

CARCINOMA BRONCOGÉNICO

Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Servicios de Neumología, Cirugía Torácica,
Oncología Médica, Oncología Radioterápica,
Anatomía Patológica

Una versión abreviada puede obtenerse, también, en la página web siguiente:
<http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>

Texto inicial: 1-12-2001
Actualizaciones intermedias: 1-10-2004
Última actualización: 1-3-2007

GRUPO COOPERATIVO MÉDICO QUIRÚRGICO DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE (GCCB-H12X)

Servicios participantes:

Servicio de Neumología
Servicio de Cirugía Torácica
Servicio de Oncología Médica
Servicio de Oncología Radioterápica
Servicio de Anatomía Patológica

Coordinador y autor del presente documento

Dr. D. Angel López Encuentra
Servicio de Neumología

Responsables del presente documento

Dr. D. Francisco Pozo Rodríguez (Servicio Neumología)
Dr. D. José Luis Martín de Nicolás (Servicio Cirugía Torácica)
Dr. D. Luis Paz-Ares (Servicio de Oncología Médica)
Dra. Dña. Adela Bartolomé (Servicio de Oncología Radioterápica)
Dr. D. Fernando López-Ríos Moreno (Servicio de Anatomía Patológica)

Reconocimiento

Servicio de Radiodiagnóstico
Servicio de Medicina Nuclear
Servicio de Cardiología

Agradecimiento

A los lectores críticos que han detectado problemas y los han comunicado

Correspondencia

Angel López Encuentra. Servicio Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre
Crta. Andalucía 5.4. 28041 Madrid.
E-mail: lencuent@h12o.es

E-mail general de mbeneumologia.org

Citación

Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario
12 de Octubre de Madrid. Carcinoma Broncogénico Actualización 2007.
<http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>

Abreviaturas: TNM-Estadios clínicos (pre-toracotomía): TNMc. TNM-Estadios patológicos
(post-toracotomía): TNMp

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

El Carcinoma Broncogénico, o Cáncer de Pulmón, incluye los tumores primitivos epiteliales malignos de pulmón, excluyendo tumores pleomórficos, sarcomatoides, carcinoides y los de glándula salivar (1)(1B).

En base a la experiencia con el protocolo de Carcinoma broncogénico (CB) diseñado hace 30 años (1974) (2), y a las sucesivas ediciones y evaluaciones de los algoritmos diagnóstico-terapéuticos de CB de 1985, 1987 (3), 1990, 1991, 1995 (4) y 2001-2004 (5), el Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (GCCB-H12X) ha elaborado de forma multidisciplinaria (6) en 2007 una nueva Pauta de actuación asistencial para tomar decisiones para la estadificación y para el tratamiento.

OBJETIVOS Y MOTIVOS

La pauta presente mantiene el objetivo fundamental de servir para la evaluación de la operabilidad del paciente y de la reseccabilidad del tumor y está orientado, por tanto, hacia la terapéutica quirúrgica con intentos curativos, como única terapia o como parte de un tratamiento multimodal.

Como objetivos complementarios se enuncian, de forma sintética, otras terapias con intención radical (quimio y/o radioterapia) o de tipo paliativo más especializado. Aunque inicialmente está acotado a estos objetivos, y con una motivación como guía asistencial, puede, en el futuro, considerarse abierto a otros motivos y objetivos. También es posible que otro tipo de variables (clínicas, de biología molecular) puedan ser de utilidad clasificatoria para los mismos fines (7)(7B), modificando las pautas de tratamiento actuales (8) (8B) (8C) (9), como ya se propone para la terapia coadyuvante en esta actualización de 2007 (9B)

DEFINICIONES

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

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

DATOS Y MÉTODOS UTILIZADOS

Los fundamentos en los que se basa el presente documento, en forma de algoritmo, están recogidos de la propia experiencia (TAC cerebral, gammagrafía ósea, TAC abdominal, mediastinoscopia y TAC de 3ª generación, o con PET y TAC helicoidal torácica) (2) (3) (4) (10) y de la literatura externa revisada críticamente orientado hacia la decisión clínica. Se ha podido objetivar que sólo una minoría de las decisiones en la evaluación objeto de este protocolo están basadas en evidencias tipo A (sustentadas por estudios randomizados o meta-análisis y de beneficio para el paciente) (11) (12) (13) (13B). Cuando han sido usadas las evidencias tipo A así se menciona en el presente texto. La toma de posición final, sobre los datos, fue efectuada por el GCCB-H12X considerando y enjuiciando toda la información disponible.

ESTRUCTURA DEL ALGORITMO

La operabilidad y la reseccabilidad se estudian en diferentes fases del algoritmo, dependiendo de las características de los tests que se utilizan (sensibilidad, especificidad, accesibilidad, riesgo, coste económico). El listado agrupado de los criterios de operabilidad y de reseccabilidad figura en el Anexo 1. En situaciones de inoperabilidad o de irreseccabilidad en cualquier fase del estudio, este se suspende y se valora la estirpe y la extensión tumoral para la subsiguiente toma de decisión diagnóstico-terapéutica.

El algoritmo tiene 5 fases y se han colocado las marcas numéricas que permiten seguir los comentarios al mismo. Se señalan en verde las diferentes evaluaciones (clínicas o mediante exploraciones complementarias):

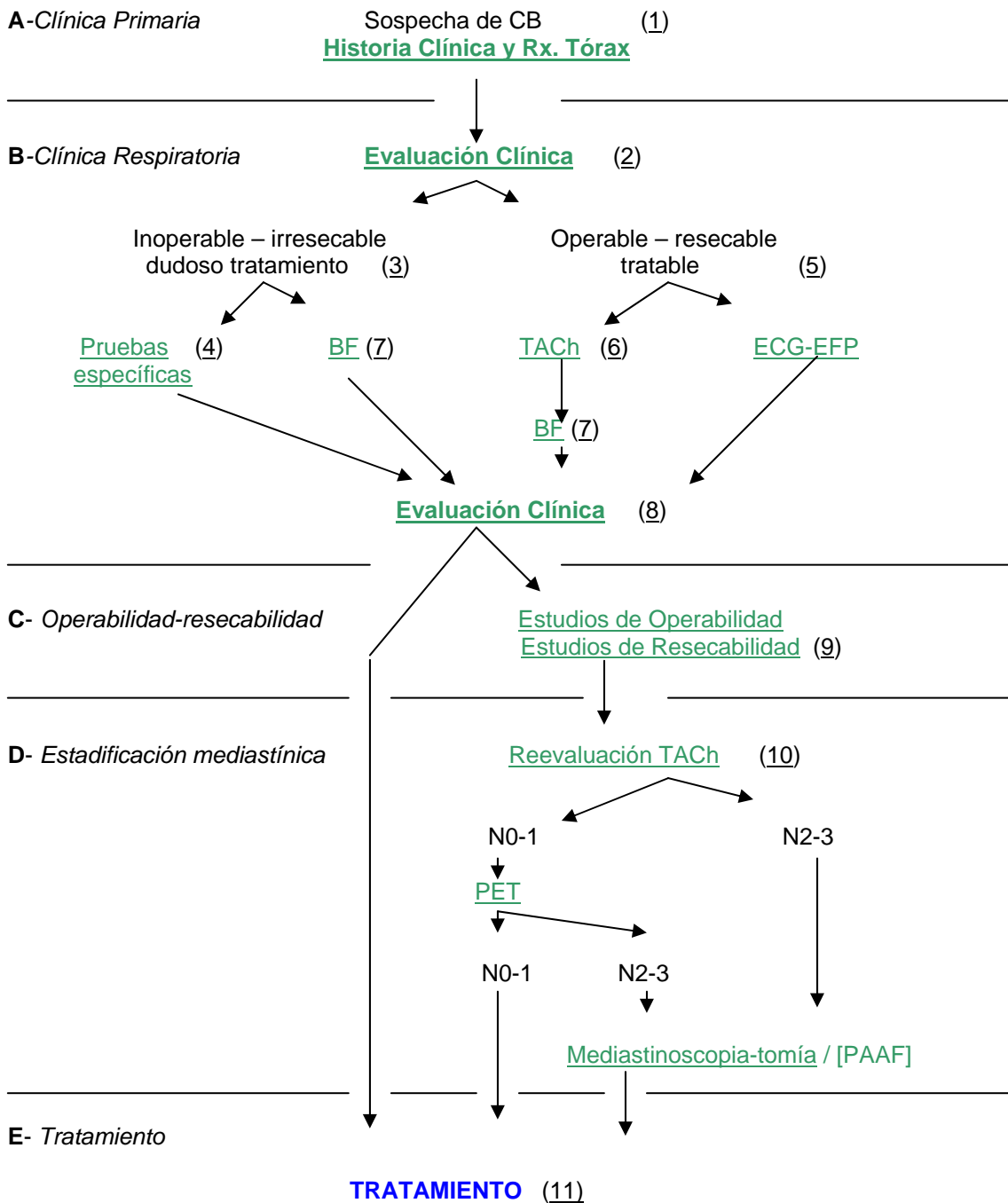
- La Fase A, asume la participación activa de la Atención Primaria en la sospecha de la enfermedad, en la realización de la Rx. Tórax y en la celeridad en el envío a la Atención Especializada.
- En la Fase B las sucesivas evaluaciones clínicas son parte fundamental de esta nueva Pauta teniendo presente la complejidad en la utilización de recursos por la necesidad del diagnóstico nosológico y de la correcta estadificación para cumplir con el objetivo fundamental: propuesta de una terapia con la máxima utilidad para el paciente (balance adecuado de beneficios y riesgos). En esta Fase B se considera la anamnesis, historia clínica actual, la exploración física, la radiología simple, la función cardiopulmonar más básica, la tomografía axial computarizada helicoidal de calidad (TACH) y la broncoscopia.
- La Fase C profundiza en la operabilidad y en la resecabilidad.
- La Fase D, finaliza el estudio de resecabilidad con la investigación sistemática del mediastino,
- La fase E resume todos los tratamientos.

ADVERTENCIA DE USO

Los criterios que se exponen en este documento son válidos para la mayoría de los pacientes con sospecha de Carcinoma broncogénico. Deben interpretarse de acuerdo a los datos explicativos del algoritmo. No es conveniente su aplicación indiscriminada y acrítica en cualquier ámbito de acción médica. El juicio clínico del médico determinará las variaciones de estos criterios, dependiendo de la existencia de variables no consideradas aquí, o por diferente valoración de las descritas.

MENÚ PRINCIPAL

FASES



BF: Broncofibroscopia; TACH: TAC helicoidal con contraste de tórax y de abdomen superior
PET: Tomografía de emisión de positrones; ECG: Electrocardiograma
EFP: Espirometría, saturación de oxígeno y difusión pulmonar

Nota: Para conocer el contenido de cada nodo de decisión, hacer clic sobre el número (n) correspondiente.

FASE A – Clínica Primaria

1 Sospecha de CB. Conexión Atención Primaria – Atención Especializada Neumológica.

RECOMENDACIONES

Es imprescindible una política activa de sospecha de CB ante síntomas y signos sugerentes en población de riesgo tanto en la asistencia de Atención Primaria (AP) como en la Atención Especializada Neumológica (AEN), y de control de la demora en el diagnóstico. El criterio es que, ante la sospecha de CB en AP, el paciente tenga la primera evaluación clínica en AEN en menos de 8 días. La pauta que se describe a continuación es válida en cualquier ubicación de atención clínica (oncología, cirugía de tórax). Sería de interés poder disponer de un profesional sanitario gestor de casos clínicos.

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Sospecha de CB. Conexión Atención Primaria – Atención Especializada Neumológica

Durante 2006 se ha acordado, entre la asistencia de Atención Primaria (AP) y la Atención Especializada Neumológica (AEN) del Área 11 de Salud de la Comunidad de Madrid, los criterios para mantener un alto índice de sospecha de CB en AP y la pauta de gestión de casos para una adecuada conexión entre AP y AEN para evitar demoras (13C).

FASE B – Clínica Respiratoria

2 Evaluación Clínica

En atención especializada se valora la historia clínica (anamnesis, exploración física) y la Rx. de tórax que aporta el paciente. Se solicita sangre elemental, bioquímica y coagulación, si no esta ya realizado. Se le indica que suprima los antiagregantes, si necesario, y el tabaco. Con esos datos se debe decidir si existe inoperabilidad, irresecabilidad o la dudosa indicación de tratamiento quimio- o radioterápico (QT, RT) o, por el contrario, el paciente es operable y el tumor resecable, o ambos son tratables con QT y/o RT.

3 Situación inicial de muy probable inoperabilidad, irresecabilidad o con dudosa indicación de tratamiento quimio-radioterápico (QT-RT).

Podría ser considerado inoperable o intratable por cualquier terapia con intentos de control de la enfermedad si el estado clínico general es igual o inferior al 50-70% del grado de actividad de la escala de Karnofsky (ver anexo 2) (no reversible) o si presenta una enfermedad asociada severa e incontrolable, deducible o diagnosticada por los procedimientos que figuran en esta fase tales como enfermedad mental, o cualquier otra patología o situación clínica que limite seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psico-físicas más básicas del paciente, o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo. También si existe rechazo del paciente a la terapia. En la duda de indicación de tratamiento QT y/o RT, consultar con Oncología Médica o con Oncología Radioterápica.

Podría ser considerado irresecable si presenta un síndrome de vena cava superior o de Horner. También si existen metástasis a distancia, deducible de la anamnesis (clínica órgano -

específica muy sugerente de metástasis [el 90% de la enfermedad metastásica presenta clínica]), exploración física y radiología torácica que obliga a la investigación etiológica inmediata para la confirmación de metástasis. La única excepción para no considerar irresecable un caso con metástasis es cuando esta es única y localizada en el sistema nervioso central o en suprarrenal, bajo ciertas condiciones, o cuando se detecta otro nódulo pulmonar. Si se dan estas circunstancias puede ser necesario realizar pruebas específicas para confirmar la ausencia de posibilidades de terapia, de cualquiera o de la cirugía, específicamente. En todas las situaciones, el diagnóstico cito-histológico de CB es obligado; la broncoscopia es la exploración más apropiada.

4 Pruebas específicas guiadas por clínica y radiología simple de tórax.

Estas pruebas están orientadas a la confirmación, con la máxima certeza posible, de la inoperabilidad, de la irresecabilidad o de la imposibilidad de cualquier tratamiento: biopsia o punción de adenopatías o nódulos cutáneos patológicos, toracocentesis – biopsia pleural, TAC-RNM cerebral, etc. Es preciso descartar causas controlables que repercuten en el estado clínico general: hipercalcemia, hiponatremia, infección asociada, otros síndromes paraneoplásicos.

5 Situación inicial de muy probable operabilidad, resecabilidad o con criterios de tolerancia para tratamiento QT y/o RT.

En esta población se solicitan pruebas cardio-pulmonares básicas (espirometría, Sat.O2 [gasometría arterial si Sat.O2 < 95%], difusión pulmonar, ECG) y la TACH torácica y de abdomen superior con contraste solicitada para ser realizada con la mayor diligencia y calidad. La función pulmonar debe ser realizada en una situación clínica estable, y tras tratamiento broncodilatador correcto durante 10-15 días, si se objetiva obstrucción al flujo aéreo.

6 TAC helicoidal torácica y de abdomen superior, con contraste.

En este punto del estudio esta exploración radiológica tiene su mayor utilidad para la decisión de efectuar punción-aspiración transbronquial con aguja fina como se menciona en “Broncoscopia”.

Además, esta exploración puede ser útil para la estadificación en cualquiera de las situaciones que definen la categoría T3-T4 ó en tumor de localización medial (definido como tumores con localización central en donde la radiología simple de tórax no detecta zona pulmonar libre entre la imagen tumoral y el mediastino) y en pacientes con sospecha de invasión de pared torácica por presencia de dolor torácico constante y localizado sobre la zona tumoral. Si existe sospecha de T4 por afectación vertebral en caso de dolor reciente, persistente y progresivo sobre columna vertebral y en CB del *sulcus* superior o de localización paravertebral, es conveniente efectuar resonancia nuclear magnética (RNM).

7 Broncoscopia.

Todos los casos con sospecha de CB deben ser valorados para la realización de una broncoscopia (BF). En donde no pueda obtenerse el diagnóstico citohistológico por análisis del esputo o por la broncoscopia se puede realizar punción-aspiración transparietal con aguja fina y con control radiológico. Excepcionalmente, por mediastinoscopia, mediastinotomía, videotoracoscopia o toracotomía diagnósticas. En general, la primera información de utilidad diagnóstica y estadificadora proviene de la visión endoscópica del nivel mas proximal de infiltración y de la diferenciación entre CB no microcítico o microcítico.

En los casos “inoperables – irresecables – tratamiento dudoso [QT y/o RT]”, la BF tiene la finalidad de alcanzar el diagnóstico nosológico de CB y de clasificar la estirpe.

En los casos “operables – resecables – tratables” la BF tiene el mismo objetivo pero, además, interesa la estadificación TN y, ocasionalmente, M (otros nódulos). Por ello, se establece que, en esos casos, la BF se realice tras disponer del TACH con el fin de decidir biopsia de “otros nódulos” y de efectuar punción-aspiración transbronquial con aguja fina (PAAF-BF) de

adenopatías mediastínicas en el mismo acto y si su diámetro menor es mayor de 1 cm. La realización de esta PAAF guiada por ecoendoscopia en tiempo real o con los resultados de la PET puede mejorar su sensibilidad diagnóstica. En el caso de N3c por TACH, la PAAF-BF de esas adenopatías tendría, si fuera positiva, una elevada rentabilidad para las decisiones. Se incluye la posibilidad de que la primera estadificación N2c de certeza pueda ser efectuada con técnicas de PAAF por cualquier vía, para disminuir el posible efecto fibrogénico mediastínico de la primera mediastinoscopia que puede dificultar la imprescindible re-estadificación post-inducción si N2c. Sin embargo, la PAAF no sería válida para afirmar N0c de certeza ni para asegurar que no existe N3c, en ciertas condiciones.

En adenocarcinomas en no fumadores o exfumadores de muchos años (> 5 años), si muestra suficiente, solicitar a patología un estudio del receptor EGFR en las biopsias (perfil mutacional, número de copias, expresión proteica en inmunohistoquímica)

8 Evaluación clínica.

En esta segunda valoración clínica ya se dispone de la información endoscópica, de la inicial valoración cardio-pulmonar, de otras pruebas específicas para la valoración de la reseabilidad y, en muchos casos, la información TNM de la TACH.

La Fase B, tras valorar los criterios de operabilidad y de reseabilidad objetivables en esta Fase, puede concluir con una decisión de ir directamente a la Fase E (tratamiento) por tener : a) seguridad en la consideración de inoperable – irresecable – no tratable o de contraindicación de QT y/o RT, dirigiéndose directamente al tratamiento de soporte; b) seguridad en la inoperabilidad – irresecabilidad pero sin contraindicación de QT y/o RT, dirigiéndose a Oncología Médica (OM) - Oncología Radioterápica (OR), para proseguir su estudio y tratamiento; c) seguridad en la clasificación N3c por punción transbronquial dirigiéndose a OM-OR para tratamiento; d) seguridad en CB microcítico dirigiéndose a OM, salvo la excepción de estadio Ic inicial.

En el resto de situaciones, se mantiene la hipótesis de posible terapia quirúrgica, sola o combinada, progresando a la Fase C

RECOMENDACIONES

Criterios de inoperabilidad

- 1 - Edad superior a 70 años y estadio clínico superior a IIc
- 2 - Edad superior a 80 años y estadio clínico superior a Ic o si precisa neumonectomía
- 3 - Estado clínico general igual o inferior al 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky, no reversible
- 4 - Enfermedad asociada severa e incontrolable, deducible o diagnosticada por los procedimientos que figuran en esta fase tales como enfermedad mental, o cualquier otra patología o situación clínica que limite seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psico-físicas más básicas del paciente, o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo. Detección de enfermedad extratorácica (hepática, renal, etc) deducible de la exploración bioquímica, hematológica y de la coagulación, y que su grado e imposibilidad de control signifique la inoperabilidad.
- 5 - Rechazo del paciente a la terapia (cirugía, sola o combinada).
- 6 - Pulmonares
 - Capacidad vital menor del 45% irreversible, salvo la presencia de atelectasia completa de un pulmón

- FEV1 preoperatorio real postbroncodilatador menor de 1 litro irreversible y al 30% del valor teórico, salvo la presencia de atelectasia completa de un pulmón
- Difusión (Tlco) preoperatoria real menor del 40%, salvo la presencia de atelectasia completa de un pulmón
- PaCO2 superior a 45 mmHg irreversible, no secundario a alcalosis metabólica

7 - Cardíacos

- Infarto miocárdico en las 6 semanas previas, aunque algunos pacientes tras demorar la cirugía durante ese periodo o tratamiento con revascularización coronaria podrían ser considerados operables.
- Arritmia ventricular o insuficiencia cardíaca congestiva incontrolable o intratable.

Criterios de irresecabilidad

- 1 - CB microcítico (CBM) con extensión anatómica superior al Estadio I o con tamaño tumoral mayor de 7 cm o de localización medial (contacto con mediastino y sus estructuras).
- 2 - Derrame pleural tumoral, definido por la presencia de citología del líquido pleural positiva para células tumorales considerándose también positiva cuando la inmunocitoquímica detecta células epiteliales, y/o biopsia pleural con infiltración tumoral efectuada con aguja transtorácica o por toracoscopia.
- 3 - Afectación del nervio recurrente secundaria al CB o invasión traqueal extensa.
- 4 - Invasión extensa de pared torácica, de carina traqueal o de los 2 cm proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irresecable.
- 5 - Invasión del cuerpo vertebral, del *foramen neural* o de los vasos subclavios.
- 6 - Síndrome de vena cava superior o síndrome de Horner.
- 7 - Metástasis a distancia, deducible de la anamnesis, historia clínica actual, exploración física y radiología Rx Tórax, TACH) que obliga, en ocasiones, a la investigación etiológica para la confirmación de metástasis. La única excepción para no considerar irresecable un caso con metástasis es cuando esta es única y localizada en el sistema nervioso central o en suprarrenal, bajo ciertas condiciones, o cuando se detecta otro nódulo pulmonar.

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Broncoscopia. En el 85% de los pacientes diagnosticados de CB en nuestro centro durante un año (n=278) (14) (15), la broncoscopia fue el método diagnóstico.

No se consideran en esta Pauta las políticas de cribado (17) ni la valoración de la PET para evaluar nódulos pulmonares (18) (19). Aunque en la mayoría de los pacientes puede anticiparse la necesidad de solicitar una TAC torácica y de abdomen superior para la estadificación tumoral, este GCCB-H12X coincide con la IALSC (20) en no considerarla obligatoria en la fase inicial de esta Pauta, salvo en ciertas situaciones específicas para la orientación en el diagnóstico broncoscópico (21), o como se defiende en la actualización 2007 de esta Pauta. En el momento actual se decide reservar la mediastinoscopia como procedimiento de re-estadificación; por ello se incentiva la realización de PAAF-BF en la primera broncoscopia si hay N2c significativa en TACH. Existen dos problemas con este intento de disminuir la necesidad de una primera mediastinoscopia en la valoración Nc: a) la baja sensibilidad (<40%) de la PAAF-BF (21B), que podría mejorarse con la ecoendoscopia (21B2) o con la PET (21B3); b) la imposibilidad de sub-clasificar optimamente la situación N2c (áreas N afectas, afectación de región 2 o extraganglionar, etc); de todas estas variables la única que se ha descrito con su valor pronóstico independiente en los estudios de neoadyuvancia es que haya más de un área afecta (21C).

Algunos pacientes se presentan con una enfermedad extendida o un estado clínico muy deficiente; la broncoscopia es suficiente para la toma de decisiones terapéuticas sin precisar otras exploraciones, como la TACH [\(22\)](#).

El conocimiento de las alteraciones moleculares del receptor EGFR puede influir en las decisiones terapéuticas en un subgrupo de pacientes [\(8B\)](#) [\(8C\)](#) [\(9\)](#).

Edad. En pacientes con edad superior a 70 años no se recomienda cirugía en estadios clínicos superior a IIc, fundamentalmente si tiene localización central o precisa de neumonectomía [\(13\)](#) [\(23\)](#) [\(24\)](#). Este criterio se basa, también, en estudios observacionales propios, en donde se considera el balance entre los riesgos y los potenciales beneficios [\(25\)](#) [\(26\)](#), y en guías de práctica clínica recientes [\(11\)](#). En pacientes octogenarios el límite razonable para la resección es el estadio IA [\(27\)](#) [\(27b\)](#), siendo más dudoso para el estadio IB. Existe una relación directa entre la edad y la prevalencia de comorbilidad [\(28\)](#). Dado el incremento de la edad de estos pacientes con el diagnóstico de CB en los últimos años, y el crecimiento asociado de la comorbilidad, es preciso disponer, en el futuro, de nuevos instrumentos de evaluación para la estimación del balance entre los riesgos y los beneficios de la cirugía [\(29\)](#).

Estado clínico general. El límite del 50% de la medida del estado clínico general (escala de Karnofsky) se estima como una frontera razonable de riesgo para la operabilidad [\(11\)](#) [\(30\)](#). Deben descartarse causas controlables (síndromes paraneoplásicos como la secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipercalcemia) que, tras su corrección, pueda mejorar el estado general del paciente.

CB microcítico. En el momento actual, el CB tipo microcítico (CBM) (con certeza histológica) con Estadio I clínico (T1N0M0) (T2 menor de 7 cm de localización no "medial", N0M0) es susceptible de entrar en un protocolo de tratamiento para quimioterapia neoadyuvante a cirugía con quimio-radioterapia postoperatoria. Aunque estos criterios se basan en series de casos sin control, y existe controversia sobre el valor de la terapia multimodal (de inducción o coadyuvante) [\(13\)](#) [\(31-35\)](#) [\(35B\)](#) [\(35C\)](#), se defiende la opción de evaluar a estos pacientes para la cirugía. Los estadios superiores al señalado son considerados irresecables y no susceptibles de proseguir en este algoritmo de evaluación quirúrgica.

Derrame pleural. La presencia, en inmunocitoquímica de líquido pleural, de células epiteliales es casi equivalente a una citología positiva y puede ser de ayuda en el diagnóstico de derrame pleural neoplásico con citología convencional negativa o dudosa [\(36-37\)](#); el nivel de falsos positivos de esta técnica se considera muy bajo [\(38\)](#). La observación de derrame pleural en TAC no visible en Rx Tórax simple se considera, en general, como un hallazgo no susceptible de investigación independiente, dado que, en la gran mayoría de las ocasiones, en esta situación clínica los pacientes son resecables en toracotomía [\(13\)](#) [\(39\)](#); sin embargo, siempre debe intentarse la toracocentesis con control ecográfico para, como mínimo, estudio citológico. La elevación de una combinación de marcadores tumorales en líquido pleural incrementa la probabilidad de la afectación neoplásica pleural [\(40\)](#). La norma de estadificación del derrame pleural (ver anexo) es muy deficiente, manteniéndose un alto grado de incertidumbre clasificatoria y para la toma de decisiones. Es preciso efectuar más estudios que permitan una mejor categorización de esta situación clínica.

Afectación carina traqueal. En la afectación de la carina traqueal, se considera el factor pronóstico más importante la ausencia de metástasis ganglionares regionales (N2-N3) [\(41\)](#).

Síndrome de Horner. El síndrome de Horner, en el tumor del *sulcus* superior, se considera criterio de irresecabilidad [\(11\)](#).

Afectación paravertebral. En el momento actual, la información obtenida por la TACH o la resonancia nuclear magnética (RNM) puede tener importancia definitiva en la declaración de irresecabilidad si se demuestra infiltración del cuerpo vertebral. La RNM puede declarar la irresecabilidad si presenta afectación del *foramen neural* o de los vasos subclavios, en el tumor del *sulcus* superior. En el resto de las situaciones, y hablando en general, la información suministrada no es suficiente para establecer criterios de irresecabilidad, en relación al análisis del bajo valor predictivo positivo de la TACH para la detección de invasión tumoral de la pared

torácica y del mediastino y/o de sus componentes [\(13\)](#) [\(77-79\)](#)[\(41B\)](#)[\(41C\)](#)[\(41D\)](#), aunque puede tener interés para la planificación de la cirugía.

Otros nódulos pulmonares. En radiología simple, o con TACH, la presencia de varios nódulos pulmonares bilaterales sugerentes de metástasis, se puede clasificar como estadio IV sin más exploraciones. Frecuentemente puede detectarse la presencia de otro nódulo de características y etiología indeterminada ipsilobar o en otro lóbulo homolateral, en radiología simple o en TACH. En la práctica clínica sí, en esta fase de estudio el paciente es operable y resecable, esta situación no debe impedir el proseguir el estudio orientado a la terapia quirúrgica [\(13\)](#) [\(42-43\)](#) [\(111\)](#)[\(43B\)](#). Con las nuevas tecnologías de imagen (TACH) se detectan más nódulos homolaterales. En el contexto de los estudios de cribado poblacional para la detección del CB, el hallazgo de malignidad en nódulos no calcificados menores de 5 milímetros era nula [\(44\)](#). En el supuesto de nódulo único contralateral con alta sospecha de ser metastásico o de segundo primario con PET captante debe considerarse la exploración diagnóstica contralateral.

Función pulmonar. El 18% de los pacientes que superaron la fase inicial (clínica) de valoración de la operabilidad son declarados inoperables en esta fase, fundamentalmente a causa de una severa alteración ventilatoria [\(16\)](#). En este momento, más que una sola cifra de un solo parámetro, debe considerarse un conjunto de variables (función pulmonar, estado clínico general, función cardíaca, otras comorbilidades no evaluadas en su estado funcional, etc.) dado que la mayoría de los criterios para decretar la inoperabilidad lo son con un grado de evidencia muy deficiente [\(11\)](#). Si el resto de las condiciones funcionales y generales son adecuadas, el valor de la PaCO₂ no debe considerarse como un criterio absoluto [\(11\)](#) [\(45\)](#).

FASE C - Operabilidad - Resecabilidad

9 Operabilidad y resecabilidad

Operabilidad

Dada la frecuente asociación entre CB, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardíaca isquémica [\(46\)](#) y enfermedad vascular arterial periférica, y el progresivo incremento en la edad de los pacientes con diagnóstico de CB, que aumenta la probabilidad de comorbilidad [\(28\)](#), la evaluación pulmonar y cardíaca se debe considerar con más detalle.

Algunos pacientes presentan datos inciertos en la valoración del riesgo; por ejemplo cuando portan un FEV1 entre 1 y 2 litros, tiene patrón radiológico intersticial bilateral (no linfangitis), la historia o el ECG hacen sospechar, o confirman, la presencia de enfermedad isquémica cardíaca, valvular o de fallo cardíaco (tratados o no), o existe disnea no explicada. En estos casos es necesario un estudio más profundo [\(11\)](#).

Resecabilidad

En esta fase se identifican diferentes componentes de decisión para el estudio de la resecabilidad, en CB no microcítico y en CB microcítico. Se detallan aquellos problemas que ocurren, con mayor frecuencia en la práctica clínica, en el manejo de la resecabilidad del CB.

Una reciente revisión de los métodos de estadificación en CB, que incluye videos explicativos para los métodos más invasivos, es accesible libremente en internet [\(47\)](#).

Operabilidad y resecabilidad

En esta fase C, puede profundizarse en el estudio de la operabilidad o en el de la resecabilidad dependiendo de las características del paciente o del tumor, respectivamente; la declaración de inoperabilidad o de irresecabilidad haría innecesario el efectuar otras evaluaciones; la elección de empezar por uno u otro tipo de estudios depende del juicio del médico responsable del enfermo.

Estudios funcionales pulmonares y operabilidad

RECOMENDACIONES

Indicación de estudios de operabilidad

1 - En pacientes con FEV1 superior a 2 litros, Tlco superior al 60% y sin disnea no son precisos otros estudios funcionales pulmonares

2 - En presencia de FEV1 real preoperatorio postbroncodilatador entre 1 y 2 litros, Tlco inferior al 60% o disnea (presencia al 3-4º piso, o antes) se debe efectuar el cálculo del FEV1 predicho postoperatorio (FPP) y del Tlco predicho postoperatorio (Tlco-PP), independientemente de la extensión de la resección propuesta (neumonectomía, lobectomía).

3 - Para los pacientes en donde el FPP o el Tlco-PP está cercano, por encima o por debajo, a los límites establecidos en la literatura para la operabilidad (FPP= 800 ml y/o 30%) (Tlco-PP alrededor del 40%) deben considerarse, cualitativamente, los siguientes parámetros evaluados como factores desfavorables (apartados 3.1 y 3.2) o favorables (apartado 3.3):

3.1 - Funcionales o relacionados: escasa distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos (menos de 250 metros), imposibilidad de subir más de dos pisos por disnea, desaturación en el test de marcha de 6 minutos (mayor del 4%), grado de perfusión pulmonar contralateral inferior al 63%; bajo consumo pico de oxígeno con el ejercicio (menor de 10-15 ml/Kg/min), si disponible.

3.2 - Otras variables no funcionales (a evaluar, sólo, en presencia de anomalía en las variables del párrafo previo): edad superior a 65 años, necesidad de neumonectomía [fundamentalmente si es derecha] o bilobectomía, comorbilidad (específicamente EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida reciente e involuntaria y significativa (mayor del 10%) de peso, valores bajos de albúmina, índice de masa corporal menor de 19.

3.3 - Factores que se asocian al mantenimiento o mejora de la función pulmonar tras resección pulmonar: lobectomía superior para su CB en EPOC con moderada afectación ventilatoria y con distribución heterogénea del enfisema en TAC.

Criterios de inoperabilidad

En una valoración conjunta de todos los componentes de decisión evaluados en este apartado podrá considerarse la inoperabilidad para la cirugía propuesta, por causas pulmonares.

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Relevancia del problema. Recientemente se ha considerado que la alteración funcional pulmonar puede producir la inoperabilidad de hasta un tercio de los CB potencialmente resecables (47B).

FEV1 real preoperatorio. Se ha considerado que, cuando se prevee lobectomía, un FEV1 real preoperatorio postbroncodilatador superior a 1,5 litros no es necesario efectuar otros estudios de operabilidad (11). En nuestra experiencia, un 20% de los pacientes con esa predicción, finalmente, se tiene que realizar neumonectomía por hallazgos intraoperatorios; por ello, es necesario prever esa contingencia calculando, preoperatoriamente, la función predicha para neumonectomía.

Métodos de cálculo del FEV1 predicho postoperatorio. El cálculo del FEV1 predicho postoperatorio (FPP) post-neumonectomía se efectúa mediante el conocimiento de la perfusión

gammagráfica unilateral, multiplicando el FEV1 real preoperatorio por el porcentaje de perfusión que aporta el pulmón que no se reseca. Si se prevé lobectomía o bilobectomía, el cálculo se efectuará conociendo el número de bronquios segmentarios que se resecarán y de su nivel de obstrucción, mediante la fórmula $FPP = FRP - FRP (a/19)$, en donde FRP es el FEV1 real preoperatorio postbroncodilatador y "a" es el número de segmentos funcionales en el tejido a reseca. La funcionalidad de los bronquios segmentarios se valora con el grado de obstrucción a ese nivel detectado en broncoscopia (en obstrucción menor del 50% de la luz, se considera a su segmento como funcionante; si la obstrucción está entre el 50 y el 75% de la luz, su segmento funciona en un 50%; finalmente, si la obstrucción es superior al 75%, el segmento se considera no funcionante). El número de segmentos por lóbulo se distribuye de la forma siguiente: en el lóbulo superior derecho, 3; en el medio, 2; en el inferior derecho, 5; en el superior izquierdo, 3; en llingula, 2; en el inferior izquierdo, 4; en total, 19.

Criterios operabilidad. En relación a este apartado hay que considerar que existen excelentes criterios de operabilidad y mediocres de inoperabilidad (grados de evidencia, consistencia, validez y reproductibilidad deficientes). La propuesta que figura en la recomendación es de una valoración cualitativa de factores a considerar en la evaluación del riesgo y está relacionada con: a) la ausencia de evidencias validadas, en muestras independientes, sobre la predicción de mortalidad operatoria relacionada con la cirugía no secundaria a complicaciones técnicas y que presenten suficiente poder estadístico; b) la existencia, en la bibliografía, de criterios contradictorios; c) la presencia de aportaciones fragmentarias en la literatura, en la evaluación de los potenciales factores predictores de mortalidad.

Los criterios que aquí se exponen sobre función pulmonar están basados en nuestra experiencia (3) (4) (48-48B), evaluando la mortalidad asociada a la cirugía (no sólo su valor en los primeros 30 días) (49-50), en el análisis crítico de la literatura (11) (13) (27) (50B)(51-56) (56B, 56C), y en las últimas recomendaciones de SEPAR (56D), y de la ERS para test de esfuerzo (56E). Con criterios de operabilidad para neumonectomía (FPP superior a 800 ml, o del 30% sobre el valor teórico), en pacientes con FEV1 real preoperatorio entre 1 y 2 litros, el nivel de mortalidad operatoria fue, en nuestro centro, del 7,5% (48B). La correlación del FEV1 predicho postoperatorio con el FEV1 real postoperatorio tras resección inferior a neumonectomía fue alta ($r = 0,81$; IC 95% = 0,75-0,86) (48). Estas correlaciones no significan, necesariamente, unas adecuadas predicciones.

Entre otros factores de interés a considerar figuran variables funcionales y clínicas; la disminución de la difusión pulmonar predicha postoperatoria se asocia a mayor riesgo quirúrgico, sola (57) o en su valor predicho postoperatorio junto con el del FEV1 (58). Otros parámetros de evaluación del riesgo son los índices de comorbilidad, considerando de forma independiente la presencia de enfermedad isquémica cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, diabetes, enfermedad hepática o EPOC (59).

A pesar de considerar un número considerable de variables en análisis, dependientes del paciente y del tumor, adquiridas pre- o postoperatoriamente, la proporción de la varianza explicada en la asociación con la morbimortalidad operatoria no es superior al 36% (48). Las variables asociadas a morbimortalidad son el FEV1 predicho, la difusión pulmonar predicha, el grado de perfusión contralateral o la presencia de comorbilidad (48) (50B).

La aplicación, en condiciones adecuadas, de la ventilación mecánica no invasiva en el fallo respiratorio agudo tras resección, podría evitar intubaciones oro-traqueales y mortalidad (60).

“Efecto reducción de volumen pulmonar”. En un estudio propio, en el 18% de los pacientes con FEV1 real preoperatorio menor de 1,5 litros, el FEV1 tras resección pulmonar era igual o superior al preoperatorio (61). Tras lobectomía se ha descrito una mejoría en el FEV1 en el 27% de los casos con EPOC (61B). Los casos que tienen este comportamiento (“efecto reducción de volumen”) son, mas frecuentemente, CB con lobectomía superior (61C), mayor afectación de la función pulmonar medida por el “índice EPOC” ($FEV1 < 60\%$ y $FEV1/FVC < 0,6$) (62) e imágenes de distribución heterogénea de la vascularización en TAC (63)(63B). Aunque los riesgos inmediatos de la mortalidad operatoria son similares a pacientes con mejor función pulmonar, estos enfermos con comorbilidad de CB con EPOC importante ($FEV1$ predicho $< 40\%$), a, pesar de “beneficiarse” de este tipo de cirugía con “efecto de reducción de

volumen” tienen la mitad de la probabilidad de supervivir 5 años para el mismo estadio tumoral (Ip) en comparación a casos sin ese grado de comorbilidad (63C).

La cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP), teóricamente, podría hacer operables a pacientes inoperables por enfisema avanzado. Valorando los resultados del estudio NETT en clave de supervivencia, sólo un grupo muy especial de pacientes es susceptible de indicación (64). Un grupo quirúrgico, líder mundial en CRVP, recientemente ha establecido sus indicaciones en relación a la “doble cirugía” en pacientes “inoperables”: la CRVP y la de resección del CB (65):

-1- “Efecto CRVP”: Lobectomía para el CB en enfisema heterogéneo con la mayor afectación en el mismo lóbulo superior afecto por CB

-2- Si lobectomía media por CB, combinación con CRVP en otras áreas

-3- En el resto, nunca lobectomías para el CB, aunque podrían considerarse resecciones menores, asumiendo (o no) el riesgo de recidiva del CB.

Para el último punto enunciado es preciso conocer que en el estudio aleatorizado del LCSG (66), que demuestra la ventaja de la lobectomía sobre la resección menor, todos los casos, además, eran N0p en toracotomía antes de la aleatorización; también, que en CB de 3 cm o menos en radiología, la probabilidad de existir N1-2p es del 30% (GCCB-S. 2004; datos no publicados).

Una revisión de este tema sólo aconseja la primera opción del denominado “efecto reducción de volumen” que aprovecha la lobectomía por CB (56). Por todo ello, nuestra recomendación actual es de mucha prudencia en la utilización de la “doble” cirugía aquí expuesta en pacientes inoperables por enfisema, aún en los supuestos enunciados.

Estudios cardiovasculares y operabilidad

RECOMENDACIONES

Indicación de estudios de operabilidad

Con los datos clínicos de la fase A y los electrocardiográficos de la fase B, el juicio clínico del médico deberá establecer la necesidad de un estudio cardiológico y vascular más profundo:

1 - Infarto agudo de miocardio previo. Con un infarto agudo de miocardio (IAM) en los 6 meses previos, es necesaria la evaluación cardiológica. Con un antecedente de revascularización coronaria en los 5 años previos y sin signos ni síntomas específicos, no es preciso ningún otro tipo de evaluación; si la revascularización se efectuó con una antigüedad mayor de 5 años o presenta clínica coronaria, es necesaria la evaluación cardiológica.

2 - Enfermedad isquémica cardíaca. Sin IAM reciente, los posibles estudios cardiológicos a efectuar, y las decisiones a tomar, dependen de ciertas características clínicas predictoras de riesgo y del grado funcional del paciente:

2.1 - Presencia de predictores clínicos mayores:

- *síndromes coronarios inestables*: IAM reciente con evidencia de importante riesgo isquémico basado en síntomas o en estudios no invasivos; angina inestable o severa (grado 3-4) (anexo 3).

- *insuficiencia cardíaca descompensada severa*: descartadas causas reversibles con tratamiento médico, endovascular o quirúrgico, por enfermedad coronaria (estudios de viabilidad miocárdica con análisis isotópicos de la perfusión o con ecocardiografía de estrés; eventualmente, coronariografía), por valvulopatías (estudiar presencia de hipertensión pulmonar y/o considerar valvulotomía con balón) o por taquimiocardiopatía (bradicardizar la frecuencia).

- *arritmias significativas*: bloqueo auriculo-ventricular de alto grado, arritmias ventriculares en presencia de enfermedad cardiaca subyacente, arritmia supraventricular con frecuencia ventricular no controlada, no revertidas, según indicaciones, con la implantación de un marcapasos, el control farmacológico-eléctrico o con ablación con radiofrecuencia en arritmias ventriculares.
- *enfermedad valvular severa*

En presencia de cualquiera de estos predictores clínicos mayores, si no son corregibles, puede considerarse la realización de estudios diagnósticos o tratamientos que puedan conseguir la reversibilidad del cuadro, o la inoperabilidad.

2.2 - Presencia de predictores clínicos intermedios:

- *angina grado 1-2*
- *IAM previo basado en historia o en ECG*
- *insuficiencia cardiaca previa o compensada*
- *diabetes mellitus, especialmente la dependiente de insulina*
- *insuficiencia renal*

En cualquiera de estas situaciones se debe valorar la capacidad funcional. Si es capaz de subir un piso, o más, o andar más de 640 metros en plano durante 6 minutos sin clínica (dolor, disnea) y la cirugía prevista es lobectomía (con seguridad) no serían necesarias más evaluaciones; si su capacidad funcional es peor al criterio descrito o precisa de bilobectomía o neumonectomía, debe efectuarse evaluación cardiológica específica (valoración clínica y con test no invasivos [test esfuerzo; ecocardiografía]), para declarar la operabilidad o la necesidad de efectuar coronariografía.

2.3 - Presencia de predictores clínicos menores:

Edad avanzada, datos electrocardiográficos anormales (hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo completo rama izquierda, anomalías segmento ST-T), alteraciones del ritmo (por ejemplo, fibrilación auricular), baja capacidad funcional (por ejemplo, incapaz de subir un piso), historia de accidente vascular cerebral o hipertensión arterial no controlada.

En estas circunstancias, si sólo se precisa de lobectomía (con seguridad), no son necesarias más evaluaciones cardiológicas; si presenta cualquiera de las condiciones expresadas junto con mala capacidad funcional (incapaz de subir un piso) y se prevee neumonectomía o bilobectomía, es necesaria la consulta cardiológica en los mismos términos que en el apartado previo.

3 – Profilaxis del riesgo cardiaco. En pacientes de moderado o de alto riesgo cardiaco, y bajo indicación cardiológica y conocimiento de anestesia, puede reducirse el riesgo isquémico en cirugía si se administran beta-bloqueantes previamente a la toracotomía; el objetivo es obtener una frecuencia de menos de 60 latidos - minuto en reposo

4 - Patología vascular arterial periférica. Debe efectuarse una exploración con doppler carotídeo si presenta antecedentes de accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios, soplo carotídeo, claudicación intermitente, aneurisma aórtico, o enfermedad isquémica cardiaca. Si la estenosis carotídea es igual o superior al 70%, evaluación con cirugía vascular; en pacientes con 75 o más años. También es necesaria dicha evaluación si la estenosis es igual o superior al 50%.

Criterios de inoperabilidad

1 - Infarto agudo de miocardio (IAM) en las 6 semanas previas, pudiendo demorarse la cirugía propuesta.

2 - En presencia de predictores clínicos mayores, y en caso de síndromes coronarios inestables, se considera al paciente inoperable si existe isquemia miocárdica severa sin posibilidad de revascularización coronaria o disfunción grave de ventrículo izquierdo irreversible, o evaluar la realización de una coronariografía. Si presenta insuficiencia cardiaca descompensada o arritmias significativas, tras descartar causas reversibles, se considera inoperable.

3 - En presencia de predictores clínicos intermedios o menores, se valora la capacidad funcional. Se considera inoperable dependiendo de los datos derivados del test esfuerzo, de la ecocardiografía o de la coronariografía.

4 - En enfermedad vascular arterial periférica, si no se efectúa cirugía vascular y si la estenosis carotídea es igual o superior al 70% o, en pacientes con 75 o más años la estenosis es igual o superior al 50%, se considera inoperable, en un juicio clínico individualizado interdisciplinario que incluya la opinión de cirugía vascular y de anestesia.

La declaración de inoperabilidad en casos dudosos será secundaria a la consideración de todos los componentes de decisión detallados en esta fase C (con los estudios de operabilidad pulmonar, cardiacos, vasculares, generales, etc).

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Considerando en conjunto todos los problemas cardiovasculares se ha descrito un sencillo índice multiriesgo que incluye la presencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca y una historia de enfermedad cerebrovascular, con un espectro de predicción del riesgo de complicaciones cardiacas mayores (IAM, edema pulmonar, arritmia [fibrilación ventricular, paro cardiaco, bloqueo completo]) entre el 0,4% y el 11% (67). Evaluando los diversos índices de predicción del riesgo cardiaco existentes se detecta el bajo nivel de exactitud en todos ellos (68).

Todos los criterios expuestos en el apartado de recomendaciones cardiacas o vasculares están basados en guías de práctica clínica (11) (69-72) y en el juicio conjunto entre el GCCB-H12X y el Servicio de Cardiología del propio hospital.

En relación al riesgo de enfermedad carotídea se ha considerado el antecedente de enfermedad isquémica cardiaca dada la mayor probabilidad de presentar placas de ateroma carotídeas en la población con enfermedad coronaria (73), o con presencia de función pulmonar disminuida (74). En pacientes con 75 o más años, el balance entre el riesgo y el beneficio de la cirugía carotídea en prevenir accidentes cerebrovasculares, ocurre, también, a partir de una estenosis carotídea del 50% (75).

Estudios para valorar la resecabilidad

RECOMENDACIONES

Indicación de estudios de resecabilidad por problemas

Introducción: En general, en este apartado los tests de estadificación más decisivos son la anamnesis, la exploración física y los datos complementarios más elementales (radiología del tórax, bioquímica, hematócrito). Se han seleccionado los problemas más frecuentes o necesitados de acciones específicas en CB no microcítico y en CB microcítico.

CB no microcítico

1- Clínica ósea.

Si presenta dolor óseo no directamente dependiente del tumor primario es preciso efectuar rastreo óseo isotópico, para búsqueda de metástasis óseas. El campo de análisis gammagráfico debe incluir la zona dolorosa. En ausencia de dolor óseo no es preciso efectuar gammagrafía ósea. Si se realiza una PET no es necesaria la gammagrafía ósea.

2 - Clínica neurológica.

Algunos casos, tras anamnesis y exploraciones dirigidas y detalladas, presentan clínica neurológica, que por sus características ó intensidad no precisaron de investigación etiológica urgente inicial (fase A). En esos casos, aunque los datos clínicos sean mínimos, es necesario efectuar TAC cerebral con contraste y, si disponible, RNM. En ausencia de clínica no es preciso efectuar TAC o RNM.

3 - Clínica hepática - Búsqueda de metástasis suprarrenales asintomáticas.

Si existe hepatomegalia y/o alteración enzimática hepática, se debe efectuar ecografía y/o TAC (con y sin contraste), valorando la necesidad de punción-aspiración transparietal con aguja fina en caso de hallazgos en los métodos de imagen.

4 - Otras situaciones en ausencia de clínica específica de metástasis en órgano.

En la estirpe adenocarcinoma, o en carcinoma de células grandes, se recomienda realizar sistemáticamente TAC cerebral con contraste o RNM cerebral.

En el estadio IIIA clínico, o superior, o en presencia de síndrome constitucional (pérdida de más de 4,5 Kg de peso, fiebre de causa no infecciosa), o elevación de la fosfatasa alcalina o del calcio sérico, o presencia de hematocrito bajo (inferior al 40% en varón o al 35% en mujeres), se efectuaría TAC cerebral con contraste o RNM cerebral, y TAC toraco-abdominal; en estas últimas situaciones es imprescindible la exploración corporal con PET, que anularía, además, la necesidad de gammagrafía ósea.

En caso de N2c de certeza por PAAF-transbronquial, la PET tendría la utilidad de descartar N3 (que indicaría la mediastinoscopia, u otros procedimientos de certeza) y para detectar M1 asintomáticos clínicamente; en N2c de certeza por mediastinoscopia la utilidad es para detectar, también, M1 asintomáticos.

Criterios de irreseabilidad

1 - Metástasis óseas, sospechadas clínica y gammagráficamente; en algunas circunstancias se deberá confirmar con otros métodos radiológicos y/o cito-histológicos

2 - Enfermedad metastásica hepática que, frecuentemente, tras su detección con métodos de imagen precisa de confirmación cito-histológica.

2 - En caso de detección de suprarrenales anormales en la TAC, en cualquier estirpe, se considerará criterio de irreseabilidad la objetivación por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de citología tumoral positiva. Si la PAAF es negativa y el tamaño de la suprarrenal es inferior a 2 cm, este dato no será considerado para las decisiones; en el resto de las circunstancias debe considerarse la realización de una RNM con utilización de técnicas específicas, una PET u otras técnicas dinámicas de imagen.

4 - La objetivación de una metástasis a distancia en cualquier localización (M1) supone la irreseabilidad, sin precisar de más estudios de clasificación, salvo la excepción de metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central, o de sospecha en caso de presencia de otro nódulo pulmonar homolateral.

CB microcítico

Indicación de estudios de reseabilidad

Se debe garantizar que se trata de CB microcítico en Estadio I. Para ello se precisa de un estudio muy exhaustivo que incluya TAC toracoabdominal, RNM cerebral, biopsia de médula ósea, gammagrafía ósea, tomografía de emisión de positrones (PET corporal) (última exploración pre-mediastinoscopia) y mediastinoscopia. Los CB microcíticos en teórico Estadio Ic pero con tamaño tumoral superior a 7 cm y con localización medial deben estar excluidos desde los estudios iniciales (Fase B).

Criterios de irresecabilidad

El CB microcítico, en general, se considera que no es susceptible de cirugía, salvo la excepción condicionada que se contempla en este documento. En todos los casos de CB con esta estirpe y con mayor extensión tumoral se consideran, definitivamente, como irresecables.

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Aspectos generales:

La evaluación clínica se mantiene, por encima de los avances tecnológicos, como la primera prueba de estadificación del CB para establecer la resecabilidad tumoral (76). La PET se configura actualmente como una técnica muy útil en la valoración de la mayoría de los casos de CB potencialmente operables y resecables, pero con indicaciones precisas (76B). No se ha demostrado que una PET realizada inicialmente, tras la sospecha de CB sin enfermedad aparentemente extensa y en paciente operable, disminuya el número de investigaciones para una adecuada estadificación, salvo el descenso de mediastinoscopias (76C).

CB no microcítico

1 - Dolor óseo

El valor predictivo negativo de la clínica (ausencia de dolor óseo) para descartar la presencia de metástasis óseas es superior al 90% (80-81). En la búsqueda de metástasis óseas, el nivel de falsos positivos es elevado con la utilización de la gammagrafía ósea lo que obliga, con frecuencia, a la utilización de otros métodos confirmatorios (76) (80).

2 - Clínica neurológica

Cambios neurológicos mínimos ya indican la necesidad de exploraciones específicas (82). El valor predictivo negativo de la clínica es del 99% (76) (83-85). En caso de detección (por TAC o RNM) de metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central puede plantearse la terapéutica quirúrgica combinada cerebral y torácica. Un hallazgo de posible metástasis única en sistema nervioso central por TAC debe ser confirmado si el paciente está asintomático neurológicamente (86-88).

4 - Clínica hepática - búsqueda de metástasis suprarrenales asintomáticas

En ausencia de hepatomegalia y/o alteración enzimática hepática no es preciso efectuar TAC abdominal, dado que la probabilidad de detectar metástasis silentes hepáticas o suprarrenales por TAC en pacientes que alcanzaban la fase D del algoritmo (pre-mediastinoscopia) era nula para hígado y entre el 0,6 y el 4% para suprarrenales; la utilidad clínica, medida por la probabilidad de cambio en la decisión a tomar, solo ocurrió en el 0,06% (IC 95%: 0,01-3,23%) (89), similar a otras experiencias en valoración de las suprarrenales (76) (90-91). En caso de suprarrenales anormales en la TAC, si la PAAF es negativa y el tamaño de la suprarrenal es inferior a 2 cm, este dato no será considerado para las decisiones dada la baja probabilidad de ser metastásicas (13) (92). En el resto de los casos se establece la indicación de RNM con utilización de técnicas específicas (93-94) o la realización de una PET (95-97). Para

suprarrenales, la PET no presenta casi ningún falso negativo y el nivel de falsos positivos está entre el 0-8% (22).

5 - Otras situaciones en ausencia de clínica específica de metástasis en órgano

En la búsqueda de metástasis ocultas es necesario aumentar la intensidad de la investigación en caso de presentar ciertas características en la estirpe, en la extensión tumoral loco-regional o por la presencia de algunos datos clínico-analíticos no explicables por causas alternativas (13) (22) (80) (88) (91) (98-104). En un estudio randomizado (evidencia A) (105), el grupo canadiense de oncología torácica detecta un número significativo de metástasis extratorácicas en el grupo en donde se efectuó indiscriminadamente estudios de extensión por imagen; no señalan si en ese subgrupo existía clínica no órgano-específica (anemia, fiebre, etc), ni si eran estadios avanzados o de estirpe no epidermoide. No se detectan diferencias en supervivencia entre los dos grupos. La PET está indicada en esta situación para la búsqueda de metástasis a distancia (M1 extratorácicas) dado que, incluso en pacientes asintomáticos hay un 10-12% de hallazgos de M1 en pacientes potencialmente operables y resecables (95) (106-109B), y fundamentalmente cuando la estadificación convencional es equívoca (110). En estadios I-IIc, la adición de una PET no parece incrementar la contraindicación a la toracotomía (110B)(110C)

CB microcítico

La excepcionalidad en la consideración quirúrgica de este tipo de CB, asociada a otras terapias, es una constante en la experiencia de la literatura (31-35)(35B)(35C).

FASE D - Estadificación ganglionar del mediastino

Desde 2004 la introducción de la TAC helicoidal y la tomografía de emisión de positrones ha modificado el criterio establecido por el GCCB-H12X desde 1974 (2) de realizar mediastinoscopia sistemática a todos los pacientes con CB, antes de ofertar la toracotomía.

RECOMENDACIONES

10 Reevaluación TACH (Nc)

Todos los casos deben tener, en esta Fase D, un TACH de calidad que permita conocer si existen, o no, adenopatías mediastínicas mayores de 1 cm en el diámetro corto. Deben explorarse todas las áreas adenopáticas; no sólo las accesibles a la mediastinoscopia - tomía.

Si se detecta la presencia, en cualquier área mediastínica, de adenopatías mayores de 1 cm en su diámetro mas corto, el paciente debe ser sometido a las exploraciones más adecuadas que determinen la evidencia citohistológica: mediastinoscopia combinada con mediastinotomía paraesternal izquierda si el CB está en el lóbulo superior o bronquio principal izquierdo, punción-aspiración transbronquial, transtorácica o transesofágica. Estas últimas, si no se han realizado en la Fase B previa.

Si la TACH no detecta adenopatías mayores de 1 cm en su diámetro corto se efectuará una tomografía de emisión de positrones (PET); si esta última exploración es negativa para adenopatías hilio-mediastínicas (área 1 a 10, inclusives [anexo 5]), se indica la toracotomía con intentos curativos. En caso contrario, se efectúan las exploraciones ya mencionadas arriba para determinar las evidencias cito-histológicas.

En este apartado es básico asegurar la calidad de la información en imagen y la ausencia de demoras significativas.

No se plantea la posibilidad de ahorrar una exploración mediastínica de certeza (cito-histológica) en pacientes con N2c por imagen de TACH o PET, dadas las implicaciones de esa

decisión: con esos datos de sólo sospecha por imagen la decisión de iniciar terapia de inducción no nos parece clínicamente indicada.

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Introducción

La presencia de N2c con certeza citohistológica tiene mal pronóstico con cirugía inmediata. La magnitud de la supervivencia a 5 años con tratamiento quirúrgico en esta situación clínica (2-9%) (112) se encuentra en el rango de la mortalidad operatoria general (7%) (52). Por tanto, la objetivación de N2c con certeza citohistológica tiene un elevado valor clínico dada la práctica ausencia de mortalidad con esas exploraciones (113) (114).

Estudio de investigación TACH – PET

Durante los últimos años se ha efectuado un trabajo de investigación en el Hospital Universitario 12 de Octubre en colaboración con el Centro PET – Complutense (10)(115). En este estudio se ha evaluado de forma independiente el rendimiento diagnóstico de la TACH y de la PET, utilizados solos o de forma combinada, para la estadificación ganglionar mediastínica.

Dada la escasa definición anatómica de la PET, la frecuencia con que las localizaciones únicas en el área 10 por PET se correspondían en la mediastinoscopia con afectación mediastínica cercana, la mayor probabilidad de N2c si N1c (116) y el sentido clínico que se desea con estas técnicas de imagen (alto valor predictivo negativo), se ha decidido que las captaciones “hiliares” (área 10 de la clasificación ganglionar) en PET deben ser consideradas como N2c (10).

Como test de referencia se ha utilizado la mediastinoscopia – tomía sistemática, según protocolo vigente hasta 2004. La prevalencia de N2-3c con certeza cito-histológica es de 28%. El valor predictivo negativo para N2-3c de la TACH en este estudio es de 93%. El valor predictivo negativo para N2-3c de la PET es del 97%. El nivel de falsos positivos de la TACH (valor predictivo positivo de 49%) y de la PET (47%) para N2-3 es muy elevado en nuestro estudio (10).

En otro estudio previo en nuestro centro, con similar prevalencia de N2-3c (26%) pero con otra instrumentación, el valor predictivo negativo de la TAC para N2-3c fue del 83% (117). Esta variación en la rentabilidad diagnóstica de la TAC es atribuida a la mejora obtenida con la nueva tecnología TACH, entre otras posibles causas.

Juicio de los datos entre alternativas

La opinión de este Grupo Cooperativo (GCCB-H12X) es la de iniciar la estadificación sistemática del mediastino por la valoración de la exploración con la TACH efectuada previamente.

El GCCB-H12X defiende efectuar PET sólo si TACH es negativa para N2c. Esta asociación asegura la certeza clasificatoria, evaluada con mediastinoscopia sistemática, hasta en un 98% de valor predictivo negativo (10). La PET, por tanto, incrementa en un 6% el valor predictivo negativo de la TACH, disminuyendo el error clasificatorio descrito para TAC negativo (entre un 15-20% de falsos negativos). Se ha descrito que las áreas adenopáticas con mayor probabilidad de falsos negativos en PET son las número 5, 6 y 7 de la clasificación de 1997 (118). Las áreas adenopáticas 5 ó 6 en CB del lóbulo superior izquierdo se pueden comportar pronósticamente como N1 (119), por lo que ese potencial fallo de la PET podría tener una menor repercusión clínico – pronóstica.

En pacientes con estadio clínico I, la doble negatividad para N2c en TAC y en PET obtiene un nivel de falsos negativos para esa estadificación del 3% con la mediastinoscopia y del 6% incluyendo la mediastinoscopia y la toracotomía (N2c+N2p)(119B).

Algunos autores defienden el mantenimiento de la mediastinoscopia sistemática a pesar de los rendimientos de los nuevos métodos de imagen (120-122). El GCCB-H12X ha considerado que los datos propios ofrecen una seguridad clínica suficiente para evitar mediastinoscopias de bajo rendimiento estadificador.

No se plantea la posibilidad de ahorrar una exploración mediastínica de certeza (citohistológica) en pacientes con N2c por imagen de TACH o PET, dado el alto nivel de falsos positivos en nuestra experiencia: 51% para TACH positivo y 53% para PET positivo (10).

Entre septiembre de 2004 y mayo de 2006 se han evaluado 124 casos con TACH en los que se consideró su estadificación Nc para decidir PET o mediastinoscopia. En esta observación sobre la práctica real en nuestro centro, se detecta un "ahorro" del 39% de las mediastinoscopias que serían necesarias si se realizaran sistemáticamente en el 100% de los casos antes de la toracotomía. La rentabilidad estadificadora ganglionar (N2-3 positivas) de la mediastinoscopia con indicación selectiva (en TACH positiva, o con PET positiva en TAC negativa para N2-3) es del 36% y la "toractomía inútil", definida como aquella en la que se detecta N2p en casos N0-1c por TAC-PET, es del 6-7% (122B). Esta experiencia es similar a otros trabajos recientes (119B). Los datos detectan que los resultados de esta pauta de acción en la "práctica real" validan el criterio formulado en 2004 en base a un estudio de investigación en situaciones ideales. Se deben garantizar tiempos asumibles de demora en la adquisición de los resultados de la PET.

La TACH, la mediastinoscopia, la PET pueden, para ciertos pacientes, estar indicadas para el estudio de otras situaciones de la clasificación T o de la M (123-124).

En ciertos enfermos con mayor probabilidad de N2c (125-128) (T3-4, adenocarcinoma, tumor central ó > 7 cm, síndrome constitucional o incremento CEA sérico) o del riesgo operatorio (48) (52) puede tomarse la decisión de explorar quirúrgicamente el mediastino, independientemente de los hallazgos en las imágenes (22) (76).

Otros estudios también han encontrado un alto rendimiento de la TAC con un valor predictivo negativo del 90-96% (129-130), similar a nuestra experiencia. Además, se han descrito últimamente peores rendimientos diagnósticos con la PET, con unos valores predictivos negativos de 87-89% (120) (130-131).

Cuando se detecta N2c en TACH se ha afirmado que la PET puede mejorar la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de la TAC (132-133). El GCCB-H12X defiende la indicación de pruebas para buscar la evidencia citohistológica sin realizar PET. Este criterio es similar a otras publicaciones recientes (22) (134-135)(135B). En un metanálisis (136) se defiende que una PET negativa en presencia de N2c en TAC es suficiente para descartar afectación ganglionar tumoral. En nuestro estudio, la probabilidad de encontrar N2c en mediastinoscopia en ese grupo de pacientes (TACH positivo y PET negativo) es del 6%, con un amplio margen en los intervalos de confianza. El GCCB-H12X considera ese margen de error, y la imprecisión numérica de su estimación, con el suficiente valor clínico como para indicar cualquier procedimiento que pueda afirmar o descartar con seguridad la presencia de N0-2 por criterios de certeza cito-histológica (113) (137-146). Este criterio es concordante con el expuesto por la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) en unas recientes recomendaciones (146B). En su opinión, cuando las adenopatías en TACH son mayores de 1,5 cm de diámetro es necesaria la confirmación citohistológica siendo irrelevantes los datos de la PET. Recientemente se ha publicado un metanálisis en relación a los falsos negativos de la PET dependiendo del tamaño ganglionar en la TAC; cuando el tamaño está entre 1 y 1,5 cm la tasa de falsos negativos de la PET es del 5% que asciende al 21% cuando ese diámetro es superior de 1,5 cm (146C). Por tanto, dado que cualquier resultado del estudio ganglionar de la PET en caso de N2c en TACH no modificaría la necesidad de las técnicas de evidencia citohistológica con los datos actualmente disponibles no se considera apropiada dicha exploración si no esta justificada por otros criterios.

Ademas de la estadificación ganglionar del mediastino por PAAF endobronquial o por las técnicas quirúrgicas (mediastinoscopia), la exploración endoscópica esofágica con PAAF de adenopatías patológicas en TAC y con PAAF dirigidas por sonografía tienen una alta sensibilidad (90%) y especificidad (97%)(146D).

Otros análisis críticos de la literatura reciente sobre PET en CB pueden ser obtenidos directamente, mediante búsqueda específica, en <http://www.mbeneumologia.org> [Documentos MBE]

Mediastinotomía.

En nuestra experiencia, entre el 13% y el 20% de los pacientes con CB del lóbulo superior izquierdo, y mediastinoscopia negativa, tenían invasión tumoral local demostrable por mediastinotomía (n= 631) (147). En otras experiencias de centros con la misma política de mediastinoscopia sistemática se ha observado una positividad ganglionar en el 10% de los localizados en el lóbulo superior izquierdo, un 17% con localización "hiliar" y un 7% para los del lóbulo inferior izquierdo (3/43) de una serie de 150 casos de CB con mediastinoscopia negativa (137).

FASE E

11 - TRATAMIENTO

RECOMENDACIONES

Todos los pacientes con CB en cualquier situación o estadio deben ser evaluados para terapia activa. Es preciso mejorar todos los circuitos internos para acortar los prolongados tiempos de demora entre sospecha y diagnóstico, y entre diagnóstico y tratamiento. El paciente debe estar perfectamente informado por el médico responsable de su asistencia, hasta el nivel que el enfermo desee, de los potenciales beneficios de la terapia propuesta ajustados a su situación tumoral así como de los posibles riesgos de morbilidad y mortalidad inherentes al tratamiento quirúrgico, o de cualquier otra actitud terapéutica, y tras la toma de posición de sus médicos. Los valores del paciente deben considerarse en la toma conjunta de la decisión final.

En la mayoría de los pacientes con CB, en algún momento de su evolución, precisan de tratamiento con el objetivo de paliar síntomas, que no incluya la quimioterapia. La radioterapia puede ser utilizada para esos objetivos en pacientes con metástasis cerebrales u óseas. También, en hemoptisis, en síndrome de la vena cava superior (CB no microcítico), o en invasión directa de pared torácica, vertebral o del *sulcus* superior. Algunos de los problemas clínicos precisan de cuidados muy especializados, que siempre habrá que considerar. En derrame pleural sintomático se deben efectuar toracocentesis evacuadora con toma de presiones y/o pleurodesis. En caso de neumonía obstructiva, tratamiento antibiótico. En obstrucción tumoral de la vía aérea superior evaluar terapia endoluminal con láser, prótesis o braquiterapia. Si hemoptisis importante considerar la embolización de las arterias bronquiales.

CB no microcítico

11.1- CB operable y reseccable

En estos casos se propone la toracotomía con intentos de resección radical con la indicación actual de la quimioterapia adyuvante postoperatoria, en ciertas condiciones.

Como preparación preoperatoria es necesario el abandono total del hábito tabáquico (si es posible, desde más de 8 semanas previas), el efectuar ejercicios de fisioterapia respiratoria y rehabilitación, la administración de terapia broncodilatadora o cardíaca (si están indicadas), y el establecimiento de anticoagulación profiláctica pre- y postoperatoriamente.

En el momento actual, la terapia neoadyuvante en estadios iniciales sólo se considera dentro de ensayos clínicos terapéuticos. En el tumor del *sulcus* superior se debe efectuar radio-quimioterapia concurrente preoperatoria.

La indicación terapéutica más conservadora es la lobectomía; excepcionalmente segmentectomía o resección atípica en pacientes funcionalmente comprometidos con T1N0M0,

en tumores sincrónicos o en los del *sulcus* superior. En pacientes con CB con afectación de la pared del tórax puede ser necesario efectuar una “resección en bloque”. Dados los riesgos de la neumonectomía debe intentarse, si es posible, las resecciones broncoplasticas. En cualquier tipo de resección pulmonar se debe realizar una “disección ganglionar sistemática”. Debe existir, paralelamente, un detallado y completo informe patológico (T, N, M) que incluya, en casos de CB no microcítico en estadios IIAp a IIIAp con resección completa, el estudio inmunohistoquímico de ERCC1. Es necesario el control del dolor torácico y la realización de fisioterapia intensiva tras la cirugía. En pacientes con riesgo cardiaco o hipertensión pulmonar considerar la estancia postoperatoria monitorizada en unidades de cuidados postoperatorios.

Los pacientes con CB no microcítico IIAp o superior, con resección completa y con buen estado clínico general postquirúrgico debe indicarse quimioterapia postoperatoria. La decisión de incluir cisplatino en la combinación terapéutica podrá apoyarse en la negatividad de la determinación de ERCC1 por inmunohistoquímica. El tratamiento quimioterápico adyuvante no se considerará rutinariamente en casos de estadios IB, aunque podría considerarse en determinados pacientes individualmente (mayor tamaño tumoral).

La radioterapia postoperatoria no es necesaria si la cirugía es completa. Se asociaría a radioterapia si los márgenes quirúrgicos están afectados. El papel de la RT postoperatoria en N2p no está aclarado en presencia de la quimioterapia postoperatoria.

11.2- CB inoperable o que rechaza la cirugía, en estadio IA-Bc

Con intentos de control de la enfermedad, se debe evaluar la administración de radioterapia con intención radical (con o sin quimioterapia asociada), fundamentalmente, en tumores de menos de 4 cm, periféricos, N0c por imagen y si esta terapia no está contraindicada. Existe contraindicación si FEV1 <800cc ó PaO2 <50 mmHg ó PaCO2 >45 mmHg o estado general deteriorado. Se emplean dosis de 6600-7000 cGy.

11.3- CB operable en estadio IIIA-N2c

En N2c citohistológico se debe considerar un tratamiento quimioterápico neoadyuvante previo a la cirugía en casos seleccionados de CB no microcítico.

Antes de iniciar el tratamiento de inducción en un caso concreto, en la reunión conjunta que periódicamente realizan todos los Servicios implicados (Neumología, Oncología, Cirugía, Patología), se debe sentar la indicación interdisciplinaria de esta terapia multimodal. Hay que valorar conjuntamente las siguientes condiciones, consideradas como factores pronósticos favorables:

- a) Apartado T: Clasificación tumoral inferior a T3 y tamaño tumoral menor de 7 cm; ausencia de las siguientes afectaciones: síndrome de la vena cava superior, frénica, recurrencial;
- b) Apartado N: no afectación ganglionar contralateral ni supraclavicular en ecografía cervical;
- c) Apartado M: descartada M1 por todos los procedimientos que incluye PET;
- d) Cirugía: preferentemente lobectomía (neumonectomía excluida) con máxima previsibilidad de resección completa;
- e) Función pulmonar y factores del paciente adecuados: difusión pulmonar aceptable (Tlco; Tlco corregido con la ventilación alveolar) y sin descenso tras quimioterapia de inducción, no edad avanzada, no comorbilidad significativa, no pérdida de peso reciente, buen estado clínico general ([Karnofsky](#));
- f) Respuesta al tratamiento neoadyuvante: ausencia de progresión de la enfermedad durante la terapia de inducción y estadificación post-inducción Ncy0 mediante la realización de una re-mediastinoscopia.

Todos los métodos utilizados para la estadificación Nc (PET, mediastinoscopia) tienen peor rendimiento diagnóstico en la estadificación Ncy (post-inducción). En esta situación se reduce la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) de las técnicas.

11.4- CB operable en estadio IIIBc

En el estadio IIIB pueden estar incluidos casos con clasificación T4 potencialmente quirúrgicos que incluye la presencia de "otros nódulos" ipsilobares al CB, la afectación de venas o arterias intrapericárdicas, o la afectación de carina traqueal o de la porción más inferior de la traquea.

11.5- CB con estadios IIIA- Bc, no incluidos en los apartados previos

En N2c no incluidos en la posibilidad de tratamiento neoadyuvante, en T4 sin tratamiento quirúrgico y en el resto de las situaciones incluidas en esos estadios, se debe considerar el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia. En pacientes IIIBc con derrame pleural se deben tratar como el estadio IV.

11.6- CB en estadio IV

Metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central

En una situación valorada como excepcional, se decide cirugía torácica con intentos curativos con criterios muy restrictivos.

Para la indicación de cirugía combinada neuroquirúrgica y torácica deben considerarse conjuntamente las siguientes condiciones: paciente operable con estado clínico superior a 60 ([Karnofsky](#)); CB no microcítico, preferentemente adenocarcinoma, con T igual o menor de 2 sin afectación (por TAC) de diafragma, pleura visceral o pericardio, menor de 5 cm de diámetro, resecable incluyendo sistemáticamente PET y TAC abdominal con mediastinoscopia sin afectación tumoral; metástasis única en el sistema nervioso central determinada por resonancia nuclear magnética, resecable según la opinión neuroquirúrgica, sin producción previsible de secuelas que imposibilite posteriormente la toracotomía.

Solamente se efectuaría neurocirugía (o radiocirugía) antes de la mediastinoscopia en casos de duda de resecabilidad de la metástasis cerebral o si hay indicación de cirugía de esta localización por presencia de riesgo vital (fosa posterior) o si está indicada la neurocirugía por razones paliativas. En estos casos, la secuencia de cirugías debe iniciarse con la craneotomía, o la radiocirugía, para luego continuar con la toracotomía.

Metástasis múltiples o en otras localizaciones

Se debe promover la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos vigentes. El tratamiento con quimioterapia fuera de ensayos obtiene un ligero beneficio en supervivencia en comparación al tratamiento de soporte, con una calidad de vida aceptable en relación a la toxicidad terapéutica. El paciente debe decidir dependiendo de sus preferencias. En principio, pueden considerarse los siguientes criterios de inclusión: edad inferior a 75 años, estado clínico superior al 70% ([Karnofsky](#)), ambulante y con accesibilidad fácil al hospital. Como tratamiento estándar se utilizará cisplatino (o carboplatino) en combinación con vinorelbina, paclitaxel, taxotere o gemcitabina (4-6 ciclos) con evaluación del balance respuesta / toxicidad. En casos clínicamente desfavorables (edad, estado clínico) puede considerarse la monoterapia con Navelbine o Gemcitabina. En pacientes en los que se considere cisplatino con gemcitabina es conveniente disponer de difusión pulmonar. [En ciertos pacientes de edad avanzada \(>70-75 años\), y mas claramente en mujeres con estirpe adenocarcinoma, puede efectuarse una indicación terapéutica con erlotinib evaluando respuesta y toxicidad.](#) En metástasis en el sistema nervioso central la radiocirugía puede indicarse si tiene buen estado clínico general ([escala Karnofsky](#)) y presenta menos de 3 metástasis (en resonancia nuclear magnética), la mayor de menos de 3 cm de tamaño y con el tumor extracraneal estabilizado.

CB microcítico

11.7- CB operable en estadio Ic

En CB microcítico en estadio I con las estudios y condiciones expresados se propone para quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y etopósido con cirugía posterior, con quimioterapia postoperatoria. La extensión de la cirugía debe establecerse según la clasificación TNM inicial (TNMc) y no tras la terapia de inducción (TNMcy)

11.8- CB en estadios IIc hasta IIIBc.

La indicación terapéutica es la asociación de quimioterapia y de radioterapia. Quimioterapia con cisplatino y etopósido (4-6 ciclos) con 50-60 Gy de radioterapia torácica concomitante. Si se detecta respuesta completa al finalizar el tratamiento, radioterapia profiláctica craneal (25-30 Gy).

11.9- CB en estadio IV.

Cisplatino (o Carboplatino), etopósido, con o sin ifosfamida, efectuando 4-6 ciclos, evaluando tolerancia y respuesta.

JUSTIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Para la clasificación tumoral clínica, patológica, de retratamiento, así como para la nomenclatura del tipo de cirugía propuesta o efectuada, se debe utilizar el sistema internacional de estadificación de 1997 (Clasificación TNM-Estadios) con las aclaraciones adjuntas, y las normas de nomenclatura de SEPAR de 1998 [\(148\)](#). En la estadificación intraoperatoria del mediastino (disección ganglionar sistemática, etc), y para el manejo patológico de la pieza quirúrgica, se utilizará la normativa aprobada por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S) (2001) [\(149\)](#), por la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (149B) y por expertos en patología pulmonar (149C). La denominada disección ganglionar sistemática es el estándar de evaluación mediastínica en toracotomía [\(150\)](#)

El adecuado manejo terapéutico del CB exige un trabajo multidisciplinario cooperativo de los diferentes profesionales involucrados [\(6\)](#) [\(109\)](#) [\(151\)](#) [\(151B\)](#), buscando siempre una terapia activa [\(152\)](#), aún en los casos con CB mas avanzados (152B). No se considera aquí la importante necesidad de la participación en ensayos clínicos.

Con el fin de informar adecuadamente al paciente [\(153\)](#), puede usarse la propia experiencia española acumulada recientemente, con los datos de los potenciales beneficios de la terapia quirúrgica propuesta, ajustados a su situación tumoral [\(42\)](#) [\(154-156\)](#), así como de los posibles riesgos locales de morbilidad y mortalidad inherentes al tratamiento y para cualquier intervalo de tiempo [\(48-50\)](#) [\(52\)](#). Los valores del paciente, tras esta información, deben considerarse en la toma conjunta de la decisión final [\(157-158\)](#). Aunque no se haya demostrado un efecto deletéreo en la supervivencia, es preciso mejorar todos los circuitos internos para acortar los prolongados tiempos de demora entre sospecha, diagnóstico y terapia [\(103\)](#) [\(159-161\)](#).

Tras el tratamiento con intentos curativos (cirugía, fundamentalmente) se recomienda una revisión clínica y radiológica del tórax cada 3 meses los dos primeros años, y cada 6 meses hasta los 3-5 años; posteriormente, control anual. Otras exploraciones en el seguimiento, como la TAC, en general sólo se consideran con indicación clínica [\(109\)](#) [\(162\)](#).

Para la terapia paliativa puede indicarse la quimioterapia, la radioterapia [\(163-166\)](#), las toracocentesis evacuadoras de grandes volúmenes con control de presiones [\(167\)](#), la correcta terapia analgésica [\(168-169\)](#), el tratamiento endoscópico de la vía aérea central [\(169B\)](#).

CB no microcítico

11.1- CB operable y resecable

La indicación terapéutica quirúrgica más conservadora es la lobectomía; una resección sublobar incrementa el riesgo de recurrencia local que obligaría a completar con lobectomía con el objetivo de conseguir supervivencias similares (66) (evidencia tipo A). Es aconsejable evitar la neumonectomía, si es oncológica y técnicamente posible (170).

La disección ganglionar sistemática debe ser intentada en todos los pacientes con la finalidad de asegurar que la resección es completa (170B, 170C, 170D) y para mejorar la supervivencia (evidencia tipo A)(170E), no habiéndose demostrado incremento de los riesgos (170F).

En el tumor del *sulcus* superior se debe efectuar radio-quimioterapia concurrente preoperatoria, seguida a las 3-4 semanas de resección ampliada (por vía convencional o alternativa) (171-176). Con esta combinación terapéutica la supervivencia a 5 años puede alcanzar el 46% (177)(177B). En afectación N2p (con Nc0-1) se indica la terapia con radioterapia postoperatoria (178)(178B), aunque en el momento actual, con la indicación de quimioterapia adyuvante a cirugía en resección completa, no es evidente la utilidad de la RT (178C). Esta terapia coadyuvante a la cirugía, sólo con radioterapia en N1p (178)(178B)(179), o asociada a quimioterapia (180) permanece en forma de indicación dudosa sin clara demostración de beneficio en la supervivencia.

Algunos estudios de quimioterapia coadyuvante a cirugía con resección completa en estadios IB a IIIA no muestran beneficio (181) (182); otros si lo hacen de forma significativa (183), aunque la magnitud del beneficio es escasa (5% de incremento de supervivencia a 5 años) (184). Al menos, tres estudios recientes ofrecen datos más positivos con una mejora, en estadios IIA a IIIAp del 12-15% de supervivencia a 5 años, al asociarse tratamiento quimioterápico (183) (184) (185) (186) aunque la nueva información en 2006 de uno de ellos de reducido tamaño (sólo CB IBp) no ratifica ese incremento de supervivencia (186B)(186C). En 2006 se publicó otro ensayo clínico que evaluaba la quimioterapia adyuvante en CB no microcítico de estadios IB a IIIAp (186D). Su resultado es, también, positivo; globalmente tiene una ganancia de supervivencia a 5 años del 9%. Específicamente no existe incremento en la supervivencia en estadio IBp (cualquier tamaño), lo es del 13% en IIp y del 16% en IIIAp. En N0p no hay diferencia pero si en N1p (mejora del 16%) y mas elevado en N2p (mejora del 21%). La mortalidad por toxicidad es del 2%. Meta-análisis y revisiones de la literatura parece confirmar los beneficios del tratamiento adyuvante basado en cisplatino (187)(187B), salvo si, en inmunohistoquímica, existe positividad del tumor a ERCC1 (9B). Este beneficio también se objetiva para pacientes con mas de 65 años (187C). En un reciente estudio randomizado de 140 pacientes en estadio IBp la quimioterapia coadyuvante detectó mejora en la supervivencia (187D). El estudio de biomarcadores en el tumor primario en un subgrupo de pacientes sugiere que la positividad por inmunohistoquímica de ERCC1 es un factor de buen pronóstico. Sin embargo, estos pacientes parecen no lograr beneficio terapéutico con la QT adyuvante basada en platino (9B). Globalmente la ganancia absoluta en supervivencia sugerida para cada paciente podría estar en el rango de beneficio de otras enfermedades, como el cáncer de mama o colon, en las que la indicación del tratamiento quimioterápico adyuvante se considera indiscutible (188) (189). La información al paciente y a la familia debe exponer los beneficios esperables con el grado de conocimiento existente, y los riesgos de toxicidad terapéutica conocidos (190-190b), que incluye su repercusión en la calidad de vida (190C).

11.2- CB inoperable o que rechaza la cirugía, en estadio IA-Bc

Se debe valorar la radioterapia con intentos de control de la enfermedad. El nivel de utilidad (balance entre beneficios y los riesgos) es mayor en pacientes con buen estado clínico general y en tumores más pequeños (menos de 4-5 cms), periféricos con N0c por imagen, con FEV1 superior a 0,8 litros y con radioterapia administrada con pequeños volúmenes y altas dosis. Actualmente, en todos los pacientes se utiliza radioterapia conformada en tres dimensiones (13) (191-201)(201B)(201C).

En la mayoría de los pacientes, la radioterapia afecta a la función pulmonar a medio plazo (1 año). En pacientes inoperables por enfisema avanzado la radioterapia puede no deteriorar la función pulmonar; en algunas series de pacientes se ha podido detectar mejora en FEV1 y en FVC, similar al efecto de la reducción de volumen (199) (202).

11.3- CB operable en estadio IIIA-N2c

Criterio:

En N2c diagnosticado histológicamente se debe considerar, en el momento actual, un tratamiento quimioterápico neoadyuvante previo a la cirugía (203-209), con diversas condiciones previas.

Estudios preliminares – iniciales:

Inicialmente, esta decisión se basaba, entre otros criterios, en la probabilidad general de supervivencia a 5 años en la rama experimental para N2c del estudio español, 8-12% (205) y en otro estudio del mismo tamaño muestral (62 casos totales, randomizados), pero sólo incluyendo específicamente pacientes con N2c con certeza cito-histológica en donde no pudo demostrarse diferencia entre la rama control (sólo cirugía) y la rama experimental (quimioterapia y cirugía), siendo la supervivencia a 5 años de esta última del 8% (207) (228) (evidencias tipo A) Un tercer estudio mezclaba casos N2c y T3N0 (204). Estos tres estudios randomizados mencionados de terapia multimodal (203-204) (207) tienen un mismo número de pacientes (alrededor de 60), habiéndose acortado prematuramente el reclutamiento de casos lo que, a su vez, disminuye el poder de sus datos. Otro estudio randomizado no demuestra beneficio de la terapia de inducción en N2c (229) (evidencia tipo A) (230). En otro estudio no aleatorizado, se observa la equivalencia pronóstica entre la pauta de quimioterapia de inducción con cirugía y la que utiliza sólo quimio-radioterapia en CB no microcítico estadio IIIA (231) Existen revisiones a favor con condiciones (213), y en contra (214), de la terapia de inducción, pre-cirugía, en N2c.

Ultimos estudios internacionales:

En los últimos 2 años se han comunicado dos ensayos clínicos cuyo objetivo era estudiar el papel de la cirugía en la terapia multimodal de esta situación clínica (Intergroup-0139; EORTC-08941). En 2005 se han presentado los informes finales de los dos estudios randomizados para CB no microcítico en estadio IIIA por N2c diagnosticado con certeza citohistológica (CBNM-N2cc): el norteamericano (INT-0139; N2c “resecables”) (210) (232-233) (21C) y el europeo (EORTC-08941; N2c “irresecables”)(Evidencias tipo A) (233B).

Las decisiones que aquí se defienden se basan en los juicios desarrollados sobre esas evidencias escritas y los datos mostrados en sus presentaciones verbales (videos accesibles en www.asco.org). Ambos ensayos no demuestran que la cirugía precedida de tratamiento de inducción tenga mayor supervivencia global que la rama de sólo quimioterapia – radioterapia. Sin embargo, “podría” existir beneficio con cirugía si existe una infraestadificación ganglionar (N0-1py) y si se evita la neumectomía (con las limitaciones de ser un análisis post-ensayo)(233C)(233D). La presentación del ensayo EORTC-08941 concluye con la siguiente frase: “*Chemoradiotherapy is to remain the standard treatment for future EORTC studies in stage IIIA-N2 NSCLC*” [JV Meerbeeck on behalf of the EORTC – Lung Cancer Group. ASCO. 2005; IASLC 2005]. Otras experiencias previas ya detectaron que cuando en el examen patológico del mediastino en la toracotomía no ha existido una respuesta completa tras la quimioterapia, las probabilidades de supervivencia a 5 años es del 9% (237), mientras que asciende al 20-36% en caso de respuesta patológica en toracotomía (222).

En 2006, otro reanálisis del estudio 08941 de la EORTC parece descartar que la cirugía sea mejor que la radioterapia en la subpoblación de pacientes en donde se consiguió un descenso en la estadificación N2c con la inducción (237B).

Decisiones del GCCB-H12X:

El GCCB-H12X ha tomado una decisión clínica asistencial en casos seleccionados de CB no microcítico con N2c demostrado histológicamente valorando conjuntamente las condiciones consideradas [ver 8.3 previo de Recomendaciones] (125-128) (154) (205-206) (209-218) (218B)(218C)(218D)(218E)(218F).

Re-estadificación N0cy:

Es importante asegurar, con la re-mediastinoscopia, una estadificación N0cy (209) (219-225). Todos los métodos utilizados para la estadificación Nc (PET, mediastinoscopia) tienen peor rendimiento para la estadificación Ncy (post-inducción). En esta situación se reduce la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) de las técnicas; en varias revisiones recientes el VPN de la PET para Ny está entre 64-79% (entre 20 y 71 casos)(226-227)(227B)(227C). Se ha descrito una tasa del 20%-25% de falsos negativos y del 25% de falsos positivos con re-estadificación con TAC-PET (227D) (227E)(227EB)(227EC). En un reciente trabajo el VPN de la PET para Ny es del 67% [IC95% 38-88], utilizando como test de referencia a Np (227F). En nuestro estudio el VPN de la PET para Nc era del 97%. En una reciente y excelente revisión sobre el papel de la PET en el CB se describe la correlación existente entre el descenso en la medida de la SUV y la probabilidad de N0cy (227FA). En estudios de remediastinoscopia (entre 15 y 30 casos) el VPN está entre 50-88%. La controversia sobre los métodos de re-estadificación continúan en el momento de esta actualización (enero 2007). Algunos grupos han detectado una muy baja sensibilidad para la remediastinoscopia (29%) (227G) y, sin embargo, en otros es mucho más elevada (71-83%)(227H)(227I). Es probable que, si la mediastinoscopia para la estadificación Ny no está precedida de otra exploración quirúrgica del mediastino, ese rendimiento sea más elevado.

Efectos adversos de la cirugía tras inducción:

Paralelamente, la probabilidad de fístula broncopleural (40%) (234), o de mortalidad operatoria tras quimioterapia de inducción en neumonectomía de cualquier lado (17%-25% a 90 días) (50)(50B)(218F) o en el lado derecho (20-24% de mortalidad) (235-238), son de la suficiente entidad como para plantearse el balance entre los beneficios y los riesgos. En series recientes de cirugía tras tratamiento neoadyuvante, con una mortalidad operatoria del 3,8% (n=470), al 61% de los fallecidos en el postoperatorio se les había practicado una neumonectomía derecha (239). Otros estudios incluyen la terapia de inducción como factores de riesgo de muerte o de complicaciones postoperatorias (240-243), mientras que en otros trabajos no lo encuentran (244)(244B). En este último trabajo de 2007 con casos de neumonectomía, la terapia de inducción incrementa en 4 veces la frecuencia de fístula broncopleural sin repercusión en la mortalidad a 30 ni a 90 días (244B).

11.4- CB operable en estadio III Bc

La clasificación T4 implica, en general, la irresecabilidad. Sin embargo, en T4N0M0 puede considerarse la cirugía sólo, o asociada a otras terapias.

Un primer grupo de T4 potencialmente quirúrgico (245-248) incluye la presencia de "otros nódulos" ipsilobares al CB, la afectación de venas o arterias intrapericárdicas, o la afectación de carina traqueal o de la porción más inferior de la traquea; para evaluar estas situaciones puede utilizarse la ecografía transesofágica (249) y la broncoscopia.

Un segundo grupo incluye el resto de las situaciones que definen a T4, excluyendo al derrame pleural tumoral; en algunas de estas circunstancias se ha defendido la terapia de inducción pre-cirugía; es preciso estadificar con seguridad esas condiciones T4; sólo el 50% se mantiene como T4 cuando se utilizan métodos de confirmación seguros (250); además de esta necesidad de certeza clasificatoria, la terapia combinada debe efectuarse bajo las condiciones de un ensayo clínico por la ausencia de evidencias que consideren los factores previos y la elección aleatoria (251).

En el tercer grupo de T4 (derrame pleural tumoral) se considera el tratamiento paliativo con toracocentesis evacuadoras de grandes volúmenes con control de presiones (167) y la pleurodesis, excluyendo la cirugía de resección pulmonar.

11.5- CB con estadios IIIA-Bc, no incluidos en los apartados previos

El tratamiento aislado con radioterapia (245) (252-253) sólo se administra si existe contraindicación para el tratamiento estándar que es la asociación de radioterapia con quimioterapia (pacientes con buen estado clínico) (109) (246) (254-257).

11.6- CB en estadio IV

En relación a la cirugía en CB no microcítico con metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central, en el momento actual, no existe un ensayo clínico que demuestre la utilidad de la “doble cirugía” (torácica y cerebral [abierta o radiocirugía]), habiéndose comunicado diferentes experiencias. En ausencia de esas fuertes evidencias se ha efectuado un listado de condiciones favorables para indicar la doble cirugía [\(13\)](#) [\(154\)](#) [\(175\)](#) [\(258-266\)](#).

En cirugía combinada del tumor original y de metástasis única en las suprarrenales, las publicaciones se circunscriben, también, a casos aislados o series de casos sin controles, con mucha menor experiencia que en las del sistema nervioso central [\(13\)](#) [\(175\)](#) [\(267-271\)](#). En el momento actual, y en general, debe considerarse como irresecable.

En el resto de los pacientes con este estadio se debe evaluar la realización de quimioterapia en forma de decisión clínica asistencial [\(109\)](#) [\(254-255\)](#) [\(272-274\)](#) o en ensayos clínicos con nuevos agentes [\(275-277\)](#).

Recientemente, la asociación de la combinación paclitaxel – carboplatino con el anticuerpo monoclonal bevacizumab ha mostrado una superioridad en supervivencia en pacientes con CB no microcíticos no escamosos sin metástasis cerebrales tratados únicamente con carboplatino y paclitaxel (277B). El erlotinib, o el premetexed, pueden ser utilizados en pacientes que han presentado fracaso o recidiva tras el tratamiento convencional quimioterápico [\(109\)](#) [\(278\)](#) [\(278B\)](#), dada su favorable pauta de administración y tolerancia [\(278C\)](#); también se ha considerado para pacientes ancianos, como primera línea de tratamiento [\(278D\)](#)[\(278E\)](#)[\(278F\)](#).

CB microcítico

En la experiencia recogida en nuestro centro entre 1993 y 1997, dentro del estudio del GCCB-S, de los 346 casos operados seleccionados para estudios pronósticos sólo 3 eran de la estirpe CB microcítica. En estos pacientes sólo se considera la cirugía en situaciones muy excepcionales.

Los pacientes en Estadio I sin progresión tras la quimioterapia se valorarán para toracotomía con intentos de resección tumoral completa [\(31-35\)](#) [\(279\)](#). La extensión de la cirugía debe establecerse según la clasificación TNM inicial (TNMc) y no tras la terapia de inducción (TNMy) [\(13\)](#). En la reciente experiencia del GCCB-S, la supervivencia a 5 años de 47 CB microcíticos en estadio I es del 26% (35C).

En estadios menores del estadio IV y en ausencia de derrame pleural y derrame pericardico, se debe tratar con quimioterapia y radioterapia torácica concomitante [\(280-282\)](#)[\(282B\)](#). Si existe respuesta tumoral completa, efectuar radioterapia craneal profiláctica [\(283-284\)](#). En estadio IV, la indicación es de quimioterapia.

CRITERIOS DE INOPERABILIDAD Y DE IRRESECABILIDAD

Inoperabilidad

- 1 - Edad superior a 70 años con estadio superior a IIc, fundamentalmente, si el tumor es central y precisa de neumonectomía. Edad superior a 80 años con estadio superior a Ic, o si precisa resección mayor que lobectomía
- 2 - Estado clínico general deficiente (igual o menor al 50% en la escala de Karnofsky)
- 3 - Comorbilidad severa e incontrolable que impide la cirugía o que su pronóstico es fatal a corto plazo
- 4 - Capacidad vital menor del 45%, irreversible, salvo en presencia de atelectasia completa de todo un pulmón
- 5 - FEV1 preoperatorio postbroncodilatador menor de 1 litro, irreversible, salvo en presencia de atelectasia completa de todo un pulmón. En pacientes con FEV1 entre 1 y 2 litros, si el FEV1 predicho postoperatorio es menor de 800 ml y del 30%, considerando, también, otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, test de marcha, perfusión contralateral)
- 6- Difusión pulmonar (Tlco) preoperatoria menos del 40%, irreversible, salvo en presencia de atelectasia completa de todo un pulmón.
- 7 - PaCO2 mayor de 45 mmHg, irreversible
- 7 - Infarto miocárdico en las 6 semanas previas
- 8 - En presencia de síndromes coronarios (infarto previo, angina, etc), insuficiencia cardiaca (actual o previa), arritmias o diabetes, evaluación conjunta con cardiología para el establecimiento de la inoperabilidad
- 9 - Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, no controlables, según criterio de cirugía vascular
- 10 - Deben considerarse los siguientes factores en pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre: edad mayor de 65 años, lateralidad derecha, resección superior a lobectomía, comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida de peso, hipoalbuminemia y bajo índice de peso corporal (menor de 19)

Irresecabilidad

- 1 - CB microcítico con estadio mayor de Ic
- 2 - Derrame pleural tumoral
- 3 - Síndrome de vena cava superior
- 4 - Síndrome de Horner
- 5 - Afectación neoplásica del nervio recurrente
- 6 - Afectación traqueal o de pared torácica, extensas
- 7 - Afectación del cuerpo vertebral, afectación del foramen neural o de los vasos subclavios
- 8 - Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (contraíndicada la cirugía directa; cirugía tras tratamiento de inducción con ciertas condiciones) y contralaterales

9 - Metástasis a distancia ganglionares (supraclaviculares, cervicales, etc), o viscerales (óseas, hepáticas, etc), con la posible excepción de la metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central, con ciertas condiciones

Advertencia de uso: Estos criterios son válidos para la mayoría de los pacientes con Carcinoma Broncogénico. Deben interpretarse de acuerdo a los datos explicativos de la Pauta sobre Carcinoma broncogénico. El juicio clínico del médico determinará las variaciones de estos criterios, dependiendo de la existencia de variables no consideradas aquí, o por diferente valoración de las descritas.

Anexo 2

CLASIFICACIÓN ESTADO CLÍNICO GENERAL (Escala de Karnofsky)

Normal	100
Capaz de efectuar las actividades normales	90
Signos o síntomas menores	80
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
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

Anexo 3

CLASIFICACIÓN DE GRADOS DE ANGINA

1 - La actividad física habitual no provoca angina, tal como pasear o subir escaleras. Angina con ejercicio importante, rápido o prolongado en el trabajo o con actividades de ocio.

2 - Ligera limitación de la actividad habitual. Pasear o subir escaleras rápidamente, subir una colina, pasear o subir escaleras después de la ingesta, o con frío, o bajo stress emocional, o sólo durante unas pocas horas tras despertarse. Andar más de 2 manzanas de casas sin cuesta y subir más de un piso de escaleras normales a un paso normal o en condiciones normales.

3 - Marcada limitación de la actividad habitual. Pasear uno o dos manzanas de casas sin cuesta y subir un piso de escaleras a un paso normal y en condiciones normales.

4 - Imposibilidad para efectuar cualquier actividad física sin molestias; el síndrome anginoso puede estar presente en reposo.

Anexo 4

ESTADIFICACION DEL CARCINOMA BRONCOGENICO.

Clasificación TNM 1997 (AJCC-UICC-SEPAR)

Categoría T (Tumor primario)

TX: No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopia.

T0: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p.ej.: no en el bronquio principal) (1).

T2: Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión:

- Más de 3 cm en su diámetro mayor.
- Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal
- Invade la pleura visceral.
- Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no afecta a un pulmón entero.

T3: Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluye tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal (1), pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo/s tumoral separado del original en el mismo lóbulo; tumor con derrame pleural maligno (2).

Categoría N (Ganglios linfáticos regionales)

NX: No se pueden valorar los ganglios regionales.

N0: Sin metástasis ganglionares regionales.

N1: Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hilares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa.

N2: Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarina-les.

N3: Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales).

Categoría M (Metástasis a distancia)

MX: No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.

M0: No metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia que incluye nódulo/s tumoral en otro diferente lóbulo ipsi- o contralateral.

Clasificación de estadios

- Oculto Tx N0 M0
- Estadio 0 Tis N0 M0
- Estadio IA T1 N0 M0
- Estadio IB T2 N0 M0
- Estadio IIA T1 N1 M0
- Estadio IIB T2 N1 M0 / T3 N0 M0
- Estadio IIIA T1-3 N2 M0 / T3 N1 M0
- Estadio IIIB T4 N0-3 M0 / T1-3 N3 M0
- Estadio IV T1-4 N0-3 M1

(1) El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1.

(2) La mayoría de los derrames pleurales asociados con el cáncer de pulmón se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios citopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor. En estos casos, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debería excluir el derrame como elemento de clasificación, y el paciente debería ser considerado como T1, T2 o T3.

- Los grandes vasos (T4) son: Aorta, vena cava superior, vena cava inferior, tronco de la arteria pulmonar, segmentos intrapericárdicos del tronco de la arteria pulmonar derecha o izquierda, segmentos intrapericárdicos venas pulmonares superiores o inferiores, derechas o izquierdas.

Comentarios adicionales a la clasificación clínica (pre-toracotomía) (AJCC-UICC-1993; SEPAR-1998):

- Para la clasificación de un derrame pleural se ha añadido una nota al pie referente a las implicaciones del líquido pleural como una variable de clasificación. Los pacientes con un derrame pleural maligno -es decir, con citología positiva para cáncer o clínicamente relacionado con la neoplasia subyacente- se codifican como T4.

- El derrame pericárdico se clasifica de la misma manera que el derrame pleural.

- La afectación directa del pericardio parietal se clasifica T3; la afectación del pericardio visceral, T4.

- La parálisis de cuerda vocal (resultante de la afectación de la rama recurrente del nervio vago), la obstrucción de vena cava superior, o la compresión de la tráquea o el esófago se pueden relacionar con extensión directa del tumor primario o con afectación ganglionar. Las opciones terapéuticas y el pronóstico asociado con estas manifestaciones de extensión de la enfermedad entran en la categoría T4-estadio IIIB; por tanto, se recomienda una clasificación T4. Si el tumor primario es periférico y claramente no relacionado con la parálisis de cuerda vocal, obstrucción de vena cava superior, o compresión de la tráquea y esófago, entonces es adecuada la clasificación ganglionar según las reglas establecidas.

- La invasión del nervio frénico, que invariablemente indica extensión directa del tumor primario, se clasifica como T3.

- Los focos tumorales pleurales que no están en continuidad con el tumor primario deben ser considerados como T4.

- Una lesión discontinua por fuera de la pleura parietal en la pared torácica o en diafragma debe ser considerada como M1. Los tumores periféricos que invaden directamente la pared torácica y las costillas se clasifican como T3.

- La norma sobre los "nódulos pulmonares múltiples" previa a la clasificación de 1997 era: "Las metástasis intrapulmonares ipsilaterales en un lóbulo que no contiene el tumor primario deben clasificarse como T4; si son contralaterales, como M1. Múltiples masas tumorales en el mismo lóbulo que cumplen criterios de T1 deberían denominarse T2; un tumor primario T2 con otra masa (no ganglionar en el mismo lóbulo) debe ser considerado como T3, y todas las otras masas múltiples ipsilaterales como T4. Los focos tumorales discontinuos detectables sólo histológicamente no afectan a la clasificación TNM, pero deberían reflejarse en la clasificación patológica". En 1997 se ha modificado según el texto referido en T4 y en M1.

- El nombre de tumor de "Pancoast" se refiere a un cortejo sintomático o a un síndrome causado por un tumor que asienta en el sulcus superior del pulmón, y que afecta a los troncos nerviosos simpáticos, incluyendo el ganglio estrellado. La extensión de la enfermedad varía en estos tumores, y deben clasificarse según las reglas establecidas. Si hay evidencia de invasión del cuerpo vertebral o extensión hacia el interior de los orificios neurales, el tumor de "Pancoast" debería clasificarse como T4. Si no se cumplen criterios de enfermedad T4, el tumor debe clasificarse como T3.

Comentarios adicionales a la clasificación quirúrgico-patológica:

- Los tumores múltiples sincrónicos, de tipos histológicos diferentes, deben ser considerados cánceres pulmonares primarios distintos, y cada uno debe ser estadificado por separado.

- Se debe recoger el mayor estadio de la enfermedad.

- La estadificación Np debe ser lo más exhaustiva posible (disección ganglionar sistemática) .

Otros comentarios:

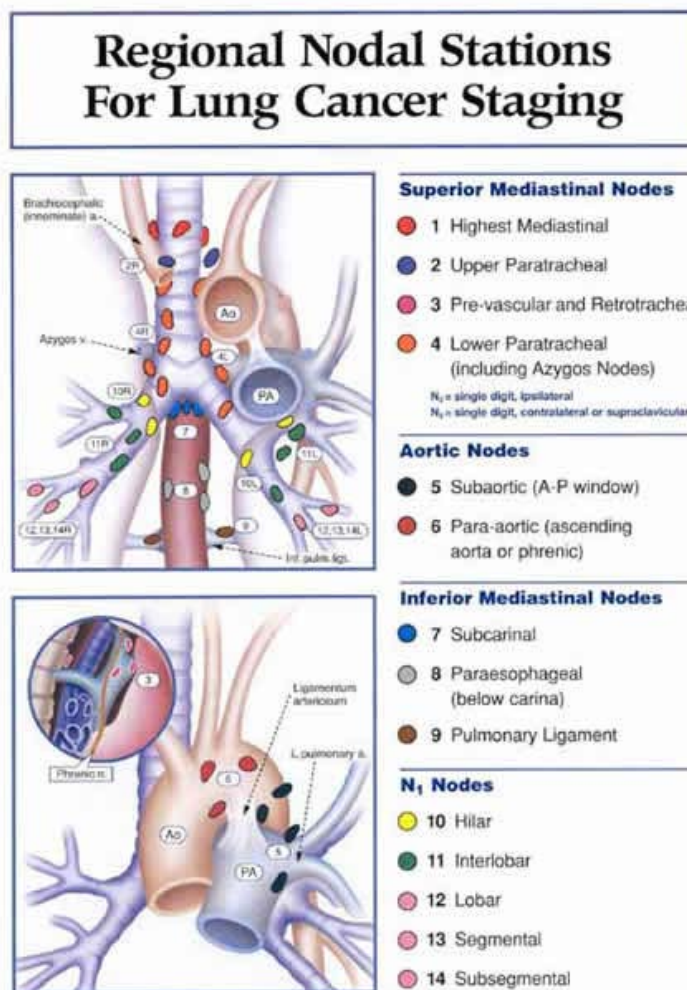
- Para la nomenclatura de las áreas mediastínicas adenopáticas debe utilizarse la nueva clasificación de 1997, adoptada por SEPAR.

- En el momento actual (2007) la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) está analizando una base de datos mundial de más de 80.000 casos en la que España participa a través de sus cerca de 3.000 casos del GCCB-S. Para 2009 se prevé una nueva clasificación TNM para esta enfermedad, en base al análisis de la población referida.

Anexo 5

AREAS GANGLIONARES EN LA ESTADIFICACION DEL CARCINOMA BRONCOGENICO

Las estaciones, o áreas, ganglionares intratorácicas han sido definidas en 1997 y sustentadas por la AJCC, UICC, SEPAR, ATS, ERS. En la figura se detallan las diferentes áreas (Mountain CF. Chest 1997).



La correlación entre las áreas adenopáticas definidas en 1997 y la clasificación previa, así como con los diferentes planos radiológicos en tomografía computarizada (TC) pueden ser de interés para el mejor conocimiento clasificatorio y para la práctica clínica. Concretamente, la correlación entre las teóricas áreas y los hallazgos en TC es muy importante para la comunicación entre neumólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos, entre otros. De la referencia adjunta es posible obtener un poster demostrativo de la correlación entre la clasificación referida de 1997 con la previa y con los diferentes planos de TC.

[Cymbalista M, Waysberg A, Zacharias C, Ajavon Y, Riquet M, Rebibo G, Grenier P. CT demonstration of the 1996 AJCC-UICC regional lymph node classification for lung cancer staging. Radiographics 1999 Jul-Aug;19\(4\):899-900.](#)

Anexo 6

DEFINICION DE RESPUESTAS TERAPEUTICAS (*)

Respuesta completa (RC)

Desaparición de todas las lesiones conocidas; confirmada en 4 semanas

Respuesta parcial (RP)

Una reducción de, al menos, el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones conocidas, tomando como referencia el estudio basal; confirmado en 4 semanas.

Enfermedad estable (EE)

Cuando no existe RP ni enfermedad en progresión, tomando como referencia la suma menos de los diámetros mayores de las lesiones conocidas recogidas en el comienzo del tratamiento

Enfermedad progresiva (EP)

Un incremento, al menos del 20%, en la suma de los diámetros mayores de las lesiones conocidas, tomando como referencia la menor suma de los mayores diámetros recogidos en el momento de iniciar el tratamiento o la aparición de nuevas lesiones.

(*) **RECIST**: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. Therasse P, Arbuck SG. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16.

REFERENCIAS

Nota: Estando conectado a internet, un click sobre la mayoría de las citas, facilita el acceso directo al resumen de Pubmed.

[1- Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001; 18: 1059-68.](#)

1B- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermerlink HK et al. Tumours of the lung. In Travis WD eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the lung, pleura and hearth. Lyon: IARC Press 2004:9-124

[2 - López Encuentra A, Martínez González del Río J, Cortes Funes H. Protocolo clínico para el estudio y tratamiento del carcinoma broncogénico. Med Clin \(Barc\) 1979; 72: 321-331 79243157](#)

3 - López Encuentra A. Carcinoma Broncogénico. En: Martín Escribano P, López Encuentra A (eds). Diagramas Neumología. IDEPSA. Madrid. 1989.

4 - López Encuentra A, Linares Asensio MJ. Carcinoma Broncogénico. En: Martín Escribano P, López Encuentra A (eds). Pautas de Práctica Clínica en Neumología. Algoritmos clínicos y procedimientos. IDEPSA. Madrid. 1996

5-Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Pauta Carcinoma Broncogénico. Edición 2004. <http://www.mbeneumologia.org/pautaCB> (accesible en enero 2007)

[6- Alberts WM, Bepler G, Hazelton T, et al; American College of Chest Physicians. Lung cancer. Practice organization. Chest 2003; 123 \(1 Suppl\): 332S-337S.](#)

7 - Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, et al (eds). Prognostic factors in cancer. Second edition. Wiley-Liss. New York. 2001.

7B- Birim O, Kappetein AP, Waleboer M, Puvimanasinghe JP, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, Versteegh MI, Bogers AJ. Long-term survival after non-small cell lung cancer surgery: development and validation of a prognostic model with a preoperative and postoperative mode. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 132: 491-8. PMID: 16935100

[8 - Putnam JB. The anatomic basis for lung cancer staging: the end of the beginning? Ann Thorac Surg 2001; 71: 1757-1758](#)

8B- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 5034-42. PMID: 17075123

8C- Shih JY, Gow CH, Yu CJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in needle biopsy/aspiration samples predict response to gefitinib therapy and survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer. Int J Cancer 2006; 118: 963-9. PMID: 16152581

[9- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004 ;350: 2129-39.](#)

9B- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al.; IALT Bio Investigators. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 983-91. PMID: 16957145

10- Pozo Rodríguez F, Martín de Nicolas JL, Sánchez Nistal A, et al; Study Group for PET-Staging in Lung Cancer. Diagnostic accuracy of helical CT and FDG-PET for identifying lymph node mediastinal metastasis in patients with potentially resectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8348-56. PMID: 16219937

[11- British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56: 89-108.](#)

- [12- ACCP Evidence-Based Guidelines. Diagnosis and management of lung cancer. Chest 2003; 123 \(Suppl\). January.](#)
- 13- Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA (Eds). Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia. PA. WB Saunders. 2001.
- 13B- Lung cancer: diagnosis and treatment. NICE Clinical Guideline. Data issued: 2-2005. Expected review date: 2-2009. www.nice.org.uk/page.aspx?o=244008#documents
- 13C- Servicio Neumología Hospital Universitario 12 de Octubre. Sospecha Cáncer de Pulmón. Enero 2007. <http://www.mbeneumologia.org/AP-AEN>
- 14-Comisión de Tumores Hospital Universitario 12 de Octubre. Informe del Registro de Tumores. Hospital Universitario 12 de Octubre. 2000.
- 15 - González Garrido F, Montoro Zulueta FJ, Rey Terrón L, et al. Estudio descriptivo de las características del carcinoma broncogénico en un hospital terciario. Arch Bronconeumol 2001; 37 (sup1): 70-71.
- 17-Pozo Rodríguez F. Estudio ELCAP. TAC-Baja Radiación y screening del carcinoma broncogénico I. Casos prevalentes. www.mbeneumologia.org.
- 18-Alvarez Martinez C. FDG-PET en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales. www.mbeneumologia.org.
- 19- Pozo Rodríguez F, Álvarez Martínez C, Melero Moreno C. Revisión sistemática de la eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en el Nódulo Pulmonar Solitario. www.mbeneumologia.org.
- [20- Postmus PE, Rocmans P, Asamura H, et al. Consensus report IASLC workshop Bruges, September 2002: pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 42 \(Suppl 1 9: S3-6.](#)
- 21- de Miguel Poch, E. TAC torácica antes de la broncoscopia en pacientes con sospecha de carcinoma broncogénico. www.mbeneumologia.org
- 21B- Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Thorax 2005; 60: 949-55. PMID: 15994251
- 21B2- Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. Eur Respir J 2006; 28: 1264-75. PMID: 17138681
- 21B3- Bernasconi M, Chhajed PN, Gambazzi F, et al. Combined transbronchial needle aspiration and positron emission tomography for mediastinal staging of NSCLC. Eur Respir J 2006; 27: 889-94. PMID: 16455825
- 21C- Albain KS et al. North American Lung Cancer Intergroup 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). J Clin Oncol 2005; 23 (16s): 624S.
- [22- Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. Chest 2004; 125: 2300-8. PMID: 15189955](#)
- [23- Booton R, Jones M, Thatcher N. Lung cancer 7: management of lung cancer in elderly patients. Thorax. 2003; 58: 711-20.](#)
- [24- van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. Eur Respir J 2002; 19: 141-5.](#)
- 25 - Varela G, Roca R, Boagert M, et al. Toracotomía por carcinoma broncogénico en pacientes mayores de 70 años. Arch Bronconeumol 1988; 24: 67-72.
- 26 - Varela Simo G, Toledo J. Pulmonary resection for lung cancer in the elderly. Current topics in General Thoracic Surgery. Vol 2. Elsevier, Amsterdam, 1992: 160-164.

- [27-Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest. 2003; 123: 2096-103.](#)
- [27b-Brock MV, Kim MP, Hooker CM, et al. Pulmonary resection in octogenarians with stage I nonsmall cell lung cancer: a 22-year experience. Ann Thorac Surg 2004; 77: 271-7.](#)
- [28 - López Encuentra A, and Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery \(GCCB-S\). Comorbidity in operable lung cancer. A multicenter descriptive study on 2992 patients. Lung Cancer 2002; 35: 263-9.](#)
- 29- López Encuentra A. Comorbilidad como factor pronóstico en carcinoma broncogénico no microcítico estadio Ip resecao. www.mbeneumologia.org
- 30- Sculier JP, Fry WA (Eds). Malignant tumors of the lung. Evidence-based management. Springer. Berlín. 2004.
- [31 - Smit EF, Groen HJM, Timens W, et al. Surgical resection for small cell carcinoma of the lung: a retrospective study, et al. Thorax 1994; 49: 20-22](#)
- [32 - Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 385-393. 91155399](#)
- 33 - Asamura H, Ginsberg RJ. Treatment of small cell lung cancer: surgery. En: Hansen HH (ed). Textbook of lung cancer. IASLC. Martin Dunitz. Londres 2000. Pg 243-250.
- 34 - Donahue DM. Surgery for small-cell lung cancer. In Skarin AT (ed). Multimodality treatment of lung cancer. Marcel Dekker Inc. New York. 2000. Pg 337-349.
- 35 - Hakim R. Surgery for small-cell lung cancer. In Skarin AT (ed). Multimodality treatment of lung cancer. Marcel Dekker Inc. New York. 2000. Pg 292-295.
- 35B- Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 977-83. PMID: 15867769
- 35C- de Antonio DG, Alfageme F, Gamez P, et al; the Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Results of surgery in small cell carcinoma of the lung. Lung Cancer 2006; 52: 299-304. PMID: 16567022
- [36 - Chen LM, Lazcano O, Katzmann JA, et al. The role of conventional cytology, immunocytochemistry, and flow cytometric DNA ploidy in the evaluation of body cavity fluids: a prospective study of 52 patients. Am J Clin Pathol 1998; 109: 712-721.](#)
- [37 - Shield PW, Perkins G, Wright RG. Immunocytochemical staining of cytologic specimens. How helpful is it? Am J Clin Pathol 1996; 105:157-162](#)
Comentario en: Am J Clin Pathol. 1996; 105: 139-162
- [38 - Motherby H, Friedrichs N, Kube M, et al. Immunocytochemistry and DNA-image cytometry in diagnostic effusion cytology. Diagnostic accuracy in equivocal smears. Anal Cell Pathol 1999; 19: 59-66.](#)
- 39 - Ratto GB, Frola C, Sacco A, et al. The prognostic significance of minor pleural effusions in patients with potentially operable bronchogenic carcinoma. Lung Cancer 1987; 3: 117-122.
- [40- Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, et al. Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA 15.3 and CA 72.4. Lung Cancer 2003; 40: 289-94.](#)
- [41 - Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 465-471.](#)
- [41B- Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, et al. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. Radiology 1994; 190: 841-6](#)

- [41C - White PG, Adams H, Crane MD, et al. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? Thorax 1994; 49: 951-957. Comentario en: Thorax. 1994; 49: 941-943](#)
- 41D - Bragg DG. The diagnosis and staging of primary lung cancer. Radiol Clin North Am 1994; 32: 1-14.
- [42 - López Encuentra A \(GCCB-S\), Bülzebruck H, Feinstein AR, et al. Tumor staging and classification in lung cancer. Lung Cancer 2000; 29: 79-83.](#)
- 43 - Vansteenkiste JF, De Belie B, Deneffe GJ, et al. Practical approach to patients presenting with multiple synchronous suspect lung lesions. A reflection on the current TNM classification based on 54 cases with complete follow-up. Lung Cancer 2001; 34: 169-175.
- [43B- Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. Ann Thorac Surg 2002; 74: 988-93.](#)
- [44- Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. Radiology 2004; 231: 164-8.](#)
- [45 - Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, et al. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. Chest 1992; 101: 356-361.](#)
- [46 - Reicher-Reiss H, Jonas M, Goldbourt U, et al. Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease. Am J Cardiol 2001; 87: 459-462.](#)
- 47- López Encuentra A, Salvatierra Velázquez A, Rami Porta R. Estadificación del Carcinoma Broncogénico. www.separ.es (Separ-FMC / Cursos)
- 47B- Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Pulmonary dysfunction as a major cause of inoperability among patients with non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2006; 7: 344-9. PMID: 16640807
- [48 - López Encuentra A, Pozo Rodriguez F, Martín Escribano P, et al. Surgical lung cancer. Risk operative analysis. Lung Cancer 2004; 44: 327-37.](#)
- 48B - López Encuentra A. Prediction of pulmonary function after lung resection. Current topics in General Thoracic Surgery. Vol 2. Elsevier, Amsterdam, 1992: 27-38.
- 49 - Moradiellos FJ, Martín de Nicolás JL, López Encuentra, et al. Mortalidad relacionada con la toracotomía en pacientes con carcinoma broncogénico y función pulmonar disminuida. Arch Bronconeumol 2001; 37: 65.
- 50 - Doddoli Ch, Barlesi F, Trousse D, et al. Risks of pneumonectomy: wich outcome measure?. ATS – 100th International Conference, May 21-26, 2004. Orlando. Florida. EEUU.
- 50B- Brunelli A, Rocco G. Internal validation of risk models in lung resection surgery: bootstrap versus training-and-test sampling. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 1243-7. PMID: 16733152
- [51 - Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. Eur Respir J 1994; 7: 2016-2020.](#)
- [52 - Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, et al and GCCB-S. Early complications and mortality in surgical treatment of bronchogenic carcinoma: A prospective multicenter study. Ann Thorac Surg 1997; 63: 944-950.](#)
- 53 - Rocmans PA. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. Eur Respir Mon 2001; 17: 170-189.
- [54 - Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-46.](#)
- [55 - Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 969-79.](#)
- [56 - Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al; American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest 2003; 123 \(Suppl\): 105S-114S.](#)

- 56B- Win T, Jackson A, Groves AM, et al. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006; 61: 57-60.
PMID: 16244091
- 56C- The European Thoracic Surgery Database project: modelling the risk of in-hospital death following lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 306-11.
PMID: 16144067
- 56D- Varela-Simo G, Barbera-Mir JA, Cordovilla-Perez R, et al; Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica. Guidelines for the evaluation of surgical risk in bronchogenic carcinoma. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 686-97.
PMID: 16373045
- 56E-Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
PMID: 17197484
- [57 - Wang J, Olak J, Ferguson MK. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 581-582.](#)
- [58 - 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: 902-910.](#)
Comentario en: *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1175-1176
- [59 - Bernard A, Ferrand L, Hagry O, et al. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1161-1167.](#)
- [60 - Auriant I, Jallot A, Herve P, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1231-5.](#)
- 61 - Díaz Cambriles T, López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, et al. ¿Puede mejorar, o no modificarse, el FEV1 tras resección pulmonar por carcinoma broncogénico? *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 73-74.
- 61B- Brunelli A, Xiume F, Refai M, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest* 2007; 131: 141-7.
PMID: 17218568
- 61C- Kushibe K, Takahama M, Tojo T, et al. Assessment of pulmonary function after lobectomy for lung cancer--upper lobectomy might have the same effect as lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 886-90.
PMID: 16675249
- [62 - Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, et al. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 898-902.](#)
- 63 - Díaz-Cambriles T, López Encuentra A, Martín de Nicolas JL et al. Could the FEV1 improve after surgery for lung cancer ?. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (sup 1): A336.
- 63B- Vaughan P, Oey I, Nakas A, et al. Is there a role for therapeutic lobectomy for emphysema? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007 Jan 11; [Epub ahead of print]
PMID: 17223565
- 63C- Martín-Ucar AE, Khaleel FR, Nakas A, Vaughan P, Edwards JG, Waller DA. Is the initial feasibility of lobectomy for stage I non- small cell lung cancer in severe heterogeneous emphysema justified by long-term survival? *Thorax* 2007 Feb 8; [Epub ahead of print]
PMID: 17289864
- [64 - Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-73.](#)
- [65 - Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1323-31.](#)
- [66 - Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-622.](#)
Comentario en: *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 1249-1250

[67 - Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 1999; 100: 1043-1049](#)

Comentario en: ACP Journal Club, march/april 2000

[68 - Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med 2000; 133: 356-359.](#)

Comentario en: Ann Intern Med 2000; 133: 384-386

[69-ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines \(Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery\). Circulation 2002; 105: 1257-1267.](#)

[70-Fleisher LA, Eagle KA. Clinical practice. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. N Engl J Med 2001; 345: 1677-82.](#)

[71- Grayburn PA, Hillis LD. Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. Ann Intern Med 2003; 138: 506-11.](#)

[72- Frost SD, Michota FA. Risk stratification for noncardiac surgery. Ann Intern Med 2004; 140:](#)

[73 - Fernández-Miranda C, Aranda JL, Paz M, et al. Aterosclerosis subclínica de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. Med Clin \(Barc\) 2001; 116: 441-445.](#)

[74 - Zureik M, Kauffmann F, Touboul PJ, et al. Association between peak expiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques. Arch Intern Med 2001; 161: 1669-1676.](#)

[75 - Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, et al, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. Lancet 2001; 357: 1154-1160.](#)

Comentario en: Lancet. 2001; 357:1142-1143

[76- Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123 \(1 Suppl\): 137S-146S.](#)

76B- Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, et al. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. Lancet Oncol 2004; 5: 531-40.

PMID: 15337482

76C- Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, et al; POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. J Clin Oncol 2006; 24: 1800-6.

PMID: 16567772

80 - 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

[81 - Michel F, Soler M, Imhof E, et al. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. Thorax 1991; 46: 469-473](#)

[82 - Guyatt GH, Cook DJ, Griffith LE, et al. Surgeons' assessment of symptoms suggesting extrathoracic metastases in patients with lung cancer. Canadian Lung Oncology Group. Ann Thorac Surg 1999; 68: 309-315](#)

83 - Millán Juncos JM, Escudero Pérez L, López Roger R, et al. Utilidad de la tomografía computarizada cerebral en la detección de metástasis cerebrales de carcinoma de pulmón neurológicamente asintomáticas. An Med Intern (Madrid) 1984; 1: 127-131

[84 - Cole FH Jr, Thomas JE, Wilcox AB, et al. Cerebral imaging in the asymptomatic preoperative bronchogenic carcinoma patient: is it worthwhile? Ann Thorac Surg 1994; 57: 838-840](#)

[85 - Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, et al. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. Chest. 1995; 108: 1264-1271.](#)

[86- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322: 494-500.](#)

- [87- Margolis ML. Does a positive brain CT reflect brain metastases? Chest 1995; 108: 295-6.](#)
- [88- Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al: American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003 ;123 \(1 Suppl\): 147S-156S.](#)
- 89 - Alvarez Martínez C, Sánchez Nistal A, Arenas de Pablo A, et al. Detección de metástasis hepáticas y suprarrenales en el carcinoma broncogénico mediante tomografía axial computarizada. Arch Bronconeumol 1990; 26 (sup): 67
- [90 - Eggesbo HB, Hansen G. Clinical impact of adrenal expansive lesions in bronchial carcinoma. Acta Radiol 1996; 37: 343-347.](#)
- [91 - Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, et al. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1992; 102: 1748-1751.](#)
Comentario en: Chest 1994;105: 1626-1627
- [92 - Burt M, Heelan RT, Coit D, et al. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. Impact of magnetic resonance imaging. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 584-589.](#)
Comentario en: J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 814-815
- [93 - Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology 1995; 197: 411-418.](#)
- [94 - Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B, et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. AJR 1999; 173: 15-22.](#)
Comentario en: AJR Am J Roentgenol. 1999; 173:23-24
- [95 - Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, et al. Metaanalysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose. Pneumologie 2001; 55: 367-377](#)
- [96 - Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. AJR 1999; 173: 25-29.](#)
- 97 - Zubeldia J, Abou-Zied M, Nabi H. Patterns of adrenal gland involvement from lung cancer shown by 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. Clin Positron Imaging 2000; 3: 166.
- [98 - Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1990; 97: 1052-1058.](#)
- [99 - 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: 225-30](#)
- [100 - Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax 1994; 49: 14-9](#)
Comentario en: Thorax 1994; 49: 1-2
- 101- Goldstraw P, Bureau G, Cullen M, et al. Pretreatment minimal staging for non-small cell lung cancers: a consensus report. Lung Cancer 1991; 7: 7-9
- [102 - Tanaka K, Kubota K, Kodama T, et al. Extrathoracic staging is not necessary for non-small-cell lung cancer with clinical stage T1-2 N0. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1039-1042.](#)
- 103 - National Health Service. UK. Improving outcomes in lung cancer. The research evidence. Guidance on Commissioning Cancer Services. NHS executive. 1998.
- [104- Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, et al. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? Lung Cancer 2003; 42: 189-93.](#)
- [105 - The Canadian Lung Oncology Group. Investigating extrathoracic metastatic disease in patients with apparently operable lung cancer. Ann Thorac Surg 2001; 71: 425-433](#)
- [106 - Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. New Eng J Med 2000; 343: 254-261.](#)
Comentario en: N Engl J Med. 2000; 343: 290-292

107 - Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. Eur Respir J 2001; 17: 802-820.

108 - Kalff V V, Hicks RJ, P MacManus M, et al. Clinical impact of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer: A prospective study. J Clin Oncol 2001; 19: 111-118

[109- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004; 22: 330-53.](#)

109B- Pozo-Rodríguez F. La PET y la estadificación del carcinoma broncogénico. Otro ensayo clínico para diagnóstico. www.mbeneumologia.org

[110- Stroobants SG, D'Hoore I, Doooms C, et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2003; 4: 242-7.](#)

110B- Viney RC, Boyer MJ, King MT, et al. Randomized Controlled Trial of the Role of Positron Emission Tomography in the Management of Stage I and II Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2004; 15: 2357-62. PMID: 15197196

110C- Pozo-Rodríguez F. La PET y la Estadificación del Carcinoma Broncogénico. Otro ensayo clínico para diagnóstico. www.mbeneumologia.org

[112 - Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis \(N2 disease\) in non-small cell carcinoma of the lung. A commentary. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 48-53.](#)

[113 - Martín de Nicolás Serrahima JL, García Barajas S, Marrón Fernández C, et al. Complicaciones técnicas de la exploración quirúrgica del mediastino en la estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol 1999; 35:390-394.](#)

[114 - Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 894-899.](#)

115- Pozo Rodríguez F, Sánchez Nistal MA, Maldonado Suarez A, et al. Tomografía de emisión de positrones y TC helicoidal en la estadificación ganglionar mediastínica del Carcinoma Broncogénico. Arch Bronconeumol 2004; 40 (sup 2): 88-9.

[116- Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? Lung Cancer 2004; 44: 175-81.](#)

117 - Martín de Nicolás Serrahima JL, Sánchez Nistal A, Varela Simo G, et al. Correlación CT-Mediastinoscopia en la extensión ganglionar del carcinoma broncogénico. Estudio prospectivo. Arch Bronconeumol 1989; 25 (Sup): 52.

[118- Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. Ann Thorac Surg 2003; 76: 861-6.](#)

[119- Keller SM, Vangel MG, Wagner H, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 130-7.](#)

119B- Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 822-9. PMID: 16580440

[120- Reed CE, Harpole DH, Posther KE, et al; American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1943-51.](#)

[121 - Kernstine KH. Positron emission tomography with 2-\[18f\]fluoro-2-deoxy-D-glucose: can it be used to accurately stage the mediastinum in non-small cell lung cancer as an alternative to mediastinoscopy? J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1700-3.](#)

[122 - De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 706-12.](#)

122B- Sayas Catalán J. PET en Cáncer de Pulmón diagnosticado. Experiencia de estadificación en el Hospital Universitario 12 de Octubre. VII Curso de Avances en Cáncer de Pulmón. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; 8-9 marzo 2007.

123 - Akhurst T, Heelan R. Imaging work-up of lung cancer: utility and comparison of computed tomography and FDG positron emission tomography. In: Ginsberg DJ. Lung Cancer. American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology. Decker. Hamilton. 2002: 71-94

[124 - van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002; 359: 1388-93.](#)

[125 - Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000; 18: 2981-2989.](#)

[126 - Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 145-153.](#)

[127 - De Leyn P, Vansteenkiste J, Deneffe G, et al. Result of induction chemotherapy followed by surgery in patients with stage IIIA N2 NSCLC: importance of pre-treatment mediastinoscopy. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15: 608-614.](#)

128 - Ichinose Y, Kato H, Koike T, et al. The Japan Clinical Oncology Group. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of The Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. Lung Cancer 2001; 34: 29-36.

[129 - Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 511-9.](#)

[130 - Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, D'Amico TA. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1900-5.](#)

[131 - Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? Ann Thorac Surg 2002; 73: 394-401.](#)

[132 - Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, et al. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213: 530-536.](#)

[133 - Laking G, Price P. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography \(FDG-PET\) and the staging of early lung cancer. Thorax. 2001; 56 Suppl 2: ii38-44.](#)

[134 - Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of \[18F\]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. Chest 2004; 125: 1413-23.](#)

[135 - Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. Ann Thorac Surg 1998; 66: 1876-83.](#)

135B- Serra Mitjans M, Rami Porta R, Belda Sanchis J et al. Preliminary results of a change in clinical staging protocol for NSCLC: Routine versus selective mediastinoscopy based on PET scan. Lung Cancer 2005; 49 (supp 2): S27

[136 - Gould MK, Kuschner WG, 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: 879-92.](#)

137 - Mateu M, García Domingo MI, Villanueva MJ, et al. Staging value of left parasternal mediastinotomy in left lung cancers. Procc. The 8th European Conference on General Thoracic Surgery. 1st - 3rd November 2000. London. UK.

- [138 - Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, et al. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. Lung Cancer 2003; 42: 311-8.](#)
- [139 - Soria MT, Gines A, Belda J, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration \(EUS-G FNA\) in diagnosing the extension of non-small cell lung cancer. Arch Bronconeumol 2002; 38: 536-41.](#)
- [140 - Wallace MB, Ravenel J, Block MI, et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. Ann Thorac Surg 2004; 77: 1763-8.](#)
- [141 - Kramer H, van Putten JW, Post WJ, et al. Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. Thorax 2004; 59: 596-601.](#)
- [142 - Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. Ann Surg 2003; 238: 180-8.](#)
- [143 - Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. Lung Cancer 2004; 44: 53-60.](#)
- [144 - Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123 \(1 Suppl\): 157S-166S.](#)
- [145 - Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, et al; American College of Chest Physicians. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. Chest 2003; 123 \(1 Suppl\): 167S-175S.](#)
- [146 - Sebastian-Quetglas F, Molins L, Baldo X, et al; Spanish Video-assisted Thoracic Surgery Study Group. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer. A prospective study of 105 patients. Lung Cancer 2003; 42: 297-301.](#)
- 146B- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, et al. Preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. ESTS guidelines. www.ests.org (accesible en enero 2007)
- 146C- de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 26-9.
PMID: 16337397
- 146D- Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. Chest 2007; 131: 539-48.
PMID: 17296659
- 147 - Gomez Caro A, Gigirey O, Marrón C, et al. Cambio de estadificación clínica por mediastinotomía anterior en carcinoma broncogénico del lóbulo superior izquierdo por invasión local. Arch Bronconeumol 2004; 40 (S2): 72.
- [148 - Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada \(1998\) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol 1998; 34: 437-452.](#)
- [149 - GCCB-S. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. Arch Bronconeumol 2001; 37: 495-503.](#)
- 149B- Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30: 787-92.
PMID: 16971134
- 149C- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Am J Clin Pathol 2001; 115: 799-801.
PMID: 11392874
- 150- Pozo Rodríguez F. Linfadenectomía radical mediastínica en el CBNM. www.mbeneumologia.org.
- [151 - Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 379-92.](#)
- 151B- Conron M, Phuah S, Steinfors D, et al. Analysis of multidisciplinary lung cancer practice. Intern Med J 2007; 37: 18-25.
PMID: 17199840

- 152 - Gómez de la Cámara A. Variabilidad en el tratamiento del cáncer de pulmón y supervivencia. www.mbeneumologia.org
- 152B- Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2006; 130: 1211-9.
PMID: 17035458
- [153 - Coulter A. Patient information and shared decision-making in cancer care. *Br J Cancer* 2003;89 \(Suppl 1\): S15-6.](#)
- [154 - GCCB-S. Clinical tumor size and prognosis in lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 812-816.](#)
- [155 - Rami Porta R, and GCCB-S. Reflections on the Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1998; 113: 1728-1729.](#)
- 156 - Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GGCB-S). Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer: the denominator effect in survival. *Chest* 2005; 128: 2274-81.
PMID: 16236884
- [157 - Brundage MD, Feldman-Stewart D. Phase I study of a decision aid for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1326-1335.](#)
- [158- Dowie J, Wildman M. Choosing the surgical mortality threshold for high risk patients with stage Ia non-small cell lung cancer: insights from decision analysis. *Thorax* 2002; 57: 7-10.](#)
- [159 - López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, et al, and GCCB-S. Demora en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 123-126.](#)
- [160 - Aragonés FG, Moreno N, León D, et al, and GCCB.S. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 36: 59-63.](#)
- 161 - Bozcuk H, Martín C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer?. A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer* 2001; 34: 243-252.
- [162 - Saunders M, Sculier JP, Ball D, et al. Consensus: the follow-up of the treated patient. *Lung Cancer*. 2003;42 \(Suppl 1\): S17-9.](#)
- 163 - Macbeth F, Toy E, Coles B, et al. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002143
- [164 - Toy E, Macbeth F, Coles B, et al. Palliative thoracic radiotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 112-20.](#)
- [165 - Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 465.](#)
- [166 - Delaney G, Barton M, Jacob S, et al. A model for decision making for the use of radiotherapy in lung cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 120-8.](#)
- [167 - Villena V, Lopez Encuentra A, Pozo F, et al. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1534-1538.](#)
- [168 - Kvale PA, Simoff M, Prakash UB; American College of Chest Physicians. Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003; 123 \(1 Suppl\): 284S-311S.](#)
- [169 - Silvestri GA, Sherman C, Williams T, et al. Caring for the dying patient with lung cancer. *Chest* 2002; 122: 1028-36.](#)
- 169B- Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200-18.
PMID: 16816349
- [170 - Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF, et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1152-6.](#)

170B- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer 2005; 49: 25-33.
PMID: 15949587

170C- Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Freixinet J, et al; Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 622-8.
PMID: 16126400

170D- Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, et al. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30: 164-7.
PMID: 16725340

170E- Wright G, Manser RL, Byrnes G, et al. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax 2006; 61: 597-603.
PMID: 16449262

170F- Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al; ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 2006; 81: 1013-9.
PMID: 16488712

[171 - Dartevielle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 1025-1034](#)
Comentario en: J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 389-392 . J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 558-560

[172 - Attar S, Krasna MJ, Sonett JR, et al. Superior sulcus \(Pancoast\) tumor: experience with 105 patients. Ann Thorac Surg 1998; 66: 193-198.](#)
Comentario en: Ann Thorac Surg. 1998; 66: 2160-2161

[173 - Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 1147-1153.](#)

[174 - Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 \(Intergroup Trial 0160\). J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 472-483.](#)

[175 - Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, et al; American College of Physicians. Lung cancer. Special treatment issues. Chest. 2003; 123 \(1 Suppl\): 244S-258S.](#)

[176 - Wright CD, Menard MT, Wain JC, et al. Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1541-4.](#)

177- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol 2007; 25: 313-8.
PMID: 17235046

177B- Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, et al. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. Eur Respir J 2007; 29: 117-26.
PMID: 16971407

[178 - PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998; 352: 257-263.](#)
Comentarios en: Lancet 1998; 352: 250-251. Lancet 1998;352: 1384-5; discussion 1385-6

178B- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol 2006; 24: 2998-3006.
PMID: 16769986

178C- Perry MC, Kohman LJ, Bonner JA, Gu L, Wang X, Vokes EE, Green MR. A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734.

Clin Lung Cancer 2007; 8: 268-72.
PMID: 17311692

[179- Okawara G, Ung YC, Markman BR, et al; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. Lung Cancer 2004; 44: 1-11.](#)

[180 - Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2000; 343: 1217-1222. Comentario en: N Engl J Med 2000; 343: 1261-1262](#)

[181 - Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 173-82.](#)

[182 - Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al; Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1453-61.](#)

[183 - Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al; Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med 2004; 350: 1713-21.](#)

[184 - Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 351-60.](#)

185 - Strauss GM, Nerndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. Abstract # 7019. *Proced. ASCO Annual Meeting 2004.* www.asco.org

186- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97. PMID: 15972865

186B- Strauss GM, Nerndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. Abstract # 7007. *Proced. ASCO Annual Meeting 2006.* www.asco.org

186C- Wakelee HA, Schiller JH, Gandara DR. Current status of adjuvant chemotherapy for stage IB non-small-cell lung cancer: implications for the New Intergroup Trial. *Clin Lung Cancer* 2006; 8: 18-21. PMID: 16870041

186D- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27. PMID: 16945766

[187 - Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol 2004; 22: 3860-7.](#)

187B- Hotta K, Matsuo K, Kiura K, et al. Advances in our understanding of postoperative adjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 144-50.

PMID: 16462183

187C- Pepe C, Hasan B, Winton T et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. Adjuvant chemotherapy in elderly patients: An analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10. *J Clin Oncol* 2006; 24 (supp. Jun): 7009.

187D- Roselli M, Mariotti S, Ferroni P, et al. Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study. *Int J Cancer* 2006; 119: 955-60. PMID: 16550600

[188 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. Lancet 1992; 339: 1-15.](#)

[189 - International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials \(IMPACT\) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995; 345: 939-44.](#)

[190 - Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. BMJ 1998; 317: 771-5.](#)

[190b - Silvestri G. Chemotherapy for advanced lung cancer: is the glass half full or half empty? Thorax 2004; 59: 821.](#)

190C- Paull DE, Thomas ML, Meade GE, et al. Determinants of quality of life in patients following pulmonary resection for lung cancer. Am J Surg 2006; 192: 565-71.

PMID: 17071185

[191 - Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses--a review. Cancer 1998; 82: 433-438.](#)

[192 - Damstrup L, Poulsen HS. Review of the curative role of radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994; 11: 153-178.](#)

[193 - Robertson JM, Ten-Haken RK, Hazuka MB et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1079-1085](#)

194 - Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 4, 2003. Oxford: Update Software.

[195 - Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery \(medically inoperable\): a systematic review. Thorax 2001; 56: 628-638.](#)

[196 - Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. Lung Cancer 2001; 32: 71-79.](#)

197 - Armstrong J, Gibney LM. The impact of three-dimensional radiation on the treatment of non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology 2000; 56: 157-167

[198 - Touboul E, Lagrange JL, Theobald S, et al. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique primitif de stade I ou II traités par irradiation exclusive. Cancer Radiother 2001; 5: 452-463.](#)

[199 - Price A. Lung cancer 5: state of the art radiotherapy for lung cancer. Thorax 2003; 58: 447-52.](#)

[200 - Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage \(I/II\) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 119-130.](#)

[201 - Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41: 1-11.](#)

201B- Fang LC, Komaki R, Allen P, et al. Comparison of outcomes for patients with medically inoperable Stage I non-small-cell lung cancer treated with two-dimensional vs. three-dimensional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 108-16.

PMID: 16904517

201C- San Jose S, Arnaiz MD, Lucas A, et al. Radiation therapy alone in elderly with early stage non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2006; 52: 149-54.

PMID: 16516336

202 - Ashare A, Carroll J. Changes in airflow following primary external beam radiation therapy for non-small cell lung carcinoma. AJRCCM 2004; 169 (sup 1): A340

[203 - Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 1994; 330: 153-8.](#)

Comentarios en: N Engl J Med. 1994; 330: 206-207. N Engl J Med. 1994;330: 1756; discussion 1757

[204 - Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-80.](#)

Comentario en: J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 650-651

[205 - Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999; 26: 7-14](#)

Comentario en: Lung Cancer 2000; 28: 247-251.

[206 - 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-cell lung cancer. Lung Cancer 1998; 21: 1-6.](#)

Comentario en: Lung Cancer 2000; 28: 247-251

207 - Ichinose Y, Tsuchiya R, Kato H, et al. The Japan Clinical Oncology Group - Lung Cancer Surgical Study Group 9209. Randomized trial of chemotherapy followed by surgery for stage IIIA N2 non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2000; 29 (sup 2): 173

209- Detterbeck FC, Jones DR. Surgical treatment of stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA (Eds). Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphia. PA. WB Saunders. 2001: 267-282.

210 - Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9309. A phase III comparison between concurrent chemotherapy plus radiotherapy, and concurrent chemotherapy plus radiotherapy followed by surgical resection for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer.

www.rtog.org/members/protocols/93-09/12/16/2000

[210-b - Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. Lung Cancer 1998; 19: 3-13.](#)

[211 - Inoue M, Sawabata N, Takeda S, et al. Results of surgical intervention for p-stage IIIA \(N2\) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 1100-6.](#)

[212 - Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, ET AL. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. Leuven Lung Cancer Group. Ann Thorac Surg 1997; 63: 1441-50.](#)

213 - Warren WH. Surgery for potentially / marginally resectable pathological N2-NSCLC: Pro. In Movsas B (ed). Controversies in lung cancer. A multidisciplinary approach. MerceL Dekker. New York. 2001; 187-212.

214 - Gore EM, Byhardt RW. Surgery for potentially / marginally resectable pathological N2-NSCLC: Con. Movsas B (ed). Controversies in lung cancer. A multidisciplinary approach. MerceL Dekker. New York. 2001; 213-224.

[215 - van Overhagen H, Brakel K, Heijenbrok MW, et al. Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US, and CT. Radiology 2004; 232: 75-80.](#)

[216 - Ohno K, Utsumi T, Sasaki Y, et al. Re-evaluation of non-palpable scalene lymph node biopsy for the staging of non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 492-6.](#)

[217 - Caras WE. Postpneumonectomy pulmonary edema: can it be predicted preoperatively?. Chest 1998; 114: 928-931.](#)

[218 - Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? Ann Thorac Surg. 2004; 77: 260-5.](#)

218B- Lopez-Encuentra A, Martin de Nicolas JL, Paz-Ares L, Bartolome A; Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Multimodal treatment of clinical non-small cell N2 bronchogenic carcinoma. What is the answer? Arch Bronconeumol 2006; 42: 154. Reply: Arch Bronconeumol 2007 (en prensa). PMID: 16545258

- 218C- Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1099-106. PMID: 16622435
- 218D- Positron emission tomography with selected mediastinoscopy compared to routine mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1033-40. PMID: 15875178
- 218E- Takeda S, Funakoshi Y, Kadota Y, et al. Fall in diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: a predictor of postoperative complication? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 232-6. PMID: 16798220
- 218F- Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 416-25. PMID: 16077407
- [219 - Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Serra-Mitjans M, Hernandez-Rodriguez H. Remediastinoscopy: comments and updated results. *Lung Cancer* 2003; 42: 363-4.](#)
- [220 - Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 391-5.](#)
- [221 - Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 281-5.](#)
- 222 - Mateu Navarro M, Rami Porta R, Serra Mitjans M. Preliminary survival analysis of patients with non-small cell lung cancer after induction therapy followed by surgical restaging and lung resection or palliative treatment. *Lung Cancer* 2003; 41 (Supp 2): 190.
- [223 - Rami Porta R. Restaging after induction therapy for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 325-7.](#)
- [224 - Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1752-9.](#)
- [225 - Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, et al. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1102-6.](#)
- [226 - Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004; 5: 531-40.](#)
- 227 - Vansteenkiste J, Stroobants S, Hoekstra C, et al. 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) in the assessment of induction chemotherapy (IC) in stage IIIA-N2 NSCLC: a multicenter prospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: A313.
- 227B- Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, et al. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8. PMID: 15189955
- 227C- Port JL, Kent MS, Korst RJ, et al. Positron emission tomography scanning poorly predicts response to preoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 254-9. PMID: 14726072
- 227D- 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: 1229-35. PMID: 16733150
- 227E- Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 892-9. PMID: 15573074

227EB- Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2006; 12: 97-106. PMID: 16397030

227EC- Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. N Engl J Med 2006; 354: 496-507. PMID: 16452561

227F- Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8362-70. PMID: 16293866

227FA- Vansteenkiste J, Dooms C. Positron emission tomography in nonsmall cell lung cancer. Curr Opin Oncol 2007; 19: 78-83. PMID: 17272977

227G- De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy 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: 3333-9. PMID: 16849747

227H- De Waele M, Hendriks J, Lauwers P, et al. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non-small cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 240-3. PMID: 16386916

227I- Granone P, Van Schil P, Cesario A. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a closer look at redo mediastinoscopy. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 275-6; author reply 276-7. PMID: 17198837

[228 - Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, et al; Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer \(JCOG 9209\). J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 254-60.](#)

[229 - Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al; French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I \(except T1N0\), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 247-53.](#)

230 - López Encuentra A, Gómez de la Cámara A. Quimioterapia neoadyuvante en cirugía en carcinoma broncogénico no microcítico, estadios IB a IIIA. www.mbeneumologia.org

[231 - Taylor NA, Liao ZX, Cox JD, et al. Equivalent outcome of patients with clinical Stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with concurrent chemoradiation compared with induction chemotherapy followed by surgical resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 204-12.](#)

232 - Albain KS. Phase III study of concurrent chemotherapy and full course radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT induction followed by surgical resection for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC): First outcome analysis of North American Intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). Lung Cancer 2003; 41 (Supp 2): 4.

233 - Turrisi AT, Scott CB, Rusch VR, et al. Randomized trial of chemotherapy to 61 Gy [no S] versus chemoradiotherapy to 45 Gy followed by surgery [S] using cisplatin etoposide in stage IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): intergroup trial 0139, RTOG (9309). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (suppl 2): 125-6s.

233B- van Meerbeeck JP, Kramer G, Van Schil PE, et al; EORTC-Lung Cancer Group. A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). J Clin Oncol 2005; 23 (16s): 1095S.

233C- Lagakos SW. The challenge of subgroup analyses--reporting without distorting. N Engl J Med 2006; 354: 1667-9. PMID: 16625007

233D- Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006; 354: 1744-6.
PMID: 16531617

[234 - Hubaut JJ, Baron O, Al Habash O, et al. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 418-423.](#)

[235 - Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1149-54.](#)

236 - Van Schil P. Editorial commentary. *Eur Respir Top* 2001; 7:37.

[237 - 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.](#)

237B- Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Legrand C et al. EORTC-Lung Cancer Group. Does downstaging in patients with IIIA-N2 non-small cell lung cancer and a response to induction chemotherapy influence outcome with surgery or radiotherapy? An exploratory analysis of EORTC 08941. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18s): 7047S

238 - López Encuentra A. Complicaciones del tratamiento en pacientes con quimioterapia de inducción previo a resección pulmonar por carcinoma broncogénico. www.mbeneumologia.org

239 - Martin J, Abolhoda A, Bains MS, et al. Long-term results of combined modality therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Proc. ASCO* 2001; 20: 311a.

[240 - Doddoli C, Thomas P, Thirion X, et al. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 385-390.](#)

[241 - Bernard A, Deschamps C, Allen MS, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1076-1082.](#)

[242 - Roberts JR, Eustis C, Devore R, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 885-888.](#)

[243 - Sonobe M, Nakagawa M, Ichinose M, et al. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 519-523.](#)

[244 - Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1105-1111.](#)

244B- Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, Vasilescu MD, Maxant G, Buggenhout A, Wihlm JM, Massard G. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 181-5.
PMID: 17141515

[245 - Bardet E, Moro-Sibilot D, Le Chevalier T, et al. Standards, options and recommendations for the management of locally advanced non small cell lung carcinoma. *Bull Cancer* 2001 88: 369-387.](#)

[246 - Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, et al; American College of Chest Physicians. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 \(1 Suppl\): 221S-225S.](#)

247 - Lim ChH, Rice TW, et al. Extended resections in stage T4 NSCLC: Pro. Movsas B (ed). *Controversies in lung cancer. A multidisciplinary approach.* MerceL Dekker. New York. 2001; 257-272.

[248 - Grunenwald DH, Andre F, Le Pechoux C, et al. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB \(T4 and/or N3\) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 796-802.](#)

[249 - Duque Medina JL, Ramos G, San Roman JA, et al. Evaluación de la afectación tumoral mediastínica \(factor T\) en cáncer de pulmón por ecografía transesofágica. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 455-459.](#)

[250 - De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, et al. Thoracoscopic staging of IIIB non-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1409-1411.](#)

251 - Ginsberg RJ. Treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11 (sup 2): 144-145.

[252 - Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 973-985.](#)

[253 - Tombolini V, Bonanni A, Donato V, et al. Radiotherapy alone in elderly patients with medically inoperable stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. Anticancer Res 2000; 20: 4829-4833.](#)

[254 - Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.](#)

Comentario en: BMJ 1995; 311: 889-890

[255 - American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2996-3018.](#)

[256 - Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. Ann Intern Med 1996; 125: 723-729.](#)

Errata en: Ann Intern Med 1997; 126: 670

[257- Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC; American College of Chest Physicians. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 \(1 Suppl\): 202S-220S.](#)

[258 - Torre M, Quaini E, Chiesa G, et al. Synchronous brain metastasis from lung cancer. Result of surgical treatment in combined resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988; 95: 994-997.](#)

[259 - Saitoh Y, Fujisawa T, Shiba M, et al. Prognostic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 1999; 24: 99-106.](#)

[260 - Wronski M, Arbit E, Burt M, et al. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. J Neurosurg 1995; 83: 605-616.](#)

[261 - Shahidi H, Kvale PA. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-small cell lung cancer. Chest 1996; 109: 271-276.](#)

[262 - Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al; Groupe Thorax. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. Chest 2001; 119: 1469-1475.](#)

[263 - Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, et al. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 361-366.](#)

[264 - Burt M, Wronski M, Arbit E, et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 399-410.](#)

[265 - Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: 548-553.](#)

[266 - Zabel A, Milker-Zabel S, Thilmann C, et al. Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer \(NSCLC\) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors. Lung Cancer 2002; 37: 87-94.](#)

[267 - Kirsch AJ, Oz MC, Stoopler M, et al. Operative management of adrenal metastases from lung carcinoma. Urology 1993; 42: 716-719.](#)

[268 - Porte HL, Roumilhac D, Graziana JP, et al. Adrenalectomy for a solitary adrenal metastasis from lung cancer. Ann Thorac Surg 1998; 65: 331-335.](#)

[269 - Beitler AL, Urschel JD, Velagapudi SR, et al. Surgical management of adrenal metastases from lung cancer. J Surg Oncol 1998; 69: 54-57.](#)

[270 - Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg 2001; 71: 981-985.](#)

[271 - Bretcha-Boix P, Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, et al. Surgical treatment of lung cancer with adrenal metastasis. Lung Cancer 2000; 27: 101-105.](#)

[272 - Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al; Greek Oncology Cooperative Group \(GOCC\) for Lung Cancer. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 2001; 357: 1478-1484.](#)

[273 - Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al; American College of Chest Physicians. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 \(1 Suppl\): 226S-243S.](#)

[274 - Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. Thorax 2004; 59: 828-36.](#)

[275 - Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, et al. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 \(Iressa\), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. Clin Cancer Res 2000; 6: 4885-4892.](#)

[276 - Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 \(Iressa\), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. Clin Cancer Res 2001; 7: 1459-1465.](#)

[277- Cullen M. Lung cancer. 4: chemotherapy for non-small cell lung cancer: the end of the beginning. Thorax 2003; 58: 352-6.](#)

277B- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
PMID: 17167137

[278 - Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 2003; 290: 2149-58.](#)

278B- Noble J. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Second-line on subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006; 1: 1042-58.

278C- Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 4405-11.
PMID: 16983108

278D- Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II Clinical Trial of Chemotherapy-Naive Patients >= 70 Years of Age Treated With Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2007 Jan 16; [Epub ahead of print]
PMID: 17228019

278E- Langer CJ. Mind Your Elders: Therapeutic Implications of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Older Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2007 Jan 16; [Epub ahead of print]
PMID: 17228017

278F- van Puijenbroek R, Bosquee L, Meert AP, et al. Gefitinib monotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer: a large Western community implementation study. Eur Respir J 2007; 29: 128-33.
PMID: 17005582

[279 - Johnson DH. Management of small cell lung cancer: current state of the art. Chest 1999; 116 \(6 Suppl\): 525S-530S.](#)

[280 - Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. New Eng J Med 1999; 28: 265-271.](#)

Comentario en: N Engl J Med 1999; 340: 2002-3; discussion 2003-4

[281 - Glisson B, Scott C, Komaki R, et al. Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93-12. J Clin Oncol 2000; 18: 2990-2995.](#)

[282- Laurie SA, Logan D, Markman BR, et al; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's](#)

[Program in Evidence-based Care. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. Lung Cancer 2004; 43: 223-40.](#)

282B- Lee CB, Morris DE, Fried DB, Socinski MA. Current and evolving treatment options for limited stage small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 2006 ;18: 162-72.
PMID: 16462186

283 - Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. BMC Cancer 2001; 1: 5

[284 - Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999; 341: 476-84.](#)

OTRAS REFERENCIAS:

Alta prioridad

- Lung cancer: diagnosis and treatment. NICE Clinical Guideline. Data issued: 2-2005. Expected review date: 2-2009. www.nice.org.uk/page.aspx?o=244008#documents
- [British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001; 56: 89-108.](#)
- Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA (eds). Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-based Guide for the Practicing Clinician. Philadelphia. WB Saunders. 2001.
- ACCP Evidence-based Guidelines. Diagnosis and Management of Lung Cancer. Chest 2003; 123 (nº1; Supp). January.
- IASLC Workshop. Progress and Guidelines in the Management of Non-small Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2003; 42 (Supp 1); December.
- IASLC Workshop. Management of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2003; 42 (Supp 2). December.
- Sculier JD, Fry WA (eds). Malignant Tumors of the Lung. Evidence-based Management. Springer. Berlin. 2004.
- Ginsberg RJ. Lung Cancer. American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology. Decker. Hamilton. 2002.
- Spiro SG, Porter JC. State of the Art. Lung Cancer – Where are we today? Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1166-96
- Movsas B. Controversies in lung cancer. A multidisciplinary approach. Mercel Dekker. New York. 2001

De interes

- A** - Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Cancer of the lung. Non-small cell lung cancer. En: DeVita, et al (Eds). Principles and Practice of Oncology, 6th edition. Lppincott Williams and Wilkins. 2001.
- B** - IASLC-consensus report. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17 (supp 1): 3s-10s.
- C** - Ettinger DS, et al. NCCN Non-small-cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. Oncology Huntingt 1996; 10 (supp 11): 81-111.
- D** - Evans WK, et al. Lung Cancer Practice Guidelines: Lessons learned and issues addressed by the Ontario Lung Cancer Disease Site Group. J Clin Oncol 1997; 15: 3049-3059.
- E** - Prager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA. Bronchogenic Carcinoma. En: Murray, JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Third edition. WB Saunders Cia. Filadelfia. 2000; 1415-1451
- F** - Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717.
- G** - Mountain CF, et al. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest. 1997; 111: 1718-1723.
- H** - Naruke T, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. Ann Thorac Surg. 2001; 71: 1759-64
- I** - The Japan Lung Cancer Society. Classification of lung cancer. First english edition. Kanahara-Co. Tokyo. 2000
- J** - López Encuentra A and GCCB-S. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer. A multicenter study. Lung Cancer 1998; 20: 161-168.

- K** - Sanchez-Cespedes M. Dissecting the genetic alterations involved in lung carcinogenesis. Lung Cancer 2003; 40: 111-21.
- L** Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304: 1497-500.
- M** - Colm TL, et al. Primary non-small-cell lung cancer: determining the suitability of the patient and tumor for resection. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 391-395.
- N** - BTS Recommendations to Respiratory Physicians for Organising the Care of Patients with Lung Cancer. Thorax 1998; 53 (sup 1): 1s-8s.
- O** - ATS-ERS Guidelines. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:320-332.
- P** - van Meerbeeck JP. Staging of non-small cell lung cancer: consensus, controversies and challenges. Lung Cancer 2001; 34: 95-107s.
- Q** - Hansen HH (ed). Textbook of Lung Cancer. IASLC. Martin Dunitz. Londres. 2000.
- R** - Van Houtte P, Klastersky J, Rocmans P (eds). Progress and Perspectives in the treatment of Lung Cancer. Springer. Berlin. 1999.
- S** - Deslauriers J, et al. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest 2000; 117: 96s-103s.
- T** - ASCP Survey on Surgical Pathology. Examination of pulmonary resection and biopsy specimens. Am J Clin Pathol 1997; 108: 619-824.
- U** - Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas. Am J Clin Pathol 1995; 104: 371-374.
- V** - Browman G, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. J Clin Oncol 1995; 13: 502-512.
- W** - Browman G, et al. Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia: de abajo a arriba. Med Clin (Barc) 2001; 116: 267-270.
- X** - Reif MS, et al. Evidence-based medicine in the treatment of non-small cell lung cancer. Clin Chest Med 2000; 21: 107-120.
- Y** - Spiro SG (ed). Lung Cancer. Eur Respir Mon. Vol 6. Monograph. 17. November 2001.
- Z** - Ko B, Sause WT, Byhardt RW, et al. Staging of non-small cell lung carcinoma. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology 2000;215 (Suppl): 1281-94. PMID: 11037547

Direcciones de interés:

http://www.meds.com/pdq/nonsmallcell_pro.html

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc43.pdf>

<http://www.lungcancer.org>

<http://www.culcasg.org>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/lung>

<http://www.cochrane.es/LCG>

<http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/lungcpg.html>

<http://www.cma.ca>

<http://www.bccancer.bc.ca>

<http://www.infodoctor.org/rafabravo>

<http://www.agreecollaboration.org>

<http://www.uicc.ch>

<http://www.nice.org.uk>

http://www.acosog.org/studies/organ_site/

<http://www.mbeneumologia.org>

<http://www.separ.es> (FMC / Curso Estadificación Cáncer)

<http://www.LLCG.be>

<http://www.sign.ac.uk>

<http://www.acc.org>

<http://www.americanheart.com>

<http://www.iaslc.org>

<http://www.acr.org>

<http://www.muhealth.org/~ellisfischel/thoracic/lungCancer/>

<http://www.update-software.com/Cancer/>

<http://www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/pulmonary/lungcancer/lungcancer.htm>

<http://speakerskit.chestnet.org/dmlc/index.php>

<http://www.cancerindex.org/clinks2l.htm>

<http://www.brit-thoracic.org.uk>

<http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/lungcancer/index.htm>

<http://www.cancerbacup.org.uk/Cancertype/Lung>

<http://www.nccn.org>

<http://www.icsi.org>

<http://www.fnclcc.fr>

<http://www.esmo.org>

<http://www.ncri.org.uk/>

<http://www.emedicine.com/med/topic1333.htm>