SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results]) el 15% debuta con estadios localizados (confinados a la lesión primaria), 22% con extensión a adenopatías metastásicas o por invasión de estos ganglios a partir del tumor principal, 56% con metástasis a distancia, siendo para el 7% restante esta información desconocida.

### **9.1. CARACTERIZACIÓN DEL TUMOR (T):**

Para establecer el grado T propio del tumor primario se debe valorar su tamaño y extensión y la presencia o no de nódulos satélites, atelectasia e invasión de estructuras adyacentes.

Mediante la TC y la broncoscopia se determina con facilidad tanto el tamaño como su extensión hacia el árbol bronquial principal (en bronquio lobar, en bronquio principal, a >2 cms de carina o en la carina). Generalmente la TC es suficiente para establecer la existencia de atelectasia o neumonitis

postobstructiva y su diferenciación con la tumoración central responsable, especialmente tras la introducción masiva del TC multidetector (TCMD) con reconstrucciones multiplanares prácticamente isotrópicas, sin artefactos por solapamiento.

Valorar la presencia de nódulos satélites es sencillo por medio de la TC, aunque en muchas ocasiones y especialmente debido a su escaso tamaño, es necesario correlacionar los hallazgos con los aportados por la PET. La creciente introducción en la práctica clínica del PET-TC permite una mayor seguridad en el diagnóstico de malignidad de las lesiones y su infiltración a estructuras vecinas, como la pared torácica y el mediastino<sup>58</sup>.

## **9.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS GANGLIOS REGIONALES (N):**

Es en el estadio ganglionar donde la TC presenta mayores limitaciones<sup>59</sup>. Se consideran adenopatías patológicas (presuntamente malignas) todos los ganglios que superen los 10 mm de eje corto, salvo las infracarinales para los que se exige 12 mm. Sin embargo es frecuente observar adenomegalias benignas en esta localización, por lo que resulta una valoración poco específica del estadio nodal tumoral. Se han publicado valores de sensibilidad (40-65%) y especificidad (45-90%) muy variables<sup>60,61</sup>, obteniéndose un valor predictivo negativo (VPN) de 83-92% y valor predictivo positivo (VPP) marcadamente bajo (43-56%) en las distintas series<sup>62</sup>.

Menos trascendente para el tratamiento es la dificultad que presenta la TC para diferenciar tumoración hilar primitiva (T) de adenopatía (N) ante una masa en el hilio pulmonar, aunque esta distinción sí presenta un valor pronóstico (tumor resecable versus N1).

La PET es superior a la TC en el estudio del mediastino, con una sensibilidad de 78-85% y una especificidad de 81-90%<sup>63</sup>. La sensibilidad de la PET se aproxima al 100% cuando se aplica a ganglios patológicos por TC, con especificidad del 93%<sup>64</sup>. Las principales desventajas de la PET aislada son: a) una escasa resolución espacial (mala diferenciación entre adenopatías hiliares N1 y mediastínicas unilaterales N2); y b) frecuentes falsos positivos por patología



inflamatoria (granulomatosa o neumonía postobstructiva). La combinación PET/TC presenta una mayor sensibilidad y valor predictivo negativo<sup>65</sup> y puede evitar cirugías inapropiadas especialmente en los tumores de estadio temprano<sup>66</sup>, siendo ya una recomendación de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en última guía clínica del CPNM (v2.2012). Sin embargo, los resultados positivos en PET/TC presentan un bajo VPP<sup>67</sup> y deben ser confirmados histológicamente en el mediastino. También resulta útil en la reestadificación de pacientes después del tratamiento adyuvante<sup>68</sup>.

Para la confirmación histológica de ganglios sospechosos pueden utilizarse diferentes métodos invasivos: a) *no quirúrgicos*: punción transbronquial ciega por broncoscopia convencional o con ecobroncoscopio, y la punción transesofágica guiada por ECO; o b) *quirúrgicos* (requieren anestesia general): mediastinoscopia, hilioscopia, mediastinotomía, broncoscopia rígida y toracoscopia. En el gráfico 1 se detalla el algoritmo diagnóstico en la evaluación N tumoral.

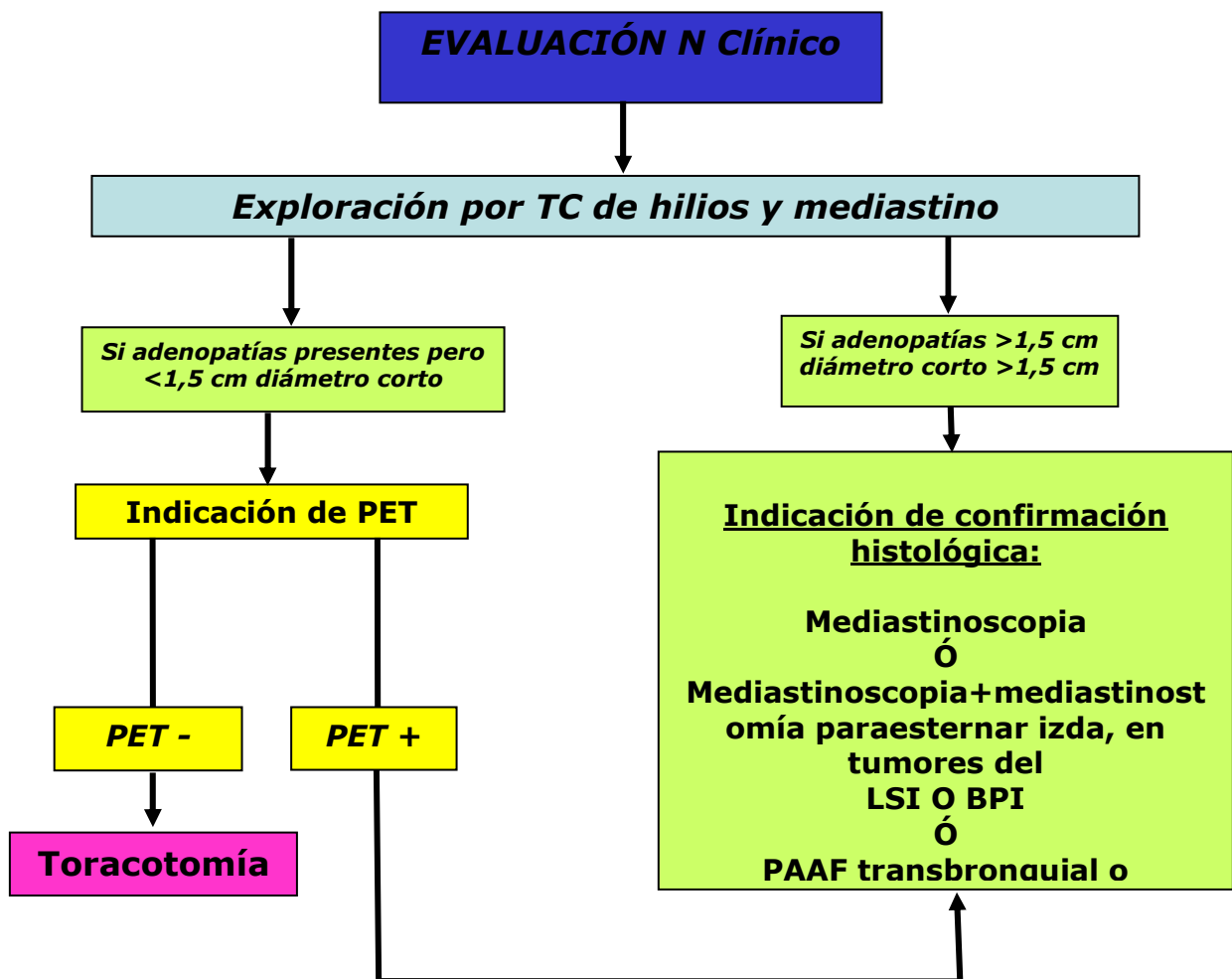


GRÁFICO 1: Algoritmo de valoración del mediastino en CPNM.

### **9.3. CARACTERIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA (M):**

En el diagnóstico de CP se incluye sistemáticamente el estudio del hemiabdomen superior por TC, aunque en función de los hallazgos o la sintomatología del paciente puede complementarse con otras exploraciones:

*a. Estudio de masa suprarrenal:* ante una masa suprarrenal > 2 cm se debe descartar metástasis mediante técnicas específicas (TC dinámica, RM, PET y/o PAAF/biopsia).

*b. Gammagrafía ósea:* indicada únicamente en presencia de dolor óseo no relacionado con el tumor primario. Puede obviarse si se ha realizado PET. En ausencia de dolor óseo, la posibilidad de afectación metastásica esquelética es inferior al 10%<sup>69</sup>.

*c. TC o RM craneal con contraste:* indicadas en presencia de síntomas neurológicos (cefalea, mareo, diplopia, inestabilidad). En nuestro medio se recomienda en asintomáticos descartar afectación cerebral en todos los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes, y en todos tumores en estadio III de cualquier histología<sup>70</sup>. En general se aconseja el estudio cerebral en todos los pacientes candidatos a cirugía y en los carcinomas microcíticos.

*d. Ecografía y/o RM hepática:* indicada en pacientes con lesiones indeterminadas por TC, pudiendo ser necesaria la realización de un estudio histológico (PAAF/biopsia)<sup>71</sup>.

*e. Estudio de otros nódulos pulmonares:* se debe descartar malignidad en todo nódulo asociado al tumor. Según la nueva clasificación TNM, si el estudio histológico es positivo y el nódulo se encuentra en el mismo lóbulo, el primario se clasifica como T3, y si es en distinto lóbulo del mismo pulmón, como un T4, siendo el tumor aún potencialmente resecable. Los nódulos pulmonares contralaterales se consideran M1. Los nódulos en otras

localizaciones se valorarán individualmente (las metástasis aisladas pueden ser reseables)<sup>72</sup>.

## 10. TRATAMIENTO DEL CPNM

La cirugía, la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) son las tres modalidades comúnmente utilizadas en el tratamiento del CPNM. Pueden aplicarse solas o en combinaciones terapéuticas según el estadio tumoral y situación clínica del paciente. Las tasas de supervivencia a los 5 años son: 52% en enfermedad localizada, 24% para afectación regional; 3.6 % para metástasis a distancia y 8,1% para los no estudiados<sup>73</sup>; aunque en estos datos se han considerado los casos de CPM, con una significativa menor supervivencia global. La supervivencia los 5 años tras lobectomía para estadios I CPNM oscila entre 45-65%, dependiendo de si el paciente presentaba un estadio IA o IB y de la localización del tumor<sup>74</sup>.

### **10.1. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA CIRUGÍA DEL CP:**

La cirugía constituye el tratamiento fundamental y estándar en casos de CPNM estadios I y II sin evidencia clínica de afectación mediastínica preoperatorio, y algunos casos de estadios IIIA como parte de una terapia combinada con QT y RT. Se prefiere la resección (incluso resección en cuña) sobre la ablación (ablación por radiofrecuencia, crioterapia, radiación estereotáxica)<sup>75</sup>.

Diferentes técnicas pueden emplearse en función de la extensión del CPNM y estado clínico:

- i) *Lobectomía*: tratamiento quirúrgico de elección en tumor localizado. Si los bordes de resección son positivos o existe duda de su infiltración (bronquial o vascular), se pueden valorar otras técnicas para evitar la neumonectomía y sus complicaciones (angioplastias, broncoplastias).
- ii) *Resecciones en cuña (wedge) o segmentectomías*: resección menor que se reservan para casos de:
  - Pacientes con pobre reserva pulmonar o comorbilidad mayor (cardiopatía), que contraindiquen lobectomía.

- Nódulos periféricos (en el tercio externo del parénquima pulmonar)  $\leq 2$  cms, si al menos cumple uno de los siguientes (NCCN v.2.2012):
  - (a) Histología única de adenocarcinoma *in situ*.
  - (b) Nódulo con densidad en TC  $\geq 50\%$  “en vidrio deslustrado”.
  - (c) Crecimiento lento confirmado por evolución en sucesivos TC (tiempo de duplicación  $\geq 400$  días)

iii) *Neumonectomías*: se indica cuando una resección menor no ofrece garantías de exéresis completa y especialmente cuando la afectación tumoral es hilar o intercisural.

El objetivo último de la técnica quirúrgica empleada es conseguir la resección completa del tumor (bordes de resección libres de tumor) y re-evaluación pronóstica tras los hallazgos quirúrgicos, valorando la necesidad de terapia adyuvante (QT, RT). Es necesario por ello realizar una correcta linfadenectomía sistemática y reglada (resección y mapaje N1 con al menos 3 ganglios de estación N2, cuando no completa<sup>76</sup>) para descartar infiltración de las adenopatías cercanas o alejadas del tumor. En el mapeo ganglionar se suele utilizar la clasificación anatómica recomendada por la Sociedad Torácica Americana (v. Anexo VII: GRUPOS GANGLIONARES EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CP): aunque recientemente se ha propuesto por la IASCL (*International Association for the Study of Lung Cancer*) una nueva sistematización de los grupos ganglionares mediastínicos<sup>77</sup>.

Las principales causas de morbimortalidad por cirugía de resección pulmonar son de tipo respiratorio, seguidas por las cardiovasculares. Por ello han de evaluarse correctamente los factores de riesgos (tabaquismo, EPOC...) y realizarse una adecuada preparación respiratoria: abandono tabáquico, fisioterapia respiratoria, retirada de anticoagulantes y antiagregantes, entre otros. Se debe además evaluar la función respiratoria con cálculo de la función “estimada” tras la potencial cirugía, especialmente en casos de duda sobre la operabilidad del paciente<sup>78,79</sup>.

Las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes son de tipo respiratorio (atelectasia en 5% de los casos y supone el 12% de todas las complicaciones) y cardiovasculares (arritmias en 9-33%, como la fibrilación auricular, la más frecuente)<sup>80</sup>. Otras posibles son ocupación del espacio pleural (hemotórax, quilotórax, neumotórax...), lesión nerviosa (recurrente, vago, frénico), dolor crónico, torsión lobar (infrecuente)...

Son más importantes las complicaciones tras una neumonectomía en forma de edema pulmonar postneumonectomía (EPPN), empiema y fístula broncopleural y herniación cardíaca. El EPPN es una entidad grave que sucede en 2,5-14% de las neumonectomías y supone un daño alveolar difuso progresivo y severo, a menudo fatal, de causa desconocida, cuyo diagnóstico se establece por exclusión en el cuadro clínico compatible.

Existen también métodos de **tratamiento endoscópico** de CP generalmente en casos avanzados y como métodos paliativos, recidivando tras estas técnicas hasta un 50% de los casos<sup>81</sup>. Pretenden un tratamiento sintomático y la mejora de la calidad de vida ante obstrucciones tumorales de la vía aérea (tráquea y bronquios principales) y atelectasias y neumonías postobstructivas (30% de los casos al diagnóstico). Diferentes técnicas son empleadas para tales fines: resección mecánica y desbridamiento por broncoscopio rígido, dilatación endobronquial con balón (preparación de la vía aérea antes de colocar una prótesis) y colocación de prótesis endoluminales, resección con láser con repermeabilización inmediata de la luz traqueobronquial<sup>82</sup>.

La **cirugía torácica videoasistida (VATS)** es una técnica mínimamente invasiva que presenta importantes ventajas frente a la toracotomía (menor dolor agudo y crónico postquirúrgico, menor estancia hospitalaria, baja morbimortalidad postoperatoria, mínimo riesgo de sangrado intraoperatorio y mínima recidiva locorregional)<sup>83</sup>. Se considera un método apropiado y razonable en ancianos de alto riesgo quirúrgico para toracotomía con tumores resecables y sin contraindicaciones anatómicas ni quirúrgicas (operable), ya que no compromete los principios de disección de la cirugía torácica oncológica estándar<sup>84</sup>.

## **10.2. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA RADIOTERAPIA DEL CP:**

Constituye un método terapéutico muy versátil en el CPNM por su capacidad de integrarse con todas las modalidades de tratamiento en función de la comorbilidad o respuesta al tratamiento durante todo el proceso.

Para un adecuado tratamiento radiológico del CPNM deben tenerse en cuenta los siguientes principios básicos<sup>85</sup>:

- Debe realizarse mediante RT conformada en tres dimensiones (3D). Otras modalidades disponibles como la RT de intensidad modulada (IMRT) y RT estereotáxica fraccionada corporal (SBRT) pueden utilizarse en población seleccionada para ganglios mediastínicos o nódulos pulmonares solitarios.
- La planificación de la zona a radiar debe realizarse ayudándose de una TC en la misma posición del tratamiento radiológico, o PET-TC si se disponible (diferencia atelectasia y tumor y ganglios mediastínicos patológicos)<sup>86</sup>.
- La dosis y técnica de administración deben cumplir la especificaciones de la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación, informes n° 50 y 62 (ICRU 50 e ICRU 62)<sup>87</sup>.
- Se recomienda la utilización de contraste intravenoso en la TC de planificación si es posible, especialmente indicado en tumores centrales y afectación mediastínica<sup>88</sup>.
- No se recomienda la irradiación ganglionar selectiva o profiláctica.
- Se deben evitar las interrupciones de tratamiento y la disminución de dosis de RT por toxicidad aguda, por lo que se recomienda adoptar medidas activas de prevención y monitorizar y tratar la toxicidad sobrevenida<sup>89</sup>.

### **a) RT preoperatoria:**

Pretende disminuir el tamaño tumoral para convertir en resecable un tumor que inicialmente no lo era o se mostraba en el límite de la resecabilidad. Su principal indicación son los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast) en asociación con QT<sup>90</sup>. Siempre que la opción quirúrgica a practicar sea una neumonectomía no se recomienda la asociación QT y RT antes de la intervención, debido a un importante aumento de toxicidad<sup>91</sup>.

**b) RT postoperatoria:**

El objetivo en este caso es erradicar una enfermedad microscópica residual tras una resección macroscópica completa. Se ha demostrado un aumento de la supervivencia global en pacientes N2 con esta combinación terapéutica y se acepta una disminución de recidiva local en pacientes con factores de riesgo reconocido<sup>92</sup>: afectación ganglionar extracapsular, bordes de resección afectos (positivos) o próximos, inadecuada cirugía mediastínica (incompleta) o afectación nodal del hilio pulmonar.

**c) RT radical (intención curativa):**

Para que sea la RT el método que pretenda obtener la curación local es requisito indispensable que no sea posible conseguir dicha curación por medio de cirugía: o bien casos inoperables aunque tempranos, o bien casos no resecables por tratarse de una enfermedad localmente avanzada.

En los casos inoperables por causa médica, con estadios tempranos (I y II), buen estado general y ausencia de otra patología concomitante que reduzca la supervivencia a corto-medio plazo, la RT puede aplicarse con intención curativa a dosis más altas (RT radical)<sup>93</sup>. Sólo se radiará el tumor macroscópico (con una margen de seguridad) y será determinado el volumen a irradiar por medio de una planificación conformada (3D). La IMRT y SBRT pueden tener aplicación en estos casos<sup>94</sup>.

La RT radical también se contempla en estadios IIIA y IIIB<sup>95</sup> para conseguir controlar el tumor local y se asocia a la QT para disminuir la aparición de metástasis, con el propósito demostrado de mejorar la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes. El papel combinado de la QT y RT en el control local puede darse en dos tipos de secuencia: *a) QT neoadyuvante*, en cuyo caso la administración previa condicionaría una reducción del volumen tumoral que deberá tratar la RT posterior; y *b) QT-RT concomitante o simultánea*, donde se pretende conseguir una mayor sensibilización de las células tumorales a la irradiación<sup>96</sup>. La mejor secuencia terapéutica no está claramente definida. Dependerá tanto del estado clínico del paciente como de factores organizativos propios de la institución que vaya a realizar el

tratamiento, especialmente a la hora de afrontar el aumento de la toxicidad producida en un tratamiento concomitante (esofagitis y neumonitis con mayor frecuencia)<sup>97</sup>. Aunque en estadios localmente avanzados pueden utilizarse la IMRT y SBRT, se recomienda que sea aplicados preferentemente dentro de ensayos clínicos controlados.

### **10.3. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA EN EL CP:**

Puede administrarse como tratamiento adyuvante (postoperatoria) o neoadyuvante previo a otro método con intención curativa local (cirugía o radioterapia). En los casos de afectación metastásica distal o extensión local avanzado por derrame pleural o pericárdico se administra QT con fines paliativos como tratamiento sistémico.

#### **a) QT adyuvante:**

Se recomienda tratamiento adyuvante con cuatro ciclos de una combinación con cisplatino asociado a vinorelbina, VP-16 u otras drogas en pacientes con CPNM estadios II y IIIA tras resección quirúrgica. Un reciente metaanálisis con 4.584 pacientes ha demostrado un incremento absoluto de 4,2% en la supervivencia a 5 años tras una resección quirúrgica satisfactoria<sup>98</sup>. El beneficio en estadio IB no alcanzó significación, y empeoró la supervivencia en los IA.

#### **b) QT neo-adyuvante o primaria:**

La administración de un tratamiento previo a la cirugía o neo-adyuvante presenta una serie de ventajas hipotéticas, tales como la posibilidad de ser aplicado a pacientes que cuentan con mejor estado general y por tanto con mejores opciones de tolerar y recibir la totalidad del tratamiento; así como poder valorar de forma objetiva la sensibilidad del tumor al tratamiento aplicado e incluso reducir el tamaño tumoral antes de la cirugía. La QT neo-adyuvante ha tenido resultados contradictorios que han impedido que alcanzara un mayor protagonismo, como el adquirido por la QT adyuvante.

De esta forma, un estudio comparativo francés (*French Thoracic Cooperative Group*) no demostró ventajas en la supervivencia global con la



administración de 2 ciclos de cisplatino, mitomicina e ifosfamida con respecto a cirugía sola en 355 pacientes con **estadio temprano de la enfermedad (I a IIIA)**<sup>99</sup>. Se describió un 65% respuestas objetivas y una mejoría en variables como supervivencia libre de recurrencia y metástasis a distancia con la QT neo-adyuvante. En análisis por subgrupos también se observó una mejoría en la supervivencia de los casos con estadio IB-II tratados con la QT. Por esos motivos, el *South-West Oncology Group* (estudio 9900) comenzó un estudio comparativo utilizando la combinación de carboplatino/paclitaxel (3 ciclos) como tratamiento neo-adyuvante a la cirugía en pacientes con estadio T2N0 a T3N1<sup>66</sup>. Fueron asignados a cirugía de entrada 174 pacientes y 180 a recibir dicho tratamiento QT antes de ser operados. A pesar de sugerir alguna ventaja en este último grupo, el trabajo fue cerrado al adoptarse la QT adyuvante como tratamiento estándar de este tipo de patología en Estados Unidos. Por tanto, las posibles ventajas de la QT neo-adyuvante en todos los estadios tempranos (IB a II) y las diferencias o equivalencias con respecto a la QT adyuvante en el tratamiento de los pacientes con CNMP deben ser aclaradas en futuros estudios, constituyendo aún un tema controvertido.

Distinto es el caso de los estadios clínicos exclusivamente **IIIA resecables** (ganglios mediastínicos positivos confirmados). Tres trabajos con asignación aleatoria, comparando la cirugía sola con respecto a administración de QT previa a la cirugía, utilizaron combinaciones de cisplatino de segunda generación, y dos confirmaron una ventaja significativa en la supervivencia a favor de la QT neo-adyuvante o primaria. El *MD Anderson* obtuvo una mejora en la supervivencia a los 3 años de forma significativa utilizando un esquema basado en cisplatino, ciclofosfamida y etopósido (56% versus 15%)<sup>100</sup>. También fue descrita una ventaja significativa en un estudio español en el grupo de pacientes tratados con un esquema de cisplatino, mitomicina e ifosfamida previa a la QT (30% versus 0%)<sup>101</sup>. Un trabajo comparativo adicional francés confirmó la ventaja en la supervivencia global a los 5 años en los pacientes con N2 macroscópicos (visibles por método radiológico) con la inducción de QT

previa a la cirugía con respecto a los pacientes tratados únicamente con cirugía de inicio (18% versus 5%)<sup>102</sup>.

Para los pacientes con estadio clínico **IIIA no quirúrgicos y IIIB** las opciones de tratamiento se basaban en la utilización de RT exclusiva con una mediana de supervivencia de 12 meses y un 5-10% de pacientes vivos a los 5 años<sup>103</sup>. Estos resultados dieron lugar a estudios prospectivos y comparativos que demostraron una mejoría en parámetros de supervivencia con la inclusión de QT administrada de forma neo-adyuvante a la radioterapia radical<sup>104,105</sup>. Dos meta-análisis han confirmado también la superioridad de la QT previa a la RT con respecto a la utilización única de RT, con una reducción del 13% del riesgo de muerte y mejoría en la supervivencia a los 2 años en un 4%<sup>106,107</sup>. A pesar de la evidencia de mejoría conseguida con la incorporación de la QT neo-adyuvante, los resultados siguen sin poder ser considerados adecuados y por ello aún está por determinar conceptos como el mejor esquema de QT, la dosis y el fraccionamiento óptimo de radioterapia y la forma de combinar ambas modalidades terapéuticas.

Por otra parte, diversos estudios comparativos han sugerido mejores resultados en la supervivencia de los pacientes en estadios III con QT de segunda generación y RT concurrente en comparación con una administración de forma secuencial, aunque con un aumento de la toxicidad que limita su utilización a un determinado perfil de pacientes que presentan un buen estado general y adecuada función respiratoria<sup>108,109</sup>.

De forma global, los resultados obtenidos con la administración de **QT neo-adyuvante a RT y/o a cirugía** sugieren una probabilidad de alcanzar un 15-20% de largos supervivientes sin poder delimitar una clara diferencia entre un tratamiento local con cirugía, radioterapia o ambas en pacientes con estadios clínicos III. En este sentido existen dos estudios comparativos entre la administración de QT asociada o no a la RT previa a la cirugía o RT con intención curativa. Uno de ellos, llevado a cabo por la *EORTC* (estudio 08941) trató a 579 pacientes con N2 de forma inicial con una combinación

de platino. Aquellos pacientes que tras la inducción no progresaron se les asignó de forma aleatoria a un tratamiento local con cirugía (167 pacientes) o radioterapia (165 pacientes), sin encontrar diferencias en la mediana de supervivencia global (16 versus 17 meses), ni porcentaje de pacientes vivos a los 5 años (15,7 vs 14); siendo peor la supervivencia en aquellos casos a los que se les había realizado una neumonectomía como cirugía<sup>110</sup>.

El siguiente trabajo fue llevado a cabo en el *grupo americano* (INT 0139; RTOG 9309)<sup>111</sup>. Pacientes con estadio T1-3 N2 se asignó de forma aleatoria a recibir un tratamiento de inducción con cisplatino y etopósido concurrente con RT (45 Gy) seguido de cirugía (202 pacientes) o de RT hasta alcanzar dosis radicales (61 Gy) sin cirugía (194 pacientes). Sus resultados volvieron a demostrar una ausencia de diferencia en la mediana de supervivencia global (23 versus 22 meses) ni en el porcentaje de pacientes vivos a los 5 años (27 vs 21%) pero sí en la mediana de supervivencia libre de progresión a favor de la inducción con QT y RT seguida de cirugía (22 versus 11 meses). También en este trabajo los pacientes tratados con QT de inducción seguido de una neumonectomía tenían una peor supervivencia que los tratados solo con QT y RT.

Por último, un estudio comparativo llevado a cabo en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) ha demostrado que no hay diferencias entre la administración de una combinación de dos drogas con respecto a tres en un esquema de cisplatino de tercera generación como inducción o neo-adyuvante (3 ciclos) a cirugía o radioterapia<sup>112</sup>.

## **11. ALGORITMOS DE TRATAMIENTO DEL CPNM EN ESTADIOS III**

Los estadios III son casos de CPNM localmente avanzadas con invasión extrapulmonar aunque sin sobrepasar el tórax. Se incluyen formas de afectación nodal mediastínica, supraclaviculares y estructuras parietales tanto pleurales como mediastínicas. Suponen al diagnóstico un 30% aproximadamente.

### 11.1. ESTADIOS IIIA <sup>113</sup>:

El manejo terapéutico del estadio IIIA por afectación ganglionar **N1** es similar al estadio IIB por T3. Supone un planteamiento quirúrgico de elección consistente en resección pulmonar o resección en bloque con estructura extrapulmonar afecta (T3) + linfadenectomía mediastínica reglada; salvo aquellos pacientes inoperables o que rechacen la cirugía, en los que se ofrecerá RT ± QT. Tras la cirugía se pueden plantear tres situaciones para las que cambia el tratamiento complementario:

- *Márgenes (-) y sin factores adversos*: QT adyuvante con 4 ciclos.
- *Márgenes (-) pero con factores adversos*: RT postoperatoria + QT adyuvante.
- *Márgenes (+)*: Reintervención o RT postoperatoria + QT adyuvante.

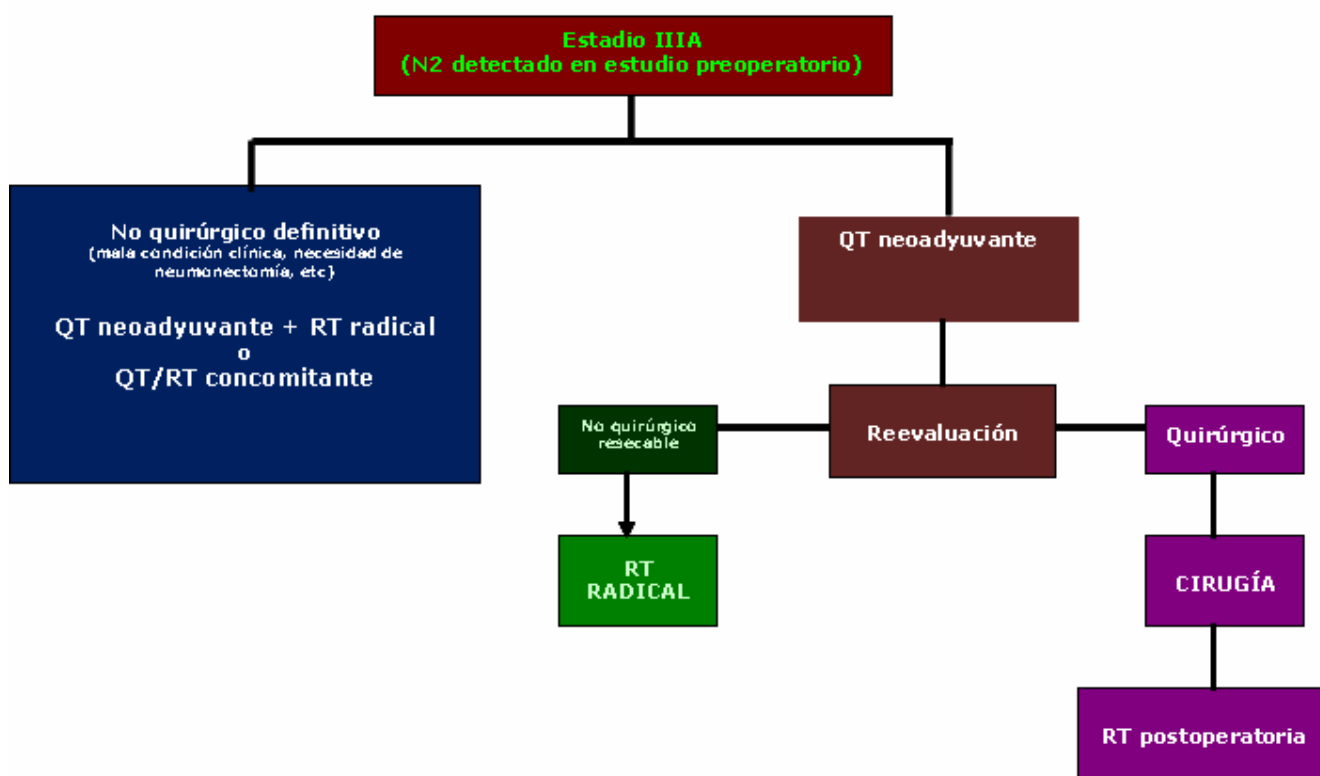


GRÁFICO 2: Algoritmo terapéutico del estadio IIIA de CPNM.

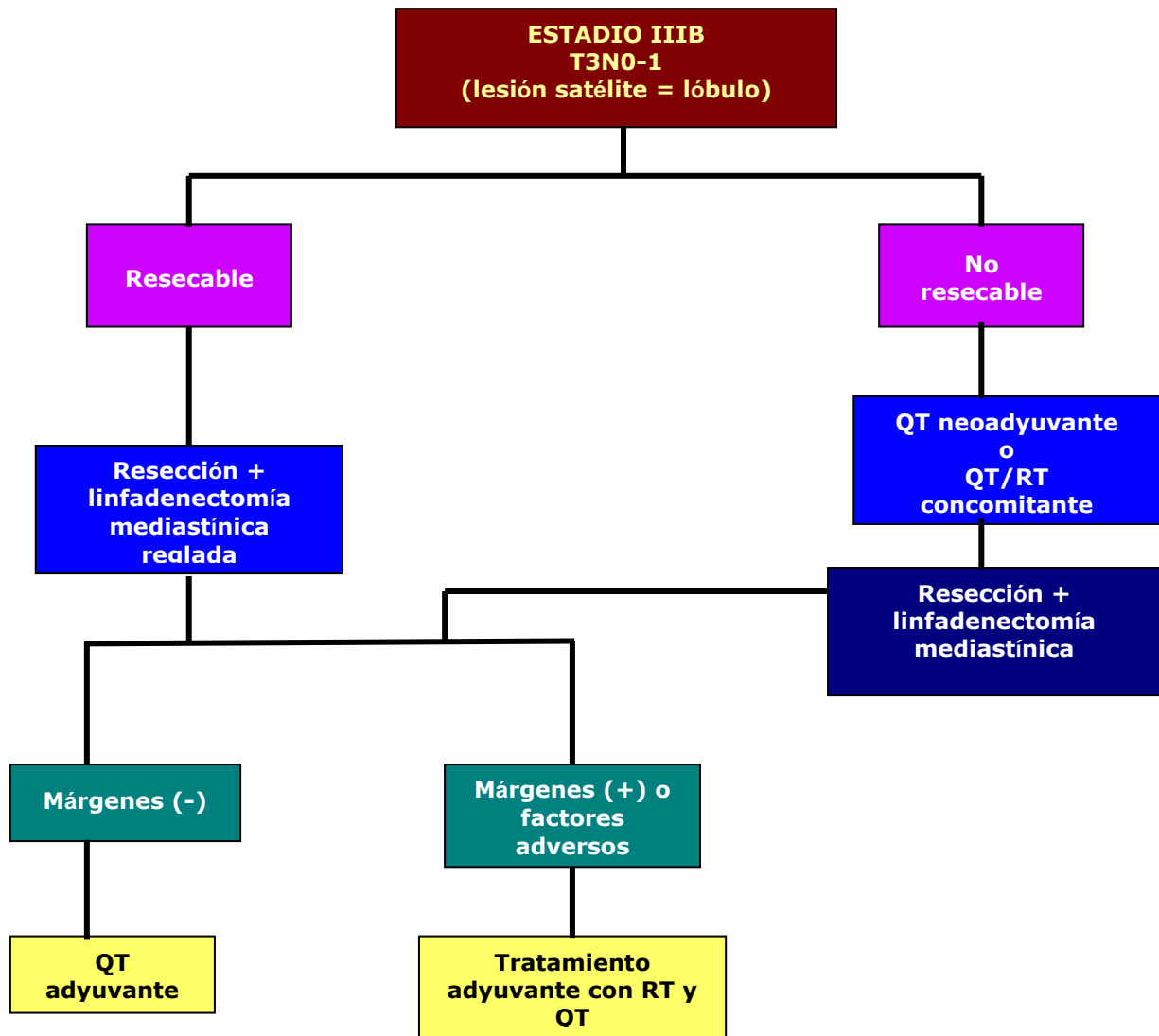
Sin embargo, más del 80% de los estadios IIIA prequirúrgicos se corresponden con la presencia de **N2**, que constituye un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista clínico, terapéutico y pronóstico. Todos los estadios IIIA N2 pueden agruparse como sigue:

- Hallazgo incidental de metástasis ganglionares en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica: RT y QT adyuvante.
- Metástasis ganglionares en una o varias estaciones mediastínicas reconocidas en estudios preoperatorios (PET/mediastinoscopia/biopsia): se aplicará el esquema terapéutico del gráfico 2.

### **11.2. ESTADIOS IIIB<sup>114</sup>:**

Se pueden distinguir tres grandes grupos:

- *Estadio IIIB (T4 N0-1):* QT + RT radical secuencial o concomitante ± QT adyuvante. En casos muy seleccionados -y siempre en ausencia de N2- se puede considerar tratamiento quirúrgico.
- *Estadio IIIB (T1-3 N3):* QT/RT radical secuencial o concomitante ± QT adyuvante.
- *Estadio IIIB T3 N0-1 (lesión satélite en mismo lóbulo):* se aplicará el algoritmo recogido en el gráfico 3:



**GRÁFICO 3:** Algoritmo terapéutico del estadio IIIB T3N0-1 (lesión satélite = lóbulo) de CPNM.

## 12. EVALUACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO (RECIST) <sup>115</sup>

Resulta fundamental objetivar la existencia o no de una respuesta favorable de la enfermedad tras administrar el tratamiento indicado, así como la aparición de efectos adversos del propio tratamiento. En función de cuáles sean los resultados de los estudios de seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento, pueden ser necesarias modificaciones importantes en su secuencia, dosis, e incluso pertinencia, como puede ser el caso de una progresión en la enfermedad no esperable, o unos efectos secundarios del tratamiento inaceptables que obliguen a su suspensión o modificación por una

alternativa adecuada. También pueden aparecer segundos primarios durante el tratamiento del tumor primeramente detectado.

Por todo ello, tras la administración del tratamiento se hace necesario realizar una serie de estudios que evalúen tanto la respuesta de la enfermedad al tratamiento como la respuesta del paciente al mismo, descartando ante todo situaciones que obliguen a cambiar el tratamiento.

Constatar un cambio en la carga tumoral (conjunto de lesiones tumorales) supone un importante factor en la evaluación de la respuesta clínica tras el tratamiento en un paciente oncológico. Así fue como ya desde el principio de los años 60 se intentó estandarizar una serie de criterios de evaluación fundamentados en métodos de imagen y dirigidos especialmente a la investigación clínica. La publicación por la OMS del consenso alcanzado se plasmaría en 1979 en el *World Health Organization (WHO) Handbook*<sup>116</sup>, que popularizó cuatro categorías de codificación de respuesta al tratamiento: **respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad**. Sin embargo, aparecieron en la práctica múltiples problemas en su validación efectiva:

- a) aplicación de diferentes métodos de evaluación de respuesta por parte de los diferentes investigadores;
- b) variabilidad entre ellos también en el tamaño mínimo de lesiones medibles y número de lesiones a registrar para el seguimiento;
- c) diferentes definiciones de progresión de la enfermedad (unos cambios en una lesión; otros cambios en el sumatorio de medidas de todas las lesiones); y
- d) tampoco existía consenso sobre cómo se iban a integrar las nuevas tecnologías de TC, RM y reformateos en 3D.

### **12.1. CRITERIOS RECIST 2.000:**

La inaplicación efectiva de los criterios de la OMS por la incapacidad de comparar adecuadamente los resultados obtenidos por los diferentes investigadores desembocó finalmente en la publicación de los **Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST)** en el año 2.000.

Contra el criterio defendido por la OMS, en la RECIST se aplicarían medidas *unidimensionales* y se distinguirían primeramente lesiones medibles y no medibles. Se definirían como **medibles** todas aquellas cuyo diámetro mayor fuera  $\geq 20$  mm en TC convencional (corte a corte) ó  $\geq 10$  mm en TC helicoidal (adquisición volumétrica); en ellas se copiaría imagen con la medida obtenida. Se consideran lesiones no medibles todas las que no cumplan el requisito anterior más todas aquellas “*que obviamente no se pueden medir*”. Además se considerarían no medibles: lesiones óseas, enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural y/o pericárdico, tumor inflamatorio de la mama, linfangitis pulmonar o cutánea, masa abdominal no confirmada por método de imagen y lesiones quísticas. También podían considerarse no medibles las ubicadas en el campo de irradiación.

Los métodos de medida más utilizados y considerados más reproducibles por el grupo RECIST son la **TC** y RM, recomendando en la adquisición del estudio por TC un grosor de corte de 10 mm en TC convencional y 5 mm en TC helicoidal. Se considera de hecho necesario utilizar como diámetro mínimo medible el doble del grosor de corte axial utilizado (TC de 5mm para medir correctamente lesiones de 10 mm de diámetro mayor). Si la lesión está perfectamente rodeada de aire pulmonar (lesión medible) la valoración de la **Rx tórax** se considera *valorable* en su interpretación y en el diagnóstico y seguimiento de la lesión tras tratamiento, aunque se recomienda la TC.

No se recomienda la medida de lesiones por ultrasonidos por problemas en la variabilidad –discutible en grupos pediátricos<sup>117</sup>. Sólo en lesiones superficiales bien definidas se aceptaría el examen clínico. Los marcadores tumorales tampoco se recomiendan como método aislado, aunque les confiere un valor importante en su aplicación clínica cuando regresan al nivel normal tras tratamiento si previamente se encontraban elevados; especialmente el PSA en el adenocarcinoma de próstata<sup>118</sup> y el Ca 125 en el cáncer de ovario<sup>119</sup>.

El grupo RECIST considera complejos en su aplicación para la respuesta al tratamiento los métodos invasivos con endoscopia y laparoscopia, ya que no



están validados para tal fin y requieren un equipo sofisticado con alta especialización. Aunque pueden ser imprescindibles en la obtención de muestras histológicas diagnósticas. Así pues se cita la potencial indicación de biopsiar lesiones de aspecto residual antes de confirmar ausencia de tumor, lo que supondría en los casos indicados cambiar de una situación de “*respuesta parcial*” a “*respuesta completa*”, según la codificación de la RECIST (heredada de los criterios de la OMS).

Para evaluar la respuesta al tratamiento se requiere comparar el número y tamaño de las lesiones antes y después del tratamiento aplicado. Se recomienda que la medida pre-tratamiento de las lesiones tumorales no diste más de 4 semanas del inicio del mismo para poder ser comparado como estudio base. Evitando asimismo la demora del estudio post-tratamiento con respecto a la fecha del final del mismo.

#### **a) Lesión diana y evaluación RECIST:**

Un concepto importante es la elección de las **lesiones diana**. En la evaluación de respuesta debe compararse la suma de los diámetros mayores de las lesiones elegidas (*diana*), que, si bien serán siempre lesiones medibles según el criterio señalado arriba, pueden no incluirse todas las que realmente presente el paciente. De hecho se recomienda elegir un máximo de 10 lesiones diana totales por paciente (aunque existan más) y no más de 5 por cada órgano, intentando que las elegidas representen a todos los órganos afectados y que sean las lesiones más reproducibles en los siguientes estudios, prefiriendo siempre las mayores. La suma de los diámetros mayores de todas las lesiones elegidas como diana conforme a estos criterios representará la carga tumoral (medible) que presenta el paciente en cada estudio, siendo su modificación a lo largo de los diferentes estudios obtenidos en el seguimiento lo que marca la evolución de la enfermedad y su respuesta a los diferentes tratamientos indicados en el paciente.

Las lesiones diana representan pues lesiones medibles que pueden evolucionar en los estudios de imagen con: a) respuesta completa al tratamiento: si desaparecen todas; b) respuesta parcial: si se *reduce* en  $\geq 30\%$

la suma de sus diámetros mayores respecto a la suma del estudio base; c) progresión tumoral: si *aumenta* este sumatorio de diámetros mayores en  $\geq 20\%$ , respecto a la menor suma obtenida desde el inicio del tratamiento (mejor respuesta global); y d) enfermedad estable: si la modificación de este sumatorio aumenta menos de un 20% o disminuye menos de un 30%.

**b) Lesión no diana y evaluación RECIST:**

A la carga tumoral debe añadirse las **lesiones no diana** y la aparición de cualquier lesión tumoral, bien sea lesión medible o no medible, lo que indefectiblemente sería considerado evolución desfavorable (progresión tumoral). Estas lesiones no diana serían todas las no medibles, pudiendo valorarse también su evolución, aunque no sea *cuantitativamente*.

La evaluación RECIST de las lesiones no diana se expresa como sigue: a) respuesta completa: desaparición de todas las no diana y normalización de marcadores tumorales; b) respuesta incompleta/enfermedad estable (no medible): persistencia de al menos una de las no diana en seguimiento y/o persistencia de marcadores elevados; y c) progresión tumoral: aparición de nuevas lesiones no diana y/o progresión inequívoca de las presentes anteriormente. En previsión de la infrecuente situación de progresión tumoral únicamente objetivable por las lesiones no diana, el grupo RECIST da prioridad en la decisión a la valoración clínica y confirmación en estudio de imagen posterior.

**c) Evaluación RECIST global:**

La evaluación conjunta de la respuesta al tratamiento tanto de las lesiones diana como no diana permite establecer la respuesta global de la enfermedad según tabla adjunta (v. Tabla 3).

**TABLA 3: Evaluación de respuesta global al tratamiento según grupo RECIST 2.000 (y versión 1.1).**

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RI/EE: respuesta intermedia o enfermedad estable (no diana); PE: progresión de la enfermedad; -: cualquiera de las opciones.

| Lesiones diana | Lesiones no diana | Nuevas lesiones | RESPUESTA GLOBAL |
|----------------|-------------------|-----------------|------------------|
| RC             | RC                | No              | RC               |
| RC             | RI/EE             |                 | RP               |
| RP             | No PE             |                 | EE               |
| EE             | No PE             |                 |                  |
| PE             | -                 | No/Sí           | PE               |
| -              | PE                |                 |                  |
| -              | -                 | Sí              |                  |

Son estos grupos de codificación de respuesta al tratamiento dentro de los cuáles todos los pacientes deben ser incluidos en los diferentes trabajos de investigación según el grupo RECIST. También se consideran las categorías de “muerte precoz por la enfermedad tumoral”, “muerte precoz por toxicidad al tratamiento”, “muerte precoz por otra causa” y “desconocido” (información insuficiente). Es importante destacar también la posibilidad de un deterioro sintomático que obligue a abandonar el tratamiento sin tener evidencia de progresión de la enfermedad, evento que puede intentar documentarse incluso después del tratamiento (seguimiento clínico de abandono de caso inicialmente incluido en estudio).

### **12.2. CRITERIOS RECIST V 1.1<sup>120</sup>:**

Los criterios RECIST del año 2.000 fueron ampliamente utilizados en investigación e incluso trascendió en la práctica clínica habitual de los pacientes oncológicos lo que rápidamente favoreció que se encontraran problemas en su aplicación y comparación entre diferentes grupos de investigación. Es así como en 2.009 se publica la versión 1.1 de estos criterios (v. tabla 4), recogiendo las siguientes diferencias respecto a la versión inicial:

**TABLA 4: Modificaciones más relevantes en los nuevos criterios del grupo RECIST (versiones 1.0 versus 1.1).**

\*En la mayor parte de los centros oncológicos se dispone de tecnología suficiente para obtener imágenes de calidad con grosores de corte de al menos 5 mm en estudios de cuerpo (tórax, abdomen, pelvis).

| Parámetro modificado            | RECIST 2.000 (v1.0)                              | RECIST 2.009 (v1.1)  |
|---------------------------------|--|--|
| Medidas mínimas de lesiones     | TC: 20mm (convencional);<br>10mm (helicoidal)    | TC: 10mm (helicoidal)<br>[preferible 5 mm]*  |
|                                 | Clínica: 20mm                                    | Clínica: 10mm  |
| Número máximo de lesiones diana | 10 lesiones (5 por órgano)                       | 5 lesiones (2 por órgano)  |
| Respuesta de lesiones no diana  | “Progresión inequívoca”<br>equivale a progresión | “Progresión inequívoca” se considera<br>confuso y se describe mejor<br>(no aumento de una lesión no diana) |
| Nuevas lesiones                 |  | Mejor definición de qué considerar<br>nueva lesión   |

Las diferencias entre las distintas categorías de evolución no desfavorable (RC, RP, EE) no presentan diferencias clínicas relevantes<sup>121</sup> y tienen un planteamiento terapéutico idéntico. Algunos estudios no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes que obtenían una RP respecto a una EE<sup>122,123</sup>. Sin embargo existen autores que abogan por relacionar el grado de respuesta del tumor (aumento o disminución del tamaño de las lesiones aplicando criterios RECIST) con la supervivencia en algunos tumores<sup>124,125</sup>.

## **II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

El desarrollo tecnológico ha supuesto una evolución importante en la calidad diagnóstica de los diferentes métodos de imagen que ha permitido una sensibilidad superior en el diagnóstico de las lesiones por medio de la Tomografía Computerizada (TC) frente a su antecesora histórica que es la Radiografía convencional (Rx). Este hecho ha resultado fundamental tanto en la fiabilidad de los diagnósticos como en la valoración de la respuesta a los tratamientos en los diferentes estadios clínicos de los pacientes oncológicos, aportando una mayor seguridad en la toma de decisiones clínicas que de por sí justifican la evolución lógica hacia un uso generalizado de la TC, relegando a un segundo plano la Rx.

A continuación se muestra una tabla que compara la diferente sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos más empleados en el diagnóstico del CPNM (v. tabla 5) publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2.004<sup>126</sup>.

**TABLA 5: Comparativa de sensibilidad y especificidad en diagnóstico y cribado del CPNM entre diferentes métodos diagnósticos (OMS 2.004).**

Modificado de van Meerbeeck JP

| <b>Prueba</b>                            | <b>Resolución (mm)</b> | <b>Sensibilidad (%)</b>     | <b>Especificidad (%)</b> |
|--|------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Rx tórax</b>                          | 6-10                   | 48                          | <b>90</b>                |
| TC tórax convencional                    | 3-6                    | 71                          | 58                       |
| <b>TC tórax espiral de baja dosis</b>    | 1-3                    | <b>91</b>                   | 50                       |
| RM tórax                                 | 5                      | 70                          | -                        |
| PET                                      | 4-6                    | 85                          | 98                       |
| Broncoscopia                             | -                      | 89 central<br>33 periférico | -                        |
| Punción Aspiración con aguja fina (PAAF) | -                      | 90                          | -                        |

La mejora en la sensibilidad y capacidad diagnóstica no es cuestionable si comparamos la TC con la Rx tórax. Sin embargo, no siempre es rentable ni eficiente utilizar la máxima tecnología disponible; máxime cuando toda mejora supone generalmente algún tipo de inconveniente que deberá valorarse

previamente. De hecho, la TC también presenta desventajas frente a la Rx tórax:

1. Superior dosis de radiación para el paciente.
2. Incremento en el coste por exploración.
3. Ausencia de inmediatez en la obtención del estudio de TC respecto a la Rx tórax. Esta última fácilmente realizable en cualquier centro sanitario, no necesariamente hospitalario.
4. Demora en la realización e interpretación de la TC (inexistente en Rx tórax), y por tanto retraso en la eventual modificación de tratamiento.

En definitiva, la TC requiere mayor radiación, mayor coste, personal experto dedicado y un centro de mayores exigencias, suponiendo todo ello un consumo de tiempo mayor.

Por este motivo en un grupo seleccionado de pacientes puede ser **eficiente** limitar el uso de la TC utilizando la Rx de tórax asociado al seguimiento clínico (y analítico) en el control de la evolución de los pacientes. El grupo seleccionado para este trabajo son pacientes con CPNM localmente avanzado no quirúrgicos. En ellos se ha realizado una comparación de los resultados obtenidos con Rx tórax + exploración clínica y la aportación adicional de una TC para objetivar si existe *-y en qué medida-* un beneficio potencial con su incorporación en la decisión terapéutica de utilizar la radioterapia radical (RT) tras quimioterapia de inducción o primaria (QT1<sup>a</sup>). En los casos de CP donde la Rx de tórax es altamente resolutive hemos apreciado en nuestra práctica clínica que era un método suficiente para dar respuesta a esta pregunta.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (PUBMED, COCHRANE DATABASE, SCOPUS, SCIELO, IME, DIALNET) con resultado negativo, adquiriendo por tanto este estudio un enfoque novedoso respecto a la literatura, con importantes implicaciones clínicas y económicas. Revisada la bibliografía indexada no se ha encontrado ninguna base científica sólida que confirme la ventaja de la TC sobre la Rx de tórax asociada a la clínica en un grupo específico de pacientes con CPNM localmente avanzado que van a ser tratados con RT tras una inducción con QT<sup>127</sup>.

Es coherente plantear la hipótesis de trabajo siguiente:

*Mediante Rx tórax (dos proyecciones) y seguimiento clínico y analítico puede realizarse la evaluación adecuada de la enfermedad en pacientes con CPNM localmente avanzado no quirúrgicos tratados con RT radical tras QT de inducción o primaria, sin necesidad de efectuar TC.*

Para contrastar esta hipótesis se han planteado los siguientes Objetivos, enumerados en el siguiente epígrafe.



### **III. OBJETIVOS**

## 1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- Analizar el valor añadido de la TC respecto a la Rx tórax, exploración y anamnesis clínica en la indicación de RT radical, tras la administración de QT1<sup>a</sup> en pacientes con CPNM localmente avanzado no quirúrgicos.

## 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Revisar todos las historias clínicas de los pacientes incluidos en el ensayo clínico con asignación aleatoria del que se parte en la presente tesis doctoral para seleccionar los pacientes de acuerdo a sus criterios de inclusión.
- Interpretar las Rx anteriores y posteriores a la QT 1<sup>a</sup> en los pacientes seleccionados finalmente (investigador A) y así como las TC pre y postQT (investigador B), para realizar una evaluación de las **lesiones tumorales** existentes en cada caso, y su **evolución** conforme a los criterios internacionalmente aceptados del RECIST.
- Valorar las **características** de las lesiones tumorales de los pacientes con CPNM que pudieran ser más **fácilmente evaluables por Rx** respecto a TC y las características de las que fueran susceptibles de un **seguimiento preferentemente por TC** -por inadecuada evaluación de la enfermedad por medio de Rx + clínica-, a la hora de indicar RT radical tras QT 1<sup>a</sup>.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. ORIGEN DE LOS PACIENTES

El estudio parte de 150 pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado pertenecientes a un ensayo clínico con asignación aleatoria comparando dos combinaciones de quimioterapia administradas previo a cirugía y radioterapia<sup>128</sup>.

Todos los pacientes fueron casos incidentes de cáncer de pulmón y se incluyeron de forma consecutiva en los grupos del estudio durante el periodo de inclusión. Los pacientes seleccionados debían cumplir los criterios de inclusión que a continuación se detallan.

## 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN UTILIZADOS EN ESTA TESIS

- Ser caso incidente de cáncer de pulmón estadio IIIA o IIIB tratado en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Central de Asturias incluido en el ensayo citado.
- No haber recibido un tratamiento quirúrgico para su cáncer de pulmón ni al diagnóstico ni tras la administración de la quimioterapia.
- Haber recibido correcta e íntegramente los tres ciclos de quimioterapia.
- Disponer de estudios radiológicos antes y después de la quimioterapia que incluyeran: a) una radiografía de tórax, y b) una tomografía computarizada del tórax y abdomen, así como de una exploración clínica y anamnesis previo a cada ciclo y al final del tratamiento.
- Que los estudios de imagen ofrecieran una buena calidad y fueran comparables y suficientes para emitir un diagnóstico de la respuesta a la quimioterapia (por Rx y por TC independientemente).

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes, tanto incluidos como excluidos, con objeto de valorar *a posteriori* la posibilidad de sesgos en la selección de pacientes.

### 3. METODOLOGÍA EN LA RECOGIDA DE DATOS

Se detallan a continuación el listado de variables del presente estudio (v. tabla 6):

**TABLA 6: Variables del estudio.**

R1: Rx anterior a QT; R2: Rx posterior a QT; T1: TC anterior a QT; T2: TC posterior a QT; Suma RECIST: Sumatorio de los diámetros mayores de las lesiones etiquetadas diana según criterios RECIST; investigador A: encargado de lectura de Rx y evaluación RECIST por Rx; investigador B: encargado de lectura de TC y evaluación RECIST por TC.

| Variables del estudio  |
|--|
| <p>Datos de filiación<br/> Fecha de inicio y fin de ciclos de QT<br/> Edad y sexo<br/> Karnofsky<br/> Histología<br/> Nº ciclos de QT recibidos<br/> Evaluabilidad de tesis y motivo del no</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fechas R1 y R2</li> <li>▪ Centro realización de R1 y R2</li> <li>▪ Proyecciones RX (AP/PA)</li> <li>▪ Comparabilidad de las Rx</li> <li>▪ Fecha de lecturas R1 y R2 por investigador A</li> <li>▪ Criterios de calidad R1 y R2 (10 ítems)</li> <li>▪ Nº lesiones diana por Rx</li> <li>▪ Localización de lesiones diana por Rx</li> <li>▪ Medidas de lesiones diana por Rx</li> <li>▪ Suma RECIST por Rx</li> <li>▪ % Diferencial (aumento o disminución) por Rx</li> <li>▪ Lesiones no diana R1 y R2</li> <li>▪ Nuevas lesiones por Rx</li> <li>▪ Seguridad subjetiva investigador (A)</li> <li>▪ Valoración de respuesta RECIST por Rx</li> </ul>                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fechas T1 y T2</li> <li>- Centro realización de T1 y T2</li> <li>- Grosor de corte T1 y T2</li> <li>- Comparabilidad de las TC</li> <li>- Fecha de lecturas T1 y T2 por investigador B</li> <li>- Criterios de calidad T1 y T2 (27 ítems de tórax y 55 de hemiabdomen superior)</li> <li>- Nº lesiones diana por TC</li> <li>- Localización de diana por TC</li> <li>- Medidas de diana por TC</li> <li>- Suma RECIST por TC</li> <li>- % Diferencial (aumento o disminución) por TC</li> <li>- Lesiones no diana T1 y T2</li> <li>- Nuevas lesiones por TC</li> <li>- Seguridad subjetiva investigador (B)</li> <li>- Valoración de respuesta RECIST por TC</li> </ul> |

Dos radiólogos expertos en radiología oncológica analizaron primeramente los criterios de calidad de imagen en todos los estudios. Posteriormente se estableció por cada uno de los investigadores la respuesta al tratamiento de forma independiente: a) comparando las radiografías de antes y después de la quimioterapia por un investigado (A); y b) comparando las TC anterior y posterior a la quimioterapia por el segundo investigador (B). La valoración radiológica se llevó a cabo de una forma independiente y ciega, por lo que en ninguno de los casos se conocía el resultado del otro método diagnóstico por parte de los investigadores durante su evaluación, ni tampoco conocían estos datos por la historia clínica.

Se aplicaron los criterios de calidad de imagen recomendados por la *European Commission*<sup>129</sup> (y adaptados en España<sup>130</sup>) tanto para las Rx de tórax (10 ítems) como para las TC del tórax (27 ítems) y abdomen (55 ítems que incluyen criterios generales, hígado y bazo, riñones y suprarrenales). Los diferentes ítems (92) se recogen en el v. Anexo VI\_GUÍA EUROPEA DE CRITERIOS DE CALIDAD DE IMAGEN y fueron valorados en una escala de 3 grados por los investigadores: 1=criterio mal definido; 2=criterio poco definido; 3=criterio bien definido. Asimismo se evaluó la comparabilidad de los estudios de imagen de antes y después del tratamiento (Rx y TC).

Dentro de las lesiones evaluables se consideraron lesiones diana y no-diana según definición y recomendaciones de los criterios de la RECIST<sup>131</sup>:

- **LESIONES DIANA:** lesiones medibles, bien definidas, preferiblemente aisladas y representativas (las de mayor tamaño) de todos los órganos implicados que sean fáciles de reproducir en su medición en controles sucesivos. En los casos en que la lesión de mayor tamaño no era la más reproducible para su medición, se ha seleccionado la siguiente lesión de mayor tamaño y mejor capacidad para reproducir su medida en controles posteriores. Las adenopatías con eje corto de mayor diámetro se eligieron preferentemente.

- **LESIONES NO DIANA:** son lesiones representativas que no cumplen los criterios anteriores, especialmente si no pueden ser medidas y/o presentan límites indefinidos.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se utilizaron los grupos recomendados por la RECIST: a) RC: respuesta completa; b) RP: respuesta parcial; c) EE: enfermedad estable; d) PE: progresión de la enfermedad. Se realizó la evaluación de respuesta al tratamiento quimioterápico tanto con Rx como con TC, de forma ciega, aislada e independiente por cada investigador.

#### 4. METODOLOGÍA EPIDEMIOLÓGICA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio de corte retrospectivo por haberse realizado una recogida de datos con posterioridad tanto al diagnóstico como al tratamiento indicado, aunque estos pacientes fueran inicialmente casos incidentes del ensayo clínico aleatorizado en el que fueron incluidos para otro estudio, y del que se ha obtenido el listado con posterioridad.

El análisis estadístico de los datos recogidos para el estudio se llevó a cabo por medio del paquete informático SPSS versión 15.

#### 5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo de este estudio intenta analizar el valor añadido de la TC cuando se asocia a la Rx tórax, exploración y anamnesis clínica en la indicación de RT radical, tras la administración de QT neoadyuvante en pacientes con CPNM localmente avanzado.

Para ello se establece como hipótesis:

- Hipótesis nula ( $H_0$ ): Probabilidad condicionada (progresión con TC / no progresión con Rx + clínica)  $\geq 10\%$  ( $P_0$ ).
- Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): Probabilidad condicionada (progresión con TC / no progresión con Rx + clínica)  $< 10\%$  ( $P_0$ ).

Se ha calculado que sería necesario un tamaño muestral de 100 sujetos para obtener una potencia estadística de 83% para descartar la hipótesis nula arriba indicada, es decir, para descartar que no exista una pérdida significativa de información sobre la progresión por TC de reevaluación tras QT1<sup>a</sup> ( $P_0 < 10\%$ , por tanto) <sup>132,133</sup>.



## **V. RESULTADOS**

## 1. CARACTERÍSTICAS PRONÓSTICAS DE PACIENTES EXCLUIDOS E INCLUIDOS

De los 150 casos iniciales pertenecientes a un ensayo clínico, consecutivos, con asignación aleatoria<sup>134</sup> del que se ha obtenido la lista de casos incidentes de CPNM localmente avanzado, no fueron operados finalmente 108 pacientes de su CP. Se recogen estos casos y tras aplicar el resto de los criterios de inclusión señalados finalmente se analizan **98 pacientes**, lo que constituye realmente el tamaño muestral de esta tesis doctoral.

En las siguientes tablas se enumeran las características pronósticas tanto del inicial grupo perteneciente al ensayo clínico citado como de la presente tesis doctoral (v. tabla 7).

**TABLA 7: Características pronósticas del los pacientes**

del grupo inicial obtenido de un ensayo clínico (150 sujetos) y de los finalmente seleccionados para la presente tesis doctoral (98 sujetos). Valor (porcentaje).

| Características pronósticas              | Grupo inicial | Grupo seleccionado |
|--|---------------|--------------------|
| <b>Número de sujetos</b>                 | 150           | 98                 |
| <b>Edad</b> en años: Mediana de (rango)  | 58 (33-74)    | 59 (38-73)         |
| <b>Sexo</b>                              | 140/10        | 89/9               |
| <b>Escala Karnofsky:</b> mediana (rango) | 80 (70-100)   | 80 (70-100)        |
| 100                                      | 10            | 6                  |
| 90                                       | 31            | 22                 |
| 80                                       | 53            | 29                 |
| 70                                       | 56            | 41                 |
| <b>Histología</b>                        |               |                    |
| Escamoso                                 | 76 (51)       | 50 (51)            |
| Adenocarcinoma                           | 64 (42)       | 40 (41)            |
| Célula grande                            | 10 (7)        | 8 (8)              |
| <b>Estadío</b>                           |               |                    |
| IIIA                                     | 55 (37)       | 26 (27)            |
| IIIB                                     | 95 (63)       | 72 (73)            |

A continuación se detallan los **motivos de exclusión** de cada uno de los 10 pacientes restantes (*no quirúrgicos*) y un comentario para cada caso con información relevante obtenida de la historia clínica respecto al seguimiento posterior (v. tabla 8), valorándose la importancia de este análisis en el siguiente epígrafe (V. EPÍGRAFE 6: DISCUSIÓN):

**TABLA 8: Motivos de exclusión de los 10 casos no quirúrgicos de esta tesis doctoral.**

| Motivo de exclusión  | Comentario   | Nº de casos     |
|--|--|-----------------|
| Mal <b>estadiaje</b> inicial                                       | Estadío IV por metástasis ósea inadvertida antes del inicio de QT.   | 3 casos         |
| Estudios de <b>imagen</b> incompletos (de 1 <sup>er</sup> o 2º TC) | No se dispone del 2º TC por error irresoluble en disco de almacenamiento (seguimiento en centro no perteneciente a la Red Hospitalaria Asturiana).   | 1 caso          |
|  | Exploración clínica y <b>Rx de tórax fueron suficientes</b> para hacer un diagnóstico de progresión tumoral por síndrome de vena cava superior y se desestimó la “demora” de un 2º TC (no realizado el TC según criterio clínico). | 1 caso          |
|  | 1 <sup>er</sup> TC tardío tras inicio de QT (problemas técnicos) que arroja “EE” erróneo. Existía ya <b>constancia de PE por Rx</b> obligando <i>de facto</i> a cambio de tratamiento (confirmado en Hª).                          | 1 caso          |
| <b>Tratamiento</b> de QT incompleto (en ciclos)                    | PE precoz tras 1 <sup>er</sup> ciclo de QT.  | 1 caso          |
|  | Accidente cerebrovascular (ACV) tras 1 <sup>er</sup> ciclo.  | 1 caso          |
|  | Éxitus por empiema tras días del 1 <sup>er</sup> ciclo de QT (seguido y diagnosticado por Rx tórax + clínica).   | 1 caso          |
|  | Intolerancia digestiva a dos ciclos de QT.   | 1 caso          |
|  |  | <b>10 casos</b> |

Por tanto, se han excluido de los 150 casos iniciales: 42 por cirugía; tres por mala estadificación inicial (mayor del esperado: IV por metástasis ósea); cuatro por tratamiento QT incompleto (tres con un único ciclo y uno con dos ciclos de QT) y tres por estudios de imagen incompletos, todos de TC, siendo suficiente la evaluación y correlación clínica con la Rx tórax en dos ocasiones (información obtenida del curso clínico de las historias de estos pacientes).

## 2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Los pacientes fueron incluidos en el ensayo clínico inicial -de cuyo listado se parte para la realización de la presente tesis doctoral- desde 26/10/1999 hasta 20/02/2006.

## **2.1. ESTUDIOS DE RX DE TÓRAX:**

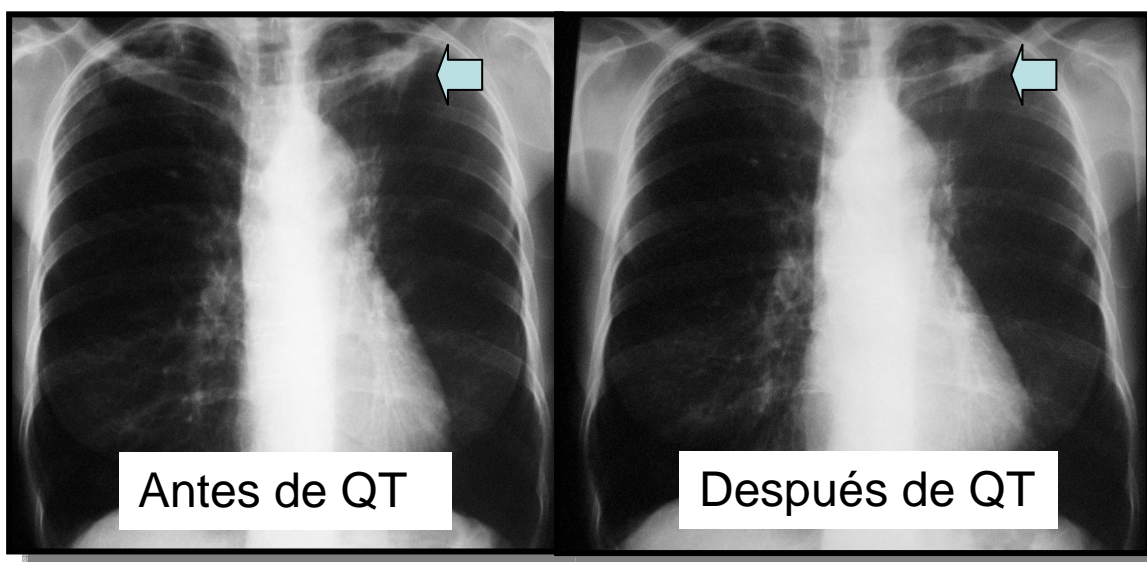
El estudio de Rx de tórax fue mayoritariamente **realizado en** el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en un 91% en la fase previa a la QT y un 99% en los estudios postQT. Los restantes estudios fueron llevados a cabo en siete centros ajenos al HUCA (seis anterior y uno posterior a QT). La Rx de tórax se hizo en dos proyecciones (posteroanterior y lateral) en un 98% de los estudios antes y en un 96% de los estudios después de la QT. Todos fueron estudios comparables (entre Rx pre y postQT), utilizando parámetros técnicos para estudios realizados similares en los diferentes centros.

La Rx de tórax presentó una **calidad de imagen** en todos los casos de “excelente” (puntuación tres sobre tres) o “buena” (dos sobre tres). Dentro de los nueve criterios analizados únicamente “*borde medial de escápulas fuera de pulmones*” recibió una puntuación de uno sobre tres (“mal definido”) de forma significativa en un 1% de los estudios postQT. El resto de los criterios obtuvieron un calificación de “excelente” por encima de un 90%, excepto en “*visualización de la columna a través del corazón*” con puntuaciones de “buena” en un 20% y un 15% de los estudios pre y postQT respectivamente.

Todos los pacientes recibieron tres ciclos de QT (criterio de inclusión). La Rx de tórax previa a la QT -primer ciclo- se llevó a cabo con una dispersión en la mediana de 6 días de diferencia (0-22 días) y al finalizar el tratamiento -tercer ciclo- con una dispersión en la mediana de 7 días (0-26 d). Asimismo se valoró la diferencia de fechas entre la Rx tórax y la TC, mostrando una mediana en la diferencia de fechas de 9 días los estudios preQT (0-22) y de 10 días los estudios postQT (0-23). Por otra parte la TC se obtuvo con una dispersión en la mediana de 12 días de diferencia respecto al inicio la QT (1-25) y de 7 días respecto al final de la misma (0-29).

En total se contabilizaron en los estudios de **Rx preQT** un total de 55 lesiones diana en 49 (50%) pacientes, no objetivándose lesiones diana en la otra mitad. En 44 (45) pacientes fue etiquetada como tal una lesión única y en cinco se encontraron dos lesiones sincrónicas. Fueron 82 las lesiones no-diana encontradas en 66 (67) pacientes: 32 (33) sin lesiones no-diana, 52 (53) con

lesión única, 12 (12) con dos no-diana; se observan además un caso de tres y otro de cuatro lesiones no-diana respectivamente. Sumando las lesiones diana y no-diana de los 98 pacientes en un 63% (62) se contabilizaba una lesión única por paciente, 32% (31) con dos, 3% (3) con tres y un caso con cuatro lesiones totales en el estudio Rx tórax preQT.



**FIGURA 1: Enfermedad estable valorado por Rx tórax.**

Se aprecia un nódulo en LSI que no muestra cambios en la evolución tras QT.

Los **estudios Rx postQT** detectaron 50 lesiones diana en 46 (47) pacientes. En 52 (53) pacientes no se evidenció ninguna lesión diana y en dos casos se visualizaron dos lesiones diana sincrónicas. En 56 (57) pacientes se objetivaron 69 lesiones no-diana: 45 (46) casos de lesión única, nueve (nueve) con doble lesión no-diana y dos (dos) casos de tres lesiones en cada paciente. Considerando ambos tipos de lesiones, diana y no-diana, en las Rx tórax postQT en 66 casos (67%) la lesión tumoral era única, dos lesiones permanecían tras QT en 22 casos (23), tres lesiones en tres ocasiones (3) y en siete (7) no existían lesiones detectables. Existió un caso de ausencia de lesión tumoral evidenciable en Rx tanto en estudio preQt como postQT (no lesiones diana ni no-diana).

Dentro de los casos que sí presentaban lesiones visibles, la moda de la distribución era el grupo con lesión única: 90% con lesión diana y 79% con lesiones no-diana en Rx preQT; y 91% y 80% con lesiones diana y no-diana

respectivamente en Rx postQT. El número de lesiones diana no cambió en el control posQT respecto de la Rx previa a QT, en 89 casos (91). En cinco pacientes disminuyó el número y en tres casos aparecieron nuevas lesiones diana (v. tabla 9). En cuanto a las lesiones no-diana en 80 casos (82) se observó el mismo número de lesiones entre las Rx pre-QT y post-QT; 16 (16) disminuyeron en su número y en dos (dos) aumentaron.

**TABLA 9: Evolución de número de lesiones diana y no-diana en estudios de Rx pre y postQT.**

| Evolución nº les. diana Rx |       | Nº diana pre→post QT | Nº casos |      |
|----------------------------|-------|----------------------|----------|------|
| = nº lesiones              | DIANA | 0→0                  | 48       | 49%  |
|                            |       | 1→1                  | 39       | 40%  |
|                            |       | 2→2                  | 2        | 2%   |
| ↓ nº lesiones              |       | 1→0                  | 3        | 3%   |
|                            |       | 2→1                  | 2        | 2%   |
|                            |       | 2→0                  | 1        | 1%   |
| ↑ nº lesiones              |       | 0→1                  | 1        | 1%   |
|                            |       | 1→2                  | 2        | 2%   |
| Total                      |       |                      | 98       | 100% |

| Evolución nº les. no-diana Rx |           | Nº diana pre→post QT | Nº casos |      |  |
|-------------------------------|-----------|----------------------|----------|------|--|
| = nº lesiones                 | NO -DIANA | 0→0                  | 32       | 33%  |  |
|                               |           | 1→1                  | 40       | 41%  |  |
|                               |           | 2→2                  | 7        | 7%   |  |
|                               |           | 3→3                  | 1        | 1%   |  |
| ↓ nº lesiones                 |           | 1→0                  | 10       | 10%  |  |
|                               |           | 2→1                  | 5        | 5%   |  |
|                               |           | 4→3                  | 1        | 1%   |  |
| ↑ nº lesiones                 |           | 1→2                  | 2        | 2%   |  |
| Total                         |           |                      | 98       | 100% |  |

Las lesiones diana **se localizaron** preferentemente en los lóbulos superiores en 38 casos (69) (v. tabla 10). Entre las lesiones no-diana 41 (50) se visualizaron en lóbulos superiores o regiones hiliares, destacando individualmente la presencia de lesiones mediastínicas con 18 casos (22), especialmente adenopatías paratraqueales que representaban el 56% de todas las mediastínicas visualizadas.

En los estudios preQT la lesión diana medía 6,36 x 5 cms de **diámetro mayor medio** (rangos de 2-12 y 2-9 cms respectivamente; SD 2,42 y 1,92). Dentro de las segundas lesiones diana existentes en los estudios preQT la distribución resultó con una media de 5,08 x 3.75 cms (rangos de 2,50-9 y 2-7 cms

respectivamente; SD 2,60 y 1,78). Tras la QT la lesión diana media fue de 4,77 x 3,69 cms (rangos de 2-17 y 1-15 cms respectivamente; SD 2,94 y 2,45).

**TABLA 10: Localización de lesiones diana y no-diana en Rx preQT.**

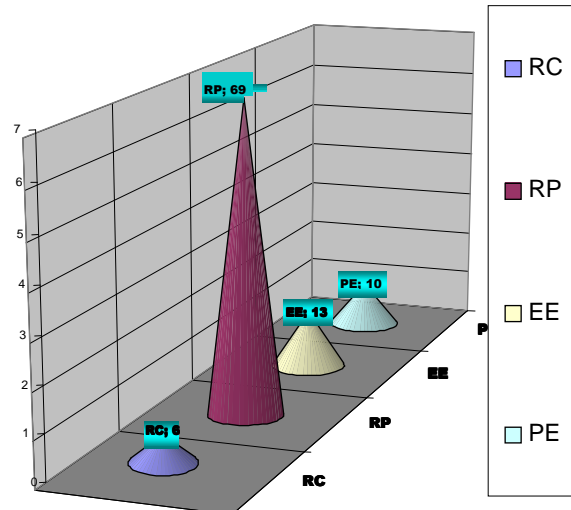
LSI: lóbulo superior izquierdo; LSD: lóbulo superior derecho; HI: hilio izquierdo; HD: hilio derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LID: lóbulo inferior derecho; PI: pleural izquierdo; PD: pleural derecho; MEDIAST: mediastino.

| <b>Lesiones DIANA preQT</b> |           |            |                     |
|-----------------------------|-----------|------------|---------------------|
| LSI                         | 16        | 29%        | <b>38<br/>(69%)</b> |
| LSD                         | 22        | <b>40%</b> |                     |
| HI                          | 1         | 2%         |                     |
| HD                          | 7         | 13%        |                     |
| LII                         | 4         | 7%         |                     |
| LID                         | 3         | 5%         |                     |
| MEDIAST                     | 2         | 4%         |                     |
| TOTAL                       | <b>55</b> | 100%       |                     |

| <b>Lesiones NO DIANA preQT</b> |           |            |                     |
|--------------------------------|-----------|------------|---------------------|
| LSI                            | 1         | 1%         | <b>14<br/>(17%)</b> |
| LSD                            | 13        | 16%        |                     |
| HI                             | 8         | 10%        | <b>27<br/>(33%)</b> |
| HD                             | 19        | <b>23%</b> |                     |
| LII                            | 6         | 7%         |                     |
| LID                            | 5         | 6%         |                     |
| PI                             | 5         | 6%         |                     |
| PD                             | 6         | 7%         |                     |
| MEDIAST                        | 18        | <b>22%</b> |                     |
| ÓSEA                           | 1         | 1%         |                     |
| TOTAL                          | <b>82</b> | 100%       |                     |

La valoración RECIST de la **respuesta a la QT** realizada por medio de Rx tórax aportó los resultados expresados en la tabla adjunta (v. gráfico 4). Se objetivó una respuesta favorable en un 77%, en su mayor parte RP, empeorando un 10% de los pacientes tras el tratamiento (PE). El 13% de los casos mantuvo la enfermedad estable entre los estudios pre y postQT. Se muestran dos casos representativos en imagen de EE (v. figuras 1) y PE (v. figura 2).

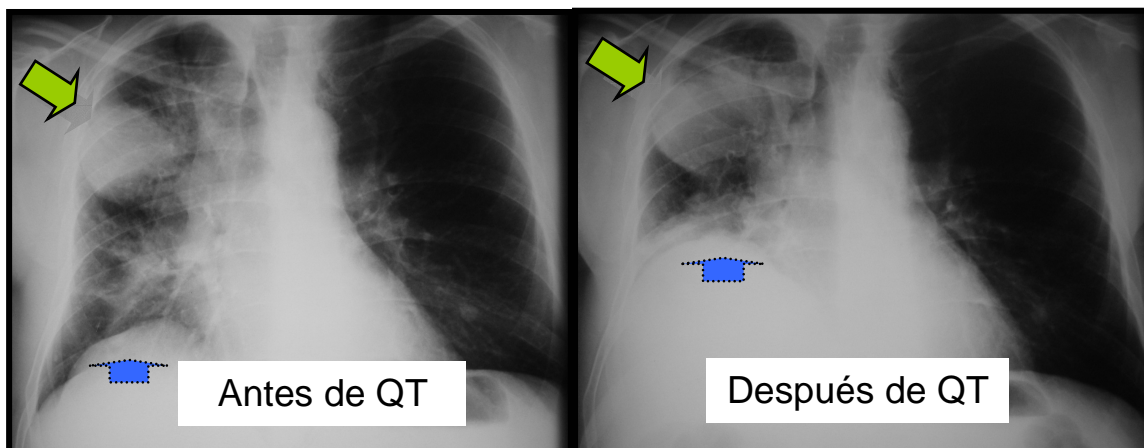
| RESPUESTA A QT POR RX TÓRAX |    |      |     |
|-----------------------------|----|------|-----|
| RC                          | 6  | 6%   | 77% |
| RP                          | 69 | 71%  |     |
| EE                          | 13 | 13%  |     |
| PE                          | 10 | 10%  |     |
| TOTAL                       | 98 | 100% |     |



**GRÁFICO 4: Evaluación de respuesta al tratamiento por medio de Rx tórax siguiendo criterios RECIST.**

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad

El grado subjetivo de **seguridad** en el diagnóstico de la respuesta RECIST por Rx se expresó como sigue: máxima seguridad (5 sobre 5) en 65 ocasiones (66%), buena (4 sobre 5) en 28 casos (29) y cinco casos (5) de un grado medio de seguridad (3 sobre 5).



**FIGURA 2: Progresión de la enfermedad valorado por Rx tórax.**

Se aprecia tanto un aumento de la masa el LSD (flecha verde) como de las adenopatías hiliares y mediastínicas, que condicionan una atelectasia y elevación del hemidiafragma derecho (flecha azul), tras el tratamiento QT.

## 2.2. ESTUDIOS DE TC:

El 45% (43) de los estudios de TC preQT fueron **realizados en** el HUCA, con la contribución de 11 centros distintos en la realización del resto de escáneres



preQT. Todos los estudios postQT fueron realizados en el HUCA, excepto cuatro (4%) adquiridos en tres centros distintos. El HUCA dirigió y controló el tratamiento de toda la muestra estudiada y la evaluación de respuesta al mismo.

Los estudios tomográficos fueron comparables entre sí (antes y después de la QT) en todos los casos, utilizando una técnica radiológica estandarizada y similar entre los diferentes centros. La **calidad** de imagen obtenida en estos estudios de TC fue “buena” (dos sobre tres) o “excelente” (tres sobre tres) en todos los casos. Los criterios de calidad que obtuvieron una calificación de “excelentes” (grado 3) en <60% de las ocasiones en los estudios preQT correspondían con estructuras anatómicas del abdomen superior, especialmente “*parénquima hepático definido*”, “*ramas porta intrahepáticas definidas*”, “*suprahepáticas definidas*,” “*parénquima esplénico definido*”.

**TABLA 11: Número de lesiones diana y no-diana por paciente en TC preQT (1<sup>er</sup>).**

| <b>Nº lesiones <i>diana</i> 1<sup>er</sup> TC</b> | <b>Nº de casos (%)</b> |
|---|------------------------|
| 0   | 3 (3)                  |
| 1   | <b>49 (50)</b>         |
| 2   | 30 (31)                |
| 3   | 14 (14)                |
| 4   | 1 (1)                  |
| 5   | 1 (1)                  |
| Total   | 98 (100%)              |

| <b>Nº lesiones <i>no-diana</i> 1er TC</b> | <b>Nº de casos (%)</b> |
|---|------------------------|
| 0   | <b>71 (73)</b>         |
| 1   | 21 (22)                |
| 2   | 5 (5)                  |
| Total                                     | 98 (100%)              |

En la TC preQT se encontraron **lesiones** en todos los 98 pacientes, con un total de 160 lesiones diana en 95 (97%) pacientes (media de 1,7 lesiones/paciente; rango de 0-5 lesiones por paciente) y 31 no-diana en 27 (28) pacientes (cinco de ellos con dos lesiones no-diana sincrónicas). En tres (tres) ocasiones no se detectó ninguna lesión diana. Las modas de las distribuciones mostradas en la tabla adjunta (v. tabla 11) fue de una lesión diana aislada (49 casos; 50%) y de ausencia de lesión no-diana (71 casos; 73%).

Tras el tratamiento (v. tabla 12) se objetivaron 142 lesiones diana en 86 pacientes (media de 1,7 lesiones/paciente; rango de 0-5 lesiones por paciente) y 25 no-diana (en 18 pacientes, siete de ellos con dos lesiones no-diana sincrónicas). En 12 (12%) no se detectaron lesiones diana, hecho que se produjo en el 82 % (80) de las ocasiones en las no-diana.

**TABLA 12: Número de lesiones diana y no-diana por paciente en TC post-QT (2º).**

| <b>Nº lesiones <i>diana</i> 2º TC</b> | <b>Nº de casos (%)</b> |
|---------------------------------------|------------------------|
| 0                                     | 12 (12)                |
| 1                                     | <b>46 (47)</b>         |
| 2                                     | 27 (28)                |
| 3                                     | 10 (10)                |
| 4                                     | 1 (1)                  |
| 5                                     | 2 (2)                  |
| Total                                 | 98 (100%)              |

| <b>Nº lesiones <i>no-diana</i> 2º TC</b> | <b>Nº de casos (%)</b> |
|--|------------------------|
| 0  | <b>80 (82)</b>         |
| 1  | 11 (11)                |
| 2  | 7 (7)                  |
| Total                                    | 98 (100%)              |

En lesiones diana y no-diana se demostró un **mismo número** de lesiones en 78 (80) y 80 (82) casos respectivamente por TC (pre y postQT) (v. tabla 13). Aumentaron en su número en tres (3) ocasiones las lesiones diana y en tres (3) las no-diana. La moda de la distribución en el caso de lesiones diana fue de una lesión diana única en un 41% (40) de los casos. En un 70% (69) de las TC no se encontraron lesiones etiquetadas como “no-diana” ni en el preQT ni en el postQT.

**TABLA 13: Evolución de lesiones diana y no-diana por TC (pre y postQT).**

| Evolución nº les. diana TC |          | Nº diana pre→post QT | Nº casos  |
|----------------------------|----------|----------------------|-----------|
| = nº lesiones              | 77 (79%) | 0→0                  | 2 (2)     |
|                            |          | 1→1                  | 40 (41)   |
|                            |          | 2→2                  | 23 (24)   |
|                            |          | 3→3                  | 10 (10)   |
|                            |          | 4→4                  | 1 (1)     |
|                            |          | 5→5                  | 1 (1)     |
| ↓ nº lesiones              | 17 (17%) | 1→0                  | 8 (8)     |
|                            |          | 2→0                  | 1 (1)     |
|                            |          | 3→0                  | 1 (1)     |
|                            |          | 2→1                  | 5 (5)     |
|                            |          | 3→2                  | 2 (2)     |
| ↑ nº lesiones              | 4 (4%)   | 0→1                  | 1 (1)     |
|                            |          | 1→2                  | 1 (1)     |
|                            |          | 2→4                  | 1 (1)     |
|                            |          | 3→5                  | 1 (1)     |
| Total                      |          |                      | 98 (100%) |

| Evolución nº les. no-diana TC |          | Nº diana pre→post QT | Nº casos  |
|-------------------------------|----------|----------------------|-----------|
| = nº lesiones                 | 80 (82%) | 0→0                  | 68 (70)   |
|                               |          | 1→1                  | 8 (8)     |
|                               |          | 2→2                  | 4 (4)     |
| ↓ nº lesiones                 | 12 (12%) | 1→0                  | 11 (11)   |
|                               |          | 2→0                  | 1 (1)     |
| ↑ nº lesiones                 | 6 (6%)   | 0→1                  | 4 (4)     |
|                               |          | 1→2                  | 2 (2)     |
| Total                         |          |                      | 98 (100%) |

Las **localizaciones** observadas por TC tanto de las lesiones diana como las lesiones no-diana se detallan en las siguientes tablas (v. tabla 14). Se detectaron 58 (36) lesiones diana en el mediastino. En la mitad de las ocasiones (80 casos) se visualizaron lesiones en lóbulos superiores o regiones hiliares. El 52% (16) de las lesiones no-diana consistió en atelectasias/neumonitis.

**TABLA 14: Localización de lesiones diana y no-diana por TC (preQT).**

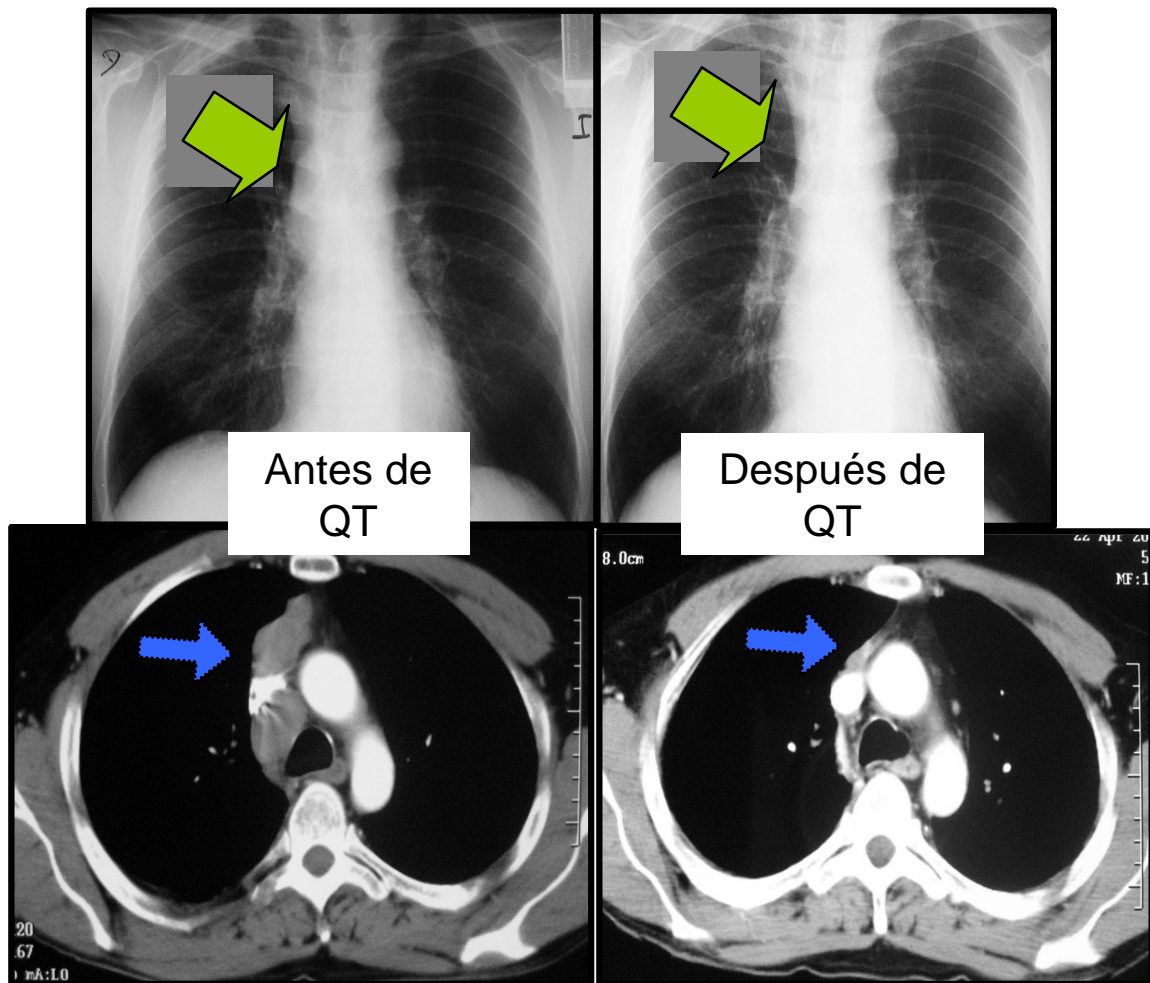
LSI: lóbulo superior izquierdo; LSD: lóbulo superior derecho; HI: hilio izquierdo; HD: hilio derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LID: lóbulo inferior derecho; MEDIAST: mediastino A/N IZDA: atelectasia o neumonitis izquierda; A/N DCHA: atelectasia o neumonitis derecha; DPI: derrame pleural izquierdo; DPD: derrame pleural derecho.

| LESIONES DIANA 1 <sup>er</sup> TC |            |             |                 |
|-----------------------------------|------------|-------------|-----------------|
| LSI                               | 21         | 13%         | <b>57 (36%)</b> |
| LSD                               | 36         | 23%         |                 |
| HI                                | 5          | 3%          |                 |
| HD                                | 18         | 11%         |                 |
| LM                                | 3          | 2%          |                 |
| LII                               | 7          | 4%          |                 |
| LID                               | 7          | 4%          |                 |
| <b>MEDIAS</b>                     | <b>58</b>  | <b>36%</b>  |                 |
| SUPRAC I                          | 2          | 1%          |                 |
| NINGUNA                           | 3          | 2%          |                 |
| <b>TOTAL</b>                      | <i>160</i> | <i>100%</i> |                 |

| LESIONES NO DIANA 1 <sup>er</sup> TC |           |             |
|--------------------------------------|-----------|-------------|
| A/N                                  | 8         | 26%         |
| A/N DCHA                             | 8         | 26%         |
| DPI                                  | 7         | 23%         |
| DPD                                  | 5         | 16%         |
| <b>MEDIAS</b>                        | <b>3</b>  | <b>10%</b>  |
| <b>TOTAL</b>                         | <b>31</b> | <b>100%</b> |

Las lesiones diana -en estudio preQT- se localizaron mayoritariamente **en el lado** derecho en 64 ocasiones (40%) y en 35 (22) en el izquierdo. En el mediastino se observaron 58 (37). Para el caso de las lesiones no-diana la distribución anatómica fue derecha en 15 (48) e izquierda en 13 (42), siendo únicamente mediastínica en 3 (10) ocasiones. De los tres casos sin lesión diana inicial se pasa en TC postQT a una lesión en mediastino. Entre las lesiones no-diana en 2<sup>o</sup> TC en dos ocasiones se trataban de lesiones óseas.

En las TC preQT la lesión diana **media** principal (la elegida como más representativa) fue de 5,87 cms de diámetro mayor (rangos 0-13,5 cms; SD 2,44) x 4,27 cms de diámetro menor (rangos 0-8,5 cms; SD 1,68). Considerando todas las lesiones diana la lesión media era de 4,78 x 3,51 cms (SD 2,41 y 1,69 respectivamente). Tras la QT la lesión diana media fue de 3,2 x 2,33 cms (rangos 0-16 y 0-13 cms, y SD 2,63 y 1,88 respectivamente).

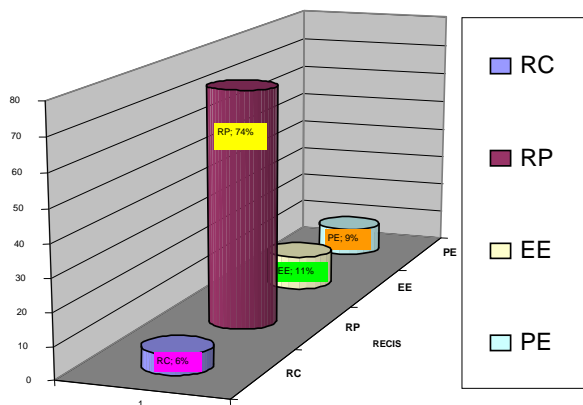


**FIGURA 3: Respuesta completa valorada por Rx y TC.**

Se aprecia la desaparición de las lesiones tumorales mediastínicas nodales tras la administración de QT.

La respuesta al tratamiento quimioterápico valorada por TC fue favorable en 79 (81) casos, con 9 (9) casos de progresión tumoral. No hubo cambios significativos en 11 (11) (v. gráfico 5). Se muestran en imagen dos casos representativos de RC tanto por Rx como por TC (v. figura 3), y de RP por ambos (v. figura 4).

| RESPUESTA AL TTO POR TC |    |      |             |
|-------------------------|----|------|-------------|
| RC                      | 6  | 6%   | 89<br>(91%) |
| RP                      | 72 | 74%  |             |
| EE                      | 11 | 11%  |             |
| PE                      | 9  | 9%   |             |
| TOTAL                   | 98 | 100% |             |

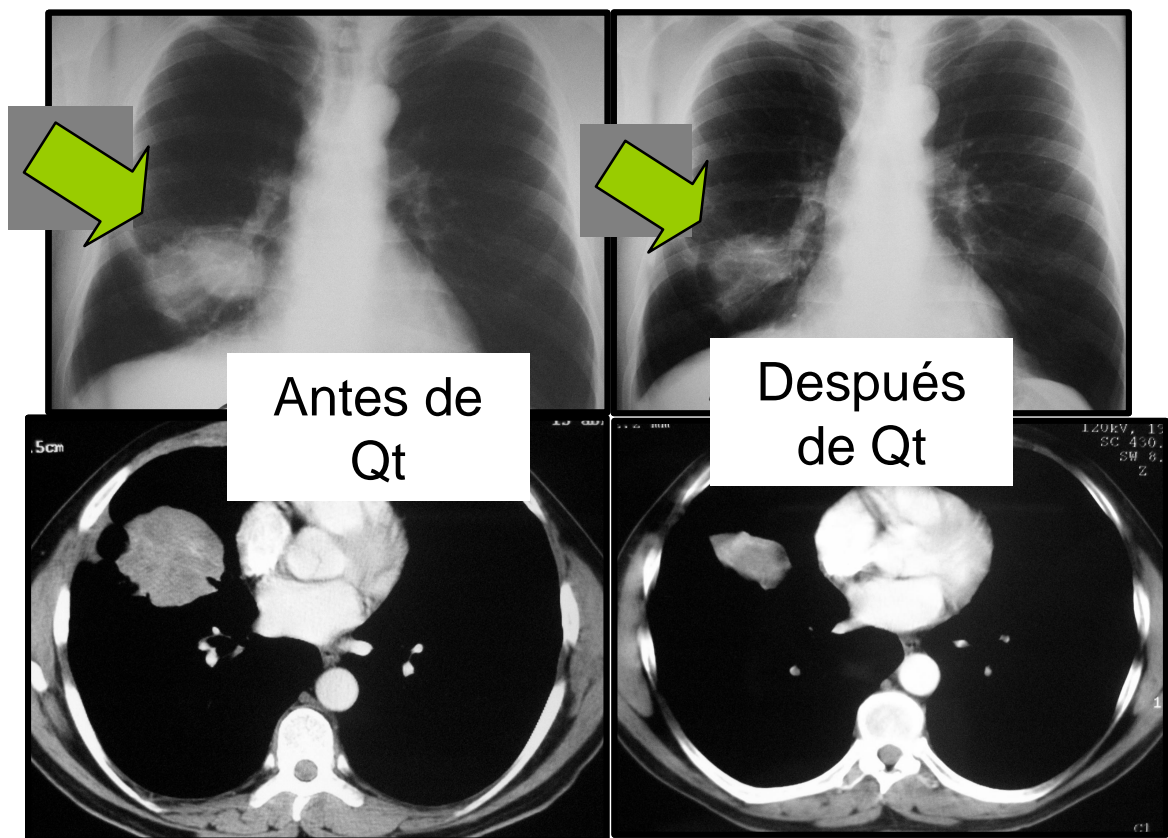


**GRÁFICO 5: Evaluación de respuesta al tratamiento por medio de TC siguiendo criterios RECIST.**

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad.

El grado subjetivo de **seguridad** en el diagnóstico de la respuesta RECIST por TC fue de máxima seguridad (5 sobre 5) en 85 ocasiones (87%) y buena (4 sobre 5) en los restantes 13 casos (13). Entre estos últimos la valoración RECIST no fue de PE en ningún caso: cuatro (31%) de EE, ocho (62) de RP y un caso (8) de RC.

La aparición de nuevas lesiones diana ha sido mediastínica en dos ocasiones (67%) y hepática y retroperitoneal en un caso (33%), y las no-diana en seis, aunque en este último caso de aumento numérico de lesiones no se ha traducido en una verdadera PE en todos los casos. En tres de las seis ocasiones se trataba de la evolución de lesiones inicialmente diana en TC preQT, que tras el tratamiento se convirtieron en no-diana menores (dos ocasiones con RP y una con resultado de EE). Dos de las seis eran nuevas lesiones óseas (una en parrilla costal y otra extratorácica en columna lumbar, sospechada clínicamente). En un caso de PE por aparición de nuevas no-diana se produjeron también lesiones en hígado y retroperitoneo (de tres a cinco dianas).



**FIGURA 4: Respuesta parcial valorada por Rx y TC.**

Se aprecia cómo la masa en lóbulo medio ha disminuido significativamente de tamaño en el estudio postQT, tanto en la Rx como en la TC.

### 3. ANÁLISIS INFERENCIAL DE LOS INCLUIDOS

Confrontando los resultados obtenidos por medio de Rx frente a los de TC, se obtiene una primera tabla de contingencia (v. tabla 15) en la que se expresa como resultado positivo una evaluación de respuesta al tratamiento QT que no implique progresión (no PE) y como resultado negativo la propia progresión de la enfermedad (PE):

**TABLA 15: Tabla de contingencia de los resultados confrontados obtenidos con Rx y TC.**

Valor absoluto (porcentaje)

|       |       | TC       |        | TOTAL     |
|-------|-------|----------|--------|-----------|
|       |       | No PE    | PE     |           |
| RX    | No PE | 87 (89%) | 1 (1%) | 88 (90%)  |
|       | PE    | 2 (2%)   | 8 (8%) | 10 (10%)  |
| TOTAL |       | 89 (91%) | 9 (9%) | 98 (100%) |

A partir de los resultados de la tabla precedente se obtienen los parámetros de **validez interna** (sensibilidad y especificidad) y de seguridad de la **prueba diagnóstica** Rx frente a la prueba de referencia TC (valores predictivos) (v. tabla 16):

**TABLA 16: Resultados de prueba de validez interna y seguridad de Rx frente TC.**

(+)= No PE;(-)=PE.

| Parámetro                            | Formulación  | Valor en estudio |
|--------------------------------------|--------------|------------------|
| Sensibilidad (S)                     | $VP/(VP+FN)$ | <b>97,75%</b>    |
| Especificidad (E)                    | $VN/(VN+FP)$ | <b>88,89%</b>    |
| Valor predictivo positivo (VPP)      | $VP/(VP+FP)$ | <b>98,86%</b>    |
| Valor predictivo negativo (VPN)      | $VN/(VN+FN)$ | <b>80%</b>       |
| Razón de probabilidad positiva (RPP) | $S/(1-E)$    | <b>6,98</b>      |
| Razón de probabilidad negativa (RPN) | $(1-S)/E$    | <b>0.03</b>      |

La valoración del cálculo de significación estadística obtuvo un **poder estadístico de 83,4 %** para la muestra, para *descartar la hipótesis nula* (probabilidad de mejora de la TC respecto a la Rx + clínica superior o igual a  $P_0$ ), con una probabilidad real detectada de  $p=0.0451$  a partir de los datos del estudio, a un nivel de significación de un  $0.06^{135}$ .

El intervalo de confianza al 95% resultó ser de 0.0-0.0408 como valor de p, es decir, la *estimación* de la **probabilidad de mejora** es un poco **menor del 4,1%** (de la TC respecto a la Rx)<sup>136</sup>.



#### 4. CONSIDERACIONES DENTRO DE GRUPOS DE RESPUESTA RECIST (TC Y RX)

Se ofrecen a continuación los resultados obtenidos en el estudio teniendo en cuenta la valoración RECIST de respuesta al tratamiento, primero desde el punto de vista de la TC (prueba de referencia) y posteriormente desde la Rx tórax + cx (prueba a validar) y se recogen en la siguiente tabla de contingencia (v. tabla 17):

**TABLA 17: Resultados de respuesta al tratamiento según grupos RECIST contrastando número de casos según TC y Rx.**

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad; Casos (porcentaje respecto al total de 98).

|          |       | Según TC |                |         |       |                 |
|----------|-------|----------|----------------|---------|-------|-----------------|
|          |       | RC       | RP             | EE      | PE    | TOTAL           |
| Según RX | RC    | 3 (3)    | 3 (3)          | -       | -     | 6 (6)           |
|          | RP    | 3 (3)    | <b>62 (63)</b> | 4 (4)   | -     | 69 (71)         |
|          | EE    | -        | 5 (5)          | 7 (7)   | 1 (1) | 13 (13)         |
|          | PE    | -        | 2 (2)          | -       | 8 (8) | 10 (10)         |
|          | TOTAL | 6 (6)    | 72 (74)        | 11 (11) | 9 (9) | <b>98 (100)</b> |

#### 4.1. RESULTADOS POR TC (PRUEBA DE REFERENCIA):

- RC por TC:

Se objetivan seis respuestas completas por TC, en la mitad de los casos con Rx se hace la misma valoración. En los otros tres casos restantes se diagnostica de RP por Rx: dos por interpretar mínimas alteraciones en Rx como restos tumorales, no valorados de esta forma por TC, y en otro caso por interpretar un engrosamiento apical como resto de tumor (de Pancoast) cuando por TC se diagnostica de lesión no tumoral.

En los seis casos existe coincidencia de no PE por Rx y TC. La media de diámetro mayor de las lesiones por TC fue de 4,25 cms (1,5-10; SD: 1,75). En

un caso se asoció una lesión no-diana. Por Rx fueron todas lesiones no-diana salvo un caso.

- **EE por TC:**

La media de diámetro mayor de las lesiones por TC en estudio preQT es de 5,75 cms (2-10; SD 2,44). Siete de los 11 casos en EE según TC no presentan diferencias en sus medidas; los cuatro restantes muestran una diferencia con una media de 7% (5-10%; SD 0.02).

Un caso especial por TC es una lesión considerada no-diana inicialmente que tras tratamiento se perfiló mejor en sus bordes y resultó ser medible, evolucionando de una lesión no-diana (masa y neumonitis postobstructiva) a otra medible (masa de 4 cms) y una no-diana (neumonitis). En la Rx tanto en estudio pre como postQT resultó ser lesión no-diana. Esta no se ha considerado en los cálculos (arrojaría un valor de 400% de diferencia, que llevaría a una falsa interpretación de la verdadera evolución: no cambios globales).

En ningún caso se altera la concordancia (no PE) obtenida con ambos métodos en todos los casos. De los once casos en EE por TC en siete tampoco se aprecian cambios en Rx; en los cuatro restantes se etiquetan de RP, a través, en todos los casos, de lesiones no-diana según Rx que disminuyen significativamente de tamaño. En los casos en que la Rx ofrecía lesiones diana, no existió desacuerdo con la TC en ningún caso.

- **PE por TC:**

En este grupo de nueve PE por TC, la Rx coincidió en diagnosticar PE en ocho, y en una muestra un resultado de EE, por aparición, únicamente detectable por TC, de una lesión de un centímetro y una adenopatía infracarinal no visible por Rx.

Sólo en uno de los ocho casos en que la Rx muestra una PE se debe a crecimiento medible de lesión diana (115%), siendo en el resto por aumento

significativo de lesiones no-diana (cinco) y aparición de lesiones nuevas no-diana (dos).

En el TC en tres ocasiones la PE fue únicamente debida por crecimiento medible de lesiones diana con una media de 64% (20-115%; SD 0.32). La progresión se objetivó por aparición al menos de nuevas lesiones diana en seis ocasiones, de las cuales en dos ocasiones existe también un crecimiento significativo de las lesiones previas (porcentaje de incrementos: 25% y 100%), en dos ocasiones la lesión precedente no cambia en tamaño y en dos el incremento es no diagnóstico por sí mismo de progresión (6% y 9%). En la tabla siguiente se resumen los cuatro subgrupos de pacientes en progresión (v. tabla 18).

**TABLA 18: Resumen de los hallazgos en TC en el subgrupo de pacientes que sufrieron progresión tumoral tras QT**

en cuanto a aumento de lesión primaria y/o aparición de nuevas lesiones.

| SUBGRUPOS DE PE<br>POR TC | Motivo de diagnóstico de progresión<br>por TC |                 | Casos (%)       |
|---------------------------|---|-----------------|-----------------|
|                           | ↑ lesión<br>previa                            | Nuevas lesiones |                 |
| GRUPO A                   | X   | -               | 3 (33%)         |
| GRUPO B                   | X   | X               | 2 (22%)         |
| GRUPO C                   | -   | X               | 2 (22%)         |
| GRUPO D                   | < 20% (no PE)                                 | X               | 2 (22%)         |
|                           |   |                 | <b>9 (100%)</b> |

La progresión fue torácica en todas las ocasiones salvo en una de las dos progresiones óseas (columna lumbar) y por aparición de lesiones diana en hemiabdomen superior (también progresó en tórax con aparición de lesiones no-diana). En los dos casos la Rx detectó también PE, incluyendo la lesión ósea visualizada por Rx simple ante sospecha clínica de afectación metastásica.

#### **4.2. RESULTADOS POR RX + CLÍNICA (PRUEBA A VALIDAR DEL ESTUDIO):**

##### **RC por Rx:**

Existe concordancia (no PE) entre ambos métodos en los seis casos.

En tres coincide con TC, no existiendo lesiones en estudio postQT, y en otros tres la TC diagnóstica RP, resultando en ellos una media de disminución de tamaño por TC de 66% (42-83%; SD 0,16).

En uno disminuye un 86%. Otro se reduce un 42% su sumatorio de diámetros mayores pero en la Rx no es visible una adenopatía mediastínica residual de un centímetro adecuadamente valorada por la TC (que disminuye). Por último hay una reducción de un 72% en el tercer caso, en que realmente desaparece la lesión visible en parénquima pulmonar por Rx y TC, pero no se valora por Rx la adenopatía infracarinal únicamente visible por TC. En dos de las tres ocasiones en que la Rx valora RC y la TC una RP no se visualizan lesiones mediastínicas por la Rx.

##### **EE por Rx:**

Se diagnostican en EE 13 casos por Rx, de los cuáles en un caso **NO** existe concordancia en “no PE”, donde en la Rx no se evidencia una lesión nueva de un centímetro en parénquima pulmonar y una adenopatía infracarinal (visualizados por TC).

De los restantes 12 casos de EE por Rx, hay coincidencia con TC en siete. En cinco la TC interpreta RP. De ellos en dos ocasiones (40%) la Rx no valora lesiones mediastínicas (por TC en RP con reducciones de tamaño de 44% y 71%). En los otros tres casos las lesiones en Rx son no-diana con modificaciones insuficientes para diagnosticar de RP por Rx. En éstos la TC muestra una reducción de tamaño significativo de 34% de media (24-55%; SD 1,14).

- **PE por Rx:**

Se observan 10 casos de PE por Rx, con coincidencia en ocho y un diagnóstico de RP por TC en dos ocasiones. En un caso de estos dos, la Rx interpreta la aparición de una lesión tumoral no-diana (condensación) que la TC valora como proceso infeccioso intercurrente (no tumoral). La lesión primaria tumoral inicial disminuye de tamaño tanto en Rx como en TC.

En el último caso de no coincidencia la Rx interpreta PE por aparición de una lesión no-diana nueva (derrame pleural). La TC diagnostica RP porque el derrame pleural se había drenado entre la realización de Rx y la obtención de la TC, por lo que realmente tal lesión no-diana no existía en el momento de realizar la TC. Valorado en evolución por la historia clínica este paciente fue diagnosticado de progresión tumoral dos meses después del TC, y el derrame pleural analizado fue realmente positivo para malignidad (histología tumoral) según la historia clínica. Es por tanto un caso de **FALLO DEL TC**, a pesar de representar en este estudio la prueba de referencia, tal y como se ha considerado en los cálculos estadísticos.

## **VI. DISCUSIÓN**

El CPNM es una entidad relevante por ser la primera causa de muerte por cáncer en todo el mundo<sup>137</sup> y porque el 30-50% de los casos se diagnostican con enfermedad localmente avanzada, principal obstáculo para mejorar la supervivencia<sup>138,139</sup>. El tratamiento en estos casos (estadios IIIA y IIIB) se basa en una combinación de cirugía, RT y QT, con una primera inducción con QT neoadyuvante o primaria (QT1<sup>a</sup>) sistémica seguida de un tratamiento local bien con cirugía bien con RT<sup>140,141</sup>.

El diagnóstico de la extensión del CPNM **se establece por TC**<sup>142</sup>, método ampliamente utilizado también en la re-evaluación de la enfermedad tras QT 1<sup>a</sup> por medio del cual se pretende valorar la indicación o no de un tratamiento local, y de si éste debe consistir en cirugía (con intención curativa) o RT (con intención curativa o paliativa)<sup>143</sup>. En la valoración de respuesta al tratamiento las categorías utilizadas tanto en la práctica clínica como en la investigación oncológica son los recomendados por el RECIST<sup>144,145</sup>. En esta valoración los criterios consensuados se basan en la interpretación de las imágenes de TC, cada vez de mejor calidad gracias a los avances tecnológicos en este campo, con una **práctica exclusión de su predecesora histórica: Rx tórax**.

Las **recomendaciones de la NCCN**<sup>146</sup> se basan en la utilización de la TC e incluso en asociación con una **PET** para la correcta reestadificación tras la QT 1<sup>a</sup>, previo al tratamiento local recomendado en cada caso (cirugía o RT radical con intención curativa)<sup>147,148</sup>. También la Sociedad Americana de Oncología Clínica (**ASCO**) recomienda la realización una PET como complemento a la TC<sup>149</sup> en la correcta estadificación del CPNM. La PET ha demostrado ser útil en la valoración mediastínica tumoral con sensibilidad de 78%, especificidad de 81% y un valor predictivo negativo de 89%<sup>150</sup>. Se ha comparado con la TC y se ha evidenciado una mayor sensibilidad de la PET (70%, frente a 65% de la TC) en la valoración de la afectación mediastínica N2 y N3 de CPNM<sup>151,152</sup>. Ha sido demostrado un mejor pronóstico en los pacientes sin afectación mediastínica en casos de CPNM tras la QT primaria<sup>153,154</sup>.

Los casos de CPNM localmente avanzados no quirúrgicos deben ser tratados con RT, siempre que tras la QT 1ª **no exista una progresión de la enfermedad fuera del tórax o con un derrame pleural maligno** histológicamente confirmado (recomendaciones de la ASCO del 2.003)<sup>155</sup>, asegurándose así que las lesiones puedan ser abarcadas en un único de campo de irradiación. Por tanto, tanto si el CPNM sufre RC, RP, EE como PE dentro del tórax el tratamiento local va a ser la irradiación torácica conformada 3D.

En **ningún estudio** prospectivo ni con asignación aleatoria se ha **demostrado una diferencia a favor de la aportación de la TC** respecto a la Rx tórax + exploración clínica en la re-evaluación de la enfermedad tras la QT 1ª para decidir la ulterior actitud terapéutica, la indicación o no de un tratamiento RT local, ni tampoco en qué medida ni a qué coste -en términos de valoración riesgo-beneficio ni en términos económicos (análisis coste beneficio); siendo todo ello el punto de partida de la presente tesis doctoral.

La hipótesis de trabajo se ha basado en esta ausencia de datos contrastados y se dirige hacia la valoración y cuantificación de lo que la TC aporta respecto a la Rx tórax + clínica en la **MODIFICACIÓN de la actitud terapéutica local tras QT 1ª y previa a RT, excluyendo de esta valoración los casos quirúrgicos.**

Se parte de un estudio prospectivo previo de casos incidentes consecutivos de CPNM localmente avanzado con los criterios requeridos de los que se dispone de estudios de imagen, Rx y TC, antes y después del tratamiento QT 1ª. Tanto en el grupo de sujetos inicialmente valorado como en el finalmente estudiado tras aplicar estos criterios se encontraron **características pronósticas** del CPNM **similares**, mostrándose ambos grupos homogéneos y balanceados en estas características pronósticas respecto a las descritas en la literatura para CPNM localmente avanzados no quirúrgicos, y representando un grupo **coherente con la literatura** de un 20-30% de largos supervivientes<sup>156,157,158</sup>.

En el momento del diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio las directrices de clasificación del estadio TNM seguían la 6ª edición<sup>159</sup>. La media



de supervivencia de los CPNM localmente avanzados según esta clasificación (IIIA y IIIB) era de 10-14 meses con una supervivencia a los 5 años de 8-18% según criterios clínicos y 16-23 meses y 19-25% respectivamente, según criterios histológicos<sup>160</sup>. En los 150 pacientes inicialmente estudiados la media de supervivencia fue de 15,76 meses (rango 0-61; SD 14,47). En el grupo finalmente estudiado de 98 sujetos la media de supervivencia fue de 14,98 meses (rango 1-61; SD 12,86). **La supervivencia de los pacientes estudiados fue similar a la descrita en la literatura consultada**, validando en un aspecto importante el grupo seleccionado para esta tesis doctoral. Se describe en la literatura una progresión de 8-15% tras la QT 1ª previo a RT<sup>161,162</sup>, coincidiendo también con los resultados encontrados en este estudio (9% de PE).

Un aspecto importante para la consistencia de los resultados de esta tesis es que en todos los casos los pacientes fueron tratados y controlados por el **mismo equipo** multidisciplinar del mismo centro (HUCA), siguiendo los algoritmos diagnósticos y terapéuticos protocolizados. Además los estudios radiológicos, tanto de Rx tórax como de TC, se realizaron con una **técnica radiológica** similar estandarizada y presentaron un **excelente o buena calidad de imagen** según la valoración de los 92 ítems recomendados, habiéndose obtenido mayoritariamente en el **mismo centro**. Este hecho facilitó que en todos los casos los estudios radiológicos fueron **comparables** entre sí (Rx o TC entre sí). Estos estudios radiológicos, tanto de Rx como de TC, fueron asimismo **próximos** a los hitos terapéuticos del inicio y fin de la QT, ofreciendo así una válida correlación entre lo visualizado en los estudios y la *carga tumoral* del paciente antes y después del tratamiento administrado. También se aproximaron las fechas entre las Rx y TC anteriores y posteriores a la QT.

Teniendo en cuenta los resultados de evolución **RECIST por Rx**, el 90% de los pacientes recibirían primeramente el tratamiento RT local postQT 1ª por haber presentado una evolución favorable (RP, RC) o *no desfavorable* (EE). E *incluso dentro del 10% restante*, si únicamente hubieran sido estudiados los pacientes por Rx tórax + clínica sucedería que: a) ocho de los 10 que progresan lo hacen dentro del tórax, por lo que serían aún candidatos a la RT local (modificando la

dosis y conformación 3D por el especialista en radioterapia); y b) **únicamente dos (2%)** de los 98 pacientes no serían tratadas con RT local por una progresión ósea a distancia del tórax, en ambos casos sospechados *clínicamente* y habiendo sido la propia sospecha clínica *de hecho* la que indicó la realización de una Rx (y una TC que incluyeran la correspondiente zona anatómica, fuera de la región anatómica protocolizada para CP). En ninguno de estos dos casos la TC modificaría la modalidad de tratamiento. Únicamente uno de los 98 casos del estudio muestra un diagnóstico erróneo confirmado por Hª de la Rx, donde no detecta una PE por nódulo de un centímetro pulmonar metastático y de una adenopatía del mismo diámetro mayor en mediastino. Este caso de progresión en el tórax fue planteada para RT local de todas formas ya que entraba en un mismo campo de irradiación.

Entre los ocho con **progresión torácica** según la Rx, en dos la TC no presenta el mismo diagnóstico: uno realmente por error de la TC según historia clínica (por realizarse, como se apuntó antes, posterior a la evacuación de un derrame maligno, causa de la PE) y otro por interpretar correctamente un infiltrado alveolar como proceso infeccioso intercurrente no tumoral sobreañadido a las lesiones tumorales por CPNM (la Rx lo interpreta todo como tumor). El caso con derrame pleural maligno únicamente descrito por Rx pre-drenaje del líquido NO fue irradiado por no poder abarcarse en un campo de radioterapia, siguiendo las recomendaciones de la ASCO<sup>163</sup>.

La valoración **RECIST por TC** aporta un diagnóstico a favor de NO cambiar la actitud terapéutica inicial (RT local) en un 91% primeramente por no progresar la enfermedad, la mayor parte por RP. De los nueve (9%) que progresan, tres (33% de las PE) sólo aumenta la lesión preexistente, pudiendo aún recibir una RT local (a dosis con intención no curativa) y seis (66%) por nuevas lesiones, aumentando o no las previas localizadas en el tórax. Entre estos casos únicamente en dos ocasiones la progresión fue extratorácica y modificaba la actitud terapéutica posterior (no RT local), al igual que la Rx tórax. Por tanto, bien por crecimiento de lesiones previas (33%) o por crecimiento y nuevas lesiones diana y/o no-diana dentro del tórax (44%), tenía indicación de RT local (paliativa), y únicamente un 22% no recibiría esta modalidad de tratamiento

local, en ambos casos correctamente detectada por la Rx. Por tanto de los 98 pacientes **sólo en 2% se modificaría la actitud terapéutica, y en ambos casos fue detectada correctamente por la Rx** respecto a TC. En 98% no cambia, de ellos en un caso la Rx se equivoca en no ver una PE por lesiones de un centímetro (una en mediastino y otra en pulmón, nuevas). **En un 98% de los casos estudiados no se modifica la actitud terapéutica** (v. tabla 19).

Los valores de **capacidad diagnóstica de la Rx** respecto a la TC en la evaluación de si progresa o no la enfermedad son **altos**, aunque la muestra es pequeña y no han sido asignados aleatoriamente a dos grupos excluyentes (en todos los casos se han realizado Rx y TC). Los valores oscilan entre un VPN de 80% hasta un VPP de 98,86%, sin duda favorecido por la existencia de una **probabilidad preprueba muy alta**, ya que habitualmente no existe progresión tras la QT 1ª (8-14% según ha sido previamente comentado).

Se ha demostrado que los métodos diagnósticos radiológicos presentan unos **valores predictivos positivo y negativo bajos** para la evaluación de afectación mediastínica tras el tratamiento neoadyuvante<sup>164</sup>, hecho importante para la consideración quirúrgica de los casos localmente avanzados potencialmente resecables tras la terapia de inducción, aunque no tan relevante en los casos no quirúrgicos que en cualquier caso (de no progresión extratorácica) van a ser sometidos a las mismas modalidades de tratamiento.

Un objetivo de este estudio con una relevante trascendencia clínica ha sido la elección del grupo de sujetos con CPNM localmente avanzado no quirúrgico que pueda ser **idóneo** para un seguimiento correcto y seguro con **Rx tórax + clínica sin necesidad de realizar TC**; asimismo se ha planteado cuáles serían las características de los sujetos que preferiblemente debieran ser **valorados con TC** tras el tratamiento QT.

El caso idóneo para una **valoración por Rx** se caracteriza por presentar lesiones **medibles** en la Rx tórax, con nódulos o masas preferentemente **rodeadas completamente de aire** y ausencia de adenopatías mediastínicas, o bien una afectación nodal lateralizada en el mediastino, i. e. no infracarinal.

Debe tenerse en cuenta que en la práctica clínica se dispondría tanto de una Rx tórax como de una TC preQT y podrían valorarse la visibilidad e idoneidad del caso con mayor seguridad que en el presente estudio en que la valoración se hizo ciega e independiente por los investigadores.

Si ya en el estudio inicial de Rx se visualiza con dificultad las lesiones o éstas presentan mucha superposición de imagen, por ubicarse por ejemplo en regiones apicales o basales, es probable que el seguimiento sea menos fiable en su evolución, hecho que puede verse agravado por la pobre inspiración del paciente en algunos casos.

Un hecho importante que ha quedado subrayado en los resultados de este estudio es que debe conocerse perfectamente cualquier **evento clínico y/o terapéutico** que pueda alterar la semiología radiológica (p. ej. drenaje de un derrame pleural y aparición de proceso infeccioso con condensación alveolar, como ha sucedido en sendos casos de falta de coincidencia entre Rx y TC en esta tesis doctoral; otros: antecedente traumático, patología osteoarticular inflamatoria, enfermedades granulomatosas...).

La Rx tórax debe en cualquier caso obtenerse en **dos proyecciones e interpretarse conjuntamente** por el especialista en radiodiagnóstico experto en patología oncológica, ayudado de una correcta valoración clínica por el oncólogo al cargo del paciente, conocedor de su historia clínica y terapias farmacológicas y procedimientos intervencionistas.

Por otra parte, los sujetos que habrían de seguir siendo evaluados **preferentemente por TC**, serían aquellos que presentasen características como lesiones principales **no visibles** en la Rx, no medibles aún siendo visibles o en localizaciones de difícil seguimiento, como regiones **apicales o basales**, ya que pueden en este último caso verse modificadas en su tamaño y contorno por el diferente grado de inspiración o diferencias técnicas importantes entre los estudios pre y postQT. Por lo anteriormente expuesto las lesiones preferiblemente **mediastínicas**, especialmente **centrales** como las adenopatías infracarinales, son más difíciles de seguir por Rx. Sin duda un

paciente con múltiples lesiones de otra patología conocida, con alta profusión de (ej. lesiones granulomatosas residuales, neumoconiosis,...), no sería un buen candidato a una valoración exclusiva por Rx. Lo mismo sucede con alteraciones con **severa modificación de la arquitectura torácica**, que puedan velar amplias zonas de parénquima pulmonar (p.ej. marcada cifoescoliosis, gran cardiomegalia y/o elongación aórtica).

Tampoco serían un buen candidato a un seguimiento por Rx todo paciente del que se disponga de **deficiente información clínica**, con eventos clínicos y terapéuticos entre las Rx anterior y posterior a la QT. En sentido lato, una inadecuada exploración clínica y/o anamnesis de cualquier causa (ej. paciente no colaborador) exigiría una mayor capacidad diagnóstica por medio de TC.

**En resumen**, cuando el paciente presente un CPNM localmente avanzado correctamente diagnosticado, sin dudas razonables, con lesiones diana y no diana tumorales fácil y correctamente visualizadas por la Rx, y su correlato con la TC preQT, podría seguirse tras el tratamiento QT con una Rx postQT 1ª para evaluar su respuesta al tratamiento, y con ello decidir si presenta una evolución tal que indique o recomiende completar con un tratamiento local por RT, con intención curativa (no progresión) o paliativa (progresión exclusivamente torácica no consistente en derrame pleural maligno).

Una limitación de la presente tesis doctoral es la forma **retrospectiva** llevada a cabo para el análisis de los datos de un ensayo clínico comparativo previo. Bien es cierto que se basa en la inclusión *consecutiva* de todos los pacientes que cumplían criterios (existencia de datos suficientes y no quirúrgicos) del citado ensayo clínico. Además dicho ensayo se realizó con el rigor de una *asignación aleatoria*, con un mejor control de sesgos que otros tipos de estudios epidemiológicos; lo que significaría que existía una *preselección* de los pacientes con control de sesgos cierto y objetivo, antes de la posibilidad de inclusión en el presente estudio. Esta posible vía de comisión de **sesgo de selección se ha podido reducir** por el escaso número de sujetos que no cumplían criterios (salvo tratamiento quirúrgico) y por la evaluación y revisión crítica de la historia clínica de todos los sujetos incluidos y excluidos, valorando

a *posteriori* la posibilidad de sesgo, a tenor de la evolución objetiva y confirmada en la historia de cada paciente.

Otra limitación de la tesis por su repercusión estadística en la valoración de las evidencias que se alcanzan, es el **tamaño muestral** final. De los iniciales 150 pacientes, únicamente 98 cumplieron todos los criterios para su inclusión. No obstante, el poder estadístico del 83,4% que otorga dicha muestra para asegurar una ausencia de ventaja relevante (<10%) con la asociación del TC de reevaluación tras QT1ª a la Rx tórax + clínica parece suficiente para recomendar un estudio prospectivo y con asignación aleatoria que confirme esta hipótesis.

Sería necesario también un **mayor número de sujetos con CPNM** localmente avanzados no quirúrgicos que hubieran sufrido una **PE** en distintas zonas anatómicas, para valorar si la Rx tórax + clínica es suficiente o no frente a la TC para orientar la actitud terapéutica adecuada en todas las localizaciones de progresión posible, teniendo en cuenta que es necesario una progresión extratorácica para que la RT no se plantee como un tratamiento local tras QT 1ª. En este punto *no ha existido ningún caso en el presente estudio que cumpla estos requisitos*, ya que los dos únicos sujetos con progresión no torácica fueron **detectados tanto con Rx como con la TC**.

Hoy día se está investigando incluso la posibilidad de indicar una PET-TC como ayuda para el radioterapeuta en su planificación del campo de RT<sup>165,166</sup>. **Se complica aún más el manejo** del tratamiento que va a ser irradiado, cuando además de esto se recomienda por la NCCN que el tratamiento no se demore más allá de 4-8 semanas del estudio PET-TC, en cuyo caso recomienda repetirlo, debido al potencial crecimiento del tumor en el ínterin como ya ha sido demostrado en distintos estudios<sup>167,168</sup>. Se recomienda además obtener la exploración en la posición en que posteriormente va a ser tratado con RT.

La TC no ha demostrado en la presente tesis doctoral ser superior en el diagnóstico de PE respecto a la Rx tórax + clínica. Tampoco ha demostrado

que esas diferencias encontradas en la capacidad diagnóstica de la TC respecto a Rx hayan derivado en una modificación en la actitud terapéutica.

La convicción de este grupo investigador, a tenor de los resultados analizados anteriormente, es que la **TC de reevaluación** de respuesta a la QT de inducción en CPNM localmente avanzados no quirúrgicos **no modifica la actitud terapéutica local respecto Rx tórax + clínica**, presentando además este último método diagnóstico otra serie de ventajas respecto a la TC, como son su amplia difusión, menos especializada interpretación y menor dosis de radiación para el paciente, además de un considerable menor coste económico y mayor inmediatez en su realización e interpretación (menor coste temporal). Es pues la Rx tórax + clínica una alternativa a la evaluación de respuesta a la QT 1ª en pacientes con CPNM localmente avanzado no quirúrgicos, previo a la eventual RT, a sabiendas de que si no se detecta adecuadamente la progresión en el tórax (ej. mediastino) tampoco modifica la actitud terapéutica local (RT conformada 3D, donde se evaluará adecuadamente el tumor a irradiar). Sí contraindica la RT local un derrame maligno, y este hecho es fácilmente diagnosticado por medio de una Rx simple de tórax.

Únicamente se modificaría la actitud ante la aparición de lesiones fuera del tórax, que, como se ha visto en el presente estudio, **pueden incluso no detectarse en la TC (considerada de referencia) si no se dirige clínicamente**, ya que el estudio protocolizado de TC para CPNM localmente avanzado, no incluye ciertas zonas anatómicas donde puede haberse producido esta progresión (ej. pelvis). Por tanto, si la sospecha ha de ser clínica, sea para realizar una Rx simple o una TC para confirmar la progresión, nada aporta la TC, salvo en casos de duda diagnóstica con una primera Rx de dicha región (en cualquier caso que podrá indicarse por el radiólogo que realice la lectura de la Rx correspondiente).

A la orientación general de los resultados de esta tesis se suma la opinión fundamentada en el presente estudio de que no sólo **no se deben** seguir aplicando los cada vez mejores métodos diagnósticos en cuanto existan mejoras tecnológicas en ellos (PET antes y después de la QT de inducción

como se recomienda por la NCCN), **sin haber demostrado su utilidad y aportación** respecto a los clásicos previamente validados, sino modificarlos para ser **más eficientes** y demostrar si métodos menos sofisticados pero también con menores riesgos, menos costosos e igual de resolutivos, pueden dar respuesta a las preguntas clínicas que se plantean en los pacientes oncológicos.

Puede entonces realizarse una revisión crítica del papel de la Rx tórax respecto a la TC torácica, o la ecografía abdominal (incluyendo retroperitoneal y hepática) respecto a la TC abdomino-pélvica, en ciertos tumores, que requerirían otros estudios. Máxime en un momento en que la trascendencia y repercusión económica de las decisiones de los clínicos a la hora de indicar los diferentes métodos diagnósticos son tan importantes que estudios como la presente tesis, si sus resultados llegan a ser validados por estudios epidemiológicos de mayor potencia, pueden modificar la actitud prácticamente consumista de “más y mejor calidad”, sin plantearse la pertinencia y consecuencias de la misma.



## **VII. CONCLUSIONES**

1. La TC de re-evaluación no ha demostrado ser significativamente superior a la Rx tórax + clínica en la indicación de un cambio de actitud terapéutica en los pacientes con CPNM localmente avanzado no quirúrgicos tras QT primaria.
2. La valoración RECIST de las lesiones tumorales visualizadas por Rx tras QT 1ª presenta una sensibilidad similar a la TC para sentar la indicación de RT local posterior y descartar los casos en que no esté indicada.
3. Las alteraciones que contraindicaron la RT local por progresión extratorácica fueron correctamente detectadas por Rx tórax por lo que podría haberse evitado la realización de TC.
4. Se ha podido definir un conjunto de características óptimas tanto para un seguimiento suficiente por Rx simple como para un seguimiento preferente por TC en la evaluación de la respuesta a la QT primaria.
5. Se requiere la realización de un estudio de mayor tamaño muestral, con selección de casos incidentes y de tipo prospectivo y comparativo para corroborar estos resultados.

## **VIII. ANEXOS**

## ANEXO I: CARCINÓGENOS LABORALES

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), vinculada a la OMS, ha clasificado en 4 grados los agentes carcinogénicos en humanos de mayor a menor potencia (v. tabla 20), resultando en muchos casos difícil su atribución oncogénica por la coexistencia de los diferentes agentes en el mismo medio laboral, además del propio sinergismo con el tabaco muchas veces presente<sup>169,170</sup>.

**TABLA 19: Carcinógenos humanos del medio laboral especialmente relacionados con el cáncer de pulmón.**

Reconocidos (Grupo 1), y probables (Grupo 2). El Grupo 4 incluiría agentes probablemente no carcinógenos. Modificado de Siematyck<sup>171</sup>.

| GRUPO 1                                  | Grupo 2A                  |
|--|---------------------------|
| Aceites Minerales no tratados            |                           |
| Ácidos inorgánicos (con ácido sulfúrico) |                           |
| Alquitrán, carbón bituminoso             |                           |
| Arsénico                                 |                           |
| Asbesto                                  |                           |
| Berilio                                  |                           |
| Éter clorometílico                       | Benzoantraceno            |
| Éter bisclorometílico                    | Benzopireno               |
| Cadmio                                   | Dibenzoantraceno          |
| Cromo                                    | Humo motores diesel       |
| Gas mostaza                              | Insecticidas sin arsénico |
| Hollín                                   | Toluenos clorados         |
| Humo de tabaco personal y ambiental      |                           |
| Níquel                                   |                           |
| Radón                                    |                           |
| Sílice cristalina                        |                           |
| Talco con fibras asbestiformes           |                           |
| Tetraclorodibenzoparadioxina             |                           |

## ANEXO II: ESTADIFICACIÓN DEL CP POR EL SISTEMA TNM

En todo paciente con **CP** (microcítico o no microcítico) resulta imprescindible definir el grado de extensión tumoral utilizando la clasificación TNM, lo cual debe ser complementado con la confirmación histológica de la enfermedad y con el estado general del paciente (detallado en anexo III).

El sistema de clasificación TNM utiliza tres parámetros para describir la extensión tumoral: a) **T** para el tumor primario, b) **N** para las adenopatías regionales y c) **M** para las metástasis a distancia. Cuando no se puede evaluar un cierto parámetro, se añade el sufijo “x”. Hay que tener en cuenta que la estadificación del carcinoma broncogénico puede realizarse en diversos momentos del proceso diagnóstico y terapéutico de la enfermedad. Esto nos permite enumerar distintos tipos de clasificación TNM:

- **TNM clínica (TNMc):** se realiza antes del tratamiento con la información suministrada por la historia clínica, exploración física y las pruebas complementarias, incluyendo las exploraciones quirúrgicas.
- **TNM patológica (TNMp):** se realiza después del tratamiento quirúrgico y se basa en los datos de la clasificación clínica y los derivados del acto quirúrgico y del examen histológica de las piezas resecadas.
- **TNMy:** clasificación durante y después de tratamiento multimodal (por ejemplo, neoadyuvante).
- **TNMr:** estadificación de tumores recidivados después de un intervalo libre de enfermedad.
- **TNMa:** realizada con datos procedentes de la autopsia.

En el **carcinoma microcítico** el sistema TNM también es aplicable, sobre todo en los casos muy limitados en los que se plantea tratamiento quirúrgico. Sin embargo en la práctica se utiliza la clasificación en tres grupos:

- Enfermedad limitada: incluye los tumores circunscritos a un hemitórax y abarcables en un campo de radioterapia, incluyendo los ganglios mediastínicos homo y contralaterales.
- Enfermedad extendida: definida por la presencia de metástasis a distancia.
- Enfermedad de extensión regional: incluye tumores con derrame pleural o pericárdico o adenopatías supraclaviculares bilaterales o cervicales.

La clasificación TNM actualmente aceptada<sup>172</sup> presenta algunas diferencias con respecto a la previa, especialmente en la diferenciación de T3, T4 y M1, según la existencia de un nódulo tumoral satélite a la masa principal en mismo lóbulo, distinto lóbulo de mismo pulmón o pulmón contralateral, respectivamente, tal y como se detalla a continuación (tabla 21):

**TABLA 20: Definición de las diferentes categorías TNM actualizadas a la séptima edición.**

Modificado de Goldstraw<sup>1</sup>

| <b>Tumor primario (T)</b>  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tx</b>: El tumor no puede ser evaluado o presencia de células malignas en muestras respiratorias sin que se visualice tumor por métodos radiológicos o endoscopia.</li> <li>▪ <b>T0</b>: No evidencia de tumor primario.</li> <li>▪ <b>Tis</b>: Carcinoma in situ.</li> <li>▪ <b>T1</b>: Tumor de <math>\leq 3</math> cm de diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (i.e. no en bronquio principal). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1a: Tumor <math>\leq 2</math> cms de diámetro mayor.</li> <li>○ T1b: Tumor <math>&gt;2</math> y <math>\leq 3</math> cm de diámetro mayor.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>T2</b>: Tumor <math>&gt; 3</math> cm y <math>\leq 7</math> cms o tumor con de diámetro mayor o tumor con cualquiera de los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Afecta a bronquio principal a <math>\geq 2</math> cm de la carina</li> </ul> </li> </ul> |

- ✓ Invade la pleura visceral
- ✓ Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva pero sin afectar a un pulmón entero, aunque se puede extender hasta el hilio.
- T2a: Tumor > 3 cm y ≤ 5 cms de diámetro mayor.
- T2b: Tumor > 5 cm y ≤ 7 cms de diámetro mayor.
- **T3:** Tumor > 7 cms o bien de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio parietal; o bien tumor en el bronquio principal a < 2 cm de carina pero sin invadirla; o bien atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero; o bien nódulos tumorales satélites que afecten al mismo lóbulo.
- **T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina. También nódulos tumorales separados del primario en distinto lóbulo del mismo pulmón.

### Ganglios regionales (N)

- **Nx:** No se pueden valorar los ganglios regionales.
- **N0:** Sin metástasis en ganglios regionales.
- **N1:** Metástasis en ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales y/o intrapulmonares, incluyendo invasión por extensión directa del tumor.
- **N2:** Metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y subcarinales.
- **N3:** Metástasis en ganglios contralaterales hiliares o mediastínicos e ipsi o contralaterales en escalénicos o supraclaviculares.

### Metástasis a distancia (M)

- **Mx:** No se puede valorar la existencia de metástasis a distancia.
- **M0:** Sin metástasis a distancia.
- **M1:** Metástasis a distancia:
  - M1a: Nódulos tumorales en pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
  - M1b: Metástasis a distancia.

Integrando la información de las diferentes categorías de extensión tumoral (tumor principal T, metástasis ganglionares N y a distancia M) se obtiene fácilmente el estadio clínico TNM (v. tabla 22):

**TABLA 21: Estadio clínico TNM.**

Se refleja cómo obtener el estadio clínico a partir de las diferentes categorías T, N y M). También se consideran las diferencias de la 6ª y 7ª ediciones, destacándose en negrilla los cambios de la respecto a la 6ª. Modificado de Goldstraw<sup>1</sup>

| <b>6ª EDICIÓN<br/>CATEGORÍAS T y M<br/>(Descriptor más relevante)</b> | <b>7ª EDICIÓN<br/>CATEGORÍAS T y M</b> | <b>N0</b>   | <b>N1</b>   | <b>N2</b>   | <b>N3</b>   |
|---|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| T1 (≤ 2 cms)  | T1a                                    | IA          | IIA         | IIIA        | IIIB        |
| T1 (>2-3 cms)   | T1b                                    | IA          | IIA         | IIIA        | IIIB        |
| T2 (≤ 5 cms)  | T2a                                    | IB          | <b>IIA</b>  | IIIA        | IIIB        |
| T2 (5-7 cms)  | T2b                                    | <b>IIA</b>  | IIIB        | IIIA        | IIIB        |
| T2 (>7 cms)   | T3                                     | <b>IIIB</b> | <b>IIIA</b> | IIIA        | IIIB        |
| T3 invasión   |  | IIIB        | IIIA        | IIIA        | IIIB        |
| T4 (nódulos mismo lóbulo)   |  | <b>IIIB</b> | <b>IIIA</b> | <b>IIIA</b> | IIIB        |
| T4 (extensión)  | T4                                     | <b>IIIA</b> | <b>IIIA</b> | IIIB        | IIIB        |
| M1 (pulmón unilateral)  |  | <b>IIIA</b> | <b>IIIA</b> | <b>IIIB</b> | <b>IIIB</b> |
| T4 (derrame pleural)  | M1a                                    | <b>IV</b>   | <b>IV</b>   | <b>IV</b>   | <b>IV</b>   |
| M1 (pulmón contralateral)   |  | IV          | IV          | IV          | IV          |
| M1 (a distancia)  |  | M1b         | IV          | IV          | IV          |



## ANEXO III: ESCALAS DE VALORACIÓN DEL ESTADO GENERAL FUNCIONAL

En la valoración del estado general funcional se utilizan preferentemente dos escalas en la práctica clínica: a) escala de Karnofsky y b) escala ECOG; que se detallan a continuación.

### ▪ ESCALA DE KARNOFSKY:

**TABLA 22: Escala de Karnofsky.**

Definiciones y puntuaciones. Modificado de Crooks<sup>173</sup>.

|  |   |     |
|--|---|-----|
| Actividad diaria vital y laboral <b>normal</b> ; no requiere cuidados especiales.                                    | Normal  | 100 |
|  | Capaz de efectuar las actividades normales  | 90  |
|  | Signos o síntomas menores   | 80  |
| <b>Incapaz de trabajar</b> ; capaz de vivir en casa con variable necesidad de asistencia y cuidados                  | Se cuida a sí mismo; incapaz para efectuar una actividad normal total o para trabajar activamente | 70  |
|  | Requiere asistencia ocasional pero capaz para cuidarse para la mayoría de las necesidades         | 60  |
|  | Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuente                                       | 50  |
| <b>Incapaz de cuidarse por sí mismo</b> ; requiere cuidados hospitalarios; la enfermedad puede progresar rápidamente | Afectado; requiere cuidado y asistencia especial  | 40  |
|  | Afectado severamente; indicación de hospitalización; muerte no inminente                          | 30  |
|  | Muy enfermo; hospitalización necesaria; tratamiento activo de soporte                             | 20  |
|  | Moribundo   | 10  |
|  | Muerte  | 0   |

### ▪ ESCALA DE ECOG

**TABLA 23: Escala de ECOG.**

Definiciones y sus puntuaciones. Modificado de Oken<sup>174</sup>.

| <b>Puntuación</b> | <b>Grado de actividad</b>               |
|-------------------|---|
| <b>0</b>          | <b>Actividad normal</b>                 |
| <b>1</b>          | <b>Sintomático pero posibilidad de</b>  |
| <b>2</b>          | <b>deambulación</b>                     |
| <b>3</b>          | <b>Encamado &lt; 50% del día</b>        |
| <b>4</b>          | <b>Encamado &gt; 50% del día</b>        |
|                   | <b>Incapaz de levantarse de la cama</b> |

## ANEXO IV: FACTORES BIOLÓGICOS PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Hoy en día se conocen varios marcadores biológicos con valor pronóstico y predictivo en el CPNM. Entre ellos la evidencia más fuerte en los diferentes estudios epidemiológicos se ha demostrado en los siguientes biomarcadores: **EGFR, ERCC1, oncogén k-ras y RRM1.**

Se considera que un factor biológico tiene **valor pronóstico** si la existencia de esta biomolécula indica en el paciente una supervivencia mayor independientemente del tratamiento recibido. Por el contrario un factor biológico tiene **valor predictivo** si su presencia indica una mejor o peor respuesta a un tratamiento determinado.

### **a. EGFR (Receptor del factor de crecimiento epidérmico):**

La molécula EGFR es un receptor transmembrana del factor de crecimiento epidérmico que activa el sistema de la tirosin kinasa intracelular cuando su dominio extracelular se acopla con el factor (activación), iniciando una serie de acciones que incluyen la proliferación y supervivencia celular. El EGFR se detecta en un 80-85% de los pacientes con CPNM variando sus niveles ampliamente según una escala continua<sup>175</sup>.

Se puede determinar el estado de este biomarcador por tres métodos: análisis de las mutaciones, determinación del número de copias del gen y expresión de los niveles de EGFR. La más comúnmente utilizada es la valoración de la presencia de mutaciones. La presencia de una delección en el exón 19 (E19del) o mutación en el exón 21 (L858R) del EGFR no parece tener valor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con CPNM, aunque sí un fuerte **valor predictivo** en la buena respuesta a la terapia EGFR-TKI (erlotinib y gefitinib)<sup>176,177</sup>. Estas mutaciones están presentes en un 10-15% de pacientes caucásicos y 30-40% de asiáticos con CPNM<sup>1</sup>.

En un reciente estudio prospectivo en que los pacientes con CPNM *no escamoso* fueron tratados con quimioterapia (QT) sola o asociada a erlotinib

(EGFR-TKI) se demostró que la presencia de las mutaciones en EGFR predecían una mejor respuesta en los pacientes que recibían QT-erlotinib (53%) respecto a los que sólo recibieron quimioterapia (18%)<sup>178</sup>.

**b. ERCC1 (5'endonucleasa del complejo de reparación de escisiones de nucleótidos):**

La ERCC1 se encuentra en todos los tumores y sus niveles varían ampliamente. En los pacientes con resección completa de un CPNM que no hayan recibido quimioterapia o radioterapia preoperatoria, los altos niveles de ERCC1 mRNA son un **factor pronóstico favorable** independientemente del tratamiento recibido<sup>179</sup>.

No obstante, altos niveles se han relacionado con pobre respuesta al tratamiento con derivados del platino (cisplatino)<sup>180</sup>; y bajos niveles con sensibilidad<sup>181,182</sup>. En un reciente ensayo clínico aleatorizado en fase III se ha establecido una relación inversa entre los niveles de ERCC1 y la respuesta a carboplatino/gemcitabina o gemcitabina sola<sup>183</sup> (**factor predictivo**).

**c. Proto-oncogén K-ras (virus del sarcoma de Kirsten-Rous):**

K-ras es una proteína que se une al GTP que en su forma mutada (oncogén) está activa constitucionalmente y aumenta la proliferación y supervivencia celular. El oncogén k-ras se asocia al tabaquismo<sup>184</sup>. Las mutaciones en EGFR y k-ras son mutuamente excluyentes en el cáncer de pulmón<sup>185</sup>.

Su presencia se relaciona con una pobre supervivencia independientemente del tratamiento recibido, respecto a su ausencia<sup>186,187</sup>. También indica una ausencia de beneficio al tratamiento platino/vinorelbina o terapia EGFR-TKI<sup>1,188</sup> (**factor pronóstico y predictivo**).

**d. RRM1 (subunidad reguladora M1 de la ribonucleasa reductasa):**

RRM1 es el gen que codifica la subunidad reguladora de la ribonucleasa reductasa, crucial para la producción deoxinucleótidos de los nucleótidos<sup>189</sup>. Se

encuentra en todos los tumores y su nivel varía ampliamente según una escala continua. En los pacientes con resección completa de su CPNM que no recibieron previamente QT ni RT los niveles de RRM1 mRNA fueron **pronósticos** de supervivencia de forma independiente.

Altos niveles de RRM1 indican tanto buen pronóstico independientemente del tratamiento recibido<sup>190</sup> como mala respuesta a gemcitabina y carboplatino<sup>191</sup>. Al igual que en el caso del ERCC1 se ha establecido una relación inversa entre los niveles de RRM1 y la respuesta a carboplatino/gemcitabina o gemcitabina sola<sup>192</sup> (**factor predictivo**).

**TABLA 24: Valores pronóstico y predictivos conocidos de los diferentes biomarcadores.**

\* erlotinib y gefitinib

| BIOMARCADOR  | NIVELES                             | PRONÓSTICO | PREDICCIÓN TTO   |
|--------------|-------------------------------------|------------|--|
| <i>EGFR</i>  | ↑                                   |            | Buena resp a EGFR-TKI*   |
| <i>ERCC1</i> | ↑                                   | Bueno      | Mala resp (platino)  |
|              | Escala continua<br>(de menos a más) |            | Relación inversa con respuesta a tx (carboplatino)               |
| <i>K-ras</i> | ↑                                   | Malo       | Mala resp (platino/vinorelvina o EGFR-TKI*)                      |
| <i>RRM1</i>  | ↑                                   | Bueno      | Mala resp (gemcitabina y carboplatino)                           |
|              | Escala continua<br>(de menos a más) |            | Relación inversa con respuesta a tx (gemcitabina y carboplatino) |

## ANEXO V. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA OMS DEL CP

El propósito de la evaluación patológica es precisar una clasificación del tipo histológico del CP y determinar todos los parámetros que influyen en el estadio recomendados por la AJCC<sup>193</sup> incluyendo el tamaño tumoral, la invasión de pleura y bronquios, resección quirúrgica con márgenes libres de tumor y presencia o ausencia de adenopatías metastásicas. La determinación de anomalías moleculares específicas del tumor es importante a la hora de predecir la sensibilidad o resistencia a ciertos tratamientos según se han demostrado en estudios recientes (v. Anexo IV : FACTORES BIOLÓGICOS PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS).

La clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de pulmón más ampliamente utilizada es la publicada por la OMS<sup>194,195</sup> y se expone a continuación (v. tabla 26):

**TABLA 25: Clasificación anatomopatológica de la OMS (2.004).**

Modificada de Travis<sup>2</sup>.

### **I. Adenocarcinoma**

- a. Acinar
- b. Papilar
- c. Carcinoma bronquioloalveolar
  - No mucinoso
  - Mucinosos
  - Mixto mucinoso y no mucinoso o tipo celular indeterminado
- d. Adenocarcinoma sólido con mucina
  - Adenocarcinoma fetal bien diferenciado
  - Adenocarcinoma mucinoso (coloide)
  - Cistoadenocarcinoma mucinoso
  - Adenocarcinoma con células en anillo de sello
  - Adenocarcinoma de célula clara
- e. Adenocarcinoma con subtipos mixtos

### **II. Carcinoma de células escamosas**

- a. Papilar
- b. Célula clara
- c. Célula pequeña
- d. Basaloide

**III. Carcinoma de célula pequeña**

- a. Carcinoma de célula pequeña combinado

**IV. Carcinoma de célula grande**

- a. Carcinoma neuroendocrino de célula grande
- b. Carcinoma basaloide
- c. Carcinoma linfoepitelioma-like
- d. Carcinoma de célula clara
- e. Carcinoma de célula grande con fenotipo rhabdoide

**V. Carcinoma adenoescamoso**

**VI. Carcinoma sarcomatoide**

- a. Carcinoma pleomórfico
- b. Carcinoma fusocelular
- c. Carcinoma de células gigantes
- d. Carcinosarcoma
- e. Blastoma pulmonar

**VII. Tumor carcinoide**

- a. Carcinoide típico
- b. Carcinoide atípico

**VIII. Carcinomas tipo glándula salivar**

- a. Carcinoma mucoepidermoide
- b. Carcinoma adenoide quístico
- c. Carcinoma epitelial-mioepitelial

**IX. Carcinoma no clasificable**

Recientemente, en la última versión de las recomendaciones de la NCCN v 2.2011 (Nacional Comprehensive Cancer Network de EEUU) se recoge la propuesta de nueva clasificación del adenocarcinoma realizada por un equipo multidisciplinar de expertos radiólogos, oncólogos, patólogos, neumólogos, cirujanos y biólogos moleculares, que pertenecen a la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Sociedad Americana de Patología Torácica (ATS) y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS)<sup>196</sup>. También se han manifestado sobre la conveniencia de desechar algunas denominaciones histológicas clásicas:

1. El **adenocarcinoma** se ha subclasificado en **cuatro grupos**:
  - a. Adenocarcinoma in situ (AIS: antiguamente carcinoma bronquioloalveolar BAC): nódulo <3 cms, crecimiento lepidico (únicamente se adapta al revestimiento alveolar preexistente, sin invasión estromal). Subtipos mucinoso, no mucinoso o mixto.
  - b. Adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA): nódulo <3 cms con < 5 mm de invasión, crecimiento lepidico. Subtipos mucinoso, no mucinoso o mixto.
  - c. Adenocarcinoma invasivo (patrón de crecimiento predominante): invasión > 5 mm. Subtipos: acinar, papilar, micropapilar o sólido con mucina.
  - d. Variantes de adenocarcinoma:
    - i. *Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento lepidico* (anteriormente BAC mucinoso)
    - ii. *Cistoadenocarcinoma mucinoso*
    - iii. *Adenocarcinoma coloide*.
    - iv. *Adenocarcinoma fetal* (bajo y alto grado).
    - v. *Adenocarcinoma entérico*.
2. Se desaconseja el término **carcinoma bronquioloalveolar (BAC)** como subtipo de CP, recomendándose la utilización de las indicaciones de subclasificación de adenocarcinoma *ut supra*.
3. También se desaconseja el término de **carcinoma de pulmón de célula no pequeña** como término diagnóstico aislado, recomendándose a los patólogos un mayor esfuerzo por tipificarlo además como tipo adenocarcinoma o tipo carcinoma de células escamosas; evitando así el término CP de células no pequeñas sin especificar.

## ANEXO VI: GUÍA EUROPEA DE CRITERIOS DE CALIDAD DE IMAGEN

La **Comisión Europea** enumeró en 1996 una serie de criterios de calidad<sup>197</sup> que los diferentes métodos de diagnóstico por imagen debían cumplir. A continuación se describen los criterios correspondientes a la Radiografía de Tórax (**Rx tórax**) (v. tabla 27), tanto en proyección postero-anterior como lateral (10 ítems), y a la Tomografía Computarizada (**TC**), tanto del tórax (27 ítems) (v. tabla 28) como las estructuras y órganos valorados en el abdomen superior (55 ítems) (v. tabla 29), área anatómica que es preceptivo incluir en estudios de diagnóstico y seguimiento del CPNM para una correcta valoración de hígado, bazo, suprarrenales, riñones y ganglios del retroperitoneo superior. Todos estos criterios han sido adaptados y refrendados en **España** por “*Real Decreto por el que se establecen los criterios de calidad en Radiodiagnóstico*”<sup>198</sup>.



**TABLA 26: Criterios de calidad de imagen para Rx tórax 2P recomendados por la Comisión Europea.**

## **RADIOGRAFÍA DE TÓRAX**

### **Proyección PA**

#### **1. CRITERIOS DE IMAGEN:**

- 1.1. Realizada con inspiración máxima (valorado por el número de costillas sobre el diafragma -6 arcos anteriores ó 10 arcos posteriores) y con respiración suspendida.
- 1.2. Reproducción simétrica del tórax, demostrada por la posición central de las apófisis espinosas entre los extremos proximales de ambas clavículas.
- 1.3. Los bordes mediales de las escápulas han de localizarse fuera de los campos pulmonares.
- 1.4. Reproducción completa de la caja torácica sobre el diafragma.
- 1.5. Reproducción definida del patrón vascular en todo el pulmón, particularmente en los vasos periféricos.
- 1.6. Reproducción definida de:
  - Tráquea y bronquios proximales
  - Bordes del corazón y la aorta
  - Diafragma y ángulos costofrénicos
- 1.7. Visualización del pulmón retrocardiaco y del mediastino
- 1.8. Visualización de la columna a través de la sombra cardiaca.

#### **2. DETALLES DE IMAGEN IMPORTANTES:**

- 2.1. Detalles redondeados pequeños en todo el pulmón, incluidas las áreas retrocardiacas:
  - Alto contraste: 0.7 mm de diámetro
  - Bajo contraste: 2 mm de diámetro
- 2.2. Detalles lineales y reticulares fuera de la periferia del pulmón:
  - Alto contraste: 0.3 mm de ancho
  - Bajo contraste: 2 mm de ancho

### **Proyección lateral**

#### **1. CRITERIOS DE IMAGEN:**

- 1.1. Realizada con inspiración máxima y con respiración suspendida.
- 1.2. Los brazos deberían elevarse fuera del tórax.
- 1.3. Sobreimpresión de los bordes pulmonares posteriores.
- 1.4. Reproducción de la tráquea.
- 1.5. Reproducción de los ángulos costofrénicos posteriores.
- 1.6. Reproducción definida del borde posterior del corazón, la aorta, mediastino, diafragma, esternón y columna torácica.

#### **2. DETALLES DE IMAGEN IMPORTANTES:**

- 2.1. Detalles redondeados pequeños en todo el pulmón, incluidas las áreas retrocardiacas:
  - Alto contraste: 0.7 mm de diámetro
  - Bajo contraste: 2 mm de diámetro
- 2.2. Detalles lineales y reticulares fuera de la periferia del pulmón:
  - Alto contraste: 0.3 mm de ancho
  - Bajo contraste: 2 mm de ancho

Los criterios de calidad de imagen utilizados en las tomografías del tórax y hemiabdomen superior fueron los recomendados por la Guía Europea, tal y como se enumeran a continuación:

**TABLA 27: Criterios de calidad de imagen para TC tórax recomendados por la Comisión Europea.**

|  |
|--|
| <p><b><u>TC DE TÓRAX</u></b></p> <p><b>GENERAL</b></p> <p>1. <b><u>VISUALIZACIÓN DE:</u></b></p> <p>2.3. Visualización completa de la pared torácica.</p> <p>2.4. Visualización completa de la aorta torácica y vena cava.</p> <p>2.5. Visualización completa del corazón.</p> <p>2.6. Visualización completa del parénquima pulmonar.</p> <p>2.7. Visualización de los vasos tras administración de medios de contraste.</p> <p>2. <b><u>REPRODUCCIÓN CRÍTICA:</u></b></p> <p>2.8. Visualización adecuada de la aorta torácica.</p> <p>2.9. Visualización adecuada de las estructuras mediastínicas anteriores, incluido el residuo tímico (si presente).</p> <p>2.10. Visualización adecuada de la tráquea y bronquios principales.</p> <p>2.11. Visualización adecuada del tejido paratraqueal.</p> <p>2.12. Visualización adecuada de la carina y área ganglionar linfática.</p> <p>2.13. Visualización adecuada del esófago.</p> <p>2.14. Visualización adecuada del borde pleuromediastínico.</p> <p>2.15. Visualización adecuada de los vasos pulmonares de gran y mediano calibre.</p> <p>2.16. Visualización adecuada de los bronquios segmentarios.</p> <p>2.17. Visualización adecuada de parénquima pulmonar.</p> <p>2.18. Visualización adecuada del borde entre la pleura y la pared torácica.</p> |
| <p><b>MEDIASTINO</b></p> <p>1. <b><u>VISUALIZACIÓN DE:</u></b></p> <p>1.1. Visualización completa de la aorta torácica.</p> <p>1.2. Visualización completa de la vena cava.</p> <p>1.3. Visualización completa del corazón.</p> <p>1.4. Visualización de los vasos tras administración de medios de contraste.</p> <p>2. <b><u>REPRODUCCIÓN CRÍTICA:</u></b></p> <p>2.1. Visualización adecuada del contorno de la aorta torácica.</p> <p>2.2. Visualización adecuada de la pared de la aorta torácica.</p> <p>2.3. Visualización adecuada de la vena cava superior.</p> <p>2.4. Visualización adecuada de los vasos mediastínicos anteriores mayores.</p> <p>2.5. Visualización adecuada del corazón.</p> <p>2.6. Visualización adecuada de la vena cava inferior.</p> <p>2.7. Visualización adecuada de los vasos pulmonares de gran y mediano calibre.</p>  |

**TABLA 28: Criterios de calidad de imagen para TC del hemiabdomen superior  
recomendados por la Comisión Europea.**

**TC DE ABDOMEN (superior)**

**GENERAL**

**1. VISUALIZACIÓN DE:**

- 1.1. Visualización completa del diafragma.
- 1.2. Visualización completa hígado y bazo.
- 1.3. Visualización completa de los órganos parenquimatosos retroperitoneales (páncreas, riñones).
- 1.4. Visualización de la aorta abdominal y porción proximal de las arterias iliacas.
- 1.5. Visualización de la pared abdominal incluyendo todas las herniaciones.
- 1.6. Visualización de los vasos abdominales tras el contraste.

**2. REPRODUCCIÓN CRÍTICA:**

- 2.1. Visualización adecuada del parénquima hepático y vasos intrahepáticos.
- 2.2. Visualización adecuada del parénquima esplénico.
- 2.3. Visualización adecuada del intestino.
- 2.4. Visualización adecuada del espacio retroperitoneal perivascular.
- 2.5. Visualización adecuada del contorno pancreático.
- 2.6. Visualización adecuada del duodeno.
- 2.7. Visualización adecuada del riñón y uréteres proximales.
- 2.8. Visualización adecuada de la aorta.
- 2.9. Visualización adecuada de la bifurcación aórtica y arterias iliacas comunes.
- 2.10. Visualización de ganglios linfáticos menores de 15 mm de diámetro.
- 2.11. Visualización de las ramas de la aorta abdominal.
- 2.12. Visualización adecuada de la vena cava inferior abdominal.
- 2.13. Reproducción de las venas tributarias de la cava inferior, en especial las renales.

**HÍGADO Y BAZO**

**1. VISUALIZACIÓN DE:**

- 1.1. Visualización completa del hígado.
- 1.2. Visualización completa del bazo.
- 1.3. Visualización de los vasos tras administración de contraste.

**2. REPRODUCCIÓN CRÍTICA:**

- 2.1. Visualización adecuada del parénquima hepático y ramas portales intrahepáticas.
- 2.2. Visualización adecuada de las venas hepáticas (suprahepáticas).
- 2.3. Visualización adecuada de las estructuras del hilio hepático.
- 2.4. Visualización adecuada del colédoco (conducto biliar común) en el parénquima pancreático.
- 2.5. Visualización adecuada de la pared de la vesícula biliar.
- 2.6. Visualización adecuada del parénquima esplénico.
- 2.7. Visualización adecuada de la arteria esplénica.
- 2.8. Visualización adecuada del sistema venoso portal extrahepático incluida la vena lienalis y mesentérica superior.
- 2.9. Visualización adecuada de la aorta abdominal y vena cava inferior.
- 2.10. Visualización adecuada del origen del tronco celíaco.
- 2.11. Visualización adecuada de la arteria mesentérica superior.

## **RIÑONES**

### **1. VISUALIZACIÓN DE:**

- 1.1. Visualización completa de ambos riñones.
- 1.2. Visualización de la parte proximal de los uréteres.
- 1.3. Visualización de los vasos tras administración de contraste.

### **2. REPRODUCCIÓN CRÍTICA:**

- 2.1. Visualización adecuada del parénquima renal.
- 2.2. Visualización adecuada de la pelvis renal y los cálices.
- 2.3. Visualización adecuada de la parte proximal de los uréteres.
- 2.4. Visualización adecuada de los espacios perirrenales.
- 2.5. Visualización adecuada de la aorta y vena cava.
- 2.6. Visualización adecuada de las arterias renales.
- 2.7. Visualización adecuada de las venas renales.

## **ADRENALES**

### **1. VISUALIZACIÓN DE:**

- 1.1. Visualización completa de ambas glándulas adrenales.
- 1.2. Visualización de ambos espacios perirrenales superiores.
- 1.3. Visualización de los vasos tras administración de contraste.

### **2. REPRODUCCIÓN CRÍTICA:**

- 2.1. Visualización adecuada del cuerpo de la adrenal derecha.
- 2.2. Visualización adecuada de la crura adrenal derecha.
- 2.3. Diferenciación adecuada de la adrenal derecha de las estructuras adyacentes.
- 2.4. Visualización adecuada del cuerpo de la adrenal izquierda.
- 2.5. Visualización adecuada de la crura adrenal izquierda.
- 2.6. Diferenciación adecuada de la adrenal izquierda de las estructuras adyacentes.
- 2.7. Visualización adecuada de las cruras diafragmáticas.
- 2.8. Visualización adecuada de la aorta.
- 2.9. Visualización adecuada de la cava inferior.

## ANEXO VII. GRUPOS GANGLIONARES EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE PULMÓN

Los diferentes grupos ganglionares del mediastino y regiones hiliares pulmonares se han clasificado por el Colegio Americano de Radiología (ACR: *American College of Radiology*) y aceptado internacionalmente según la tabla siguiente (v. tabla 30). En la caracterización de las metástasis nodales del CP debe seguirse el mismo criterio tanto en el diagnóstico por imagen (Rx o TC fundamentalmente) como en la resección tumoral y disección mediastínica por el cirujano torácico.

**TABLA 29: Estaciones ganglionares según recomendaciones del *American College of Radiology*.**

Modificado de Mountain<sup>199</sup>

| Estación ganglionar | Localización anatómica ganglionar                 |
|---------------------|---|
| 1                   | Mediastino superior                               |
| 2                   | Paratraqueal superior                             |
| 3                   | Prevascular y retrotraqueal                       |
| 4                   | Paratraqueal inferior (incluye nódulos de ázigos) |
| 5                   | Subaórtico (ventana aortopulmonar)                |
| 6                   | Paraaórtico (aorta ascendente o frénico)          |
| 7                   | Subarinal   |
| 8                   | Paraesofágicos (debajo de carina)                 |
| 9                   | Ligamento pulmonar inferior                       |
| 10                  | Hiliares  |
| 11                  | Interlobar  |
| 12                  | Lobar   |
| 13                  | Segmentario                                       |
| 14                  | Subsegmentario                                    |

## **IX. Índice de tablas, Gráficos y figuras**

|  |     |
|--|-----|
| TABLA 1: Supervivencia del CP según estadio clínico. ....  | 15  |
| TABLA 2: Tipos Histológicos de Cáncer de Pulmón según OMS 2.004. ....  | 19  |
| TABLA 3: Evaluación de respuesta global al tratamiento según grupo RECIST 2.000 (y versión 1.1). ....  | 46  |
| TABLA 4: Modificaciones más relevantes en los nuevos criterios del grupo RECIST (versiones 1.0 versus 1.1). ....                               | 47  |
| TABLA 5: Comparativa de sensibilidad y especificidad en diagnóstico y cribado del CPNM entre diferentes métodos diagnósticos (OMS 2.004). .... | 49  |
| TABLA 6: Variables del estudio. ....   | 56  |
| TABLA 7: Características pronósticas de los pacientes. ....  | 61  |
| TABLA 8: Motivos de exclusión de los 10 casos no quirúrgicos de esta tesis doctoral. ....  | 62  |
| TABLA 9: Evolución de número de lesiones diana y no-diana en estudios de Rx pre y postQT. ....   | 65  |
| TABLA 10: Localización de lesiones diana y no-diana en Rx preQT. ....  | 66  |
| TABLA 11: Número de lesiones diana y no-diana por paciente en TC preQT (1 <sup>er</sup> ). ....  | 68  |
| TABLA 12: Número de lesiones diana y no-diana por paciente en TC post-QT (2 <sup>o</sup> ). ....   | 69  |
| TABLA 13: Evolución de lesiones diana y no-diana por TC (pre y postQT). ....   | 70  |
| TABLA 14: Localización de lesiones diana y no-diana por TC (preQT). ....   | 71  |
| TABLA 15: Tabla de contingencia de los resultados confrontados obtenidos con Rx y TC. ....   | 75  |
| TABLA 16: Resultados de prueba de validez interna y seguridad de Rx frente TC. ....  | 75  |
| TABLA 17: Resultados de respuesta al tratamiento según grupos RECIST contrastando número de casos según TC y Rx. ....                          | 76  |
| TABLA 18: Resumen de los hallazgos en TC en el subgrupo de pacientes que sufrieron progresión tumoral tras QT. ....                            | 78  |
| TABLA 19: Carcinógenos humanos del medio laboral especialmente relacionados con el cáncer de pulmón. ....                                      | 95  |
| TABLA 20: Definición de las diferentes categorías TNM actualizadas a la séptima edición. ....  | 97  |
| TABLA 21: Estadio clínico TNM. ....  | 99  |
| TABLA 22: Escala de Karnofsky. ....  | 100 |
| TABLA 23: Escala de ECOG. ....   | 100 |
| TABLA 24: Valores pronóstico y predictivos conocidos de los diferentes biomarcadores. ....   | 103 |
| TABLA 25: Clasificación anatomopatológica de la OMS (2.004). ....  | 104 |
| TABLA 26: Criterios de calidad de imagen para Rx tórax 2P recomendados por la Comisión Europea. ....   | 108 |
| TABLA 27: Criterios de calidad de imagen para TC tórax recomendados por la Comisión Europea. ....  | 109 |

|  |     |
|--|-----|
| TABLA 28: Criterios de calidad de imagen para TC del hemiabdomen superior recomendados por la Comisión Europea. .... | 110 |
| TABLA 29: Estaciones ganglionares según recomendaciones del <i>American College of Radiology</i> . ....              | 112 |
| GRÁFICO 1: Algoritmo de valoración del mediastino en CPNM. ....  | 28  |
| GRÁFICO 2: Algoritmo terapéutico del estadio IIIA de CPNM. ....  | 39  |
| GRÁFICO 3: Algoritmo terapéutico del estadio IIIB T3N0-1 (lesión satélite = lóbulo) de CPNM. ....                    | 41  |
| GRÁFICO 4: Evaluación de respuesta al tratamiento por medio de Rx tórax siguiendo criterios RECIST. ....             | 67  |
| GRÁFICO 5: Evaluación de respuesta al tratamiento por medio de TC siguiendo criterios RECIST. ....                   | 73  |
| FIGURA 1: Enfermedad estable valorado por Rx tórax. ....   | 64  |
| FIGURA 2: Progresión de la enfermedad valorado por Rx tórax. ....  | 67  |
| FIGURA 3: Respuesta completa valorada por Rx y TC. ....  | 72  |
| FIGURA 4: Respuesta parcial valorada por Rx y TC. ....   | 74  |



## **X. Bibliografía**

- <sup>1</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Lung cancer, v.2.2012 (NCCN Guidelines®).
- <sup>2</sup> Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/21685461>.
- <sup>3</sup> Disponible en línea en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html#incidence-mortality>. Consultado en octubre del 2011.
- <sup>4</sup> Berrino F.; Verdecchia A.; Lutz J.M.; Lombardo C.; Micheli A.; Capocaccia R.; the EURO CARE Working Group: Comparative cancer survival Information in Europe. *European Journal of Cancer* 2009; 45:901-908.
- <sup>5</sup> De Angelis R.; Francisci S.; Baili P.; Marchesi F.; Roazzi P.; Belot A et al.; the EURO CARE Working Group: The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *European Journal of Cancer* 2009;45:909-930.
- <sup>6</sup> Rosso S.; De Angelis R.; Cicolallo L.; Carrani E.; Soerjomataram I.; Grande E.; Zigon G.; Brenner H.; the EURO CARE Working Group: Multiple tumours in survival estimates. *European Journal of Cancer* 2009;45:1080-1094.
- <sup>7</sup> Disponible en línea en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/incidencia.aspx>. Consultado en 10/6/2011.
- <sup>8</sup> Sánchez MJ et al: Cancer incidente and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1130-1136.
- <sup>9</sup> Morote Gómez MP, Álvarez Riesgo JA, Quirós García JR. Supervivencia del cáncer de pulmón en Asturias. Ed. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias, Dirección General de Salud Pública, Servicio de Información Sanitaria y Vigilancia en Salud Pública. Oviedo 2001.
- <sup>10</sup> Donate Suárez I, Eguigaray García M, García Vázquez JA, y cols. Informe 2006 Observatorio sobre drogas para Asturias. Ed Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias, Dirección General de Salud Pública, Servicio de Información de Salud Pública. Oviedo 2006.
- <sup>11</sup> Travis, WD. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart In: Organization WH, Cancer IafRo, Cancer IAOPiAftSol, eds. Lyon: IARC Press; 2004. ISBN 92 832 2418 3. Retrieved 27 March 2010.
- <sup>12</sup> Disponible en línea en: <http://www.surgeongenral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf>. Consultado en octubre del 2011.
- <sup>13</sup> Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Md J*. 1976;2:1525-1536.
- <sup>14</sup> Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med (Clin Res Ed)*. 1986;293:1217-1222.
- <sup>15</sup> Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1048-1059. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.
- <sup>16</sup> Disponible en línea en: [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf). Consultado en octubre del 2011.
- <sup>17</sup> Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.
- <sup>18</sup> Darby S, Hill D, Deo H, et al. Residential radon and lung cancer-detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32 Suppl 1: 1-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16538937>.
- <sup>19</sup> Disponible en línea en: <http://www.epa.gov/radon/healthrisks.html>. Consultado en octubre del 2011.
- <sup>20</sup> Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect*. 1986;70: 51-56.
- <sup>21</sup> Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1243-1251. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.
- <sup>22</sup> Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55:1039-1046.
- <sup>23</sup> Guía de Actuación del Cáncer de Pulmón en el Principado de Asturias. Ed. Dirección de Servicios Sanitarios. Subdirección de Gestión Clínica y Calidad. Unidad de Atención al Cáncer.
- <sup>24</sup> Encuesta Nacional de Salud 2003 y 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- <sup>25</sup> Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option of smoking cessation. *Clin Ther*. 2009;31:463-491.
- <sup>26</sup> Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:47-55.
- <sup>27</sup> Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs* 2010; 70: 2357-2372. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142259>.
- <sup>28</sup> National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
- <sup>29</sup> Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1986;4:702-709.
- <sup>30</sup> Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small-cell lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984, 64: 1802-1813.
- <sup>31</sup> Franklin WA. Pathology of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 3-12.
- <sup>32</sup> Midthun DE, Jett JR. Clinical presentation of lung cancer. In: Pass, HI, et al (Eds), *Lung Cancer: Principles and Practice*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.p. 421.
- <sup>33</sup> Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 273-277.
- <sup>34</sup> Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10.
- <sup>35</sup> Merchat MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989; 149:1076.
- <sup>36</sup> Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998;114:1535.
- <sup>37</sup> Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38:1391.
- <sup>38</sup> Fossella FV, Putnam JB & Komaki R Lung Cancer. New York: Springer, 2003.
- <sup>39</sup> Travis, WD. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart In: Organization WH, Cancer IafRo, Cancer IAOPiAftSol, eds. Lyon: IARC Press; 2004. ISBN 92 832 2418 3. Retrieved 27 March 2010.
- <sup>40</sup> Quint LE, Francis IR, Wahl RL, et al. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung : imaging methods. *Am J Roentgenol*. 1995; 164: 1349.
- <sup>41</sup> Pallardó Calatayud Y, Revert Ventura AJ y Castañar González E. Actualización en la estadificación del cáncer de pulmón. *Radiología*. 2007; 49 (2): 83-96.

- 42 Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of high-contrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995; 16:215-217.
- 43 Chin R Jr, Ward R, Keys JW Jr, et al: Mediastinal staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Nucl Med.* 2010; 51(11):1668-75.
- 44 Schreyögg J, Weller J, Stargardt T, Herrmann K, Bluemel C, et al. Cost-effectiveness of hybrid PET/CT for staging of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2010; 51(11):1668-75.
- 45 Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy.* 2005;37:833-839.
- 46 Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;1330:710-718.
- 47 Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225.
- 48 Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1993; 104: 1021.
- 49 Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 87.
- 50 Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 378.
- 51 Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy of assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53.
- 52 Toumoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, Van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax.* 2007; 62: 696-701.
- 53 Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994; 8: 37-42.
- 54 European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images. Report EUR 16260. 1996.
- 55 Real Decreto 1976/1999, por el que se establecen los criterios de calidad en Radiodiagnóstico, p. 45891. B.O.E. 29 diciembre de 1999.
- 56 Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15: 4-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443>.
- 57 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
- 58 Essam HM. Integrated PET/CT in Imaging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst* 2007; 19 (4):263-274.
- 59 Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 94: 679-684.
- 60 McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology.* 1992; 182: 319-323.
- 61 Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CC. *Radiology.* 1993; 186: 129-132.
- 62 Sioris T, Jarvenpaa R, Kuukasjarvi P et al. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. *Eur j Cardiothoracic Surg.* 2003; 23: 403-8
- 63 Maziak DE, Darling GE, Inculat RI et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 151:221-228, W-248.
- 64 Gould MK, Kouschnner MK, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 879-892.
- 65 Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med.* 2009; 361:32-39.
- 66 Antoch G, Stattaus J, Nemat, AT et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003; 229 (2): 526-33
- 67 De Wever W, Stroobants S, Coleen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J.* 2009; 33: 201-212.
- 68 Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1229-1235.
- 69 Márquez Pérez FL, Martínez Cruz R, López Encuentra A, et al. Valor de los datos clínicos en la predicción de metástasis óseas estudiadas por rastreo óseo isotópico en el carcinoma broncogénico. *Archiv Bronconeumol* 1993; 29: 320-323
- 70 Guía de Actuación del Cáncer de Pulmón en el Principado de Asturias. Ed. Dirección de Servicios Sanitarios. Subdirección de Gestión Clínica y Calidad. Unidad de Atención al Cáncer.
- 71 Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225.
- 72 Frank CD, David RJ, Kemp H and Keith S. Special Treatment Issues. *Chest* 2003;123;244-258.
- 73 Disponible en línea en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Consultado en octubre del 2011.
- 74 Ou SH, Zell JA, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I non-small cell lung cancer patients: a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007; 110: 1532-1541. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/17702091>.
- 75 Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132: 234S-242S.
- 76 Allen MS, Darling GE, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG z0030 trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2007; 25:7555.
- 77 Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2009; 4: 568-577.
- 78 Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence and local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120.
- 79 Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902.
- 80 Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. Cancer of the lung. En: De Vita VT, Hellman S, Rossenber SA, editors. *Cancer principles and practice of oncology.* 2nd ed. Philadelphia: JP Lippincott 1985; p. 518-26
- 81 Macha HN, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur Respir Monogr.* 2001;6: 272-99
- 82 Joseph LoCicero III. Endoluminal Management of Malignant Airways Disease. En Lippincott Williams&Wilkins editors. *General thoracic surgery* 6ª Ed; 2005; p. 1604-13
- 83 Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: S719-728.

- <sup>84</sup> Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:231-235; discussion 235-236.
- <sup>85</sup> Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence?. *Radiother Oncol* 2007;May;83(2):203-13. Epub 2007 May 4. Review.
- <sup>86</sup> MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009; 91:85-94.
- <sup>87</sup> Bethesda, MD: ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (Supplement to ICRU Report 50). ICRU; 1999.
- <sup>88</sup> Potrees L, Kavanagh B, Galván JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 326-332. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/20117285>.
- <sup>89</sup> Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. 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; 73: 1383-1390.
- <sup>90</sup> Rusch VW, Giroux D.J., Kraut M.J., et al. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J. Clin. Oncol.*2007; 25(3): 313-8
- <sup>91</sup> Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 1880-1892.
- <sup>92</sup> Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 1097-1105.
- <sup>93</sup> Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, Iannuzzi M, McGinn T. Radiation Therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small-cell lung cancer. *Chest*. 2005; 128: 1461-1467.
- <sup>94</sup> Grutters JP, Kessels AG, Pijs-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2009.
- <sup>95</sup> Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 358-64.
- <sup>96</sup> Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002140
- <sup>97</sup> Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, Pengel K, Rossi M, Lebesque J. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 75: 157-64
- <sup>98</sup> Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *Abstract. J Clin Oncol* 2006; 24: 366 s
- <sup>99</sup> Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in respectable stage I (except T1N0), II and IIIA NSCLC. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-253
- <sup>100</sup> Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1-6.
- <sup>101</sup> Rosell R, Gomez Codina J, Camps C et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7 years assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 267-14.
- <sup>102</sup> André F, Grunenwald D, Pignon JP et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a classification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-2989
- <sup>103</sup> Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037- 1049
- <sup>104</sup> Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-945.
- <sup>105</sup> Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung carcinoma: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:417-423.
- <sup>106</sup> Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899.
- <sup>107</sup> Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIB non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 7: 593.
- <sup>108</sup> Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-2699.
- <sup>109</sup> Curran WJ, Scout CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 (abstr).
- <sup>110</sup> Van Meerbeeck JP, Kramer G, Van Schil PE et al. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy in patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (EORTC 08941). Presented at the 41st annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, 2005.
- <sup>111</sup> Albain KS, Swann RS, Rusch VR et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13-17; 2005; Orlando, Fla.
- <sup>112</sup> Emilio E., de Sande JL, Villanueva N et al. Cisplatin plus gemcitabine with or without vinorelbine as induction chemotherapy prior to radical locoregional treatment for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results of a prospective randomised study . *Lung Cancer* 2007; 55: 173-180.
- <sup>113</sup> Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 580-586.
- <sup>114</sup> Lee JG, Lee CY, Kim DJ, Chung KY, Park IK. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 480-484.
- <sup>115</sup> Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:205-16.
- <sup>116</sup> World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979: 48.
- <sup>117</sup> McHugh K, Kao S. Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST): problems and need for modifications in paediatric oncology?, 2003; 76: 433-436.
- <sup>118</sup> Scher H, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- <sup>119</sup> Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours (ovarian cancer). *J Natl Cancer Inst* 2004;96:487-8.

- <sup>120</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). 2009; 45: 228-247.
- <sup>121</sup> Cesano A, Lane SR, Ross GA, Fields SZ: Stabilization of disease as an indicator of clinical benefit associated with chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol* 2000, 17:587-590.
- <sup>122</sup> He et al.: Initial partial response and stable disease according to RECIST indicate similar survival for chemotherapeutic patients with advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010; 10:681.
- <sup>123</sup> Birchard KR, Hoang JK, Herndon JE Jr, Patz EF Jr: Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage nonsmall cell lung cancer do not correlate with survival. *Cancer* 2009, 115:581-586.
- <sup>124</sup> Cesano A, Lane SR, Ross GA, Fields SZ: Stabilization of disease as an indicator of clinical benefit associated with chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol* 2000, 17:587-590.
- <sup>125</sup> Piessevaux H, Buyse M, De Rock W, Prenen H, et al: Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial). *Annals of Oncology* 2009; 20:1375-1382.
- <sup>126</sup> Suzuki Ch, Jacobsson H, Hatschek Th, et al: Radiologic Measurements of Tumor Response to Treatment: Practical Approaches and Limitations. *Radiographics* 2008, 28:329-344.
- <sup>127</sup> van Meerbeeck JP. Screening and diagnosis of NSCLC. WHO Regional Consultation on lung cancer prevention and care. Cairo, June 21-23, 2004.
- <sup>128</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guideline in Oncology, Non-Small Lung cancer, v.2.2010.
- <sup>129</sup> Esteban E, De Sande JL, Villanueva N, Corral N, et al. Cisplatin plus gemcitabine with or without vinorelbine as induction chemotherapy prior to radical locoregional treatment for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results of a prospective randomised study . *Int J Lung Cancer* 2007; 55: 173-180.
- <sup>130</sup> European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images. Report EUR 16260. 1996.
- <sup>131</sup> Real Decreto 1976/1999, por el que se establecen los criterios de calidad en Radiodiagnóstico, p. 45891. B.O.E. 29 diciembre de 1999.
- <sup>132</sup> Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205-16.
- <sup>133</sup> Jun Shao: *Mathematical Statistics*. Ed. Springer, 2003.
- <sup>134</sup> Shao-Tu: *The Jackknife and bootstrap*. Ed. Springer 1995
- <sup>135</sup> Esteban E, De Sande JL, Villanueva N, Corral N, et al. Cisplatin plus gemcitabine with or without vinorelbine as induction chemotherapy prior to radical locoregional treatment for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Results of a prospective randomised study . *Int J Lung Cancer* 2007; 55: 173-180.
- <sup>136</sup> Jun Shao: *Mathematical Statistics*. Ed. Springer, 2003.
- <sup>137</sup> Shao-Tu: *The Jackknife and bootstrap*. Ed. Springer 1995
- <sup>138</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Lung cancer, v.2.2012 (NCCN Guidelines®).
- <sup>139</sup> Carney DN. Lung cancer-time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346:126-128. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/11781881>.
- <sup>140</sup> Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 354: 99-105. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/10408484>.
- <sup>141</sup> Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-2190.
- <sup>142</sup> O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: cd002140.
- <sup>143</sup> Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-353.
- <sup>144</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Lung cancer, v.2.2012 (NCCN Guidelines®).
- <sup>145</sup> WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979: 48.
- <sup>146</sup> Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:205-16.
- <sup>147</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Lung cancer, v.2.2012 (NCCN Guidelines®). [MS-21]
- <sup>148</sup> De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3333-3339. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/16849747>.
- <sup>149</sup> Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1229-1235. Disponible en : <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/16733150>.
- <sup>150</sup> Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-353.
- <sup>151</sup> Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2090-2096. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/8520780>.
- <sup>152</sup> Kernstine KH, Trapp JF, Croft DR, et al. Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 1998; 17: 458.
- <sup>153</sup> Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1022-1028. Disponible en: <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/pubmed/10510001>.
- <sup>154</sup> Decaluwé h, De Leyn P, Vansteenkiste J, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. Sep 2009; 36: 433-439.
- <sup>155</sup> Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1826-1831.
- <sup>156</sup> Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-353.
- <sup>157</sup> Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-945.
- <sup>158</sup> Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung carcinoma: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:417-423.

- <sup>158</sup> Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 7; 593.
- <sup>159</sup> Sobin L, Wittekind Ch. Eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Sixth Edition. New York: Wiley-Liss, 2002: 99-103.
- <sup>160</sup> Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM stage Groupings in the Forthcoming (seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
- <sup>161</sup> Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 1996; 77(11): 2413-4.
- <sup>162</sup> Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer*. 1995; 76(4): 593-601.
- <sup>163</sup> Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-353.
- <sup>164</sup> Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1229-1235.
- <sup>165</sup> MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009; 91: 85-94.
- <sup>166</sup> Ung YC, Gu C-S, Cline K, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (COG) randomized trial (PET START) of PDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. *J Thorac Oncol* 2011; 6: S428.
- <sup>167</sup> Everitt S, Herchtal A, Callahan J, et al. High rates of tumor growth and disease progression detected on serial pre-treatment fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scans in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010.
- <sup>168</sup> Mohammed N, Kestin LL; Grills IS, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 466-472.
- <sup>169</sup> Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Bann R, et al. A review of human carcinogens- part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009; 10: 453-454. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>.
- <sup>170</sup> Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48: 419-431. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.
- <sup>171</sup> Siemiatyck J et al. Listing Occupational Carcinogens. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112(15):1447-1459.
- <sup>172</sup> Goldstraw P, Crowley P, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
- <sup>173</sup> Crooks V, Waller S et al. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991; 46: M139-M144.
- <sup>20</sup> 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* 5:649-655, 1982.
- <sup>175</sup> Prognostic and Predictive Biomarkers In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guideline in Oncology, Non-Small Lung cancer, v.2.2010. MS5.
- <sup>176</sup> Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1472-1478.
- <sup>177</sup> Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26:2442-2449.
- <sup>178</sup> Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in K-ras are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23:5900-5909.
- <sup>179</sup> Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Kepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005;127:978-983.
- <sup>180</sup> Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006;24:4731-4737.
- <sup>181</sup> Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2002; 8:2286-2291.
- <sup>182</sup> Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:983-991.
- <sup>183</sup> Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5808-5815.
- <sup>184</sup> Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O; Mooi Wj, Offerhaus GJ, Rodenhuis S. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *Natl Cancer Inst*. 1991;83:1024-1027.
- <sup>185</sup> Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006; 118:257-262.
- <sup>186</sup> Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990;323:561-565.
- <sup>187</sup> Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. K ras gene mutations in non-small-cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res*. 1991;51:4999-5002.
- <sup>188</sup> Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5240-5247.
- <sup>189</sup> Pitterle DM, Kim Yc, Jolicoeur EM, Cao Y, O'Brian KC, Bepler G. Lung cancer and the human gene for ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1). *Mamm Genome*. 1999;10:916-922.
- <sup>190</sup> Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:800-808.
- <sup>191</sup> Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5808-5815.
- <sup>192</sup> Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5808-5815.
- <sup>193</sup> Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
- <sup>194</sup> Travis, WD. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart In: Organization WH, Cancer IafRo, Cancer IAOPiAfSol, eds. Lyon: IARC Press; 2004.

- 
- <sup>195</sup> Travis WD, Brambilla E, Nogucchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 381-385.
- <sup>196</sup> Travis WD, Brambilla E, Nogucchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-285.
- <sup>197</sup> European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images. Report EUR 16260. 1996.
- <sup>198</sup> Real Decreto 1976/1999, por el que se establecen los criterios de calidad en Radiodiagnóstico, p. 45891. B.O.E. 29 diciembre de 1999.
- <sup>199</sup> Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23.