

Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas

Oscar Arrieta,¹ Enrique Guzmán-de Alba,² Luis Felipe Alba-López,³ Alicia Acosta-Espinoza,⁴ Jorge Alatorre-Alexander,² José Francisco Alexander-Meza,⁵ Silvia Rosa Allende-Pérez,¹ Salvador Alvarado-Aguilar,¹ Margarita E. Araujo-Navarrete,⁶ Luis Marcelo Argote-Greene,⁷ Cinthia Alejandra Aquino-Mendoza,¹ Alma Magdalena Astorga-Ramos,⁸ Horacio Astudillo-de la Vega,⁹ Alejandro Avilés-Salas,¹ Luis Javier Barajas-Figueroa,¹⁰ Nimbe Barroso-Quiroga,¹¹ Mónica Blake-Cerda,¹ Paula Anel Cabrera-Galeana,¹² Germán Calderillo-Ruiz,¹ Alma Delia Campos-Parra,¹ Ana María Cano-Valdez,¹ Daniel Capdeville-García,¹³ Graciano Castillo-Ortega,¹⁴ Catalina Casillas-Suárez,¹⁵ Patricia Castillo-González,² José Francisco Corona-Cruz,¹ María Elma Correa-Acevedo,¹ Séfora Sonciry Cortez-Ramírez,² Jhony Alberto de la Cruz-Vargas,¹⁶ Jaime G. de la Garza-Salazar,¹ María Dolores de la Mata-Moya,¹ Cuauhtémoc de la Peña-Hinojosa,¹⁷ María Eugenia Domínguez-Flores,² Hugo Ricardo Domínguez-Malagón,¹ Luis Manuel Domínguez-Parra,¹⁸ Alfredo Domínguez-Peregrina,¹⁹ Jaime Durán-Alcocer,²⁰ María Isabel Enríquez-Aceves,²¹ Abelardo Elizondo-Ríos,²² Moisés Dante Escobedo-Sánchez,² Pablo Espinosa-Mireles de Villafranca,¹ Alberto Flores-Cantisani,²³ Juan Pablo Flores-Gutiérrez,²⁴ Francisco Franco-Marina,² Edwin Efraín Franco-González,²⁵ Ramón Antonio Franco-Topete,²⁶ Homero Fuentes-de la Peña,²⁷ Susana Galicia-Amor,² Dolores Gallardo-Rincón,¹ Armando Gamboa-Domínguez,⁷ Jorge García-Andreu,²⁸ Claudia María García-Cuellar,¹ María Cecilia García-Sancho-Figueroa,² Rogelio García-Torrentera,² Raquel Gerson-Cwilich,¹⁷ Arturo Gómez-González,²⁹ León Green-Schneeweiss,¹⁵ María del Rocío Guillén-Núñez,¹ Hilda Gutiérrez-Velázquez,³ Carlos Ibarra-Pérez,¹⁵ Edgardo Jiménez-Fuentes,¹ Paula Juárez-Sánchez,¹ Alejandro Juárez-Ramiro,³⁰ Javier Kelly-García,⁹ Roberto Kuri-Exsome,³¹ Jesús Miguel Lázaro-León,¹⁵ Eucario León-Rodríguez,⁷ Sara Llanos-Osuna,³² Ulises Loyola-García,¹² José Sullivan López-González,² Francisco Javier López y de Antuñano,³³ Marco Antonio Loustaunau-Andrade,³⁴ Eleazar Omar Macedo-Pérez,⁹ Limberth Machado-Villaruel,¹⁰ Manuel Magallanes-Maciél,³⁵ Luis Martínez-Barrera,² Jorge Martínez-Cedillo,¹ Gloria Martínez-Martínez,⁹ Alfredo Medina-Esparza,²⁷ Abelardo Meneses-García,¹ Alejandro Mohar-Betancourt,¹ Jaime Morales Blanhir,⁷ José Morales-Gómez,² Daniel Motola-Kuba,³ Marcela Patricia Nájera-Cruz,² Carolina del Carmen Núñez-Valencia,¹ María Angélica Ocampo-Ocampo,¹⁵ María Dolores Ochoa-Vázquez,³⁶ Carlos A. Olivares-Torres,³⁷ Andrés Palomar-Lever,³⁸ Mario Patiño-Zarco,¹ Rogelio Pérez-Padilla,² Yolanda Rocío Peña-Alonso,³⁹ Alfredo Rafael Pérez-Romo,¹⁵ Mario Aquilino Pérez,⁹ Paulo Martín Pinaya-Ruiz,⁴⁰ María Adela Pointevin-Chacón,⁴¹ Juan José Poot-Braga,⁴² Rodolfo Posadas-Valay,⁴³ Marcelino Ramírez-Márquez,⁴⁴ Ivonne Reyes-Martínez,⁷ Julio Robledo-Pascual,⁴⁵ Jerónimo Rodríguez-Cid,³ Carlos Enrique Rojas-Marín,¹ Elizabeth Romero-Bielma,² Jaime Ernesto Rubio-Gutiérrez,⁴⁶ Julia Angelina Sáenz-Frías,⁴⁷ Miguel Ángel Salazar-Lezama,² Karla Sánchez-Lara,³ Raúl Sansores Martínez,² Patricio Santillán-Doherty,⁵ Juan Alejandro-Silva,⁹ José Luis Téllez-Becerra,² Vinicio Toledo-Buenrostro,⁴⁸

Luis Torre-Bouscoulet,² Laura Torecillas-Torres,³¹ Marineé Torres,¹⁵ Víctor Tovar-Guzmán,⁴⁹
Jenny Georgina Turcott-Chaparro,¹ Jesús Javier Vázquez-Cortés,⁵⁰ María Eugenia Vázquez-Manríquez,²
Natalia Vilches-Cisneros,²⁴ José Felipe Villegas-Elizondo,²⁶ Mauro M. Zamboni,⁵¹ Jesús Zamora-Moreno,¹
Juan W. Zinser-Sierra¹

- ¹ Instituto Nacional de Cancerología (INCan). ² Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).
³ Hospital Médica Sur. ⁴ ISSSTE de Mexicali, Baja California. ⁵ Unidad de Cancerología, Guadalajara, Jalisco.
⁶ Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. ⁷ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
⁸ Hospital General de Zona Núm. 71, IMSS de Torreón, Coahuila. ⁹ Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
¹⁰ Hospital Ángeles, Ciudad Juárez, Chihuahua. ¹¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Jalisco.
¹² Centro Oncológico Estatal ISSEMYM de Toluca. ¹³ Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato.
¹⁴ Hospital General del estado de Hermosillo, Sonora. ¹⁵ Hospital General de México. ¹⁶ Secretaría de Salud de Guerrero.
¹⁷ Grupo Opción Oncología, Monterrey, Nuevo León. ¹⁸ Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.
¹⁹ Hospital Christus Mugerza, UPAEP, Puebla. ²⁰ Clínica del Dolor, Mérida, Yucatán. ²¹ Hospital Regional ISSSTE de León, Guanajuato.
²² Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. ²³ Unidades Médicas de Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León.
²⁴ Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León. ²⁵ Hospital Regional ISSSTE de Mérida, Yucatán.
²⁶ Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco. ²⁷ ISSSTE de Tijuana, Baja California.
²⁸ Hospital Médica Tec 100, Hospital Ángeles, Querétaro, Querétaro. ²⁹ Centro Médico ABC.
³⁰ Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. ³¹ Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León Guanajuato.
³² Facultad de Medicina, UNAM. ³³ Alianza contra el Tabaco, A.C. ³⁴ Hospital ISSSTECALLI de Baja California. ³⁵ Hospital Central Militar.
³⁶ Hospital General Gaudencio Goryale Garza, UMAE, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
³⁷ Hospital General de Tijuana, Baja California. ³⁸ Hospital ABC. ³⁹ Asociación Mexicana de Patólogos, A.C.
⁴⁰ Hospital Ángeles de León, Guanajuato. ⁴¹ Consejo Mexicano de Radio-Oncología.
⁴² Centro Médico Nacional Lic. Ignacio García Téllez, IMSS de Mérida, Yucatán. ⁴³ Centro Universitario de Salud, Monterrey, Nuevo León.
⁴⁴ Hospital CIMA, Chihuahua. ⁴⁵ Hospital de Alta Especialidad Syrio, Tabasco.
⁴⁶ Hospital General Regional 46, IMSS de Guadalajara, Jalisco. ⁴⁷ Clínica 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León.
⁴⁸ Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco. ⁴⁹ Instituto Nacional de Salud Pública, Morelos. ⁵⁰ Hospital Ángeles.
⁵¹ Asociación Latinoamericana de Tórax, Instituto Nacional de Cáncer, Brasil.

National Consensus of Diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer

ABSTRACT

Mexican specialists in oncology, oncologic surgery, thoracic surgery, pneumology, pathology, molecular biology, anesthesiology, algology, psychology, nutrition, and rehabilitation (all of them experts in lung cancer treatment) in order to develop the National Consensus on Lung Cancer. The consensus has been developed as an answer to the need of updated Mexican guidelines for the optimal treatment of the disease, as well as to the requirements that such guidelines be established by multidisciplinary panel, depicting the current attention given to cancer lung cases in Mexico. Thus, this paper analyses the epidemiological review, screening, diagnosis, staging, pathology, translational medicine, and the suitable therapies for early, locally advanced, and metastatic disease in the first, second, and third lines of management, as well as rehabilitation and palliative measures.

Key words. National Consensus. Non-small cell lung cancer. Guidelines. Recommendations.

INTRODUCCIÓN

En México, como en muchos otros países, el cáncer pulmonar (CP) representa un problema de salud pública. La mayoría de los casos se diagnostica en etapas avanzadas para las que no existen tratamientos con fines curativos; y pese a que existen notables

RESUMEN

Especialistas mexicanos expertos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar de diversas áreas (oncología, cirugía oncológica, cirugía torácica, neumología, patología, biología molecular, algología, psicología, nutrición y rehabilitación) se reunieron para desarrollar el Consenso Nacional de Cáncer Pulmón, que responde a la necesidad de contar con recomendaciones clínicas actualizadas para el tratamiento óptimo de esta enfermedad, establecidas por un panel multidisciplinario y representativo de México. Este documento analiza las generalidades epidemiológicas, tamizaje, diagnóstico, etapa-ficación, patología, medicina traslacional y las terapias idóneas para enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica en primera, segunda y tercera línea, así como las medidas de rehabilitación y cuidados paliativos.

Palabras clave. Consenso nacional. Cáncer pulmonar de células no pequeñas. Lineamientos. Recomendaciones.

avances en el conocimiento de factores de riesgo, fisiopatología, alteraciones genéticas y tratamiento de quimioterapia citotóxica, así como el desarrollo de nuevas terapias blanco, el beneficio alcanzado en términos de supervivencia a largo plazo es poco satisfactorio. De modo que es necesario contar con un Consenso Nacional Mexicano mediante el cual poda-

mos alcanzar, dentro de nuestras posibilidades económicas e institucionales, metas encaminadas a mejorar la supervivencia de los pacientes con CP y planificar estrategias de prevención, basadas en el conocimiento de la epidemiología nacional.

El objetivo del consenso fue realizar recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón con base en la evidencia científica; adaptarlas a las necesidades de nuestra población, así como difundir la información generada en el consenso. De manera paralela, se buscó planificar la formación de grupos cooperativos para la realización de investigación en el área de cáncer de pulmón.

Este Consenso Nacional se llevó a cabo en dos reuniones en la ciudad de Cancún, Quintana Roo (enero 2010 y noviembre 2011), participaron más de 100 profesionales de la salud relacionados con el diagnóstico y tratamiento del CP, tanto de instituciones de salud pública como hospitales privados de todo el país, incluyendo médicos especialistas en neumología, oncología médica, radiología e imagen, medicina nuclear, patología, radio-oncología, cirugía de tórax, oncología quirúrgica, dolor y cuidados paliativos, psiquiatría, rehabilitación pulmonar, así como epidemiólogos, nutriólogos y psicólogos. Asimismo, el Consenso contó con el aval de la Sociedad Mexicana de Oncología, el Consejo Mexicano de Oncología, la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, la Sociedad Mexicana de Radio-Oncología, el Consejo Mexicano de Radio-Oncología, la Asociación de Mexicana de Patología y la Asociación Latinoamericana de Tórax.

Con fines didácticos el Consenso fue dividido en las siguientes secciones: generalidades, prevención y tamizaje, diagnóstico y etapificación, patología y biología molecular, etapa temprana, enfermedad localmente avanzada, primera línea de tratamiento en enfermedad metastásica, segunda y tercera líneas de tratamiento para enfermedad metastásica, rehabilitación pulmonar y cuidados paliativos. Cada una de ellas fue coordinada por un especialista en el tema.

El Consenso contiene pautas útiles acerca de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, dirigidas a médicos especialistas involucrados en la atención del CP. Enfatiza la necesidad de la evaluación integral en el manejo de estos pacientes, al mismo tiempo que sostiene que los médicos de atención primaria y su labor de detección oportuna de la enfermedad no pueden dejarse de lado. También advierte que los estudiantes de medicina no cuentan con suficiente información en oncología y tabaquismo en los programas de pregrado. En cuanto a la población general, se pondera la necesidad de

informar acerca de las medidas de prevención, características de la enfermedad y posibilidades de tratamiento. A nivel de las entidades gubernamentales, se subraya la importancia de un manejo integral del CP para destinar más y mejores recursos tanto económicos como humanos a la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento, así como integrar otras enfermedades respiratorias a la detección a los programas de atención primaria. El Consenso también tiene como objetivo el acercamiento de médicos relacionados con CP para formar, en un futuro, grupos cooperativos para el desarrollo de investigación de alto nivel.

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El CP constituye la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. De acuerdo con datos de la OMS, de un total de 7.9 millones de defunciones por cáncer en 2007, 1.4 millones fueron secundarias a CP, lo cual representó 17.7% del total de muertes por cáncer. Para 2011, se esperaron 1,665,300 nuevos casos y 1,378,400 muertes por CP a nivel mundial.¹ Su incidencia se ha incrementado desde 1970 debido al aumento del tabaquismo, en particular entre las mujeres.² Además de CP, el tabaquismo contribuye a la mortalidad en seis de las ocho principales causas de muerte en el mundo.³

El tabaquismo ha disminuido en los países desarrollados y se mantiene o ha aumentado en países en desarrollo, por lo que la mortalidad de CP en general ha incrementado.⁴ Las proyecciones para 2025 muestran que el número de muertes secundarias al tabaquismo aumentará de uno a siete millones en los países en vías de desarrollo, y únicamente de dos a tres millones en los países desarrollados.⁵ El control del tabaquismo es el único factor que ha disminuido significativamente la incidencia y mortalidad por CP.⁵ Se estima que dicha reducción empieza a mostrar un impacto objetivo en la incidencia de cáncer de pulmón después de varios años de combatir ese hábito.⁶

La sociedad tiende a minimizar el efecto del tabaquismo pasivo, pero en realidad ha devenido en un factor de riesgo que debe ser dimensionado por su importancia. Hay que recordar que la causa número uno de muerte por cáncer es, precisamente, el CP en fumadores; y la sexta causa de muerte por cáncer es también por CP, pero en no fumadores (la mayoría fumadores pasivos).⁷ Otro ejemplo de la gravedad del tabaquismo pasivo se ha identificado en China, país donde todavía el porcentaje de mujeres fumadoras es mínimo en relación con los hombres. En las mujeres

chinas no fumadoras (pero casadas con fumadores), la mortalidad por cáncer y problemas cardiovasculares es mayor, en comparación con aquéllas casadas con no fumadores.⁸

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en México. En 2008, las muertes por CP en el país fueron 6,697, las cuales exceden a las producidas por otros tumores (estómago, próstata, mama e hígado). Las dificultades en la realización de análisis de datos epidemiológicos de CP en México radican en la ausencia de un registro de cáncer de tipo hospitalario o poblacional; así como en la carencia de un abordaje protocolizado que permita determinar si se trata de un tumor pulmonar primario o metastático. Debido a que el registro existente no es del todo exacto, las muertes atribuidas a CP pudieran ser superiores a 9,000.⁹ En México se ha observado un aumento en la incidencia a partir de 1970,¹⁰ particularmente durante 1998 a 2004, periodo en el que se registraron 397,400 muertes por neoplasias malignas; de éstas, 45,578 (11.5%) correspondieron a cáncer pulmonar. En este lapso, la incidencia de CP aumentó en aproximadamente 16% (Figura 1).¹¹

Entre los diferentes estados de la República Mexicana existen diferencias epidemiológicas. En general, las tasas de mortalidad por CP tienden a ser mayores en los estados del norte de México que en los del sur¹¹ (Figura 2).

Este hallazgo se explica, al menos en parte, por la difusión más tardía de la epidemia de tabaquismo en los estados del sur de México. La mortalidad por CP en varones, ajustada por edad, fue de 9.25 casos por cada 100,000 personas mayores de 30 años en 1980, y aumentó a 11.91 para 1989, para luego descender gradualmente hasta el 2000, cuando fue de 8.65

muertes. En mujeres, la tasa disminuyó de 3.93 casos en 1980 a 3.55 en 2000. Tales cambios representan una reducción de 6.5% en varones y de 9.67% entre mujeres.¹²

En comparación con los países desarrollados, en México los enfermos con CP se presentan a recibir atención especializada en etapas más avanzadas de la enfermedad.¹³⁻¹⁵ Ello se debe al bajo nivel académico de la mayoría de la población, aunado a la falta de programas de educación para la salud que informen sobre los signos y síntomas característicos del CP. Asimismo, es importante capacitar a los médicos generales acerca de la sintomatología inicial de la enfermedad y los procedimientos o estudios iniciales a los que deben someterse los pacientes, cuyos factores de riesgo y sintomatología indiquen una alta sospecha diagnóstica de CP.¹⁶

En el Instituto Nacional de Cancerología, sólo 1.2% de los pacientes se detecta en etapas tempranas, 16% con enfermedad localmente avanzada y hasta 82% con enfermedad metastásica.¹⁷ Los motivos de la falta de diagnóstico en etapas tempranas en México, en comparación con países desarrollados como Estados Unidos (16 vs. 20%) y Japón (~40%), son la falta de cultura y educación para la salud en la población, la poca difusión en medios masivos de comunicación, la falta de capacitación de los médicos de primer contacto y un sistema de referencia lento.

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD

Los principales factores de riesgo, por orden de importancia, son el tabaquismo activo y pasivo, y la exposición a humo de leña. En México, 16% de las personas mayores de 15 años son fumadoras (11 millones, ENA 2008),¹⁸ y 16.4 millones de habitantes están expuestos a humo de leña (censo 2010).¹⁹ La exposición al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con cáncer de pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras (OR 1.9; IC 95% 1.1-3.5),²⁰ afectadas en particular por CP de tipo adenocarcinoma. En el Instituto Nacional de Cancerología, 57.8% de 914 pacientes con CP tiene antecedentes de tabaquismo y 34.4% de exposición a humo de leña.¹⁷ Otros factores de riesgo incluyen la exposición a elementos como arsénico, sílice, asbesto, ácido crómico, éter, clorometilo, níquel e hidrocarburos policíclicos aromáticos; así como factores genéticos y la contaminación ambiental.²¹ Actualmente, sabemos que la tuberculosis pulmonar puede aumentar el riesgo de CP hasta 11 veces, en particular la del tipo histológico adenocarcinoma en poblaciones asiáticas. Aunque esta asociación se ha estudiado poco en

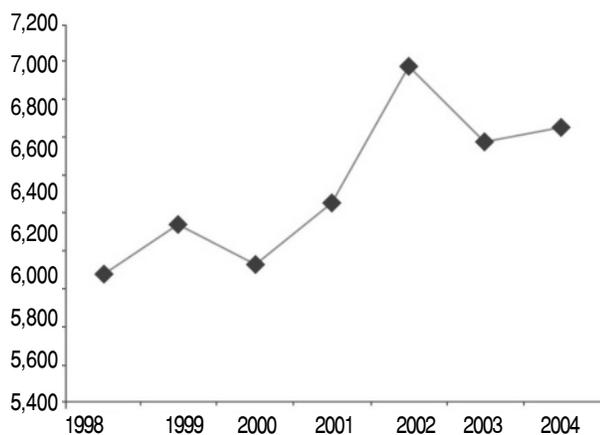


Figura 1. Incidencia de cáncer pulmonar en México (1998-2004). Modificado de Meneses-García 2007.¹¹

México, podría ser importante por la frecuencia de tuberculosis.²²

Hasta el momento no existe un cuadro clínico específico para el diagnóstico de cáncer pulmonar; sin embargo, síntomas como tos (presente en más de 65% de los pacientes al momento del diagnóstico), hemoptisis, disnea, dolor torácico, pérdida de peso, y fatiga son síntomas y signos que al persistir por más de tres semanas se debe evaluar con radiografía de tórax. Un

aspecto relevante en el CPCNP es el incremento del adenocarcinoma, que en la actualidad es más frecuente que el epidermoide, a diferencia de lo que sucedía hace 60 años cuando la relación entre el epidermoide y adenocarcinoma era de 17:1.²³

El costo del tabaquismo en las principales instituciones de salud pública en México es de 45 mil millones de pesos al año.²⁴ El Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de Salud Pública

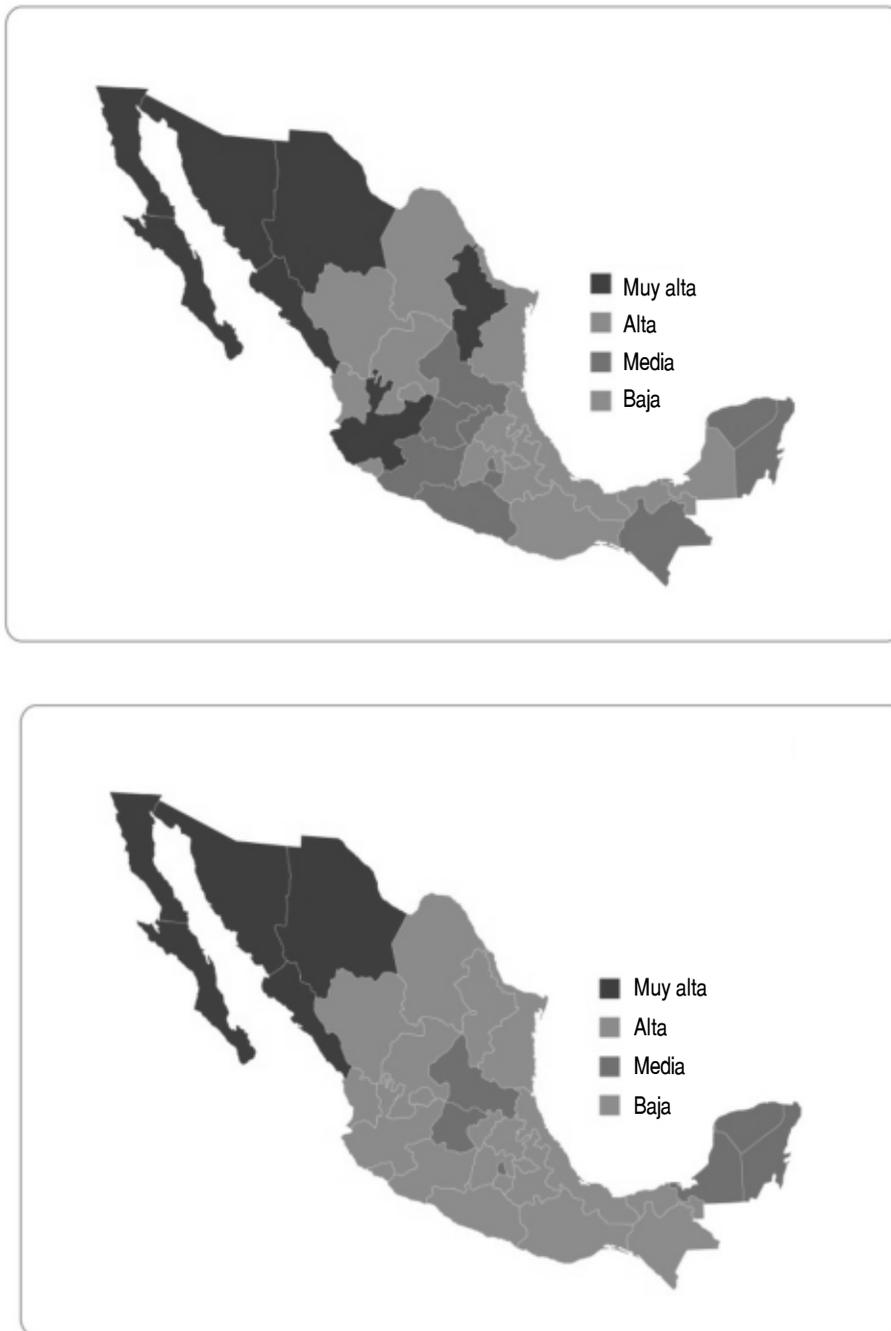


Figura 2. Epidemiología del cáncer pulmonar en México. A. Mujeres. B. Hombres. Modificado de Meneses-García 2007.¹¹

de México realizaron un análisis de costos de los servicios relacionados con tratamiento de pacientes con CP, reportando que el costo promedio es de 12,673, 33,573, 100,005 y 136,141 dólares en los estadios I, II, III y IV, respectivamente; estudio que demuestra el alto costo de la atención del CP atribuido al tabaquismo y presenta evidencia científica que apoya las políticas de salud orientadas al control del consumo de tabaco.

La importancia de contar con grupos cooperativos (GC) en México radica en la posibilidad de realizar estudios clínicos de iniciativa propia que respondan preguntas específicas y de interés en el área de la oncología, y que cuenten con un protocolo de investigación en el que se pueda incluir la cantidad de pacientes necesaria en el menor tiempo posible para responder con la evidencia científica suficiente. Esto sólo es factible si se dispone de la colaboración de un buen número de investigadores y diversas instituciones nacionales integrados con un plan de acción y conducción del estudio.^{25,26} El desarrollo de GC requiere recursos económicos importantes aportados por el gobierno; de modo que se contempla la inclusión de la participación de las instituciones del país más importantes en el área de la oncología, así como la selección de ideas originales cuyos objetivos persigan optimizar tratamientos adaptados a la población mexicana, generar conocimientos que sean de utilidad a la comunidad internacional y fomentar políticas de cooperación multi-institucional e interinstitucional.

En conclusión, el CP es una enfermedad prevenible en más de 80% de los casos si se evita el tabaquismo y la exposición a humo de leña. No obstante, la detección temprana es difícil y las opciones de tratamiento curativo son limitadas, ya que la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas.

PREVENCIÓN Y TAMIZAJE EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Noventa por ciento de los casos de CP se atribuyen al tabaquismo.^{27,28} El otro 10% tiene etiología multifactorial, en la cual diversos carcinógenos, factores genéticos y factores ambientales como el radón y el asbesto han sido asociados. El primero es un gas radioactivo liberado por la descomposición normal del uranio en las rocas y se encuentra en subterráneos y en las minas. Es invisible e inodoro, se filtra a través del suelo y se difunde en el aire. Puede contaminar el agua, principalmente en las norias, y liberarse mediante evaporación.^{29,30} En relación con

el asbesto, se trata del carcinogénico ocupacional más estudiado, y al que los albañiles están más expuestos, pero también los trabajadores de astilleros de barcos, los obreros de la industria de fabricación de filtros y aislamientos (que utilizan el amianto en tuberías y calderas) y los empleados en cartonaje, textiles, reparación de frenos y tintorería industrial.³¹ El arsénico es un metaloide que está presente en forma sólida, líquida y gaseosa. Se utiliza en la fabricación de vidrio, pigmento y juegos pirotécnicos. La exposición más prolongada puede resultar por el consumo de agua contaminada.³²

Prevención

Las intervenciones preventivas para el CPCNP caen dentro de dos categorías: primaria y secundaria. La prevención primaria está enfocada en reducir la incidencia evitando el inicio del consumo de tabaco en la población general, promoviendo la abstinencia en la población fumadora y evitando la exposición al humo de tabaco ambiental. La prevención secundaria o tamizaje tiene como objetivo reducir la mortalidad por CPCNP al detectar los casos en etapas clínicas tempranas.

Riesgo de desarrollar CPCNP

Las medidas de prevención más importantes son evitar el tabaquismo activo y el humo de tabaco ambiental (HTA).^{27,28} La contaminación ambiental producida por combustión incompleta de combustibles fósiles parece incrementar el riesgo a desarrollar CPCNP, según algunos estudios.²⁹⁻³⁷ La exposición a aeropartículas del humo de leña tiene un efecto importante en la salud como factor que contribuye al desarrollo de CPCNP y otras patologías.³⁸ La medición de exposición al humo de leña se obtiene por el número de horas diarias por año; por ejemplo: 5 h al día por 20 años de exposición equivale a 100 horas/año. El riesgo de enfermedad pulmonar es mayor si se sobrepasa las 200 horas/año.

El tabaquismo como causa de CPCNP ha sido ampliamente estudiado, con lo cual se ha establecido que a menor edad de inicio del tabaquismo, y a mayor cantidad de cigarrillos y años fumando, es mayor el riesgo de desarrollar CPCNP, aunque también es importante la predisposición genética.

El tabaquismo en México

La Encuesta Nacional de Adicciones, realizada en 2008,¹⁸ mostró que 18.5% de la población mexicana

entre los 12 y los 65 años es fumadora activa, lo cual equivale a 14 millones de mexicanos fumadores. La relación por género es de 3:1 a favor de los varones; y la edad promedio de inicio de consumo diario de cigarrillos es de 13.7 años. Veintitrés por ciento de la población no fumadora se encuentra expuesta a HTA. Si se suman los fumadores y los expuestos a HTA, son más de 25 millones de mexicanos expuestos al humo de tabaco.^{39,40} No existe ningún cigarrillo seguro, ni los que se promueven como bajos en nicotina y alquitrán. El índice tabáquico se determina por el número de cigarrillos que se consumen al día por el número de años fumados, entre 20. Ejemplos: 20 cigarros al día por 20 años fumados, entre 20, equivalen a 20 paquetes/año. Consumir 10 cigarrillos al día por 20 años de fumador, entre 20, equivale a 10 paquetes/año. Si ha fumado 40 cigarrillos al día durante 10 años, entre 20, equivale a 20 paquetes/año, etc.

Suspensión del tabaquismo en CPCNP

Numerosos estudios han demostrado que al suspender el tabaquismo, el riesgo de desarrollar CPCNP disminuye en más de 90%, después de 30 años de abstinencia. Si se interrumpe el consumo del tabaco antes de los 30 años de edad, la mortalidad por CPCNP baja y llega a ser casi igual que la de la población que nunca ha fumado.^{5,40-43}

Cerca de la mitad de los pacientes sometidos a cirugía por CPCNP deja de fumar; sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que continúa fumando. Es ahí donde se observa un incremento de la recurrencia del CP cercano a 20%, con disminución de la supervivencia y aumento en el desarrollo de segundos primarios.⁴⁴⁻⁴⁸ Por lo tanto, se recomienda iniciar tratamiento para suspender el tabaquismo después del diagnóstico de CPCNP.^{49,50} Varios estudios han demostrado que los pacientes con diagnóstico de CPCNP están más motivados a dejar de fumar, y de hecho, dejan de hacerlo con mayor frecuencia que las personas sin CPCNP. Los beneficios que se obtienen al dejar de fumar son mejoría de la capacidad pulmonar, patrón de sueño, percepción de olores y sabores, incremento del apetito, bienestar general, mayor autoestima; menores síntomas de disnea, tos, secreciones bronquiales y fatiga diurna.⁵¹

Se recomienda que en los pacientes con CPCNP se intensifique el plan de suspensión, incluyendo la implementación de la terapia cognitiva conductual (TCC) y el tratamiento farmacológico (TF), cuando sea necesario.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Personal médico y prevención

Es prioritario sensibilizar a los médicos generales, especialistas y al resto del personal de salud, para que intervengan en forma integral y proactiva en la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno del tabaquismo, ya que en la actualidad la adicción a la nicotina se reconoce como una enfermedad crónica y recidivante.

La nicotina es una droga psicoactiva y un potente reforzador conductual, capaz de producir una severa dependencia bioquímica en el consumidor. Actúa según la cantidad absorbida y provoca diferentes reacciones: a dosis bajas es psicoestimulante y a dosis altas tiene un efecto sedante porque actúa como depresor.⁵²⁻⁵⁶

Los usuarios de tabaco que acuden a una consulta médica, sin importar la causa, deben ser interrogados y clasificados en fumadores que quieren dejar de fumar, en fumadores que no quieren dejar de fumar en este momento, fumadores que recientemente han dejado de fumar y en ex-fumadores (más de seis meses). Asimismo, se debe interrogar a todos los pacientes sobre consumo de tabaco. Aconsejar a todos los pacientes con tabaquismo sobre los beneficios de suspender el consumo: el consejo médico sobre el tabaquismo incrementa la abstinencia entre 3 y 5% al año de seguimiento.⁵²⁻⁵⁶ Sugerir TCC y TF cuando se requiera.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Tratamiento farmacológico

Estudios multicéntricos aleatorizados han demostrado que el TF para disminuir la adicción al tabaco existe y es eficaz, incluso las guías clínicas de diferentes países lo recomiendan para dejar de fumar, ya que es costo-efectivo.^{55,56-59} Setenta por ciento de los consumidores de tabaco desean dejar de fumar, 5% lo logra sin ayuda. Al agregar la combinación de TCC y TF, 30% logra dejar de fumar, decisión que generalmente requiere de varios intentos hasta llegar a la abstinencia permanente.⁶⁰ El TF debe estar encaminado a suprimir el síndrome de abstinencia, lograr la cesación y evitar recaídas. En la siguiente sección se presentan los medicamentos que se utilizan como primera línea para lograr la abstinencia.

Terapia de reemplazo de nicotina

La terapia de reemplazo de nicotina (TRN) es el tratamiento más antiguo y con el que más experiencia se tiene. En México se encuentra disponible en

presentación de goma masticable de 2 mg de nicotina, parches transdérmicos de 21, 14 y 7 mg de nicotina/24 h o de 15, 10 y 5 mg de nicotina/16 h, e inhalador de 10 mg nicotina/cartucho.

La TRN es fácil de utilizar y tiene una razón de momios (RM) de 1.5, IC 95% (1.2-1.7) para goma de mascar cuando se compara con placebo; el parche tiene 1.9, IC 95% (1.7-2.2), y el inhalador de 2.1, IC 95% (1.5-2.9). Esto significa que la TRN duplica el éxito del tratamiento.^{55,56,59,61,62}

Los efectos secundarios de la TRN son sabor desagradable e inflamación de mucosa oral (con la goma de mascar), así como irritación de la piel (con los parches) e irritación orofaríngea (con el inhalador). En los pacientes con angina inestable o infarto al miocardio reciente, se debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la TRN. Generalmente, se plantea una duración mínima de ocho semanas.

Se recomienda mascar una goma de nicotina de 2 mg cada hora o cada dos horas las primeras cuatro semanas e ir reduciendo la dosis de manera paulatina hasta alcanzar las ocho semanas de tratamiento.

La técnica de mascado es importante: se debe masticar la goma hasta notar un sabor picante y posteriormente dejarla fija entre la encía y la mejilla por algunos minutos, o sacarla de la boca y guardarla. Se debe reiniciar el mascado cuando surja nuevamente el deseo de fumar. La goma debe ser desechada al perder el sabor picante. El uso de parches debe ser con la dosis más alta para cada paciente, de manera individualizada, según su grado de adicción, e irlo disminuyendo en las siguientes semanas.

Bupropión de liberación prolongada

Bupropión es un fármaco antidepresivo de administración oral. Debe iniciarse en dosis de 150 mg diarios durante cinco días y posteriormente aumentar a 150 mg cada 12 h. La duración promedio del tratamiento es de tres meses, pero se puede extender hasta seis.

Tiene una RM de 2.0, IC 95% (1.8-2.2), comparado con placebo. Sus efectos secundarios son insomnio y resequedad de boca. Está contraindicado cuando existen antecedentes de enfermedad convulsiva, traumatismo craneoencefálico, anorexia, bulimia e ideas suicidas.^{55,56,59,62}

Tartrato de vareniclina

Este fármaco actúa como agonista parcial y antagonista de los receptores nicotínicos alfa 4 y beta 2. Se presenta en tabletas de 0.5 y 1.0 mg. Es el recur-

so que recientemente se ha agregado a la terapéutica del tabaquismo. Se administra por vía oral en dosis de 0.5 mg por la mañana, durante tres días, seguido por 0.5 mg por la mañana y por la noche durante cuatro días; posteriormente, se indica 1 mg cada 12 durante tres meses (se puede extender hasta por seis meses). Tiene una RM de 3.1, IC 95% (2.5-3.8), comparada con placebo. El efecto secundario más frecuente es la náusea. En pacientes con historia de depresión mayor debe usarse con precaución. Está contraindicado en pacientes con ideas suicidas.^{55,63,64} Recientemente se han utilizado combinaciones de TF del tipo de vareniclina más TRN y bupropión con vareniclina.^{65,66} Sin embargo, no se recomienda la combinación farmacológica a falta de mayor evidencia clínica.

Terapia cognitivo-conductual en pacientes fumadores

Hasta 50% de los pacientes con diagnóstico de CPCNP cursa con algún tipo de trastorno psicológico. Entre los más frecuentes se encuentran los trastornos adaptativos y la depresión. Estos enfermos se pueden beneficiar con la terapia cognitivo conductual (TCC).^{66, 67} La TCC tiene una RM de 1.0 que incrementa a 1.7 IC 95% (1.3-2.1) cuando se utiliza junto con TF.^{55,59,68} La TCC se basa en la modificación conductual y en la teoría cognitiva.

La TCC asume que el cambio conductual se logra reestructurando los procesos cognoscitivos y modificando el pensamiento para llegar a la conducta de la abstinencia. El tratamiento conduce a retomar las percepciones, autoafirmaciones, atribuciones, expectativas, creencias e imágenes que se obtuvieron a lo largo del aprendizaje en la conducta de fumar. La TCC revierte el aprendizaje que el fumador emplea, como fumar como medio de afrontamiento, mediante la modificación de lo que el fumador piensa y hace.⁶⁹

Quimioprevención

Se ha realizado una gran cantidad de estudios multicéntricos, aleatorizados, en pacientes con alto riesgo para desarrollar CPCNP; es decir, fumadores de más de 40 años de edad que han fumado más de 10 paquetes/año. Se han usado sustancias como selenio, vitamina E, beta caroteno, isotretinoína y aspirina, entre otras. Todos estos estudios concuerdan en que no existe evidencia que sustente el uso de quimioprevención.^{40,47}

No se recomienda utilizar quimioprevención.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Recomendaciones para reducir el riesgo de CPCNP

- Evitar el consumo de tabaco.
- Cesar el tabaquismo lo antes posible.
- TCC y TF cuando se requiera.
- Evitar la exposición involuntaria de HTA.
- Evitar la exposición laboral a sustancias carcinogénicas.
- Evitar la exposición al humo de leña, a la contaminación ambiental, al radón y al asbesto.

Estas recomendaciones tienen nivel de evidencia 1 para recomendación.

Tamizaje

- **Radiografía y citología para el tamizaje de CPCNP.** Los estudios de escrutinio más comúnmente empleados para hacer el diagnóstico de cáncer de pulmón han sido la radiografía de tórax y el estudio citológico de expectoración, mismos que han sido evaluados en diferentes investigaciones, sin reportar beneficio en la disminución de la mortalidad.⁷⁰

El proyecto de la Clínica Mayo, iniciado en 1970, evaluó a 9,211 fumadores. Se dividieron en dos grupos. El grupo de estudio incluyó a 4,618, a los que se les tomó una radiografía de tórax y se les realizó una citología de expectoración cada cuatro meses, por seis años, mientras que al grupo control, de 4,593 sujetos, se le recomendó practicarse una radiografía del tórax y realizarse una citología de expectoración cada año por el mismo tiempo. Con seguimiento a 25 años, se diagnosticaron 206 y 106 casos, respectivamente.⁷¹

En el grupo con intervención, los casos se encontraban en etapa clínica más temprana. La mortalidad por cáncer de pulmón fue de 4.4 y 3.9 por cada 1,000 personas, para los grupos de estudio y de control, respectivamente. Los resultados indicaron que la mortalidad en ambos grupos fue similar.^{71,72}

El estudio *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO) evaluó mortalidad, incidencia, complicaciones asociadas a los métodos diagnósticos y todas las causas de mortalidad en pacientes tamizados para CPCNP con radiografía de tórax anual a tres años. Los comparó con la evaluación clínica rutinaria de pacientes fumadores y concluyó que el escrutinio anual con radiografía de tórax no reduce la mortalidad comparada con evaluación médica anual.⁷³

No se recomienda la radiografía del tórax ni el examen citológico de expectoración para el tamizaje de CPCNP en población de alto riesgo ni en la población general.

Nivel de evidencia I, recomendación A.

- **Tomografía para el tamizaje de CPCNP.** La tomografía helicoidal contrastada (THC) no se debe realizar como método de tamizaje, ya que la exposición a la radiación es alta y los riesgos exceden los beneficios.⁷⁴ La tomografía computada helicoidal de baja dosis (TCBD) ofrece la posibilidad de obtener una imagen de todo el tórax con baja exposición a la radiación. Es capaz de detectar lesiones muy pequeñas sin el empleo de medio de contraste. Comparada con radiografía del tórax, la TCBD puede detectar nódulos tres veces más pequeños. Se estima que la mayoría de estas lesiones pequeñas son etapas clínicas tempranas de CPCNP que, de no ser detectadas, eventualmente progresarán a enfermedad avanzada.⁷⁵

Recientemente se publicó el proyecto llamado *National Lung Screening Trial* (NLST) o Estudio Nacional de Tamizaje de Cáncer de Pulmón, en el que se reclutaron 53,454 pacientes con alto riesgo de CP, en 33 centros médicos de Estados Unidos, entre 2002 y 2004. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir TCBD (26,722 pacientes) o para radiografía de tórax PA (26,732 pacientes). La incidencia de CP fue de 645 casos sobre cien mil individuos año ($n = 1,060$) para el grupo de TCBD, comparado con 572 casos para el grupo radiológico. Se registraron 247 muertes por CPCNP sobre cien mil personas al año en el grupo de TCBD, y 309 muertes en el grupo radiológico, lo cual representó una reducción relativa en la mortalidad para detección por TCBD de 20%.⁷⁶

El programa internacional para la detección de cáncer temprano (I-ELCAP) sometió a estudio de tamizaje a 31,567 personas asintomáticas en riesgo para desarrollar CP, mediante TCBD, con la intención de estimar la supervivencia a 10 años del Estudio Clínico I (EC I). Se detectaron 484 casos, de los que 412 fueron EC I (1.3%), con un seguimiento de 3.3 años y una supervivencia de 88%.⁷⁷ Aunque el estudio demostró que TCBD es más sensible que la radiografía de tórax para identificar CP temprano, es factible que se aumente la detección de lesiones no neoplásicas, lo cual se traduce en un incremento de falsos positivos. Ello provocará que las personas sean sometidas a estudios complementarios innecesarios, que afectarán la morbimortalidad de esta población.⁷⁸ El estudio no evaluó mortalidad.

Otras limitantes para TCBD son su alto costo y el sobrediagnóstico. Cerca de 50% de los participantes tuvo al menos un nódulo no calcificado, con el consecuente aumento de la morbilidad, por realizarse broncoscopias, punción para biopsia o resecciones innecesarias. El único beneficio fue que 14% de los pacientes sometidos a TCBD dejó de fumar.⁷⁹

La TCBD es el único método de tamizaje efectivo para reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en población de alto riesgo (**Nivel de evidencia 1, recomendación A**); sin embargo, el alto costo, la falta de disponibilidad del estudio en todas las regiones de México, falta de personal para la interpretación del estudio y el sobrediagnóstico no permiten recomendar este método como medida de salud pública. El especialista deberá discutir estos puntos con sus pacientes y tomar una decisión individual.

DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

El primer paso al atender a un paciente con sospecha clínica y/o radiológica de cáncer consiste en realizar el diagnóstico histopatológico. Es necesario iniciar un protocolo para confirmar la sospecha diagnóstica, mientras que, paralelamente, se determina el estadio de la enfermedad. Los estudios que se soliciten deben cumplir con ambos objetivos. Las prioridades deben centrarse en establecer el diagnóstico y subtipo histológico del tumor, así como en determinar la extensión de la enfermedad o etapa clínica. Esto determinará si el paciente es candidato a tratamiento curativo o paliativo, tomando en cuenta su estado funcional y su estadio al momento del diagnóstico. Se sospecha que existe cáncer pulmonar (CP) por un hallazgo anormal en un estudio de imagen, generalmente asociado a síntomas locales o sistémicos del tumor. La modalidad diagnóstica seleccionada para confirmar una sospecha de CP depende del tamaño, localización, potencial presencia de enfermedad metastásica, así como del plan tentativo de tratamiento.

Los objetivos principales de la modalidad diagnóstica son lograr el mayor rendimiento diagnóstico y lograr la estadificación de la enfermedad, así como evitar los estudios invasivos innecesarios para el paciente, teniendo en mente el plan terapéutico proyectado.^{80,81}

Se recomienda que todo paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer pulmonar sea evaluado por un especialista dentro de los primeros siete días, y que los resultados de los estudios diagnósticos sean co-

municados al paciente dentro de las dos semanas siguientes.⁸²

Nivel de evidencia 2, recomendación C.

Sintomatología y estudios iniciales

Si bien hasta 10% de los pacientes con CPCNP puede estar asintomático, tradicionalmente los síntomas asociados a esta enfermedad se han dividido en los relacionados al tumor (tos, disnea, hemoptisis); los asociados a la diseminación intratorácica (derrame pleural, derrame pericárdico, disfonía, síndrome de vena cava superior o síndrome de Pancoast) y los derivados de las metástasis (dolor óseo, síntomas neurológicos).¹⁶

No existen datos clínicos patognomónicos, y en algunos casos las molestias iniciales pueden estar presentes de manera crónica en los pacientes que son fumadores, por lo que el agravamiento de cualquier molestia preexistente o la falta de respuesta a los tratamientos convencionales deben alertar al clínico sobre la posibilidad de un problema neoplásico.

Radiografía simple de tórax

Por lo general, este estudio será el primero en ordenarse por el médico general o de primer contacto en los pacientes con sospecha clínica de CPCNP, ya que tiene gran disponibilidad. Puede orientar hacia la existencia de un problema neoplásico cuando la enfermedad se encuentra en etapas avanzadas; por ejemplo, puede demostrar una zona de consolidación, derrame pleural, o ensanchamiento mediastinal. Sin embargo, su sensibilidad oscila entre 30 y 35%, su especificidad se encuentra entre 55 y 65%, pero no ha mostrado utilidad en el diagnóstico de lesiones tempranas, además de encontrarse limitada en los casos de lesiones muy centrales o apicales.

Por lo tanto, en los pacientes con síntomas persistentes aún con una radiografía normal se deben realizar estudios adicionales.⁸³ Este estudio no tiene ninguna utilidad en la etapificación y de ninguna manera debe ser el único estudio que se realice en un paciente con sospecha de CPCNP.

Tomografía axial computada

Una vez que se tiene una alta probabilidad de un diagnóstico de cáncer, el estudio de imagen inicial que se recomienda es la TAC de tórax, misma que debe incluir al menos cortes de 5 a 10 mm desde los ápices pulmonares hasta el hígado y las

glándulas suprarrenales; debe contar con una ventana para visualizar el mediastino y otra para el parénquima pulmonar; se debe realizar en fase simple y contrastada (siempre y cuando no exista una contraindicación para el uso de contraste intravenoso).⁸⁴

Con sólo este estudio podemos evaluar las características y extensión del tumor primario; sospechar si existe involucro ganglionar mediastinal y podemos descartar o confirmar la presencia de metástasis hepáticas o suprarrenales; estos datos nos permitirán dirigir los estudios posteriores de acuerdo con los hallazgos.

La tomografía computarizada con emisión de positrones (PET/CT) se puede usar en casos de duda diagnóstica con respecto a nódulos y lesiones focales pulmonares de más de 1 cm.⁸⁵ La sensibilidad y especificidad promedio para detectar cáncer primario son de 97 y 78%, con tasas de falsos negativos y falsos positivos en 8 y 10%, respectivamente.⁸⁶ Se recomienda realizar el PET/CT en pacientes con nódulo pulmonar solitario, especialmente en la detección temprana de lesiones pulmonares potencialmente malignas, o para descartar las lesiones sugestivas en pacientes de bajo riesgo. Sus beneficios suelen evitar cirugías inútiles en pacientes de bajo riesgo, así como la realización de cirugías curativas en pacientes de alto riesgo.

Estudios de laboratorio

En la evaluación inicial se deberán solicitar también estudios de laboratorio que incluyan al menos biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. Éstos determinarán el estado general del enfermo y serán de utilidad en el caso de que se requieran procedimientos invasivos.^{16,83} Cuando se sospecha de un adenocarcinoma, resulta útil la determinación del antígeno carcinoembrionario (ACE) como marcador tumoral; en caso de encontrarse elevado, permitirá evaluar inicialmente la respuesta a los tratamientos y, posteriormente, durante el seguimiento puede detectar recurrencias.¹⁶

Recomendaciones

En el paciente con sospecha clínica de cáncer pulmonar, la radiografía de tórax puede orientar al diagnóstico cuando la enfermedad se encuentra avanzada. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad son muy bajas, por lo que no se recomienda como estudio único. Una radiografía normal en un

paciente con alta sospecha clínica no debe descartar el diagnóstico.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

En el paciente con sospecha clínica de cáncer pulmonar, el estudio de imagen inicial recomendado es la tomografía axial computada de tórax con cortes de 5 a 10 mm desde los ápices pulmonares hasta el hígado y las glándulas suprarrenales. Asimismo, se debe realizar una ventana para visualizar el mediastino y otra para el parénquima pulmonar (se recomienda en fase simple y contrastada). Se considera suficiente para confirmar o descartar la sospecha de cáncer y orientar los procedimientos posteriores.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

Se recomienda realizar el PET/CT en pacientes con nódulo pulmonar solitario, especialmente en la detección temprana de lesiones pulmonares potencialmente malignas, o para descartar las lesiones sugestivas en pacientes de bajo riesgo. Sus beneficios suelen evitar cirugías inútiles en pacientes de bajo riesgo, así como la realización de cirugías curativas en aquellos de alto riesgo.

Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

Determinación del tipo histológico

Con el advenimiento de los tratamientos sistémicos específicos para cada subtipo de CPCNP (y más aún, con las terapias blancas) es de suma importancia la determinación precisa de la estirpe histológica del tumor.⁸⁷ Aunque existen diferentes alternativas para la obtención de tejido para estudio patológico, la elección dependerá principalmente de la localización del tumor primario. De manera inicial, siempre se optará por los métodos menos complejos y menos mórbidos para el paciente.⁸³

Tumores periféricos

Se definen como aquéllos localizados en los 2/3 externos del pulmón. En estos casos el estudio de elección es la biopsia transtorácica guiada por TAC. Se prefiere la biopsia con aguja de corte (Tru-cut) sobre la aspiración con aguja fina (BAAF), ya que la primera proporciona tejido suficiente para estudios de patología, realización de inmunohistoquímica y genotipificación.⁸⁴ Tiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 97%, con una certeza de 96%, cuando la lesión mide más de 15 mm, pero cae hasta 74% cuando su tamaño es menor.⁸⁵ Tiene una baja mor-

bilidad, la cual representa la principal complicación el neumotórax que se puede presentar hasta en 10% de los casos; sin embargo, sólo 30% de éstos requerirá un tubo pleural.^{88,89}

Tumores centrales

En estos casos, el estudio de elección suele ser la broncoscopia, ya que en el caso de las lesiones con extensión endobronquial la biopsia tiene una sensibilidad de 74% cuando se toman al menos tres muestras y puede incrementarse hasta 88% en conjunto con el lavado y el cepillado bronquiales.⁹⁰ Desafortunadamente, cuando las lesiones no son visibles endoscópicamente, la sensibilidad y especificidad bajan considerablemente. Aun con el uso de guía fluoroscópica, la certeza diagnóstica es cercana a 60%.⁹¹ La utilidad del ultrasonido endobronquial (EBUS) –en tiempo real para el diagnóstico de lesiones pulmonares– se ha demostrado ampliamente, con una certeza cercana a 78%.^{92,93} No obstante, es importante considerar que el resultado depende de la experiencia del operador. En México, el uso de este recurso sigue siendo muy limitado por el costo del equipo; no obstante, en centros especializados donde se cuenta con él se convierte en una herramienta de gran utilidad.

Históricamente, se ha considerado la citología de esputo como un estudio rápido y barato. Fue de utilidad en tumores centrales, principalmente en carcinomas epidermoides y carcinomas de células grandes. Su sensibilidad y especificidad son bajas, si bien se incrementan cuando se toman al menos tres muestras (65 y 68%, respectivamente).⁸⁷ Los estudios citológicos permiten, en muchos casos, establecer el diagnóstico de cáncer; sin embargo, proporcionan información limitada para el clínico y sólo se recomiendan cuando no es factible obtener el diagnóstico por otros métodos o si el paciente únicamente es candidato a recibir cuidados paliativos.

Ocasionalmente, cuando el diagnóstico no se puede establecer por ninguno de los métodos ya mencionados, se recurre a la biopsia mediante Cirugía Torácica Video-Asistida (VATS) o toracotomía, la certeza diagnóstica es prácticamente de 100%, pero siempre debe considerarse en última instancia.⁹⁴

Recomendaciones

Es de suma importancia determinar el subtipo histológico del tumor, debido a que tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento. Es ampliamente recomendable tener fragmentos de tejido para estu-

dio patológico y de inmunohistoquímica. Los estudios de citología proporcionan información limitada para el clínico y sólo se recomiendan cuando no es posible obtener el diagnóstico por otros métodos.

Nivel de evidencia 2, recomendación A.

En los tumores periféricos, la biopsia con aguja de corte guiada por tomografía es el estudio recomendado de manera inicial, tiene alta certeza diagnóstica y baja morbilidad.

Nivel de evidencia 2, recomendación A.

En los tumores centrales la broncoscopia es el estudio de elección, tiene buena certeza diagnóstica cuando el tumor tiene extensión endobronquial, se toman al menos tres biopsias y se complementa con lavado y cepillado bronquiales. Cuando la lesión no es visible por broncoscopia el uso de fluoroscopia o EBUS aumentan la sensibilidad y especificidad.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

La biopsia por VATS o toracotomía tiene una certeza diagnóstica cercana a 100%, pero debe reservarse sólo para los pacientes en los que no se ha podido establecer el diagnóstico por otros métodos.

Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B.

Etapificación

Para determinar la extensión de la enfermedad se emplea el sistema TNM [tumor, nodes (ganglios) y metástasis] en su 7a edición, de acuerdo con los lineamientos publicados por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*⁹⁵ (Cuadro 1).

Previamente se empleó el sistema propuesto por el Dr. Clifton Fletcher Mountain, cuyo soporte principal fue una base de datos del MD Anderson Cancer Center que hasta 1997 incluía 5,319 pacientes.⁹⁶ La principal característica de este nuevo sistema propuesto por la IASLC (vigente a partir de enero 2010) es que se obtuvo de una base de datos de 81,015 casos aportados por 45 centros hospitalarios distribuidos en 20 países⁹⁷ (Cuadro 2).

Si bien no hubo cambios en los descriptores de la categoría “N”, se enfatiza la importancia pronóstica del número de estaciones involucradas y la localización de las mismas, por lo que se sugiere fuertemente adoptar el mapa de ganglios mediastinales propuesto por la IASLC y reportar los ganglios afectados por estación y por zona⁹⁸ (Figura 3).

Cuadro 1. Clasificación TNM, 7a edición.⁹⁵

<p>T: tumor primario. TX: el tumor no puede ser evaluado o células tumorales en citología de esputo o lavados bronquiales, pero el tumor no puede ser visualizado. T0: sin evidencia de tumor primario. Tis: carcinoma <i>in situ</i>.</p>			
<p>T1: tumor de 3 cm o menor, rodeado por pulmón o pleural visceral, sin invasión más proximal que un bronquio lobar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a: tumor de 2 cm o menor. • T1b: tumor > 2 cm, pero no > 3 cm. 			
<p>T2: tumor > 3 cm, pero no > 7 cm, o un tumor con cualquiera de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Involucro del bronquio principal, a más de 2 cm de la carina. • Invasión de la pleura visceral. • Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no involucra a todo el pulmón. <p style="margin-left: 40px;">T2a: tumor > 3 cm, pero no > 5 cm. T2b: tumor > 5 cm, pero no > 7 cm.</p>			
<p>T3: tumor > 7 cm o con cualquiera de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invasión directa a pared torácica (incluye tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal). • Tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, pero sin involucro de la misma. • Atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón. • Nódulos satélites en el mismo lóbulo que el tumor primario. 			
<p>T4: tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpos vertebrales, carina. O bien, la presencia de nódulos satélites en un lóbulo diferente al del tumor primario (ipsilateral).</p> <p>N: ganglios regionales. NX: no se pueden evaluar los ganglios regionales. N0: sin metástasis a ganglios regionales. N1: metástasis en ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales (incluyendo extensión directa del tumor). N2: metástasis en ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales. N3: metástasis a ganglios supraclaviculares y/o metástasis en ganglios contralaterales (mediastinales y/o hiliares). M: metástasis a distancia. MX: las metástasis no pueden ser evaluadas. M0: sin metástasis a distancia. M1a: nódulos contralaterales al tumor primario; implantes pleurales o derrame pleural o pericárdico (citología positiva). M1b: metástasis fuera del tórax.</p>			
<p>Etapas clínicas:</p>			
EC 0 Tis	N0	M0	
EC IA T1	N0	M0	
EC IB T2a	N0	M0	
EC IIA	T2b	N0	M0
	T1 o T2a	N1	M0
EC IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
EC IIIA	T4	N0	M0
	T3 o T4	N1	M0
	T1, T2 o T3	N2	M0
EC IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
EC IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
EC IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Recomendaciones

La etapificación de los pacientes con CPCNP se debe realizar de acuerdo con la 7a edición del manual de la AJCC y la IASLC. Es recomendable adoptar el mapa ganglionar basado en estaciones y zona. Ello permitirá homogeneizar la nomenclatura y los ensayos clínicos a futuro.

**Nivel de evidencia 1,
grado de recomendación B.**

Evaluación del tumor primario (T)

- **Métodos no invasivos.**

La TAC es suficiente para establecer la extensión del tumor primario y determinar el T clínico en

Cuadro 2. Cambios relevantes en la 7a edición del TNM.⁹⁷

- División de T1a (hasta 2 cm) y T1b (> 2 cm y hasta 3 cm).
- División de T2a (> 3 cm y hasta 5 cm) y T2b (> 5 cm y hasta 7 cm).
- Los tumores > 7 cm ahora se consideran T3.
- Los tumores con un nódulo ipsilateral en el mismo lóbulo (*sat*) ahora se denominan T3 (previamente se consideraban T4).
- Los tumores con un nódulo ipsilateral en diferente lóbulo (*ipsi nod*) se incluyen como T4 (previamente se consideraban M1).
- La invasión pleural ahora se considera como enfermedad metastásica M1a (previamente se incluía dentro de los T4).
- Se hace la distinción entre enfermedad metastásica limitada al tórax M1a (invasión pleural y/o pericárdica, o bien, la presencia de un nódulo pulmonar contralateral) y la enfermedad metastásica extra-torácica M1b.

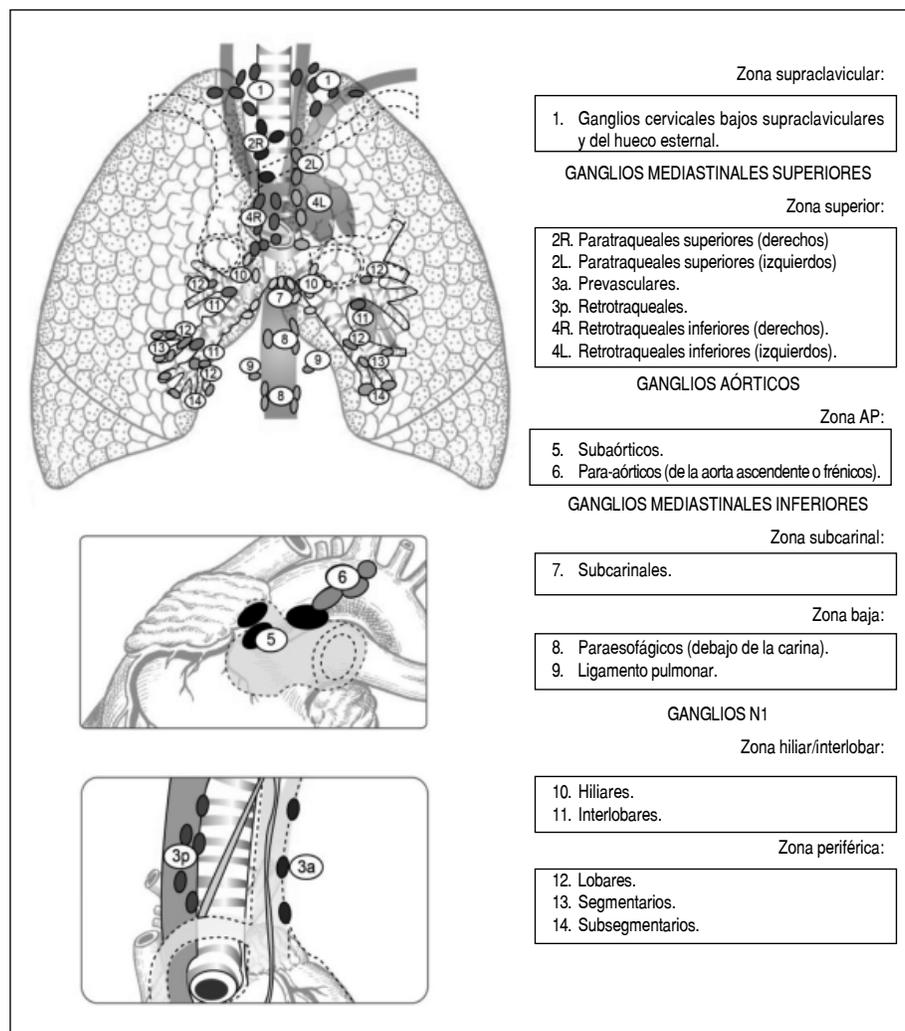


Figura 3. Identificación de ganglios mediastinales por estación y zona. Modificado de Rusch 2009.¹⁰¹

la mayoría de los pacientes con CPCNP. Tiene una sensibilidad de 70% y especificidad de 90% para establecer el tamaño tumoral, la presencia de atelectasia, la invasión a estructuras de la pared torácica y mediastinales cuando son muy evidentes, así como la detección de nódulos pulmonares adicionales.⁸² Su principal limitación es la afección focal a la pleura, pared torácica y estructuras del mediastino, con una certeza diagnóstica de 60% en estos casos.⁹⁹

La resonancia magnética nuclear (RMN) está indicada cuando se sospecha de invasión focal a la pared torácica y/o estructuras mediastinales por TAC; así como en pacientes con tumores del sulcus superior que sean potencialmente resecables, ya que permite caracterizar las estructuras vasculares y nerviosas, así como el canal medular, con mayor precisión que la TAC. En estos casos, tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 85% y se considera el estudio de elección.^{87,99}

La tomografía por emisión de positrones fusionada con TAC (PET-CT) forma parte de la etapificación de pacientes con CPCNP en los centros en los que se cuenta con este estudio. Depende de la actividad biológica de las células neoplásicas porque tienen un metabolismo de la glucosa incrementado y mayor tasa de glucólisis, en comparación con las células normales.

Para este estudio se utiliza un análogo de la glucosa radiomarcado, 18-fluor-2 desoxi-D glucosa (18-F-FDG) que se capta, pero no es metabolizado después de la fosforilación y queda atrapado en las células. La acumulación de dicho isótopo se identifica mediante una cámara para PET. Un valor de captación estandarizado (SUV standardized uptake value) de 2.5 optimiza la sensibilidad y especificidad en la evaluación de lesiones pulmonares y se toma como punto de corte para determinar si una lesión es sospechosa o no.¹⁰⁰ Si bien esta acumulación sugiere malignidad con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 88%,⁸⁶ existen falsos positivos como en el caso de procesos infecciosos activos o lesiones inflamatorias; falsos negativos con las lesiones < 1 cm, tumores como el carcinoma bronquioloalveolar (BAC) o los carcinoides que tienen un metabolismo bajo.¹⁰¹

El uso del PET-CT para la evaluación del T permite una mejor diferenciación del tumor hipermetabólico del parénquima pulmonar atelectasiado distal y de áreas de neumonitis adyacentes^{100,101} y pudiera orientar en el sitio de toma de biopsia. La poca disponibilidad de equipos a nivel nacional es otra limitante para su aplicación general.

Recomendaciones

En la evaluación del tumor primario, la TAC se considera como el método más preciso y accesible para determinar el T clínico en la mayoría de los pacientes.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

La RMN es el estudio de elección cuando la TAC sugiere invasión focal a la pared torácica, al canal medular o a las estructuras vasculares mediastinales. Es el mejor estudio en la evaluación de los tumores del sulcus superior.

Nivel de evidencia 1, grado de recomendación B.

- **Métodos invasivos.** La broncoscopia en la evaluación del T clínico es de mucha utilidad cuando se trata de tumores endobronquiales que son susceptibles de tratamiento quirúrgico, ya que permite distinguir entre T3 y T4 por invasión carinal; además de que se recomienda siempre en el caso de que el paciente sea candidato a tratamiento quirúrgico por VATS.^{83,84}

En el caso de pacientes con invasión dudosa a pared torácica y/o estructuras mediastinales potencialmente resecables y que sean susceptibles de tratamiento quirúrgico inicial; la “estadificación de último minuto” por VATS permite confirmar el involucro de la pared torácica, así como la invasión pericárdica o intrapericárdica del hilio pulmonar de manera definitiva. Ello permitirá discernir si el paciente puede ser tratado con cirugía o si requiere de tratamiento no quirúrgico. Se recomienda como el paso previo a la toracotomía exploradora en los centros que cuenten con este recurso.¹⁰²

Recomendaciones

La broncoscopia está indicada para distinguir entre tumores endobronquiales T3 y T4 por invasión carinal y en todos los pacientes que sean candidatos a tratamiento quirúrgico por VATS.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

En caso de duda, la “estadificación de último minuto” por VATS permite confirmar el involucro de la pared torácica, así como la invasión pericárdica o intrapericárdica del hilio pulmonar de manera definitiva y determinar si un tumor es resecable o no. Se recomienda su aplicación sistemática, en todos los centros que cuenten con este recurso, previo a la toracotomía.

Nivel de evidencia 2, recomendación C.

- **Métodos no invasivos.** Cuando existen conglomerados mediastinales voluminosos por TAC es evidente la infiltración tumoral de estos ganglios y no se requieren más estudios de imagen. Por otro lado, cuando los ganglios no son obvios, se considera que por sí sola la TAC puede estadificar correctamente sólo a 32% de los pacientes. Tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 77% cuando los ganglios tienen un diámetro ≥ 1 cm, con una probabilidad de metástasis que varía de 30 hasta 60%; pero su certeza cae significativamente cuando los ganglios son menores a ese tamaño y en los cuales la probabilidad de metástasis es aún cercana a 20%.¹⁰³

Dadas las limitaciones de la TAC para evaluar los ganglios mediastinales, se recomienda el estudio invasivo de los ganglios que por TAC sean ≥ 1 cm.^{16,83} La RMN no aporta mayores datos que los que se obtienen por la TAC, por lo que no se recomienda su uso para la evaluación de los ganglios mediastinales.⁹⁹

Dado que el criterio morfológico del tamaño para caracterizar los ganglios mediastinales tiene limitaciones importantes, el empleo del PET-CT ha demostrado ser superior a la TAC en la evaluación ganglionar y se ha constituido como el estudio no invasivo de elección para la estadificación del cáncer pulmonar, ya que por sí solo puede estadificar de manera correcta a 80% de los pacientes y ha disminuido hasta en 40% las toracotomías innecesarias por hallazgo transoperatorio de enfermedad mediastinal.¹⁰³

El PET-CT, menos dependiente del tamaño, tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 92%.¹⁰⁴ Es importante tomar en cuenta que este estudio es más sensible (cercano a 100%), pero menos específico (78%) cuando los ganglios están aumentados de tamaño; y es menos sensible (82%) y más específico (93%) con ganglios de tamaño normal.¹⁰⁵ De ahí que su principal utilidad es su valor predictivo negativo (VPN) superior a 90%, mientras que el valor predictivo positivo (VPP) permanece relativamente bajo (70%), principalmente por los falsos positivos relacionados, sobre todo, con alteraciones inflamatorias.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Finalmente, es importante enfatizar que todo ganglio > 1 cm por TAC, o bien, que por PET-CT sea sospechoso de infiltración, debe ser sometido a estudio patológico por métodos invasivos.⁹⁷

La TAC tiene una baja sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad ganglionar mediastinal. Se consideran sospechosos todos los ganglios ≥ 1 cm y deben ser sometidos a estudio patológico por métodos invasivos, previo a cualquier decisión terapéutica. Cuando existe enfermedad mediastinal voluminosa por TAC, no se requieren estudios adicionales.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

La RMN no aporta mayores datos que la TAC para la evaluación de los ganglios mediastinales, por lo que no está indicada para tal fin.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

El PET-CT es el método no invasivo ideal para la evaluación de los ganglios mediastinales y se considera de elección en los centros donde se cuente con el recurso. Tiene un alto VPN, aunque su VPP es bajo, por lo que todo ganglio considerado sospechoso por este método debe ser sometido a estudio patológico por métodos invasivos, independientemente del tamaño y previo a cualquier decisión terapéutica.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

- **Métodos invasivos.** La mediastinoscopia es el método óptimo para confirmar la presencia de enfermedad ganglionar. Tiene una sensibilidad de 95% y especificidad de 100%; accede a las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L y 7,¹⁰⁶ aunque se encuentra limitada para acceder a las estaciones 5 y 6, así como a las estaciones 8 y 9. Tiene una morbilidad de 1.5% y mortalidad de 0.4%.

Para obtener los mejores resultados se recomienda realizar biopsia de al menos cinco estaciones y obtener al menos un ganglio por estación.¹⁰⁷ Está indicada cuando los ganglios por TAC son ≥ 1 cm o cuando el PET-CT resulta positivo en ganglios mediastinales. Asimismo, es menester señalar que las probabilidades de metástasis ganglionares en tumores T2, T3 y en aquéllos de localización central, son mayores a 30% aun cuando los estudios de imagen sean normales, por lo que también en estos casos se encuentra indicada.^{107,108}

En el caso de tumores del lóbulo superior izquierdo es indispensable la evaluación de las estaciones 5 y 6. Se puede acceder a estos ganglios mediante una mediastinotomía de Chamberlain o por VATS; esta última modalidad puede acceder además a los ganglios 2R, 4R, 7, 8, 9 y 10 con

una sensibilidad de 90% y una especificidad de 100%, aunque su principal limitación es que sólo accede a un solo lado del mediastino.¹⁰⁹ Estas modalidades tienen las mismas indicaciones que la mediastinoscopia.

En años recientes, el uso de ultrasonido endobronquial (EBUS) y ultrasonido endoscópico (EUS) ha ganado aceptación como una alternativa a la mediastinoscopia en casos seleccionados. El uso combinado de estos estudios permite una evaluación mediastinal completa, pues el EBUS accede a las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L, 5, 6, 7 y 10, mientras que el EUS accede a las estaciones 5, 7, 8 y 9. En manos expertas alcanza una sensibilidad de 84% y una especificidad de 99%.^{108,109} Es un método muy promisorio, sobre todo en pacientes que pueden ser susceptibles de tratamiento de inducción con quimioterapia o quimiorradioterapia, lo cual permite una reestabilización en un mediastino virgen, disminuye las complicaciones y aumenta la certeza diagnóstica (sensibilidad de 29 a 60% en casos de remediastinoscopia). En la actualidad no debe considerarse como estándar, además de que en México existen pocos centros que cuentan con el recurso. Es importante recalcar que todo resultado negativo deberá corroborarse mediante mediastinoscopia o VATS.⁸³

Recomendaciones

La mediastinoscopia es el método óptimo para la evaluación patológica del mediastino. Se requiere la biopsia de al menos cinco estaciones y obtener al menos un ganglio por estación. Está indicada en pacientes con ganglios ≥ 1 cm por TAC y ganglios positivos por PET-CT. También está indicada en tumores T2 y T3, así como tumores centrales (independientemente de su tamaño) aún con estudios de imagen normales en mediastino.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

Cuando se requiere evaluar las estaciones 5 y 6 se puede optar por una mediastinotomía de Chamberlain o por la VATS; esta última además puede acceder a los ganglios 8, 9 y 10 y tiene mejor certeza que la primera.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

El uso combinado de EUS y EBUS permite una evaluación extensa del mediastino. En manos expertas tiene una certeza diagnóstica similar a la mediastinoscopia. Es una modalidad promisoriosa; sin

embargo, no se considera como un procedimiento estándar en este momento. En México existe poca disponibilidad de equipos. Todo hallazgo negativo por este método debe corroborarse por mediastinoscopia o VATS.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

Evaluación de las metástasis (M)

- **Métodos no invasivos.** Muchos pacientes con enfermedad aparentemente localizada por estudios de imagen convencionales, tendrán metástasis a distancia. La inclusión del PET CT en la etapificación del CPCNP ha permitido identificar metástasis no sospechadas hasta en 28% de los pacientes.^{100,101} Con ello, disminuyen los procedimientos quirúrgicos no necesarios.

Cuando no se cuenta con PET-CT se recomienda investigar la presencia de metástasis en pacientes asintomáticos a partir de la etapa clínica II, mediante un gammagrama óseo y una RMN de sistema nervioso central; y en todos los pacientes sintomáticos, independientemente de la etapa clínica.⁸⁷⁻⁸⁹

- **Métodos invasivos.** Ya se ha comentado que en el caso de los derrames pleurales la TAC, y aun el PET-CT, tienen un desempeño pobre para identificar implantes pleurales incipientes.¹¹⁰ La sensibilidad de la citología del líquido pleural es de 60%, pero es importante señalar que no todos los derrames en cáncer de pulmón son malignos, pues pueden ser el resultado de atelectasia u obstrucción linfática.¹¹¹ Por supuesto, determinar si el derrame pleural es maligno o no tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento muy importantes para el paciente. La mejor técnica para llevarlo a cabo es la VATS porque permite una visualización directa de la pleura y la toma de biopsias con una certeza prácticamente de 100%, además de que en el caso de identificar carcinomatosis permite la realización de pleurodesis química con fines paliativos. De modo que siempre que sea posible es deseable su evaluación por este método.¹¹⁰⁻¹¹²

Cuando existe enfermedad metastásica evidente y diseminada, no se requieren estudios adicionales para confirmarla. Sin embargo, en los casos con lesiones metastásicas únicas detectadas por estudios de imagen (aun por PET-CT), o cuando se identifica un nódulo pulmonar contralateral, es indispensable corroborar su origen mediante estudio patológico o citológico para no negarle la oportunidad de tratamiento potencialmente curativo al paciente.^{87,88}

Recomendaciones

El PET CT es el estudio de elección para identificar enfermedad metastásica oculta en pacientes con CPCNP en los centros que cuenten con el recurso. Si no se tiene acceso al PET-CT, entonces se debe investigar la presencia de metástasis en pacientes asintomáticos a partir de la etapa clínica II, mediante un gammagrama óseo y una RMN de sistema nervioso central; y en todos los pacientes sintomáticos, independientemente de la etapa clínica.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

Diagnosticar si un derrame pleural es maligno o no es determinante para el tratamiento y pronóstico del paciente. Los estudios de imagen y la citología tienen baja certeza diagnóstica. La VATS con toma de biopsias pleurales es el mejor método para su evaluación, con una certeza cercana a 100%, por lo que siempre que sea posible se recomienda su aplicación en estos casos.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

Cuando existe enfermedad metastásica diseminada por estudios de imagen no es necesaria su confirmación por métodos invasivos. Sin embargo, cuando se detecta una lesión metastásica única es indispensable corroborar su origen mediante estudio patológico o citológico para no negarle la oportunidad de tratamiento potencialmente curativo al paciente.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

PATOLOGÍA Y ALTERACIONES MOLECULARES DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó al CPCNP de la siguiente manera (2004):¹¹³

- Carcinoma epidermoide (células escamosas) con variantes de células claras, papilar, basaloide.
- Adenocarcinoma con las variantes; sólido con mucina, células claras, papilar, bronquioloalveolar (mucinoso y no mucinoso).
- Células grandes con las variantes neuroendocrino, basaloide, células claras, tipo linfoepitelioma y rabdoide.¹¹⁴⁻¹¹⁶ El nivel de evidencia de esta clasificación se deriva de la *National Comprehensive Cancer Network* (2012), lo mismo que el resto de los niveles de evidencia enunciados en el documento.^{116,117}

Nivel de evidencia 2.

El diagnóstico del carcinoma pulmonar tiene limitaciones que dependen del espécimen, en particular en citologías y biopsias pequeñas (broncoscópicas o por punción).^{115,118} Los autores de este documento advierten sobre la importancia de diferenciar –de manera precisa– el adenocarcinoma tipo bronquioloalveolar del carcinoma bronquioloalveolar, para evitar confusiones.^{113,115}

En las recomendaciones para el manejo y la conservación del espécimen de biopsias broncoscópicas de pulmón y de piezas quirúrgicas, se contempla que, idealmente, se debe contar con ≥ 6 fragmentos de tejido. El número de biopsias puede reducirse por problemas técnicos. Se advierte que en especímenes de piezas quirúrgicas el tumor deberá medirse, posteriormente se debe fijar en formaldehído amortiguado al 10%, de 6 a 24 h.

Diagnóstico histopatológico

El diagnóstico de carcinoma epidermoide se basa en la presencia de queratinización individual, perlas córneas o puentes intercelulares,¹¹⁵ mientras que el de adenocarcinoma se basa en la presencia de formaciones glandulares o de moco por H y E.

En ausencia de cualquiera de estos componentes se recomienda realizar un panel de inmunohistoquímica para clasificar la neoplasia^{115,116} (Figura 4).

Diagnóstico citológico

Las recomendaciones para la conservación de muestras citológicas sugieren que las muestras provenientes de una expectoración profunda y de lavado bronquial deberán mantenerse en carbowax por 24 h. La muestra se considerará adecuada si contiene células bronquiales y macrófagos alveolares. Las muestras de cepillado bronquial y biopsias transbronquiales por aspiración en laminillas deben sumergirse en alcohol al 56%.^{119,120} La citología seriada de expectoración permite realizar el diagnóstico de cáncer pulmonar. Con este método se pueden diagnosticar carcinomas epidermoide y, ocasionalmente, los de células pequeñas.^{119,121,122}

El cepillado bronquial permite diagnosticar el cáncer pulmonar sin especificar la variedad histológica.^{114,117} El espécimen citológico tiene desventajas de cantidad y calidad en el diagnóstico diferencial de lesiones pulmonares, por lo que la recomendación es sólo para el diagnóstico de malignidad.^{119,122} En caso de derrame pleural se debe enviar muestra de líquido pleural para la búsqueda exhaustiva de células neoplásicas (T4).¹¹⁶ La biopsia por aspiración de tu-

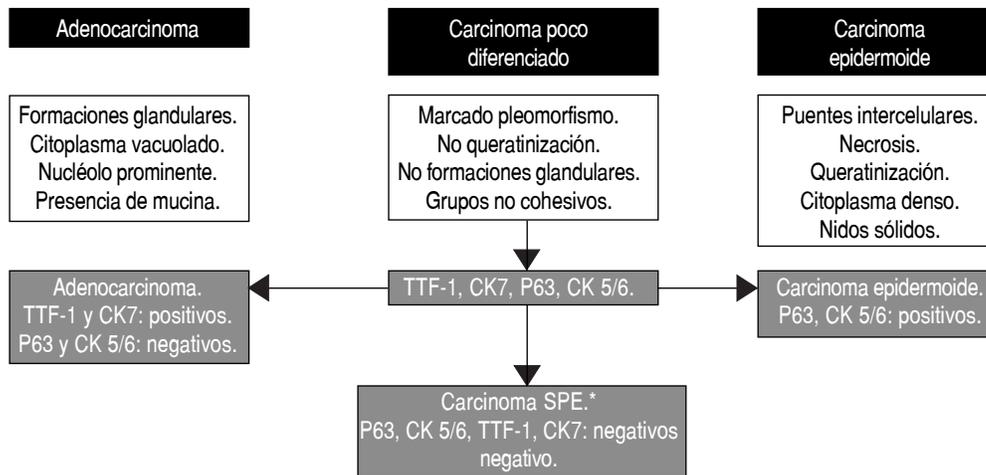


Figura 4. Modelo paradiagnóstico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Segundo Consenso Nacional de Cáncer de Pulmón, 2011. Realizada por los autores del documento. *SPE: sin patrón específico.

mores pulmonares periféricos y torácicos con aguja cortante (Tru-cut) es una buena metodología para la obtención de material de diagnóstico y para estudios especiales.^{119,120} En la actualidad, el uso de inmunohistoquímica como apoyo para tratamiento con blanco terapéutico es limitado; sin embargo, la obtención de anticuerpos que detecten cambios conformacionales y secuenciales en las moléculas blanco permitirá su uso en la práctica clínica a futuro.

Recomendaciones para la detección de un perfil mutacional

En cuanto al tipo de muestra, el tejido incluido en parafina debe tener un mínimo de celularidad tumoral de 80% con dimensiones aproximadas de 5 mm,¹¹⁵ lo cual debe ser confirmado morfológicamente por el patólogo. El material debe transportarse y almacenarse a temperatura ambiente (24-30 °C). Para la detección de mutaciones en EGFR y KRAS, se recomienda realizar cuatro cortes de 15 micras y para el análisis de FISH para ALK, dos cortes de 4 micras. Para determinar la expresión del gen ERCC1 son necesarios dos cortes de 15 micras. Una vez cortado el material, el procesamiento de la muestra no deberá exceder dos meses. Después de extraerse, las muestras de ADN deben ser almacenadas a -20 °C.

Reporte histopatológico del carcinoma de pulmón

El reporte histopatológico de CPCNP deberá incluir el tipo histológico según la clasificación de la OMS (2004).^{113,120} Sin embargo, esta clasificación no está di-

señada para el diagnóstico en biopsias pequeñas. Un acercamiento más pragmático para el diagnóstico de algunos adenocarcinomas puede establecerse en estos especímenes, pero la interpretación debe realizarse con cautela. En los casos de carcinomas bronquioloalveolares, el diagnóstico deberá hacerse en la pieza quirúrgica del lóbulo pulmonar o pneumonectomía completa.^{115,116}

Nivel de evidencia 2A.

El reporte debe incluir: tipo de espécimen, procedimiento de obtención de la muestra, integridad del espécimen, tamaño tumoral, tipo y grado histológico, localización del tumor (lateralidad, periférico o central) y sitio del primario, así como distinguir las metástasis intrapulmonares de la multifocalidad, invasión linfovascular, extensión a mediastino y paratorácica, márgenes quirúrgicos e infiltración a pleura.

Todo ello debe realizarse mediante el uso de tinción de fibras elásticas, según la clasificación actual del TNM, en la que el estadio patológico cambia de T2 a M1 si la elástica externa se encuentra invadida.^{113,116,117} Asimismo, se reportarán las lesiones precursoras para carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, su localización en relación con el tumor primario y el uso de técnicas auxiliares en el diagnóstico morfológico.^{123,124}

Nivel de evidencia 2A.

Importancia del diagnóstico diferencial (carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma)

Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial del carcinoma epidermoide *vs.* carcinoma

de células grandes *vs.* adenocarcinoma. Se ha demostrado que la clasificación correcta tiene un papel importante en el resultado del tratamiento, en especial en etapas clínicas tempranas, ya que existen patrones histológicos del adenocarcinoma que están relacionados con el comportamiento biológico. Se ha informado que los de menor potencial de agresividad son el bronquioloalveolar, el papilar y el acinar; y que los de mayor agresividad son el micropapilar y el sólido, o la mezcla de ambos.¹²⁵⁻⁷

En décadas recientes se ha reducido la frecuencia de carcinoma epidermoide; sin embargo, se recomienda realizar inmunohistoquímica en carcinomas pobremente diferenciados para descartar carcinomas neuroendocrinos de células grandes. La selección del tratamiento personalizado para CPCNP se basa en determinar la presencia o la ausencia de mutaciones, translocaciones y amplificaciones para establecer etapificación, tratamiento y pronóstico. Los pacientes con adenocarcinoma presentan una mayor frecuencia de metástasis cerebrales, mientras que los pacientes con carcinoma epidermoide cursan con un mayor involucro de los ganglios mediastinales.¹²⁸

Ganglios linfáticos en el cáncer de pulmón

Los ganglios linfáticos se informarán de acuerdo con el sitio anatómico de procedencia, el número de ganglios afectados y la presencia de invasión extracapsular (Cuadro 3).

La clasificación del estadio N (ganglios linfáticos) es importante para el pronóstico y el tratamiento quirúrgico y oncológico. En la decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante, resulta esencial el conocimiento del estatus ganglionar en el paciente postoperado. La presencia de ganglios hiliares o mediastinales es una indicación para el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.^{130,131}

Nivel de evidencia 1A.

En caso de neumonectomía, el mínimo de ganglios requerido para una buena etapificación es de 15, incluyendo los ganglios obtenidos en la disección mediastinal.^{132,133}

Nivel de evidencia 2A.

El valor pronóstico y terapéutico de las micrometástasis en ganglio centinela (en el cáncer de pulmón) es poco práctico debido a su complejidad, y queda circunscrito a la investigación. En la actualidad no

Cuadro 3. Requerimientos para el informe de patología de las resecciones quirúrgicas.

-
- Tipo de espécimen.
 - Procedimiento de obtención.
 - Integridad del espécimen.
 - Lateralidad.
 - Sitio del tumor.
 - Tamaño del tumor.
 - Focalidad.
 - Tipo histológico.
 - Grado histológico.
 - Invasión a pleura visceral.
 - Extensión del tumor.
 - Estado de los márgenes de resección.
 - Efectos de tratamientos previos.
 - Invasión linfovascular.
 - Número de ganglios analizados.
 - Número de ganglios con metástasis.
 - Extensión extracapsular en ganglios positivos.
 - Localización de los ganglios positivos.
 - Teranósticos realizados principalmente: EGFR, KRAS y ELM4-ALK.
 - Etapificación morfológica de la pieza (pTNM).
 - Otros hallazgos.
-

Adaptada de Colby 1994.¹²⁹

existe suficiente información y validación clínica para su uso, de modo que no se recomienda.^{118,134}

Nivel de evidencia 2B.

Diagnóstico diferencial de adenocarcinomas y mesoteliomas

El diagnóstico de mesotelioma es producto de una correlación clínico-patológica. Su forma de presentación clínica consiste en engrosamiento difuso de la pleura y derrame pleural; sin embargo, los adenocarcinomas metastásicos o primarios con extensión a la pleura pueden presentarse también de esta forma, por lo que el diagnóstico diferencial es importante.¹³⁵ El mesotelioma es un tumor pleural que a menudo se presenta con patrón bifásico y con mucinas ácidas positivas (ácido hialurónico). El diagnóstico se realiza mediante inmunohistoquímica^{131,136} (Cuadro 4).

Al menos dos marcadores deben ser positivos. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico comprenden de 70 a 91% para estos marcadores.^{136,138,139}

En los casos que no es posible establecer el diagnóstico diferencial por inmunohistoquímica, puede establecerse el diagnóstico de mesotelioma en el estudio ultraestructural, por la presencia de microvellosidades y abundantes microfilamentos.^{132,140}

Nivel de evidencia 2A.

Cuadro 4. Adenocarcinoma primario pulmonar vs. metástasis, marcadores de inmunohistoquímica.

	CK 7	CK20	ACE	TTF-1	Marcadores específicos
Adenocarcinoma de pulmón	P	N	P	P	Napsin A, factor surfactante.
Mesotelioma	P	N	N	N	WT-1, CK5/6, calretinina, podocalina, HBME-1.
Cáncer de mama	P	N	N	N	Mamoglobina, GCDFF-15, RE.
Cáncer de colon	N	P	P	N	CDX2, Villina.
Cáncer de tubo digestivo alto	P	P	P	N	CDX2, MUC5.
Carcinoma de próstata	N	N	N	N	Antígeno prostático específico.
Linfoma (células grandes)	N	N	N	N	CD45, CD43.
Carcinoma de vejiga	P	P	N	N	Uroplaquina, PAX2.
Carcinoma de ovario	P	N	N	N	WT-1.
Melanoma	N	N	N	N	HMB-45, Melan A, S100.
Carcinoma de células renales	N	N	N	N	CD10, CCR, vimentina.
Carcinoma de tiroides	P	N	N	P	Tiroglobulina.

Adaptado de Girard 2009.¹³⁷ Realizada por los autores del documento.

En caso de lesiones sospechosas de mesotelioma, se debe enviar una muestra en fresco para fijación inmediata en glutaraldehído. Es importante distinguir entre carcinoma metastásico y cáncer primario de pulmón. El carcinoma metastásico es la neoplasia más frecuente de pulmón. El diagnóstico diferencial incluye la interpretación clínico-patológica, el estudio morfológico e inmunohistoquímica. En el cuadro 4 se ilustra el enfoque mediante el uso de anticuerpos para su diagnóstico diferencial.^{114,115,120}

Nivel de evidencia 2A.

Determinación de marcadores moleculares aplicados a la terapia

La selección del tratamiento molecular para adenocarcinomas se basa en la determinación de la presencia o ausencia de mutaciones, principalmente en el dominio de cinasa de tirosina del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ALK, así como en los codones 12 y 13 del gen de KRAS (Figura 5).

En cuanto al tipo de tecnologías aprobadas para la determinación de mutaciones en EGFR y KRAS, el sistema DxS (Therascreen, QUIAGEN-Alemania) es el adecuado y combina dos tecnologías (ARMS® y SCORPIONS®) para detectar mutaciones en reacciones de PCR en tiempo real.¹⁴¹⁻¹⁴³

Detección de mutaciones del gen EGFR, nivel de evidencia 1A

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por *epidermal growth factor receptor*) pertenece a una familia de cuatro receptores localizados en la superficie celular que tienen actividad de cinasa de tirosina (TK), a saber:^{129,144}

- ErbB1 (EGFR, HER1).
- ErbB2 (HER2/neu).
- ErbB3 (HER3).
- ErbB4 (HER4).

Las mutaciones en EGFR se identifican en 51% de los pacientes no fumadores, y sólo en 10% de los fumadores. El EGFR se sobreexpresa en 50% de los cánceres pulmonares. Las mutaciones en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen corresponden al dominio de cinasa de tirosina y se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina del EGFR, sobre todo las deleciones del exón 19 y la mutación puntual L858R del exón 21; mientras que la mutación T790M del exón 20 es reportada de resistencia a dichos inhibidores.^{145,146} La determinación de estas alteraciones genéticas es adecuada y recomendable para la selección de pacientes candidatos para terapia molecular, con un pronóstico significativamente mejor.^{131,147-152}

A pesar de esto, en México son pocos los centros que realizan la genotipificación de los pacientes.¹⁵³ La frecuencia de mutaciones en EGFR se ha reportado en diferentes poblaciones, principalmente en población asiática (40%), en comparación con la caucásica (13%). Los datos registrados en Latinoamérica ubican una frecuencia de mutaciones entre estas dos poblaciones (31.2%).¹⁵⁴ Las características clínicas que se asocian a la presencia de estas mutaciones son histología de adenocarcinoma, mujeres no fumadoras y con historia de exposición al humo de leña.¹⁵⁴ En el cuadro 5 se muestra el perfil de mutaciones requeridas a evaluar para el análisis del EGFR.¹⁵⁵

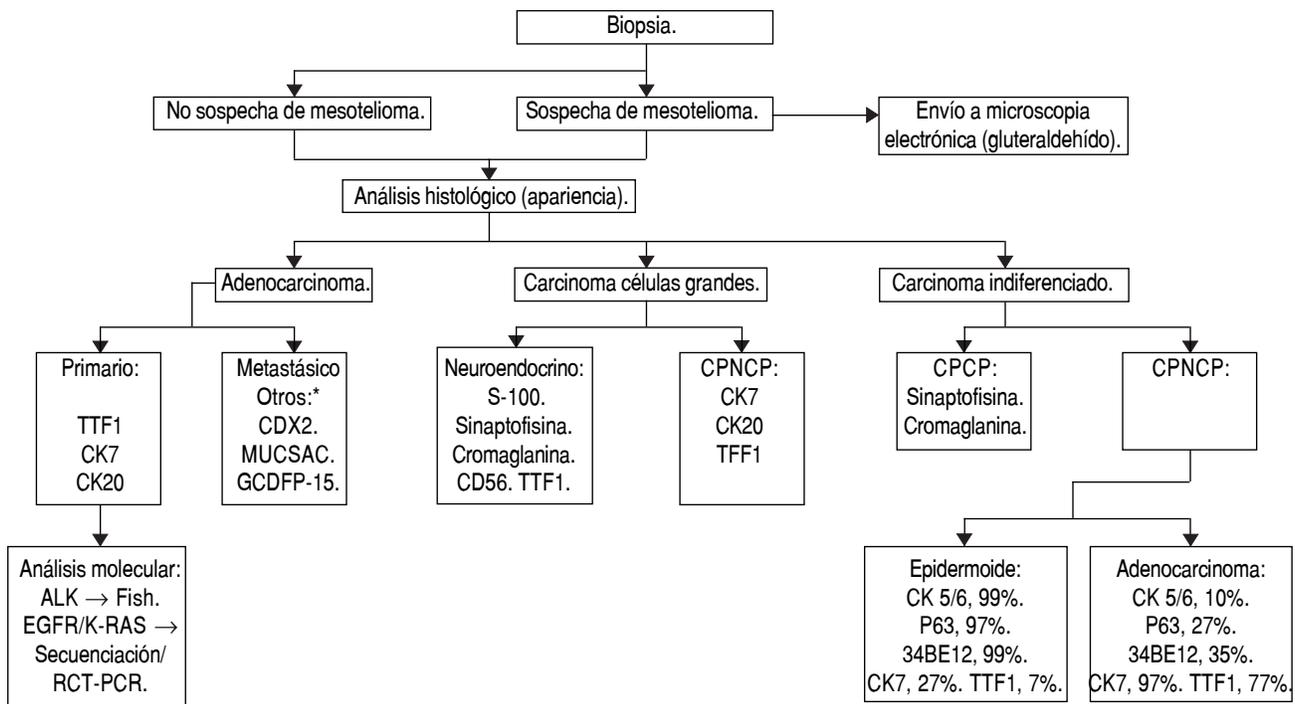


Figura 5. Panel de inmunohistoquímica. Realizada por los autores del documento. *Sospecha clínica.

Cuadro 5. Perfil mutacional de EGFR, nivel de evidencia 1a.

Exón 18	Exón 19	Exón 20	Exón 21
G719C	Del E746-A750	T790M	L858R
G719S	Del E746_S752 > V	D770_N771 (ins NPG)	L861Q
G719A	Del E746_A751 > A	D770_N771 (ins SVQ)	
	Del E746_A751	D770_N771 (ins G)	~45%
5%	Del L747_A750 > P	S768I	
	Del L747_E749		
	Del L747_P753 > Q	~5%	
	Del L747_P753 > S		
	Del L747_S752		
	Del L747_T751 > P		
	Del L747_T751		
	Del L752_I759		
	~45%		

Adaptado de Bronte 2010.¹⁵⁵

Detección de mutaciones del gen KRAS

Las proteínas de la familia Ras (H-ras, N-ras y K-ras) se localizan en la región intracelular de la membrana plasmática, poseen actividad de GTPasa y desempeñan un papel clave en la vía de transducción de señales de EGFR. Se han detectado mutaciones activas en el gen de KRAS en el cáncer de pulmón; más de 90% de ellas se presenta en el codón 12 del

gen; y se reportan con mayor frecuencia en tumores de pacientes fumadores. Dichas mutaciones son recíprocamente excluyentes de las mutaciones de EGFR, aparecen casi exclusivamente en los adenocarcinomas, y nunca en tumores de células pequeñas. Se asocian a la resistencia de los inhibidores de cinasa de tirosina y a una pobre supervivencia.¹⁵⁶ En el cuadro 6 se indica el perfil de mutaciones requeridas a evaluar para el análisis de KRAS.

Nivel de evidencia 1A.

Cuadro 6. Perfil mutacional de KRAS.

Mutación	Nucleótido
G12A	GGT-GCT
G12C	GGT-TGT
G12V	GGT-GTT
G13C	GGC-TGC
G13D	GGT-GAC
G12D	GGT-GAT
G12S	GGT-AGC

Adaptado de Riely 2008.¹⁵⁷

Detección de la traslocación del gen EML4-ALK

El gen de fusión EML4 y la cinasa ALK (EML4-ALK) se vinculan fuertemente con la carcinogénesis pulmonar, modificación del crecimiento la supervivencia celular, en particular en adenocarcinomas (4-7%). Pacientes con CPCNP, que presentan este gen de fusión y son tratados con un inhibidor de ALK (crizotinib), tienen altas tasas de respuesta, que alcanzan alrededor de 60%. De manera interesante, estos pacientes son distintos de los que presentan mutaciones en EGFR,^{158,159} por lo que la detección de este gen de fusión es un marcador molecular de respuesta similar al EGFR.

Nivel de evidencia 2A.

La traslocación del gen EML4-ALK se realiza mediante la técnica de FISH, siguiendo el protocolo Vysis y con al menos un porcentaje del 15% de positividad sobre 50 células analizadas. Los genes predictores de respuesta al tratamiento en fase de caracterización y validación son los genes ERCC1, RRM1, RRM2 y BRCA1, los cuales se evalúan mediante PCR en tiempo real con sondas marcadas tipo Taqman o SYBERgreen.^{160,161}

Nivel de evidencia 3.

Determinación de la expresión genética

El gen ERCC1 (*excision repair cross-complementing*) es una proteína de la vía NER que, junto con el gen de reparación del xeroderma pigmentoso, realiza una reparación en la doble cadena de ADN, desde la posición 5' a la 3'. Los niveles de la proteína de alguno de estos genes, medidos por inmunohistoquímica, son un importante factor para predecir respuesta al tratamiento con cisplatino,

puesto que en pacientes en etapa clínica IV tratados con cisplatino y gemcitabina, los porcentajes de respuesta han sido de 52 y 36% en los que tenían baja y elevada expresión de ERCC1, respectivamente.^{162,163}

El gen RRM1 y RRM2 (ribonucleótido reductasa 1 y 2) codifica para una enzima que cataliza la biosíntesis de desoxirribonucleótidos a partir de los ribonucleótidos correspondientes, y actúa en la síntesis de ADN y su restauración. Los niveles de ARNm de RRM1 y RRM2 son diferentes en cada fase del ciclo celular; no obstante, altos niveles de RRM1 correlacionan con mayor supervivencia y una mejor respuesta de los pacientes.^{164,165}

El gen BRCA1 desempeña una función importante en la reparación de ADN, y la expresión de su ARNm puede ser el mejor predictor de respuesta al cisplatino.¹⁶⁵ La sobreexpresión del ARNm de BRCA1 se ha vinculado fuertemente con una pobre supervivencia en pacientes con CPCNP. Otros estudios muestran que la expresión del BRCA1 confiere una mayor sensibilidad a los agentes antimicrotúbulos como paclitaxel y docetaxel, pero resistencia al cisplatino.¹⁶⁶

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA, ETAPAS CLÍNICAS I Y II

Criterios para el tratamiento quirúrgico del tumor

En la evaluación fisiológica del paciente candidato a resección pulmonar, después de una apropiada historia clínica y exploración física completa, el volumen espiratorio forzado (VEF1) preoperatorio ha demostrado ser un adecuado parámetro para elegir pacientes candidatos a cirugía.¹⁶⁷ Todo paciente con un VEF1 ≥ 2.0 L puede ser sometido a neumonectomía, mientras que con un VEF1 ≥ 1.5 L (o bien 80% del anterior) puede ser sometido a lobectomía, cuya mortalidad postoperatoria $< 5\%$.¹⁶⁸ Para los pacientes que no cumplen con estos valores el VEF1 postoperatorio se debe calcular con la fórmula que se muestra en la figura 6.¹⁶⁷

Si el resultado es menor a 40% del predicho, se considera al paciente como no apto para la cirugía y requerirá de otras evaluaciones.

Los pacientes con VEF1 preoperatorio con al menos 80% del predicho o VEF1 postoperatorio calculado en menos 40% del predicho, se consideran operables y no requieren pruebas adicionales.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

$$VEF1_{po} = VEF1_{preop} \frac{1 - n \text{ de segmentos resecaados}}{n \text{ de segmentos totales}}$$

Figura 6. Cálculo de VEF1 postoperatorio.

Tratamiento quirúrgico estándar del paciente con cáncer de pulmón en etapas tempranas

El concepto de que la cirugía ofrece el mayor beneficio se basa en series retrospectivas grandes, así como en un estudio de hace casi 40 años que evidenció una tendencia hacia mejor supervivencia (SV) a cuatro años *vs.* radioterapia.¹⁶⁹ La cirugía es la modalidad terapéutica recomendada para pacientes con etapas clínicas (EC) I y II, por lo que es imperativo que sean evaluados por un cirujano de tórax con entrenamiento en oncología o por un cirujano oncológico con entrenamiento en tórax, para determinar su resequebilidad.¹⁷⁰

En 1995, Ginsberg comparó la lobectomía *vs.* las resecciones limitadas,¹⁷¹ y demostró 75% de incremento en las recurrencias ($p = 0.0008$), 30% más de muertes globales ($p = 0.08$) y 50% de muertes por cáncer ($p = 0.09$), sin diferencias en morbilidad. De modo que la lobectomía se considera la resección mínima estándar para cáncer de pulmón.¹⁷²

La especialización del cirujano es un factor crucial. En una revisión retrospectiva de una base de datos de Estados Unidos se encontraron diferencias significativas en morbilidad y mortalidad, así como en supervivencia¹⁷³ a favor del especialista en tórax, en comparación con otros cirujanos.

La cirugía se considera la mejor alternativa de tratamiento para el CPCNP en etapas tempranas. La resección quirúrgica estándar es la lobectomía.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

Todo paciente con cáncer de pulmón en etapa temprana debe ser valorado por un especialista en cirugía torácica con entrenamiento en oncología o un cirujano oncológico con entrenamiento en tórax.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

Citología de lavado pleural

Se trata de un estudio microscópico de células obtenidas mediante la instilación de solución salina en la cavidad pleural –en pacientes sin derrame pleural previo– durante el procedimiento quirúrgico del cáncer pulmonar. Existe gran variabilidad en cuanto a

la frecuencia de positividad; sin embargo, se considera que en general es $< 10\%$. Aunque varios estudios han confirmado que una citología positiva es un factor adverso independiente, aún existe controversia.^{173,174} Un metanálisis que incluyó 31 publicaciones (con una cobertura total de 8,763 pacientes) mostró positividad en 5.8% de los casos. En el análisis multivariado, éste fue un factor adverso independiente para supervivencia, con un índice de riesgo (HR) de 1.465 (1.290-1.665; $p < 0.001$). El resultado consiste en reestadificar al paciente aumentando en uno su categoría de T (por ejemplo, de T1 a T2).^{173,175}

El grupo *International Pleural Lavage Cytology Collaborators* recomienda que se realice citología de lavado de la superficie pleural (PLC), con 100 mL de solución salina, inmediatamente después de realizado el abordaje y previo a la resección.¹⁷³ Este método es una adición simple y barata al procedimiento quirúrgico. Si bien en este momento el PLC no forma parte de la estadificación de los pacientes, se recomienda realizarlo de manera sistemática y reportarlo como (cy-) o (cy+).

La citología de lavado pleural es una adición simple al procedimiento quirúrgico; un resultado positivo tiene impacto en la supervivencia del paciente. Se recomienda su implementación sistemática y adicionar el resultado a la estadificación del paciente.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Resecciones en manga para tumores centrales

Por su localización, algunos tumores requerirán neumonectomía, cuya tasa de morbilidad es de 30%, y la de mortalidad hasta de 6% en centros especializados. Como alternativa se desarrolló la “resección en manga” o “resección en manguito”, inicialmente empleada como cirugía preservadora de parénquima para pacientes con baja reserva pulmonar. No obstante, en la actualidad se considera como un procedimiento factible en todos los casos.¹⁷⁶ En una revisión de 860 resecciones en manga y 746 neumonectomías se reportó una mayor recurrencia local y regional para las primeras (20 *vs.* 10%), sin diferencias en la supervivencia global a cinco años, de 51.4 *vs.* 49.1%; $p = 0.6$.¹⁷⁷ A pesar de su morbilidad característica y de un mayor riesgo de un nuevo cáncer en el parénquima residual, los beneficios en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida la favorecen.^{176,177}

En tumores de localización central, una resección en manga ofrece tasas de supervivencia global y con-

trol local similares a la neumonectomía, siempre que se obtengan márgenes libres, con una mejor capacidad funcional y calidad de vida. **Nivel de evidencia 2, recomendación B.**

Resecciones sub-lobares

Se calcula que 20% de los pacientes que cursa con tumores resecables no se opera debido a comorbilidades. Existen dos alternativas para lobectomía: la segmentectomía (resección anatómica) y la resección en cuña (no anatómica). Las lesiones que se consideran óptimas son de localización periférica, hasta de 2 cm de diámetro y sin extensión endobronquial.¹⁷⁸ En un metanálisis sobre 2,790 pacientes, las diferencias en supervivencia fueron de 0.7% a un año, de 1.9% a tres años, y de 3.6% a cinco años, en favor de lobectomía, pero sin relevancia estadística.¹⁷⁹ Se considera que en tumores hasta de 2 cm la segmentectomía es equivalente a la lobectomía, en términos de recurrencia local y supervivencia global, mientras que la cirugía en cuña tiene una mayor recurrencia local y regional, además de menor supervivencia. Con la evidencia actual, se considera que cualquiera de estas alternativas quirúrgicas ofrece mejores resultados que las modalidades no quirúrgicas.¹⁸⁰

En pacientes no candidatos a lobectomía, resultado de una baja reserva pulmonar, se recomiendan resecciones sub-lobares (segmentectomías o cuñas), en tumores hasta de 3 cm, periféricos y con un margen > 2 cm, macroscópico, o un margen igual o mayor al tamaño del tumor.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

Se prefiere una segmentectomía sobre la resección en cuña y cualquier alternativa quirúrgica sobre una no quirúrgica.

Nivel de evidencia 3, recomendación B.

Manejo del mediastino en el cáncer de pulmón en etapas tempranas

El estado de los ganglios N2 es el factor pronóstico más importante de SV en estos pacientes. Debido a la baja sensibilidad y especificidad de los métodos de estadificación preoperatorios es crucial la obtención de ganglios para estudio patológico durante la cirugía. Los tumores de 2 cm tienen posibilidad de enfermedad mediastinal oculta de 20%, y las metástasis saltonas se presentan hasta en 40%.¹⁸¹

Históricamente, se han reconocido dos mapas ganglionares, el de Naruke y el de Mountain y Dresler. La *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) los unificó y el resultado es aceptado a nivel mundial (Figura 3).⁹⁸

Las técnicas para la obtención de ganglios son el muestreo mediastinal (MM) y la disección mediastinal sistemática (DMS).¹⁸² Es indispensable una nomenclatura precisa y universalmente aceptada para estandarizar el manejo y comparar los resultados del mismo; sin embargo, hasta hace poco, estos conceptos se habían mantenido ambiguos.

Muestreo mediastinal

Este procedimiento ha variado desde la obtención de biopsias sólo de los ganglios que a juicio del cirujano eran sospechosos, hasta la toma de muestras al azar. No obstante, existe evidencia de que, a mayor número de ganglios estudiados y de estaciones biopsadas, se registra mayor supervivencia.^{130,183,184}

Es importante saber que los tumores pulmonares tienen una ruta de diseminación preferente hacia ganglios mediastinales, de acuerdo con su localización anatómica (Cuadro 7).^{185,186}

La definición de MM de la IASLC indica la biopsia de ganglios de al menos tres estaciones N2 en riesgo, realizar biopsia de todos los ganglios sospecho-

Cuadro 7. Ganglios linfáticos mediastinales (N2) en riesgo de metástasis de acuerdo con la localización del tumor primario.^{185,186}

	Estaciones	Zonas de la IASLC
Pulmón derecho:		
Lóbulo superior y medio.	2R, 4R y 7	Superior y subcarinal.
Lóbulo inferior.	7, 8 y 9	Subcarinal y baja.
Pulmón izquierdo:		
Lóbulo superior.	5, 6 y 7	*AP y subcarinal.
Lóbulo inferior.	7, 8 y 9	Subcarinal y baja.

*AP: ventana aorto-pulmonar.

sos macroscópicamente y obtener, al menos, seis ganglios para estudio patológico.¹⁸⁵

Para denominarse muestreo mediastinal se requieren biopsias de todos los ganglios > 1 cm y/o al menos tres estaciones N2, de acuerdo con la localización anatómica del tumor, se requiere obtener al menos seis ganglios.

Nivel de evidencia 2, recomendación A.

Disección mediastinal sistemática

Una linfadenectomía implica la remoción en bloque del tejido adiposo y ganglios incluidos dentro de

un área definida por límites anatómicos, esqueletizando los órganos y estructuras adyacentes.¹⁸¹ Existen diferencias en el procedimiento si el tumor es del lado derecho o izquierdo. La descripción más completa de estas técnicas se encuentra en el estudio Z0030 del *American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)*, misma que se muestra en el cuadro 8.^{187,188}

Una disección mediastinal sistemática requiere la remoción de todo el tejido adiposo y linfático de las estaciones 2R, 3R, 4R, 7, 8, 9, 10 y 11 para el mediastino derecho y de las estaciones 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11 para el mediastino izquierdo.

Nivel de evidencia 2, recomendación A.

Cuadro 8. Límites anatómicos de la disección mediastinal sistemática.^{187,188}

	Mediastino derecho	Mediastino izquierdo
Superior.	El borde inferior de la arteria innominada.	El borde superior del arco aórtico.
Inferior.	La emergencia del bronquio superior.	El borde superior del bronquio principal.
Anterior.	El borde anterior de la vena cava superior.	El nervio frénico.
Posterior.	El borde posterior de la tráquea.	El nervio vago.

En ambos casos se debe incluir: todo el tejido localizado entre ambos bronquios principales (estación 7), el tejido paraesofágico (estación 8), el tejido del ligamento pulmonar inferior (estación 9), además de los ganglios hiliares, lobares y sublobares (estaciones 10 a 12).

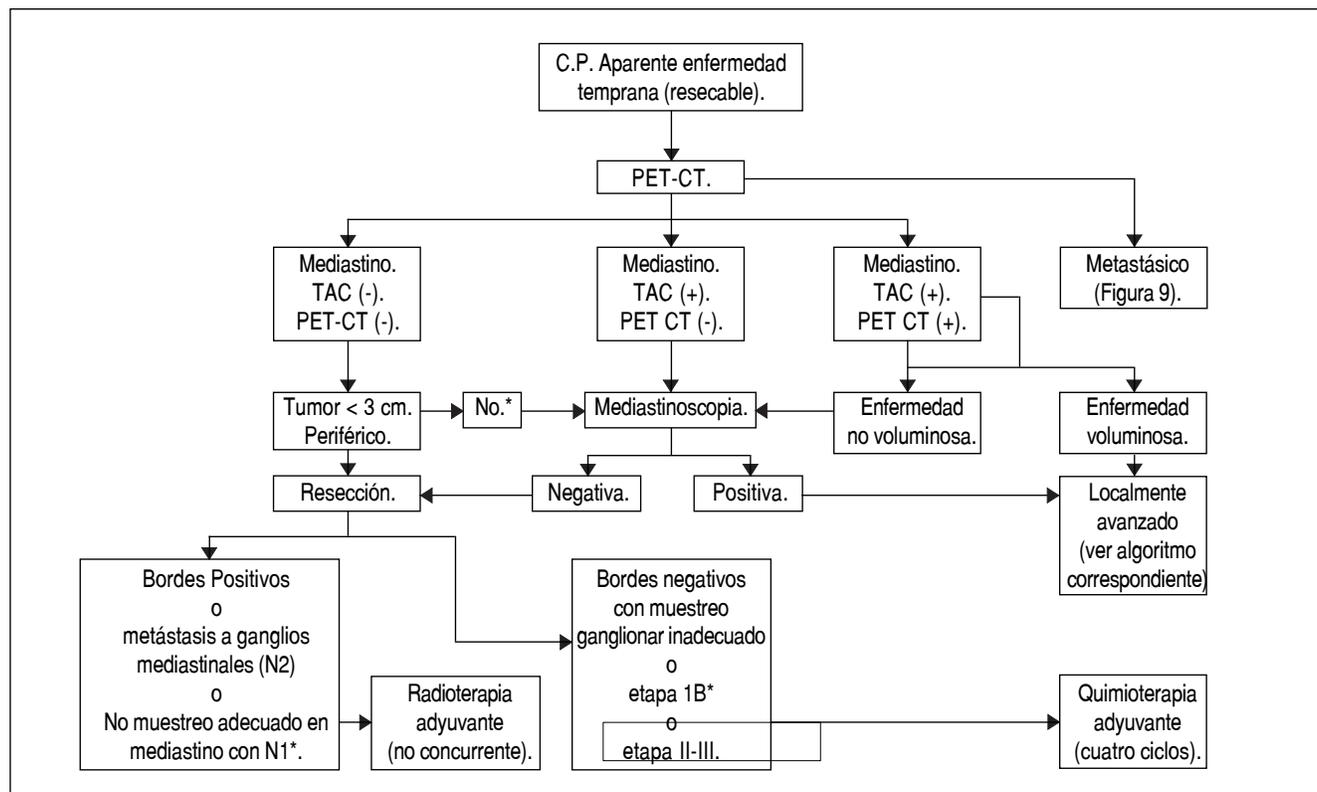


Figura 7. Algoritmo de tratamiento para enfermedad temprana. Realizada por los autores del documento. *Considerar cada caso.

Muestreo vs. disección mediastinal

Aún es controvertible saber hasta qué grado la extensión de la disección puede afectar el pronóstico del caso. Los que favorecen la DMS argumentan que se obtiene una mejor etapificación, una resección más completa (incluyendo enfermedad microscópica), y por lo tanto, un mejor control local. Sus detractores enfatizan el incremento de la morbilidad y la falta de evidencia de una mejor sobrevida.¹⁸⁹ Existen cuatro estudios clínicos controlados (ECC) ya terminados,¹⁹⁰⁻¹⁹² así como un trabajo de metanálisis, cuyo objetivo principal fue comparar supervivencia global entre ambas técnicas (Figura 7).

Wright incluyó tres estudios en un metanálisis y evidenció una mejor SV para la DMS con un HR 0.78 (0.65-0.93) y $p = 0.0051$.¹⁹³ Desafortunadamente, las muestras pequeñas y las diferencias en la metodología son limitantes en la calidad de la evidencia.¹⁹³

El estudio Z0030 del ACOSOG²⁴ que incluyó a 1,111 pacientes aleatorizados a DMS vs. MM, no mostró diferencias en sangrado transoperatorio (200 mL en ambos grupos), drenaje (1,459 mL vs. 1,338 mL, $p = 0.056$) y duración del tubo pleural (cinco días vs. cuatro días; $p = 0.495$), ni en los días de estancia hospitalaria. La única diferencia fueron 15 min adicionales para la DMS (175 vs. 160 min; $p < 0.0001$). La morbilidad fue de 38% para ambos grupos y la mortalidad global de 1.37% (2.0% para el MM y 0.76% para la DMS; $p = 0.157$).¹⁹³ Recientemente se publicaron los resultados finales, en los que la supervivencia media fue de 8.1 años en el grupo de MM, vs. 8.5 años en el grupo de DMS ($p = 0.25$). Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue de 69% para MM vs. 68% para la DMS ($p = 0.92$).¹⁸⁷

La conclusión del estudio fue que no existen diferencias significativas en supervivencia a largo plazo entre pacientes con T1 o T2, N0 y N1 no hiliares, sometidos a una rigurosa y sistemática estadificación mediastinal preoperatoria, como la de los pacientes del ensayo, pero no aplica para pacientes con tumores T3 y T4, ni para pacientes con enfermedad N1 hilar y/o N2 incidental. Ésta es la principal crítica al estudio porque no representa el escenario real de la práctica diaria.

En cuanto al número de ganglios resecaos con DMS, la media para el lado derecho fue de 13.5 (1 a 56), y para el izquierdo 15 (4 a 81). Se estima que se obtuvo al menos un ganglio adicional de cada estación. La migración de etapa clínica (por identifi-

cación de N2) fue notable (sólo 3.8%),¹⁹⁴ resultado que contrasta con reportes de otra serie, en la que el MM demostró sólo 56% de los N2 patológicos.¹⁸⁸

Es indispensable obtener ganglios del mediastino en todo paciente sometido a cirugía para resección de cáncer de pulmón, ya que la información que se obtenga ayudará a tomar decisiones en el tratamiento adyuvante.

Nivel de evidencia 1b, recomendación A.

La estadificación del mediastino se puede realizar por muestreo o disección mediastinal sistemática; la morbilidad de ambas técnicas es similar, sin existir diferencias en tasas de supervivencia.

Nivel de evidencia 1b, recomendación A.

Manejo del N2 incidental

En pacientes con una estadificación preoperatoria negativa para enfermedad mediastinal, y en los que una cirugía con intento de resección se ha iniciado, el hallazgo de involucro de los ganglios N2 representa un dilema para el cirujano. Pacientes con N2 positivo con resección incompleta tienen una supervivencia a cinco años de 10 y de 50%, cuando la resección es completa. La mortalidad de una cirugía exploratoria no es diferente a la de una lobectomía y, en un paciente recién operado, la factibilidad de que reciba un tratamiento alternativo (quimioterapia, quimio + radioterapia) es cuestionable.¹⁹⁵

En el caso de N2 "incidental" durante el transoperatorio, cuando el tumor primario y la enfermedad mediastinal son resecales y con márgenes negativos, la cirugía planeada inicialmente debe ser completada.

Nivel de evidencia 2b, recomendación B.

En este caso particular se debe realizar una disección mediastinal sistemática.

Nivel de evidencia 2b, recomendación B.

Ganglio centinela en cáncer de pulmón

Esta técnica se ha convertido en estándar para el manejo de pacientes con ciertos tipos de cáncer en etapa temprana; sin embargo, el drenaje linfático impredecible entre el pulmón y el mediastino, el alto índice de metástasis saltonas y la obstrucción de linfáticos por el tumor primario son algunas de las limitantes para aplicar esta técnica para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón. De modo que, por el momento, no se recomienda.¹⁹⁶

En este momento no hay evidencia suficiente para recomendar el procedimiento de ganglio centinela fuera de un estudio clínico controlado.

Nivel de evidencia 3, recomendación D.

Quimioterapia adyuvante

A pesar de una resección completa, la supervivencia de los pacientes con CPCNP sigue siendo pobre, con una expectativa de 67% a cinco años para T1N0, la cual desciende hasta 23% en los pacientes con metástasis en ganglios mediastinales (N2), donde la recurrencia a distancia es la principal causa de muerte.¹⁹⁷ El uso de quimioterapia postoperatoria (QTPO) se ha estudiado desde los años sesenta, con resultados contradictorios. El metanálisis publicado en 1995, por el *Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group*, demostró sólo una tendencia a disminuir la mortalidad en 13% ($p = 0.08$), con el uso de esquemas basados en platino, y en 11% con el uso de UFT.¹⁹⁸ A pesar del poco beneficio demostrado, sirvió para revivir el ánimo por estudiar el uso de QTPO.

A partir de entonces se diseñaron estudios clínicos controlados para confirmar resultados. Los principales son IALT,¹⁹⁹ Big Lung Trial,²⁰⁰ ALPI,²⁰¹ JBR10²⁰² y ANITA.²⁰³ Todos ellos han marcado la pauta para definir el papel de la QTPO en nuestros días. Dos metanálisis subsecuentes han confirmado un beneficio a favor de la QTPO, con una disminución en el riesgo de mortalidad de 11% (IC 95%, 4 a 18%; $p = 0.004$) para los esquemas basados en platino.^{204,205}

A partir de 2005 se ha considerado la QTPO con esquemas de dos agentes basados en platino como el estándar de manejo en los pacientes con CPCNP completamente resecaos y con buen estado funcional.²⁰⁶ A la fecha, hay varias publicaciones que sustentan los resultados. El beneficio absoluto para QTPO se considera de 4.1%, de manera global; con el mayor beneficio para los EC II (39% vs. 49%).^{204,206} El esquema de quimioterapia que ha demostrado mejores resultados incluye vinorelbina y cisplatino. En los pacientes con EC IA no se ha demostrado beneficio y es posible que sea deletéreo. En el estudio CALGB-9633, que sólo incluyó a pacientes con etapa clínica IB resecaos, el uso de QT adyuvante sólo demostró incremento en supervivencia global en el subgrupo de tumores > 4 cm (HR 0.69 CI 0.48-0.95, $P = 0.04$).²⁰⁷

La QTPO (con esquemas basados en platino) se considera estándar en pacientes con CPCNP completamente resecaos en etapas II. La combinación de

dos fármacos es superior a monoterapia; no obstante, usar tres fármacos solamente provoca toxicidad y no mejora la supervivencia.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

No se recomienda QTPO en pacientes con CPCNP IB completamente resecaos, salvo en casos considerados como de alto riesgo.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

No está justificada la QTPO en pacientes con CPCNP IA completamente resecaos.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

En pacientes con resección completa y citología de lavado pleural positiva no hay evidencia disponible para indicar –sistemáticamente– QT adyuvante. Sin embargo, como indicador de mal pronóstico, deberá ser evaluada por un equipo multidisciplinario.

Nivel de evidencia 3, recomendación C.

Radioterapia adyuvante

Su uso ha disminuido de manera considerable desde la publicación del metanálisis PORT,²⁰⁸ en 1998, que incluyó nueve estudios clínicos controlados, con 2,128 pacientes en total. En éste se evidenció un incremento de 21% en el riesgo de muerte, así como una disminución de 7% en supervivencia global a dos años (55% vs. 48% $p = 0.001$), con el uso de la radioterapia postoperatoria (RTPO) en EC I y II.²⁰⁸ Aunque ese estudio fue criticado en su momento por la heterogeneidad de los tratamientos y el uso de cobaltos, actualizaciones de 2004 y 2007 agregaron dos estudios con resultados positivos, con el uso de aceleradores lineales, en un total de 2,343 pacientes. Sus resultados mantuvieron una tendencia negativa, con 18% de incremento en el riesgo de muerte.

Un estudio basado en datos del SEER de Estados Unidos,²⁰⁹ que incluyó a 7,465 pacientes, mostró un beneficio en supervivencia sólo en pacientes con pN2 con un HR 0.855 (IC 95% 0.762; 0.959, $p = 0.0077$).²⁰⁹ Un análisis de subgrupos del estudio ANITA también demostró un beneficio con la RTPO en pacientes con pN2 en ambos grupos, con una supervivencia de 34% para la QTPO + la RTPO, así como de 21.3% para PORT sola y de 16.6% para cirugía sola.²¹⁰ A pesar de que un estudio más reciente sólo demostró beneficio en pacientes con extensión extracapsular, la RTPO se considera estándar en pacientes con pN2 que han sido completamente resecaos, administrada de manera secuencial después de QTPO,

mientras que, en aquéllos con márgenes positivos, se debe usar de modo concomitante si el estado funcional del paciente lo permite.²⁰⁷ El campo debe incluir sólo el muñón bronquial y el mediastino. La dosis recomendada es de 50 Gy cuando la resección es completa, de 54-60 Gy si hay extensión extracapsular o márgenes positivos, y hasta de 70 Gy ante enfermedad macroscópica residual.²¹¹

La RTPO no se recomienda en pacientes con etapas I y II completamente resecaos.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

En pacientes con etapas I y II con márgenes positivos debe intentarse la re-resección, de no ser factible se recomienda el uso de RTPO.

Nivel de evidencia 2, recomendación A.

En pacientes con etapa clínica IIIa, incidental (pN2), completamente resecaos, la RTPO se administra de forma secuencial a la QT adyuvante, si hay márgenes positivos y el estado funcional del paciente lo permite podrían usarse concomitantemente.

Nivel de evidencia 2, recomendación B.

Radioterapia convencional y radioterapia estereotáxica corporal en el manejo de enfermedad temprana

La radioterapia convencional (RTC) y la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) como modalidades del tratamiento de CPCNP en fase temprana ya se ha comentado, al argumentar que el tratamiento estándar para CPCNP etapas I y II es la resección quirúrgica. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que no serán operados, ya sea por comorbilidad o porque rechazan la cirugía. Es importante considerar que ningún paciente debe ser catalogado como inoperable, hasta que se haya realizado una valoración completa por el cirujano torácico.

La RTC se ha utilizado durante muchos años y hasta el 2000 se consideraba como el tratamiento estándar en este grupo de pacientes. Con esta alternativa se han logrado tasas de supervivencia hasta de 40% a tres años, y de 13% a cinco años; no obstante, la recurrencia local se reporta de 40% para T1 y hasta de 70% para T2.²¹² Este control local tan pobre se atribuye a las dificultades para lograr altas dosis de RTC, debido a la movilidad del tumor. Ya que se han observado mejores resultados con dosis de entre 60 y 65 Gy, aunque éstas también se asocian con mayor toxicidad.²¹³

Por esta razón, se han desarrollado diversos sistemas de radioterapia robótica guiada por imágenes

3-D y 4-D para radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*), con CyberKnife, Novalis, acelerador lineal + Body Fix y otros, los cuales tienen como ventaja la inmovilización reproducible, medición del movimiento tumoral durante la planificación y el tratamiento, además de la distribución uniforme en el tumor con mínimo involucro de los tejidos adyacentes, lo cual permite lograr dosis muy altas de radiación. Gracias a esta modalidad se ha logrado un control local hasta de 96% y una supervivencia a tres años hasta de 79% (Ia 79%, Ib 56%),²¹³ con un grado de toxicidad aceptable, resultados que son dependientes de la dosis biológica efectiva (BED).

Onishi reportó la serie más grande hasta hoy, con una recurrencia local de 8.4% (BED > 100 Gy) vs. 42.9% (BED < 100 Gy), $p < 0.001$ y una supervivencia global a cinco años de 70.8% para BED > 100 Gy, y de 30.2% para BED < 100 Gy ($p < 0.05$),²¹⁴ con resultados equiparables a los de otras series. No se han evidenciado diferencias significativas para el control local ni en la supervivencia entre los regímenes con BED > 100 Gy vs. BED > 180 Gy. Sin embargo, sí se observó más toxicidad en la pared torácica en el grupo tratado con 60 Gy (18 vs. 4%, $p = 0.028$).²¹⁵ Ello sugirió que, aparentemente, con dosis mayores a BED > 100 Gy existe una meseta en la que ya no se obtendrá ganancia terapéutica.²¹⁶⁻²¹⁸

Una limitante son los tumores centrales de < 2 cm en el árbol bronquial, que se asocian con una mayor toxicidad (aproximadamente del doble), en comparación con los tumores periféricos, al recibirse las dosis requeridas para un adecuado control local.²¹³

Las recurrencias mediastinales oscilan entre 3 a 8%, por lo que en pacientes con una adecuada estapificación preoperatoria no se justifica la irradiación profiláctica del mediastino.^{207,213} El uso de quimioterapia secuencial o concomitante no ha demostrado mayor beneficio para el control local ni la sobrevida; por el contrario, sí incrementa la toxicidad.

La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) hipo-fraccionada con BED > 100 Gy es el tratamiento estándar para pacientes con CPCNP etapas I y II que no son operables por comorbilidad o porque rechazan la cirugía.

Nivel de evidencia 1b, recomendación A.

La RT convencional se considera un tratamiento adecuado con dosis de > 60 a 63 Gy en los centros que no cuenten con radioterapia estereotáxica, siempre y cuando se tengan sistemas de planificación avanzados como 3-D.

Nivel de evidencia 2b, recomendación B.

La irradiación electiva del mediastino no está justificada porque no contribuye al control local e incrementa la toxicidad.

Nivel de evidencia 2b, recomendación B.

La QT secuencial o concomitante no está justificada en estos pacientes.

Nivel de evidencia 2b, recomendación B.

Ablación por radiofrecuencia

Esta alternativa consiste en la inserción de una sonda que emite ondas de radiofrecuencia que, basadas en la generación de calor (90 a 100 °C), producen fricción celular y necrosis por coagulación.²¹³ La experiencia en lesiones primarias pulmonares es limitada. La serie más grande fue publicada por Simon, con 153 pacientes. Comunicó un control local a dos años de 25% para T2 y de 64% para T1. La mortalidad fue de 3.9%; las complicaciones más frecuentes fueron neumotórax (que requiere de tubo torácico en 10 a 20%), hemotórax, fístula broncopleural y abscesos.²¹⁶ El estudio RAPTURE, con 186 procedimientos, demostró resultados similares y una factibilidad de 99% en pacientes bien seleccionados (tamaño < 3 cm), con localización periférica.²¹⁷ Otras series publicadas han tenido cifras similares. Al parecer, estos resultados mejoran con el uso secuencial de radioterapia; sin embargo, es una modalidad todavía en investigación.^{219, 220}

La ablación por radiofrecuencia es un procedimiento mínimamente invasivo y seguro. Su uso se recomienda para tumores con un diámetro ≤ 3 cm y localizado, al menos a 3 cm del hilio pulmonar.

Nivel de evidencia 2a, recomendación C.

El control local con esta modalidad es inferior a la radioterapia y requiere más experiencia en manejo de lesiones primarias pulmonares. Por el momento no debe considerarse como una modalidad única de tratamiento.

Nivel de evidencia 2b, recomendación C.

Papel de la cirugía torácica video asistida

A pesar de que la cirugía torácica video asistida (VATS) se comenzó a utilizar en los años noventa, en México la experiencia con esta técnica es limitada. En Estados Unidos se calcula que sólo 20% de las lobectomías por cáncer utiliza este método. Las ventajas de este abordaje son: menor dolor postoperatorio, menor inmunosupre-

sión, mejor reserva pulmonar postoperatoria, menor duración del tubo torácico y estancia hospitalaria más corta. Las desventajas potenciales son principalmente la incertidumbre acerca de una adecuada resección en bloque y la posibilidad de una mayor diseminación loco-regional por la manipulación excesiva.²²¹

A pesar de que no hay estudios aleatorizados a gran escala que comparen la cirugía abierta *vs.* el abordaje por VATS, se publicó un estudio de factibilidad, un estudio aleatorizado, así como la serie de McKenna, con 1,100 casos, con una morbilidad de 15.3% y mortalidad de 0.3%.²²²

Con base en los resultados de dos metanálisis y un subanálisis del ACOSOG Z0030,²²² se puede afirmar que el abordaje por VATS es equivalente a la cirugía abierta en términos de morbilidad y mortalidad perioperatoria (RR = 0.49, IC 95% 0.06 a 3.76; p = 0.49), sin diferencias en recurrencias loco-regionales (RR = 0.64, IC 95% 0.30 a 1.35; p = 0.24), con ventaja en las recurrencias sistémicas (RR = 0.57, IC 95% 0.34 a 0.95; p = 0.03) y una mejor supervivencia a cinco años (RR = 0.72, IC 95% 0.45 a 0.97; p = 0.04).²²³⁻²²⁵ Estos últimos dos factores se han atribuido a la menor inmunosupresión postoperatoria que podría influir en una mejor vigilancia inmunológica, hecho que, si bien no es evidencia contundente para aseverar que el abordaje por VATS es superior al convencional, al menos demuestra que no es inferior.

Por otro lado, existen reportes de la factibilidad de resecciones en manga por VATS, con una morbilidad y mortalidad similares a la obtenida con cirugía abierta; aunque la experiencia aún es limitada, en centros de alto volumen constituye una alternativa.²²⁵ En cuanto a la linfadenectomía, existen al menos tres estudios que han demostrado que el número de ganglios y estaciones sujetos a biopsia son equivalentes a los de la cirugía abierta.²²⁴⁻²²⁶

La VATS se considera una opción para el tratamiento de pacientes con CPCNP, en tumores T1 y T2 de hasta 5 cm, cuyas tasas de morbilidad, mortalidad, control local y supervivencia son comparables a los de la cirugía abierta, aunque con ventajas en tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea, duración del tubo pleural y estancia hospitalaria.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Este abordaje debe ofrecerse en centros con experiencia en la técnica. La curva de aprendizaje es de al menos 50 casos, para obtener resultados adecuados.

Nivel de evidencia 2, recomendación A.

Etapas clínicas IIIA, potencialmente resecables

Los pacientes con EC IIIA constituyen un grupo heterogéneo. De particular importancia son los pacientes con etapificación T3, por nódulo satélite (T3sat) y los T4 por nódulo en un lóbulo ipsilateral (T4lob) con N0 o N1. Si se incluyen dentro de los localmente avanzados, existe evidencia que señala que este subgrupo de pacientes tiene mejor supervivencia cuando se compara con otros casos T3 y T4 completamente resecados. Ésta incluso alcanza 48% a cinco años, con morbilidad quirúrgica similar a la de lobectomía.²²⁶

Posterior a una etapificación preoperatoria completa, los pacientes con T3 (por evidencia de nódulo satélite de T4 o de nódulo en lóbulo ipsilateral con N0 o N1) tienen mayor supervivencia cuando son completamente resecados, razón por la que deben considerarse para tratamiento quirúrgico inicial.

Nivel de evidencia 3, recomendación B.

Quimioterapia neoadyuvante y uso de terapia blanco en etapas tempranas

El objetivo primario del estudio de Fase III S9900 fue incrementar la supervivencia global (SG), y los secundarios fueron para supervivencia libre de progresión (SLP), respuesta a la quimioterapia, morbilidad y mortalidad operatoria, en etapas clínicas IB, II y IIIA seleccionados. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo 1, de quimioterapia preoperatoria (carboplatino, AUC6 y paclitaxel 225 mg/m², c/3 semanas por tres ciclos) seguido de cirugía *vs.* grupo 2: cirugía sola. Se excluyeron tumores del surco superior y tumores con ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales comprometidos. La tasa media de supervivencia global fue de 62 meses *vs.* 41 meses (HR: 0.79; 95% IC: 0.60-1.06; p 0.11), y la media de SLP de 33 meses *vs.* 20 meses, respectivamente (HR: 0.80; 95% IC: 0.61-1.04; p 0.10).²²⁷

Respuestas mayores a la quimioterapia fueron vistas en 41% de los pacientes, con toxicidad aceptable. La morbilidad y mortalidad postoperatorias fueron similares en ambos grupos; sin embargo, las tasas de mortalidad postoperatoria fueron mayores en los que recibieron quimioterapias en preoperatorio y llevados a neumonectomía. Aunque la SG y la SLP fueron mayores en el grupo de quimioterapia preoperatoria, las diferencias no fueron significativas estadísticamente.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón publicó otro estudio Fase III,²²⁸ en el que comparó tres grupos:

- Quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía.
- Cirugía con quimioterapia adyuvante.
- Cirugía sola.

Los estadios clínicos incluidos fueron: IA (tumor > 2) IB, II o T3N1. El esquema de quimioterapia consistió en paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC 6, trisemanal por tres ciclos. El objetivo primario fue incrementar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en 15% (de 30-45%) y los objetivos secundarios fueron evaluar la SG y los efectos adversos de la quimioterapia.

Se observó una discreta tendencia a mayor SLE en el grupo de quimioterapia preoperatoria *vs.* el grupo de cirugía sola (SLE a 5 años de 38.3 *vs.* 34.1%, HR para progresión o muerte 0.92; P 0.176) y también en la tasa de SLE en el grupo de tratamiento adyuvante *vs.* cirugía sola (36.6 *vs.* 34.1%, HR: 0.96; P 0.74). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria o adyuvante a la cirugía. El estudio no alcanzó el objetivo primario. El beneficio absoluto en la SLE a cinco años fue de 4.2%. La quimioterapia preoperatoria no incrementó la mortalidad postoperatoria (globalmente fue de 6%).²²⁸

La quimioterapia neoadyuvante en enfermedad temprana, según estudios de Fase III, parece mostrar una tendencia a incrementar la SLE, sin alcanzar significancia estadística. No se dispone de evidencia suficiente para recomendar neoadyuvancia en enfermedad temprana como un tratamiento estándar. La quimioterapia preoperatoria no incrementa la morbilidad postoperatoria.

Nivel de evidencia 1B, recomendación A.

No existe evidencia suficiente que sustente el uso de inhibidores de tirosinasa y agentes monoclonales (VEGFR) como terapia adyuvante. Sin embargo, los niveles de ECCR1 y RCC1 son de utilidad para predecir respuesta a los agentes de quimioterapia.

Nivel de evidencia 1, recomendación B.

En la figura 7 se muestra un diagrama de flujo del abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad temprana.

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA EN CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Definición CPCNP localmente avanzado

Se trata de pacientes con enfermedad loco-regional avanzada, con extensión a estructuras vecinas y/o ganglios mediastinales afectos, en estadios clínicos IIIA (T1-3N2, T4N0, T2-3N1) y IIIB (T4N2, cualquier N3). La enfermedad localmente avanzada es bastante heterogénea y el pronóstico puede variar de acuerdo con el número, distribución y tamaño de los ganglios mediastinales. En el manejo de este grupo de pacientes convergen diversas modalidades con la finalidad de incrementar la supervivencia general (SG) y el tiempo a la progresión.

Tratamiento de la etapa IIIA voluminosa irreseccable y IIIB

Desde 1972,²²⁹ el tratamiento con radioterapia (RT) se consideró un estándar en estos pacientes, con una supervivencia (SV) a cinco años < 10%. La cirugía en pacientes con N2 (IIIA) voluminoso y IIIB tiene un pobre pronóstico de supervivencia, cuyo índice de resecabilidad es bajo y, si se añade la necesidad de adyuvancia, la morbilidad incrementa aún más. Actualmente, el tratamiento indicado en este grupo de pacientes es la quimiorradiación radical (QT/RT), de acuerdo con varios estudios que han demostrado la mayor efectividad de este esquema terapéutico.²³⁰⁻²³⁴

Un metanálisis comprobó que el beneficio de agregar quimioterapia (QT) al tratamiento con RT⁶ se traduce en una disminución de 10 a 20% del riesgo de muerte. Otro metanálisis con QT/RT produjo un beneficio absoluto en la SG de 5.7% a tres años y en el control locoregional.^{235,236}

Tratamiento con QT de inducción seguida de RT vs. QT/RT concomitante

Vokes, *et al.*²³⁷ compararon los resultados de QT/RT concomitante contra QT secuencial seguida de QT/RT (basada en CPB/paclitaxel). No se observó beneficio significativo al agregar QT de inducción, pero sí mayor toxicidad. Un estudio comparó QT de inducción con cisplatino (CDDP) y vinorelbina, seguidos de radioterapia a 66 Gy, contra QT/RT con CDDP y etopósido + QT de consolidación,²³⁸ pero no encontraron mejoría significativa en la SG. La esofagitis se presentó con mayor frecuencia en el

grupo QT/RT (3 vs. 32%). Los resultados del estudio de Wang, *et al.*,²³⁹ y del RTOG9410,²⁴⁰ confirman la superioridad del tratamiento concomitante.

Una actualización reciente del estudio RTOG9410 de Fase III comparó a tres grupos:

- QT/RT (63 Gy convencional) combinada.
- QT secuencial seguida de RT (63 Gy).
- QT + RT hiperfraccionada (69.6 Gy).

Se demostró que las tasas de supervivencia media y a cinco años fueron mayores en el grupo con QT concomitante, y el beneficio más notorio en pacientes menores de 60 años. En el grupo de RT hiperfraccionada o con QT concomitante, los pacientes presentaron mayor toxicidad. El Grupo Cochrane informó una reducción del riesgo de muerte de 7% a dos años con el uso de QT secuencial con RT, y de 14% si ésta era concomitante.^{235,240}

Diferentes esquemas de QT basados en platino (cisplatino o carboplatino) en combinación con etopósido, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina han mostrado resultados similares.²⁴¹ La combinación depende de la disponibilidad de los fármacos, experiencia del médico, costos, características del paciente y perfil de seguridad. Diversos estudios fase II muestran resultados alentadores con terapias blanco (cetuximab) simultánea a QT/RT.²⁴²

Consolidación

La consolidación se define como la administración de QT al final de los ciclos programados después de una respuesta máxima.²⁴³⁻²⁴⁵ El estudio SWOG 9504 incluyó a pacientes con CPCNP en etapas IIIA y IIIB irreseccable (ECOG 0-1, pérdida de peso < 5% y volumen espiratorio forzado \geq 1 L) tratados con QT/RT seguida de consolidación –si no había progresión– con docetaxel vs. observación. El grupo que recibió consolidación experimentó más toxicidad sin mejoría en la SV. Sin embargo, la consolidación sólo se administra en monoterapia, cuando el tratamiento adyuvante en enfermedad temprana se realiza con la combinación de platino con vinorelbina o paclitaxel.^{246,247}

También se realizó un estudio para valorar la consolidación con Gefitinib, aunque en población no seleccionada. No se encontró beneficio en sobrevida y sí mayor toxicidad.^{242,248} Un estudio con Pemetrexeb demuestra su factibilidad.²⁴⁹

La irradiación profiláctica a cráneo ha sido evaluada en un estudio aleatorizado donde no demuestra mejoría en la SG; sin embargo, disminuye

de forma significativa la afectación SNC (14 vs. 7%).^{128,250-253}

Recomendaciones

Es fundamental la evaluación multidisciplinaria para establecer el tratamiento (radiooncología, oncología médica y cirugía de tórax).

Grado de recomendación 5.

El tratamiento con QT/RT concomitante debe considerarse un estándar. Sin embargo, en pacientes con edad avanzada o ECOG 2 puede considerarse QT de inducción seguida de RT con la finalidad de reducir la toxicidad.

Grado de recomendación 1A.

Se recomienda tratamiento de inducción con QT seguida de QT/RT o RT, cuando no sea posible iniciar RT de inmediato o en pacientes con indicación de citorreducción del volumen tumoral para optimizar RT.

Grado de recomendación 5.

La quimioterapia basada en CDDP ha de considerarse de primera línea para el tratamiento concomitante y/o inducción. No se aconseja el uso de gemcitabina concomitante.

Grado de recomendación 1A.

La irradiación profiláctica a cráneo no debe recomendarse en el tratamiento de los pacientes con CPCNP fuera de ensayos clínicos. El subgrupo que más se ha beneficiado es el de pacientes con adenocarcinoma, menores de 60 años y con elevación del ACE. La dosis recomendada hasta hoy es de 25 Gy en 10 fracciones. **Grado de recomendación 1B.**

El tratamiento de consolidación es cuestionable, aunque debería considerarse de forma individualizada, de acuerdo con la efectividad demostrada en etapas tempranas con terapia adyuvante (con dos fármacos).

Grado de recomendación 5.

Tratamiento de la etapa IIIA voluminosa resecable (T3N1-2, T4N0-1)

Históricamente, el tratamiento quirúrgico, como modalidad única para la enfermedad localmente avanzada, ha logrado una SV baja a cinco años (entre 7 y 16%).²⁵⁴ Esta entidad representa un grupo heterogéneo que obliga a individualizar a los pacientes. Existe la posibilidad de ofrecer terapia preoperatoria, postoperatoria o ambas.²⁵⁵ La terapia

preoperatoria tiene la ventaja de disminuir el volumen del tumor y facilitar la erradicación quirúrgicamente la enfermedad mediastinal.

Lorent²⁵⁶ informó resultados con pacientes IIIA N2 que después de QT de inducción se sometieron a resección. La SV fue mejor entre los que se logró la resección completa, en comparación con los que fueron resecados de forma incompleta.

El CALGB 8935 mostró una mediana de SV de 20.9 meses y una SV a tres años de 46% en 23 pacientes sometidos a resección completa por EC IIIA N2. La negativización de la enfermedad mediastinal (N2) con tratamiento preoperatorio ha mostrado mejorar el pronóstico. En dos estudios, el SWOG 8805 y el Spanish Lung Cancer Group Trial,²⁵⁷ la mediana de SV fue de 13 meses y aumentó a 30 cuando los ganglios mediastinales disminuyeron en la subestadificación. Meko y Rusch,^{258,259} sugieren que la QT seguida de cirugía, en pacientes bien seleccionados, facilita la resecabilidad. Otro estudio publicado por Martini²⁶⁰ describe a un grupo de pacientes sometidos a QT de inducción en el que se obtuvo una resección exitosa en 65%. Uno más comparó la cirugía vs. radioterapia, después de QT de inducción, en pacientes con estadio IIIA sin enfermedad voluminosa y demostró igual supervivencia, pero con menor morbilidad y mortalidad en el grupo de radioterapia, por lo que debe considerarse el tratamiento locorregional de elección.²⁶¹

La cirugía está indicada en pacientes cuidadosamente seleccionados en etapa IIIB. La resección carinal con lobectomía o neumonectomía se ha propuesto para la enfermedad T4, N0-1; sin embargo, el procedimiento incrementa sensiblemente la mortalidad, de 10 a 15%. Se estima que la resección "en manguito" tiene una mortalidad dos veces mayor que la resección estándar. En pacientes seleccionados para este procedimiento ofrece una supervivencia de 20% a cinco años, similar a la etapa IIIA. Si la respuesta al tratamiento neoadyuvante es satisfactoria, habrá que considerar una resección amplia, frecuentemente neumonectomía.^{262,263}

QT de inducción preoperatoria

El estudio fase III del grupo MRC LU22/NVALT2/EORTC08012²⁶⁴ comparó los resultados de pacientes llevados a cirugía vs. QT de inducción seguida de cirugía, pero no demostró beneficio en la SV. Un metanálisis reciente²⁶⁵ revisó el papel de la QT de inducción, en un total de 1,637 pacientes. Se observó una disminución del riesgo de muerte de 16%, HR de 0.84 (p = 0.005) y un beneficio absoluto de 5%. Las

debilidades de esta revisión son la heterogeneidad de los estudios, inclusión de etapas clínicas tempranas y distintos esquemas de QT.²⁶⁶

También en un estudio aleatorizado se compararon los resultados de tratamiento de inducción preoperatoria con QT/RT carboplatino y paclitaxel, contra dos ciclos de QT de inducción, seguidos de QT/RT, pero no encontró beneficio en la SG.²³⁷ En otro estudio se revisaron 429 pacientes mediante la comparación de estadios IIIA tratados quirúrgicamente con una cirugía con o sin QT/RT preoperatoria. Los resultados no mostraron beneficio en la SG, salvo en los pacientes sometidos a lobectomía vs. neumonectomía.²⁶⁷

QT/RT preoperatoria

Cerfolio, *et al.*²⁶⁸ informaron acerca de los resultados de un estudio en pacientes tratados con QT/RT preoperatoria con 60 Gy de dosis media, y sometidos a lobectomía siete semanas después de finalizar la terapia de inducción. La SV a cinco años fue de 34%, de 42% para los R0 y de 45% para los pacientes en los que se obtuvo respuesta completa. Una VEF1 < 50% ($p < 0.001$) y edad > 75 años ($p < 0.008$) se encontraron como factores de mal pronóstico. Rush, *et al.*²⁵⁹ publicaron un trabajo prospectivo con pacientes T3-4 y N0-1 con tumores del surco superior que recibieron QT/RT de inducción, en dosis de 45 Gy, con CDDP/VP16. Ochenta por ciento se sometió a resección. La supervivencia a cinco años fue de 54% para aquéllos con resección completa (76%), mientras que la respuesta patológica completa se relacionó con beneficio en la supervivencia ($p = 0.02$).

Sonett²⁶⁹ condujo un estudio de 40 pacientes que recibieron QT/RT preoperatoria (> 59 Gy) e informó respuesta patológica completa en 18 pacientes. Treinta y tres más no tenían evidencia de afección ganglionar, después de la terapia de inducción. La SG a cinco años fue de 46.3% y la SLP a cinco años de 56.4%, lo cual demostró que dosis altas de RT son factibles.

Estos reportes fueron la base para el desarrollo de un estudio que aleatorizó a pacientes CPCNP IIIA para recibir tratamiento con QT/RT 45 Gy seguido de cirugía (grupo 1), o bien, continuar RT con hasta 61 Gy (grupo 2). Se demostró mejor SLP en el grupo llevado a resección, pero no mejoría en la SG; sin embargo, en el análisis de subgrupos, los pacientes con ganglios mediastinales negativos y en los que se sometieron a lobectomía y no a neumonectomía, sí tuvieron mejoría en la SG. Un grupo alemán revisó

558 pacientes estadio IIIA-B operados tras QT de inducción seguida de QT/RT. Se observó un incremento en la tasa de respuestas patológicas completas y subestadificación de los ganglios mediastinales, pero no mejora en la SG. En consecuencia, se recomienda evitar la resección mediante neumonectomía tras QT/RT.²⁷⁰

Valoración de la respuesta en tratamientos de inducción preoperatoria

Aunque el pronóstico del paciente con CPCNP localmente avanzado ha mejorado con la introducción del tratamiento multimodal con QT, QT/RT y cirugía, es de vital importancia definir la respuesta en el mediastino después de la terapéutica de inducción (QT o QT/RT), para seleccionar a los pacientes que obtendrían beneficios del tratamiento quirúrgico. La remediastinoscopia, aunque técnicamente puede tener mayor dificultad, es factible en más de 90% de los pacientes, con baja morbilidad, si la realizan manos expertas.²⁷¹ Posee sensibilidad de 71%, especificidad de 100% y valor predictivo positivo y negativo de 100 y 85%, respectivamente.^{272,273}

Se han estudiado alternativas a remediastinoscopia, como el PET-TAC y el ultrasonido (US) endobronquial (EBUS/EUS).²⁷⁴ El PET-TAC ha mostrado sensibilidad, especificidad y concordancia de 77, 92 y 83%, respectivamente.²⁷⁴ Aunque el US endobronquial con biopsia transbronquial en manos expertas muestra sensibilidad, especificidad y concordancia de 76, 100 y 77%, respectivamente;²⁷⁵ sin embargo, no está disponible en la mayoría de los hospitales en México.

Tumor del sulcus superior

Este subgrupo de pacientes con afección del sulcus superior, o pared costal, ha mostrado alcanzar mayores tasas de supervivencia, a pesar de su estadio avanzado. El estudio INT016²⁵⁹ demostró que el tratamiento combinado con QT/RT (CDDP y etopósido/RT con 45 Gy) con evaluación temprana (a una semana), sin progresión de la enfermedad y en pacientes que se someten a resección quirúrgica, alcanza tasas de respuesta completa hasta de 50%, con SV a cinco años de 45%. Revisiones centrales de Cochrane confirman estos hallazgos.²⁷⁶ La Asociación Americana de Cirugía recomienda RMN para reevaluación respuesta; en caso de invasión vascular subclavia y/o cuerpos vertebrales advierte que la cirugía se debe llevar a cabo en un centro especializado.²⁷⁷

Manejo adyuvancia

Los pacientes sometidos a resección quirúrgica deberán recibir tratamiento adyuvante de acuerdo con los hallazgos patológicos. La quimioterapia adyuvante ha demostrado beneficio en la SV (HR = 0.80).²¹⁰ Según el metanálisis de PORT, los pacientes sin tratamiento previo de RT no se beneficiarían de recibir RT adyuvante, salvo los casos N2 o con bordes quirúrgicos positivos. Algunos estudios incluyen la combinación de QT y RT, con beneficio demostrado en pacientes con bordes positivos. La irradiación mediastinal se realiza de forma secuencial a una dosis recomendada de 50 Gy, mientras que en los que tienen alto riesgo de recidiva local se recomienda iniciar RT de forma inmediata después de la cirugía (dosis entre 50 y 54 Gy).^{208-210,278,279}

Recomendaciones

La remediastinoscopia realizada por un experto es un método útil para valorar el mediastino después del tratamiento de inducción; no obstante, la PET-TC o EBUS/EUS pueden ser una buena alternativa.

Grado de recomendación 1B.

En pacientes seleccionados (negativización del mediastino, candidatos a lobectomía, con buen estado general y adecuada función pulmonar) con enfermedad N2 voluminosa, que respondieron al tratamiento de QT/RT (enfermedad no voluminosa después de remediastinoscopia) y con criterios de reseccabilidad, puede realizarse cirugía seguida de QT adyuvante con beneficio en SG. No se recomienda neumonectomía.

Grado de recomendación 1B.

En pacientes con enfermedad T4, N0-1 y nódulo satélite en el mismo lóbulo que involucra la carina o invade la vena cava superior, se recomienda la participación de un equipo multidisciplinario que incluya a un cirujano de tórax con experiencia en cáncer pulmonar y determine si el tumor es reseccable después de la terapia de inducción.

Grado de recomendación 2B.

La terapéutica recomendada para los tumores del surco superior es la quimiorradioterapia concomitante. Después de una reevaluación se debe valorar si la resección tumoral es posible.

Grado de recomendación 1B.

Se recomienda QT de inducción en enfermedad IIIA voluminosa y IIIB sólo en protocolos de investigación.

Grado de recomendación 2A.

Para pacientes con etapa IIIB y enfermedad N3 no se recomienda ninguna acción quirúrgica.

Grado de recomendación 1B.

La RT adyuvante sólo está indicada en pacientes con hallazgos patológicos N2 y/o bordes quirúrgicos positivos (R1, R2).

Grado de recomendación 1A.

Especificaciones del tratamiento de radioterapia

El tratamiento estándar del CPCNP localmente avanzado es la QT/RT con fraccionamiento convencional. Desde el estudio de Dosoretz,²⁸⁰ se ha observado el beneficio de utilizar dosis superiores a 60 Gy, e incluso hay estudios con resultados controvertidos con el uso de dosis mayores de 70 Gy, posible gracias a las técnicas actuales de localización, inmovilización y dosimetría.^{281,282}

Se han utilizado diferentes esquemas de RT con fraccionamientos alterados.^{283,284} El hiperfraccionamiento acorta el tiempo de tratamiento y reduce la repoblación acelerada. Ello permite la reparación del daño subletal (DSL) de los órganos en riesgo (OAR). En 1999 Saunders²⁸⁵ publicó los resultados con el esquema CHART (radioterapia continua acelerada hiperfraccionada) con 36 fracciones de 1.5 Gy, tres veces al día *vs.* RT 60Gy convencional. El riesgo de muerte se redujo 22% en el grupo experimental y 30% en los pacientes con carcinoma epidermoide, con un perfil tóxico aceptable.

Posteriormente, se realizó un estudio en el que se empleó el CHART, pero en altas dosis (Hi-CHART).²⁸⁶ El esquema se modificó a dos fracciones al día con 68.4 Gy, pero la toxicidad incrementaba. Belani²⁸⁷ comparó dos regímenes de RT después de dos ciclos de QT. Se comparó a 64 Gy/32 fx. *vs.* RT (HART = 57.6 Gy). La SG media fue de 20.3 meses *vs.* 14.9 meses a favor de HART (p = 0.28). Por otro lado, se ha explorado el hipofraccionamiento en cinco estudios aleatorizados,^{288,289} pero no se han observado diferencias significativas en la tasa de supervivencia, de modo que actualmente sólo queda limitado a manejo paliativo.

Aunque se han explorado diferentes fraccionamientos,^{240,290,291} hasta la fecha no se ha demostrado la efectividad contundente de ninguno. Teóricamen-

te, el volumen tumoral y los órganos sanos adyacentes condicionarían la dosis total permisible y con un perfil de toxicidad aceptable.

Siempre que sea posible, debe utilizarse tomografía para la simulación virtual, técnicas de inmovilización adecuadas y métodos que disminuyan la incertidumbre por movimiento del tórax (tomografía 4D, respiratory gating con control de la respiración).²⁹²⁻²⁹⁴ Cuando no se disponga de estos recursos, está indicada la simulación 2D con inmovilización adecuada. En la planificación de RT, se recomienda el uso de TAC de alta resolución, PET-TAC,²⁹⁵ y/o ultrasonido endobronquial (EBUS/EUS) para la adecuada valoración del mediastino. Se debe contornear el GTV (*gross tumor volume*), brindar un margen de 6 mm para carcinoma epidermoide y de 8 mm para adenocarcinoma, a fin de cubrir la enfermedad microscópica CTV (*clinical target volume*), ampliando el margen a este volumen para cubrir las incertidumbres del tratamiento y de la movilidad del órgano, PTV (*planning target volume*). El ITV (*internal target volume*) se considerará cuando se utilicen técnicas de simulación y/o tratamiento 4D.²⁹⁶ Se adaptará la planificación, dosis total y órganos a riesgo de acuerdo con las referencias de las guías de la ACCN.^{297,298}

La irradiación ganglionar electiva (IGE) es cada día menos utilizada porque en cierta forma limita el escalamiento de dosis y los campos extensos se asocian con mayor toxicidad. De hecho, en estadios tempranos no se recomienda su empleo porque no ha mostrado beneficio. El único estudio aleatorizado en cuanto al uso de IGE o RT a campo involucrado (CI) obtuvo mejor respuesta global y control local con RT a CI.^{299,300} Es necesario tomar en cuenta la dosis de RT a las regiones ganglionares cuando se realiza RT a CI. Se reporta entre 30-50 Gy y que la falla en regiones ganglionares que reciben > 45 Gy es sólo de 14%.³⁰¹ Generalmente, sólo se recomienda irradiar las regiones PET. En este sentido, se debe individualizar a los pacientes y valorar el riesgo-beneficio.³⁰²

El uso de la braquiterapia (BQT) se ha descrito en ámbitos posquirúrgicos, paliativo y en adyuvancia. En resecciones sublobares se han obtenido resultados prometedores en control local.²¹³ La morbilidad perioperatoria registrada es de cero a 3.4%.^{303,304} En cuanto al terreno paliativo, hay informes de BQT de alta tasa de dosis endobronquial en casos de hemoptisis, aunque las tasas de respuesta y control de los síntomas son menores a 20%, con riesgo de fistulización.^{305,306}

Recomendaciones

La dosis recomendada de RT no debe ser inferior a 60-64 Gy en fraccionamiento convencional, tomando en cuenta la tolerancia de los OAR.

Grado de recomendación 1B.

Los esquemas hiperfraccionados son una opción válida de tratamiento (HART, Hi-HART), siempre y cuando se disponga de IGRT.

Grado de recomendación 1B.

La RT a campo involucrado es cada vez más aceptada. Siempre y cuando se considere el estado funcional del paciente, localización del tumor, histología, correcta estadificación y dosis planeada. Recomendamos en estos casos el uso de PET-TC para la correcta planificación del tratamiento.

Grado de recomendación 2B.

La IGE en CPNCP localmente avanzado estaría indicada en planeaciones 2D con una dosis inferior a 50 Gy.

Grado de recomendación 4.

La BQT adyuvante, en manos expertas, es una opción en resecciones sublobares o con carácter paliativo; sin embargo, no está disponible en todos los centros.

Grado de recomendación 3.

Especificaciones del tratamiento de quimioterapia

Aunque el metanálisis de Auperin, *et al.*,²⁴¹ no permitió determinar el esquema óptimo de tratamiento en cáncer de pulmón localmente avanzado, se observó un beneficio con el uso de CDDP + etopósido en comparación con CDDP como monoterapia ($p = 0.05$).²³⁶ Aunque no hay datos suficientes para recomendar como estándar cualquier esquema de QT, se ha informado que los regímenes con gemcitabina pueden relacionarse con mayor frecuencia de neumonitis.^{307,308} El estudio fase II CALGB9431,³⁰⁸ publicó los resultados de pacientes tratados con QT de inducción basada en CDDP en combinación con gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina (un agente en cada grupo de tratamiento), seguida de RT de forma secuencial (día 43). La respuesta global fue de 74, 67 y 73%, respectivamente. Las conclusiones fueron que los tres esquemas son factibles y tolerables.²³⁶ Varios reportes han mostrado que el tratamiento concurrente con RT³⁰⁹⁻³¹¹ y bevacizu-

mab puede tener complicaciones graves como fistula traqueoesofágica.³¹²

Recomendación

La quimioterapia basada en CDDP ha de considerarse de primera línea para el tratamiento concomitante, inducción y/o adyuvancia. Debe evitarse el uso de gemcitabina o bevacizumab concomitante.

Grado de recomendación 1A-B.

Especificaciones del tratamiento de quirúrgico

Después de recibir tratamientos combinados con QT/RT, la ausencia del beneficio con la cirugía está relacionada con la alta tasa de mortalidad posterior a neumonectomía, principalmente atribuible al síndrome agudo de estrés respiratorio y otras morbilidades cardiorrespiratorias.^{263,271,310,312} De tal manera

que el mayor beneficio se alcanza sólo en el grupo de pacientes sometidos a lobectomía.

Recomendación

En pacientes sometidos a tratamiento con QT/RT no se recomienda realizar neumonectomía como abordaje quirúrgico por alto riesgo de morbimortalidad.

Grado de recomendación 1B.

En la figura 8 (algoritmo de tratamiento para enfermedad temprana) se muestra el algoritmo de manejo de pacientes con CPNCP localmente avanzado.

PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN ETAPA IV

La mayor parte de los pacientes con CPCNP se diagnostica en etapas avanzadas.^{1,2,10,13,313} Varios

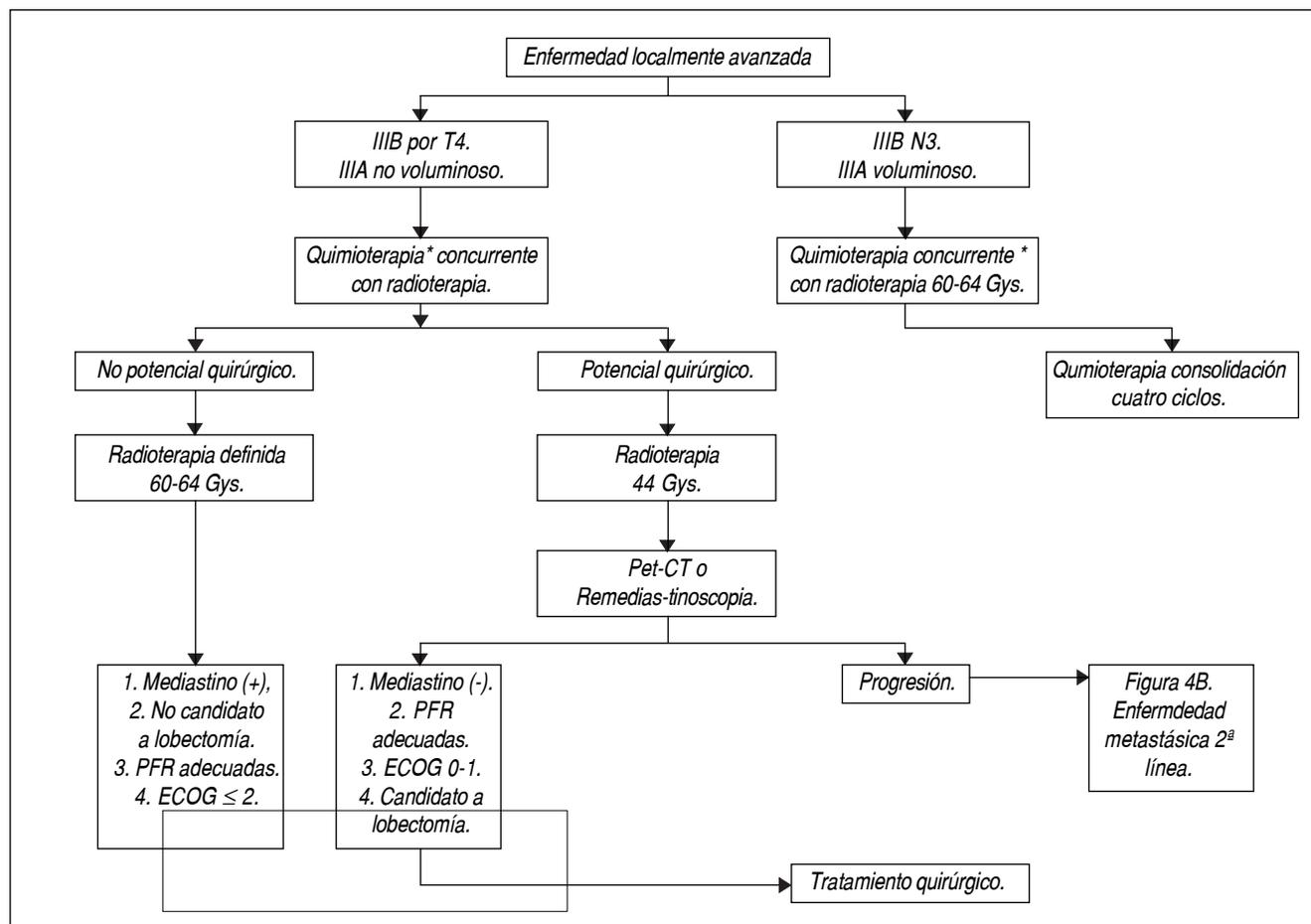


Figura 8. Enfermedad localmente avanzada. Realizada por los autores del documento. *Vinorelbine/Cisplatino. Paclitaxel semanal/Carboplatino AUC2. Docetaxel semanal/Cisplatino semanal.

estudios clínicos han determinado la importancia del tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de pulmón metastásico. La mejor evidencia proviene de dos metaanálisis.^{314,315} Un primer metanálisis realizado por el Grupo Cooperativo de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas³¹⁴ analizó la información de 11 estudios con 1,190 pacientes. Se incluyeron estudios pequeños, heterogéneos y los esquemas de quimioterapia fueron diversos, con agentes alquilantes y otros basados en platino. Se encontró un beneficio estadísticamente significativo a favor de la quimioterapia en relación con mejor cuidado de soporte (10% de beneficio absoluto a un año, 5 vs. 15%, reducción en el riesgo de muerte de 27% y ganancia de 1.5 meses de vida, HR 0.73, $p < 0.0001$). En el metanálisis del grupo cooperativo³¹⁵ se analizó la información de 2,714 pacientes. Los resultados demostraron un incremento absoluto de 9% en la supervivencia a 12 meses, así como un incremento relativo en la supervivencia de 23% (HR 0.77, IC 95% 0.71-0.83, $p \leq 0.0001$) para pacientes que recibieron QT.

Para determinar si la quimioterapia afecta la calidad de vida, en el estudio Big Lung Trial se designó aleatoriamente a un total de 725 pacientes con CPCNP metastásico para recibir tratamiento con QT o con mejor cuidado de soporte. En este estudio, al igual que en el metanálisis previamente mencionado, se observó un beneficio en la tasa de supervivencia general (SG) en pacientes tratados con QT (HR 0.77, IC 95% 0.66-0.89, $p = 0.0006$). Existía controversia en cuanto al beneficio o detrimento en la calidad de vida de los pacientes tratados con QT, por lo que fueron analizados 273 pacientes del estudio Big Lung Trial, con valoración de calidad de vida con cuestionarios EORTC QLQ-C304 y *Lung Cancer Supplementary Questionnaire* (LC17). Al no encontrar diferencias significativas –a pesar de la toxicidad asociada a la quimioterapia–, se concluyó que la quimioterapia mejora la supervivencia global sin deterioro de la calidad de vida.²⁰⁰

Los cuestionarios para los pacientes incluyeron los grados de la sintomatología secundaria al CPCNP, como disnea, fatiga, dolor y otros. Además, consideraron la valoración de funcionalidad social, emocional y física. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes en tratamiento con QT no tienen afectación en la funcionalidad social, emocional ni física, y sí cursan con mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad.³¹⁶

En pacientes con CPCNP en etapas avanzadas está justificada la QT paliativa, ya que aumenta significativamente la supervivencia, con mejoría de los síntomas sin deteriorar la calidad de vida.

Evidencia IA, recomendación A.

Quimioterapia monodroga vs. combinada

Se han realizado varios estudios aleatorizados para determinar la ventaja que ofrece el tratamiento combinado, en comparación con monoterapia. En un metanálisis que examinó la información de 65 estudios que incluyeron a 13,601 pacientes³¹⁷ se demostró que el tratamiento combinado con dos medicamentos aumenta el índice de respuestas (OR 0.42, IC 95% 0.37-0.47, $p \leq 0.001$) y la supervivencia a un año (OR 0.80, IC 95% 0.79-0.89, $p \leq 0.001$), en comparación con monoterapia. Agregar un tercer fármaco incrementa las tasas de respuesta (OR, 0.66; 95% CI, 0.58-0.75; $P < 0.001$), pero no aumenta la tasa de supervivencia a un año (OR, 1.01; 95% CI, 0.85-1.21; $P = 0.88$).

Si el paciente cuenta con un buen estado funcional (ECOG 0-2), el tratamiento con quimioterapia de primera línea debe ser una combinación de dos fármacos.

Evidencia IA, recomendación A.

Quimioterapia en pacientes con pobre estado funcional

La mayoría de los estudios de QT en pacientes con CPCNP avanzado incluye a los que tienen un buen estado general; sin embargo, hasta 38% de los pacientes se encuentra en mal estado (ECOG ≥ 2) al momento del diagnóstico.³¹⁸ En la mayoría de los estudios se excluye a estos pacientes. No obstante, en dos estudios recientes de fase III (STELLAR 3 y STELLAR 4) se determinó el efecto de la QT en este tipo de pacientes.^{319,320} El estudio STELLAR 3 comparó el tratamiento con paclitaxel + poliglumex + carboplatino vs. paclitaxel + carboplatino. El estudio STELLAR 4 comparó el beneficio del tratamiento entre pacientes que recibieron monoterapia con vinorelbina vs. gemcitabina vs. paclitaxel + poliglumex.

Los estudios únicamente incluyeron a pacientes con mal estado general (ECOG 2). De ellos se deriva un análisis publicado en 2009, que determinó la diferencia entre los pacientes manejados con paclitaxel y carboplatino (STELLAR 3) y los pacientes manejados con gemcitabina o vinorelbina en monoterapia (STELLAR 4), a fin de confirmar si el tratamiento combinado es más benéfico que la monoterapia.³²¹ En este estudio existió mayor número de respuestas parciales en pacientes manejados con tratamiento combinado (38 vs. 16%) y un mayor tiempo libre de progresión (4.6 vs. 3.5 meses, $p \leq 0.001$), aunque no hubo diferencia en SG. El porcentaje de pacientes

con toxicidad de grados 3 y 4 fue mayor en los pacientes manejados con tratamiento combinado (39.9 vs. 22.5%), así como el número de muertes por toxicidad (2 vs. 0%).

En pacientes con pobre estado general (ECOG > 2), la QT combinada vs. monoterapia aumenta las tasas de respuesta y la SLP sin mejoría en SG, a expensas de una mayor toxicidad. Una opción de tratamiento para pacientes con pobre estado funcional es monoterapia.

Evidencia IB, recomendación B.

Quimioterapia en pacientes de edad avanzada

El primer estudio fase III que mostró el beneficio de la QT sobre mejor cuidado de soporte en pacientes de edad avanzada fue el estudio italiano ELVIS, que comparó el tratamiento en monoterapia a base de vinorelbina vs. mejor cuidado de soporte. En este estudio se demostró un beneficio significativo en supervivencia y en calidad de vida.³²²

Además de este estudio, el único medicamento comparado contra vinorelbina y administrado como monoterapia en pacientes mayores de 70 años en estudio fase III es docetaxel. En este estudio se demostró un aumento en el porcentaje de respuestas en los pacientes manejados con docetaxel (22.7 vs. 9.7%, $p = 0.019$), y en la SLP (5.5 vs. 3.1 meses, $p \leq 0.001$); sin embargo, no hubo diferencia en SG.³²³

Para determinar si la QT combinada pudiera tener algún beneficio, en este grupo de pacientes, se han realizado tres estudios aleatorizados de fase III. El estudio MILES (*Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study*) aleatorizó a 698 pacientes con CPCNP avanzado y edad > 70 años, a tres grupos. Uno de ellos recibió tratamiento a base de terapia combinada con gemcitabina y vinorelbina, mientras los otros dos recibieron tratamiento con esos medicamentos en monoterapia. Los resultados demostraron que el tratamiento combinado no prolonga la tasa de SG (HR = 1.17, IC 95% 0.95-1.44), ya que éste es más tóxico que la monoterapia.³²⁴ En el estudio japonés –presentado en la reunión anual ASCO 2011– se aleatorizó a pacientes para recibir combinación con cisplatino y docetaxel vs. monoterapia con docetaxel. Los resultados demostraron un aumento significativo en SG (HR 1.55, IC 95% 0.976-2.485), pero un mayor grado de toxicidad en el grupo de tratamiento combinado.³²⁵

Un tercer estudio, recientemente realizado por el grupo francés, aleatorizó a 451 pacientes con edad ≥ 70 años y ECOG 0-2 para recibir tratamiento combi-

nado con carboplatino + paclitaxel semanal en un grupo, y monoterapia a base de vinorelbina o gemcitabina en el otro grupo. El estudio mostró una mayor tasa de SG (HR = 0.60, IC 95% 0.46-0.78, $p = 0.0001$), con una mediana de supervivencia global de 10.3 vs. 6.2 meses a favor de la combinación, así como mayor SLP (HR = 0.55, IC 95% 0.44-0.70, $p < 0.0001$) con tratamiento combinado.³²⁶

La QT en pacientes de edad avanzada (> 70 años) con ECOG 0-2 ha mostrado aumentar las tasas de supervivencia sin afectar la calidad de vida. La QT combinada con carboplatino + paclitaxel semanal es bien tolerada y deberá ser considerada como tratamiento de elección en estos pacientes.

Evidencia IB, recomendación B.

Esquemas de quimioterapia de primera línea

Varios esquemas de tratamiento con medicamentos de tercera generación se han estudiado y comparado en este tipo de pacientes para poder determinar cuál es el más efectivo. Uno de los más representativos es el publicado por Schiller (2002), en el que se aleatorizaron 1,207 pacientes para recibir uno de cuatro esquemas de tratamiento diferentes:³²⁷

- Cisplatino y paclitaxel.
- Carboplatino y paclitaxel.
- Cisplatino y docetaxel.
- Cisplatino y gemcitabina.

El estudio mostró que no existe diferencia en supervivencia global, sólo diferencias en toxicidad. Los autores recomendaron individualizar el tratamiento, dependiendo de las características de cada paciente. Otros estudios de fase III han comparado esquemas basados en platino y han encontrado resultados similares a los del estudio anterior.^{328,329}

Existen varios esquemas de tratamiento basados en platino para CPCNP avanzado. El tipo de tratamiento se debe individualizar dependiendo de las comorbilidades de cada paciente y del perfil de toxicidad de cada esquema.

Evidencia IB, recomendación B.

Importancia de la histología en el tratamiento con quimioterapia en CPCNP

Un estudio de no inferioridad comparó dos esquemas de primera línea de tratamiento,³³⁰ incluyendo 1,725 pacientes, y aleatorizados para recibir dos esquemas diferentes de QT de primera línea con

cisplatino + gemcitabina *vs.* cisplatino + pemetrexed. Demostró no inferioridad en la tasa de SG con el esquema de cisplatino y pemetrexed (HR 0.94, 95% IC 0.84-1.05) ante cisplatino y gemcitabina. Sin embargo, un análisis de subgrupos registró beneficio en supervivencia general para pemetrexed en pacientes con histología no escamosa (HR 0.84; IC 95% 0.71-0.99; $p = 0.03$). Los resultados anteriores llevaron al análisis de dos trabajos posteriores, donde se confirmaron los mismos, con mejor supervivencia en histología no escamosa entre pacientes tratados con cisplatino-pemetrexed.^{331,332}

En pacientes con CPCNP avanzado e histología no escamosa, la combinación de cisplatino y pemetrexed es menos tóxica y puede mejorar la tasa de SG.

Evidencia IB, recomendación B.

Carboplatino *vs.* cisplatino en primera línea de tratamiento

Algunas combinaciones terapéuticas para CPCNP avanzado han intentado sustituir a cisplatino por carboplatino debido a que este último presenta menor grado de toxicidad, principalmente en lo relativo a toxicidad renal, náusea y vómito. Un metanálisis de nueve estudios aleatorizados demostró que el tratamiento con esquemas que incluyen a cisplatino se asocia con un mayor índice de respuesta que el de las combinaciones basadas en carboplatino (30 *vs.* 24%, respectivamente, $p \leq 0.001$); sin embargo, no hubo diferencia significativa en SG.³³³

Los esquemas combinados basados en cisplatino se deben usar como primera línea de tratamiento. No obstante, en pacientes con comorbilidades que contraindican el empleo de cisplatino, los esquemas basados en carboplatino son útiles.

Evidencia IA, recomendación A.

Duración óptima del tratamiento con quimioterapia en primera línea en CPCNP etapa IV

Existen diversos estudios que han evaluado la duración óptima del tratamiento en CPCNP avanzado. Uno de los estudios más importantes, el estudio del grupo coreano, analizó la duración de QT en 452 pacientes que recibieron dos ciclos de QT basada en platino. Los pacientes que no progresaron, después de dos ciclos, fueron asignados de modo aleatorio para recibir 2 *vs.* 4 ciclos de QT adicionales con el mismo esquema. No hubo diferencias en supervivencia con ambas estrategias.³³⁴ Otros estudios también

evaluaron la duración de la QT, y encontraron resultados similares.³³⁵⁻³³⁷ Con base en la información anterior, las guías de la ASCO de 2003 recomendaron la administración de cuatro a seis ciclos de QT de primera línea.³³⁸

El panel recomienda que la duración de la quimioterapia de primera línea sea de 4-6 ciclos de tratamiento.

Evidencia IB, recomendación B.

Quimioterapia citotóxica *vs.* inhibidores de tirosina cinasa para EGFR en primera línea de tratamiento

El tratamiento con inhibidores de cinasas de tirosina (TKIs) –como gefitinib y erlotinib– que bloquean al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha mostrado ser efectivo como segunda línea en pacientes con CPCNP avanzado.³³⁹⁻³⁴¹ Lo anterior condujo a la realización de diversos estudios de fase III en primera línea en los que se les comparó con QT. Desde el punto de vista clínico, los factores predictivos de respuesta a estos medicamentos incluyen: sexo femenino, raza asiática, no haber fumado nunca, e histología de adenocarcinoma.³⁴¹⁻³⁴⁴ Sin embargo, estos factores no son absolutos, ya que otros pacientes con diferentes características clínicas también tienen respuesta a este tipo de tratamiento. Existen estudios clínicos que han definido las mutaciones del EGFR como el factor más importante para determinar respuesta a TKIs.^{342,344} De estas mutaciones, la delección en el exón 19 se asocia con el mayor grado de respuesta.

Existen varios estudios aleatorizados fase III que han comparado diferentes inhibidores de tirosin-cinasa *vs.* quimioterapia en primera línea.^{151,344-348} El estudio IPASS comparó el tratamiento con gefitinib contra QT en primera línea.³⁴⁴ Los resultados demostraron beneficios en supervivencia libre de progresión (SLP) (RH 0.48, IC 95% 0.36-0.64, $P < 0.001$) entre los pacientes con adenocarcinoma y mutaciones de EGFR. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia global (SG) debido a que un alto número de los pacientes con progresión fueron cruzados al otro grupo de tratamiento. Los pacientes con mutación de EGFR tuvieron mayores tasas de respuesta y una SLP mayor que los del grupo de QT (71 *vs.* 47%, y 10 *vs.* 6 meses, respectivamente). Los pacientes sin mutación de EGFR tuvieron tasas de respuesta de 1.1% y menor SLP, comparada con QT. Por lo tanto, es deletéreo utilizar inhibidores de cinasas de tirosina en ausen-

Cuadro 9. QT vs. TKI en primera línea en pacientes con mutación de EGFR.

Estudio	TR (%)		SLP (meses)		SVG (meses)	
	ITK	QT	ITK	QT	ITK	QT
(37) IPASS	71.2	47.3	9.5	6.3	21.6	21.9
(38) FIRST SIGNAL	84.6	37.5	8.4	6.7	30.6	26.5
(39) NEJ002	73.7	30.7	10.8	5.4	27.2	26.6
(40) WJTOG	62.1	32.2	9.2	6.3	30.9	NR
(41) OPTIMAL	83	36	13.7	4.6	NR	NR
(42) EURTAC	58	15	9.7	5.2	N/A	NR
(43) LUX-Lung 3	56	23	11.1	6.9	NR	NR

cia de mutación de EGFR. Otros estudios de fase III que compararon gefitinib contra QT –basada en platino– demostraron resultados similares al estudio anterior con respecto a beneficio en tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión, no así en supervivencia global^{151,345,346} (Cuadro 9).

Erlotinib también ha sido comparado en primera línea contra tratamiento citotóxico a base de platinos. El estudio OPTIMAL,³⁴⁷ realizado en población china, comparó erlotinib *vs.* carboplatino más gemcitabina. La SLP y tasas de respuesta estuvieron a favor de erlotinib; la supervivencia global no fue reportada.

Un estudio más reciente, el EURTAC,³⁴⁸ incluyó 153 pacientes con adenocarcinoma y mutaciones de EGFR. El estudio mostró un aumento importante en el porcentaje de respuesta (54.5 *vs.* 10.5%, $p \leq 0.0001$) y en la tasa de SLP (9.4 meses *vs.* 5.2 meses $p \leq 0.0001$) a favor de erlotinib. No hubo diferencia estadísticamente significativa en SG.

Afatinib, un inhibidor de la familia completa de ERbB (HER 1, HER 2, HER 3 y HER 4) de tirosinasa, irreversible, ha arrojado resultados similares a los de los estudios anteriores. Recientemente, el estudio LUX-Lung 3³⁴⁹ comparó afatinib *vs.* pemetrexed + cisplatino en pacientes con adenocarcinoma pulmonar que tenían mutación de EGFR. La SLP fue de 11.1 meses *vs.* 6.9 meses (HR 0.58 [0.43–0.78]; $p = 0.0004$) y las tasas de respuesta de 56% *vs.* 23% ($p < 0.0001$) a favor de afatinib. Más aun, en pacientes con mutaciones comunes la SLP fue de 13.6. Aún están pendientes los resultados de supervivencia global.

Antes de iniciar tratamiento en pacientes con diagnóstico reciente de CPCNP avanzado, se debe realizar determinación de mutación de EGFR. Los pacientes con adenocarcinoma y mutación en EGFR deberán recibir tratamiento con gefitinib, erlotinib o afatinib en primera línea en lugar de QT. En los pacientes sin mutación, se debe iniciar tratamiento con QT basada en platino.

Evidencia IA, recomendación A.

Combinación de quimioterapia con terapia blanco

Antiangiogénicos + QT en primera línea. La combinación de tratamiento antiangiogénico con el anticuerpo monoclonal bevacizumab, en contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), se ha valorado en primera línea en dos estudios de QT. El estudio ECOG E4599³⁵⁰ aleatorizó a pacientes con CPCNP para recibir terapia combinada de carboplatino + paclitaxel, con o sin bevacizumab. Los resultados mostraron beneficio en SG (mediana de 12.3 meses *vs.* 10.3 meses, HR 0.79, IC 95% 0.67–0.92). El trabajo excluyó a pacientes que presentaban histología epidermoide y metástasis en SNC. En los pacientes que desarrollaron hipertensión arterial grado 3 en el grupo de bevacizumab, el beneficio en SG fue mayor (15 *vs.* 10 meses). Un segundo trabajo de fase III (AVAIL) aleatorizó a 693 pacientes con CPCNP, histología no epidermoide y sin metástasis en SNC, para recibir tratamiento a base de cisplatino y gemcitabina con o sin bevacizumab.³⁵¹ Los resultados demostraron un beneficio en SLP (HR 0.75, IC 95% 0.64–0.87, $p = 0.0003$), sin diferencia en SG. Administrar bevacizumab se asocia con efectos adversos de grado > 3, como tromboembolismo (8%), hipertensión (6%), sangrado (4%), proteinuria (3%) y hemorragia pulmonar (1%).

El tratamiento combinado con bevacizumab y QT con carboplatino + paclitaxel es apropiado en pacientes sin contraindicaciones para su empleo.

Evidencia IB, recomendación B.

Cetuximab + quimioterapia

La utilidad de cetuximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra EGFR) + QT en pacientes con EGFR+ fue demostrada en un estudio de fase III aleatorizado (FLEX), que comparó cisplatino-vinorelbina + cetuximab *vs.* cisplatino-vinorelbina.³⁵²

Se incluyeron pacientes con histologías epidermoide y no epidermoide. Se encontraron mayores tasas de respuesta (36 *vs.* 29%) y mejoría en la tasa de SG (11.3 *vs.* 10.1 meses), a favor del tratamiento combinado. La SLP fue igual en ambos grupos (4.8 meses). Los pacientes que desarrollaron erupción cutánea después del primer ciclo de tratamiento tuvieron una mayor supervivencia general (10.4 *vs.* 8.9 meses, HR 0.76). Un segundo estudio aleatorizado de fase III (MBS099) comparó cetuximab + carboplatino-paclitaxel *vs.* carboplatino-paclitaxel por sí solo, sin hallar diferencias en SG y SLP.³⁵³ Un análisis posterior, del mismo estudio FLEX, no sustentó la presencia o ausencia de mutaciones de K-ras y EGFR como un factor predictivo de respuesta.³⁵⁴ Sin embargo, pacientes con sobreexpresión de EGFR en prueba de inmunohistoquímica logran beneficios importantes tanto en respuesta como en SG.³⁵⁵

Cetuximab en combinación con cisplatino + vinorelbine es una opción de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP, particularmente en pacientes con sobreexpresión del EGFR.

Evidencia II, recomendación B.

Otras terapias

Existen varias mutaciones en CPCNP que son blancos terapéuticos. Recientemente se publicaron resultados del tratamiento con el inhibidor de ALK, crizotinib, en pacientes con adenocarcinoma y presencia de la translocación cromosómica de ALK-EML4 en más de 15% de las células, cuyas tasas de respuesta fueron de 56%.^{356,357}

Debido a las elevadas tasas de respuesta, se considera que los pacientes con adenocarcinoma avanzado con mutación de ALK se puede iniciar Tx con crizotinib.

Recomendación IIA.

Tratamiento de mantenimiento

Hasta la mitad de los pacientes que recibe tratamiento de primera línea –y progresa en la vigilancia de los 4-6 ciclos de tratamiento– no son candidatos a recibir segunda línea debido al deterioro funcional, a pesar de que se han diseñado estrategias que permiten obtener un mayor número de resultados de eficacia sostenidos. Los fármacos estudiados para un buen mantenimiento son docetaxel, pemetrexed, bevacizumab, erlotinib y gefitinib.

Para los propósitos de este consenso, se definirá la terapia de mantenimiento como: la administración de un agente terapéutico después de 4-6 ciclos de

tratamiento, que haya logrado enfermedad estable o respuesta al tratamiento, y que continúa siendo administrada hasta la progresión de la enfermedad. Por otro lado, el tratamiento secuencial o segunda línea temprana, se define como: el empleo de un fármaco no empleado en la terapia inicial (posterior a 4-6 ciclos de tratamiento), el cual no tenga resistencia cruzada, en pacientes que mantienen enfermedad estable o respuesta al tratamiento, hasta progresión de la enfermedad.

Pemetrexed en mantenimiento

En un estudio de fase III (JMEN), en el cual se incluyeron 663 pacientes con CPCNP avanzado no epidermoide, manejados con cuatro ciclos de QT a base de platinos, los pacientes se aleatorizaron en rango 2:1 para recibir pemetrexed en dosis de 500 mg/m²c/21 días) o placebo. Los resultados mostraron un aumento en la SLP (4.3 *vs.* 2.6 meses, HR 0.50, IC 95% 0.42-0.61) y en la SG (mediana de 13.4 *vs.* 10.6 meses, HR 0.79, IC 95% 0.65-0.95). Sin embargo, en un análisis de subgrupos se mostró que los pacientes con histología epidermoide no tenían beneficio con el tratamiento de mantenimiento, y que sólo 9% de los pacientes en el grupo de placebo recibió tratamiento a base de pemetrexed al progresar.³⁵⁸

En un segundo estudio fase III (PARAMOUNT), los pacientes recibieron pemetrexed + cisplatino por cuatro ciclos.³⁵⁹ Los que no presentaron progresión de la enfermedad fueron asignados aleatoriamente para recibir pemetrexed de mantenimiento o placebo. Se encontró beneficio en SLP a favor del mantenimiento de 4.1 meses *vs.* 2.8 meses (p 0.00006, HR 0.62, IC 0.49-0.79).

Pemetrexed –como mantenimiento– es una opción en pacientes con histología no epidermoide que hayan tenido respuesta tumoral o enfermedad estable, después de 4-6 ciclos de tratamiento a base de platinos.

Evidencia IB, recomendación B.

Docetaxel en mantenimiento

Un estudio de fase III, multicéntrico incluyó a 566 pacientes con respuesta tumoral o enfermedad estable, posterior a cuatro ciclos de gemcitabina y carboplatino. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir docetaxel 75 mg/m², cada 21 días, hasta por seis ciclos, iniciados después del último ciclo de tratamiento (inicio temprano); o bien, la misma dosis de docetaxel, una vez iniciada la progresión.

Los resultados mostraron un beneficio en SLP (5.7 vs. 2.7 meses, $p = 0.0001$) para docetaxel en inicio temprano. También se mostró una tendencia hacia la mejoría de la SG (12.3 vs. 9.7 meses, $p = 0.085$). La toxicidad y la calidad de vida en ambos grupos fueron similares.³⁶⁰

Docetaxel –como mantenimiento– es una opción en pacientes con histología escamosa que hayan tenido respuesta tumoral o enfermedad estable posterior a cuatro ciclos de tratamiento basado en platinos.

Evidencia IB, recomendación B.

Inhibidores de tirosincinasas como mantenimiento

Dos estudios han mostrado beneficio de erlotinib como terapia de mantenimiento posterior a QT. El estudio SATURN incluyó a 889 pacientes con CPCNP avanzado. Todos ellos presentaron respuesta o enfermedad estable después de cuatro ciclos de tratamiento con QT basada en platino, y se les aleatorizó para recibir erlotinib o placebo. Los pacientes que recibieron erlotinib tuvieron mayor SLP, en comparación con el grupo placebo (31 vs. 17% HR 0.71, IC 95% 0.62-0.82). El beneficio se observó tanto en pa-

cientes con histología no epidermoide como epidermoide. Los pacientes con mutaciones en EGFR fueron los más beneficiados por este esquema (HR = 0.09); sin embargo, los pacientes sin dichas mutaciones de EGFR también se vieron beneficiados.³⁶¹

En el estudio ATLAS se incluyeron 768 pacientes con tratamiento previo a base de cuatro ciclos de QT basada en combinaciones de platino + bevacizumab, y que habían presentado respuesta tumoral o enfermedad estable. Estos pacientes se aleatorizaron para recibir bevacizumab + erlotinib, o bevacizumab + placebo como mantenimiento. El estudio se detuvo antes de lo planeado, ya que alcanzó su meta principal y demostró beneficio en SLP en el grupo de bevacizumab + erlotinib (mediana de 4.8 vs. 3.8 meses, HR 0.72, IC 95% 0.59-0.88).³⁶²

En un estudio realizado en pacientes japoneses, con diagnóstico de CPCNP de estadio IIIB o IV, se aleatorizó a 604 pacientes para recibir QT a base de dupletas, con platinos (6 ciclos), o tres ciclos de QT a base de dupletas con platinos, y posteriormente gefitinib en dosis de 250 mg/día hasta progresión. La SLP fue mejor en pacientes que recibieron gefitinib (HR 0.68; IC 95% 0.57-0.80; $P < 0.001$). La SG no mostró diferencia estadística entre grupos; sin embargo, un subanálisis de grupos demostró que

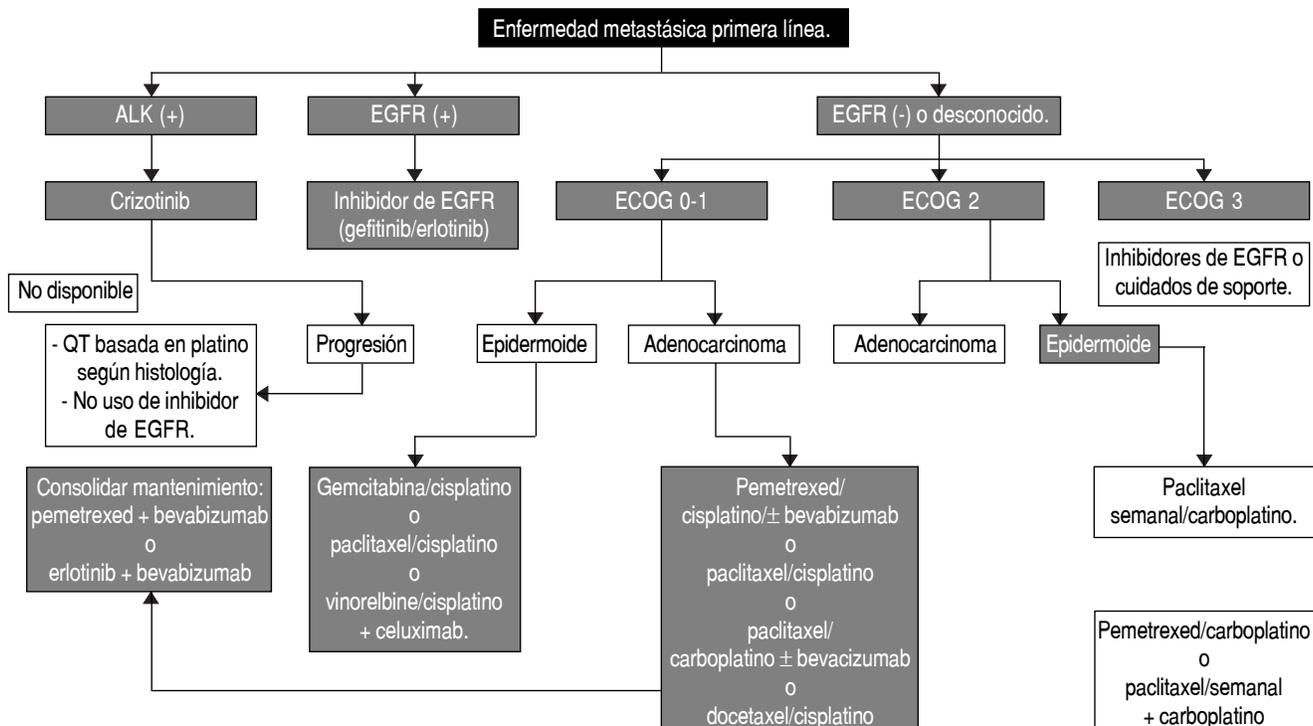


Figura 9. Algoritmo de tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica. Realizada por los autores del documento.

los pacientes con adenocarcinoma sí tenían mejoría en la SG con tratamiento a base de gefitinib (HR, 0.79; IC 95% 0.65-0.98; P = 0.03).³⁶³

El mantenimiento con erlotinib o gefitinib en pacientes con adenocarcinoma representa una opción de tratamiento.

Nivel de evidencia IB, recomendación B.

La figura 9 resume el tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

SEGUNDA Y TERCERA LÍNEAS DE TRATAMIENTO EN CPCNP METASTÁSICO

Gracias a los avances en los tratamientos para el cáncer pulmonar, en los métodos y técnicas de diagnóstico, y a los cambios en la estadificación y valoración prequirúrgica, cada día más pacientes con este tipo de cáncer y que han tenido el beneficio inicial de la quimioterapia (QT) de primera línea podrán recibir quimioterapia de segunda y tercera líneas. No obstante, es necesario definir que pacientes se benefician de este tratamiento.

Solamente 50% de pacientes que progresa a primera línea es candidato a una segunda línea de tratamiento debido al pobre estado funcional. Gracias al desarrollo de nuevos medicamentos, se pueden ofrecer terapias de segunda y tercera líneas que han demostrado un beneficio en la supervivencia, calidad de vida y control de los síntomas.

Los pacientes que se deben considerar para esquemas de segunda y tercera líneas de tratamiento son, principalmente, los que presentan un buen estado general (ECOG 0-2). La mediana de supervivencia en estos pacientes incrementa de 4.6 a 7.5 meses, en comparación con mejores cuidados de soporte y la supervivencia a un año aumenta de 19 a 37%.³⁶⁴

Los medicamentos recomendados de segunda línea en pacientes con CPCNP son docetaxel, pemetrexed, erlotinib y gefitinib. La monoterapia es el tratamiento de elección, siempre que no se les haya utilizado como primera línea. Para la selección del tratamiento de segunda línea se debe considerar el esquema de quimioterapia previo y el tipo histológico del tumor.

Resultados de un metanálisis, en el cual se comparó terapia combinada contra monoterapia como segunda línea en pacientes con CPCNP, demuestran que aunque la terapia combinada aumentó notablemente en supervivencia libre de progresión (SLP = 14 vs. 11.7 semanas, HR 0.79, 95% CI 0.68-0.91, P = 0.0009), no demostró aumentar la supervivencia

(SG = 37.3 vs. 34.7 semanas; HR 0.92, 95% CI, 0.79 a 1.08, P = 0.32). El tratamiento combinado mostró incremento en la toxicidad no hematológica grado 3-4 (28 vs. 22%; P = 0.034) así como de la toxicidad hematológica de grados 3-4 (41 vs. 25%; P < 0.0001).³⁶⁵ Es importante mencionar que en este trabajo de metanálisis no se incluyeron esquemas basados en terapia molecular dirigida. En los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con inhibidores de cinasas de tirosina (TKIs) pudiera considerarse tratamiento inicial con combinación.

Nivel de evidencia 3C.

Docetaxel fue el primer fármaco que mostró efecto en segunda línea en la supervivencia de pacientes con CPCNP avanzado. Un estudio de fase III, al azar, incluyó 104 pacientes con CPCNP en estadios IIIB y IV, con progresión posterior al tratamiento combinado a base de platinos. Todos los pacientes contaban con buen estado general (ECOG 0-2), y se dividieron en tres grupos: el primero recibió mejor soporte médico; el segundo docetaxel a dosis de 75 mg/m² c/3 semanas y el tercero docetaxel en dosis de 100 mg/m² c/3 semanas. Los resultados demostraron una mejoría en supervivencia global (SG) de 7 vs. 4.6 meses (p = 0.047) en los pacientes que recibieron docetaxel. La toxicidad fue mayor en los pacientes que fueron tratados con docetaxel a 100 mg/m² (se registraron tres decesos por neutropenia) sin demostrar beneficio en supervivencia, comparado con docetaxel a 75 mg/m², por lo que esta última dosis ha sido el estándar de tratamiento.³⁶⁶ Posteriormente, se publicó un análisis de este mismo estudio que determinó que la terapia con docetaxel en estos pacientes aumenta la calidad de vida y disminuye el dolor.³⁶⁷

Docetaxel también ha sido comparado con ifosfamida y vinorelbina en segunda línea. Los resultados demostraron mejoría en SG a un año a favor de docetaxel (32 vs. 19%; p = 0.025).³⁶⁸ En un metanálisis publicado por Di Maio, *et al.*,³⁶⁹ en el que se incluyeron los datos individuales de cinco estudios al azar, en el que se comparó docetaxel trisemanal vs. semanal, se encontró que no existe diferencia significativa en la SG (27.4 vs. 26.1 semanas, p = 0.24). La toxicidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibió aplicación semanal en relación con neutropenia y fiebre.

Docetaxel es una opción aceptada de tratamiento en segunda línea tanto en histología de adenocarcinoma como de escamoso en CPCNP, con beneficio en calidad de vida y supervivencia.

Nivel de evidencia IB.

El tratamiento semanal reduce la neutropenia grave y la fiebre, en comparación con aplicación trisemanal.

Nivel de evidencia IA.

Pemetrexed

Pemetrexed es el segundo fármaco aprobado para la terapia de CPCNP como segunda línea. En un estudio de fase III, se administró pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m² de modo aleatorio a 571 pacientes con CPCNP avanzado y falla ante una línea de tratamiento, con buen estado funcional (ECOG 0-2). Ambos esquemas se administraron cada 21 días. Los resultados mostraron tasas de respuesta similares en ambos grupos (9.1% vs. 8.8%, $p = 0.10$) y una SG similar (8.3 vs. 7.9 meses, HR 0.99; 95% CI, 0.82 a 1.2; $P = 0.226$). La toxicidad grado 3-4 fue más frecuente en pacientes que recibieron docetaxel en alopecia, neutropenia y neutropenia febril, por lo que requirieron un mayor uso de factor estimulante de colonias granulocíticas.³⁷⁰

Un análisis subsecuente de este trabajo determinó que la histología del tumor afectaba la efectividad de pemetrexed. Los resultados demostraron que los pacientes con tumores epidermoides tratados con pemetrexed tenían menor supervivencia que los manejados con docetaxel (HR 1.56; 95% CI 1.08-2.26; $p = 0.018$), en comparación con los pacientes con histología no epidermoide (HR 0.78; 95% CI 0.61-1.00; $p = 0.047$).³³²

Pemetrexed se puede usar como medicamento de segunda línea en CPCNP con histología no epidermoide, con una menor toxicidad, en comparación con docetaxel trisemanal.

Nivel de evidencia IB.

Erlotinib

La utilidad del uso de erlotinib quedó demostrada en estudios de fase III al azar, que incluyeron 731 pacientes con falla a uno o dos tratamientos previos, a recibir erlotinib (150 mg/día) o placebo. El estudio mostró un aumento en la mediana de supervivencia de 4.7 a 6.7 meses (HR 0.70; 95% CI, 0.58 a 0.85; $P \leq 0.001$) y en la SLP de 1.8 a 2.2 meses (HR 0.61; 95% CI, 0.51 a 0.64; $P \leq 0.001$). La tasa de respuesta fue mayor en pacientes tratados con erlotinib (8.9% vs. < 1%, $p \leq 0.001$). Las toxicidades más importantes en el grupo de erlotinib fueron rash acneiforme (12%) y diarrea (5%). En el análisis multivariado para SG los más beneficiados fueron los pacientes manejados con erlotinib, no fumadores, con histología de adeno-

carcinoma y raza asiática.³³⁹ Un segundo estudio de fase III (TITAN) comparó a erlotinib contra pemetrexed o docetaxel en 424 pacientes, quienes habían recibido terapia de primera línea. Los resultados no mostraron diferencias en SG ($p = 0.73$) ni en SLP ($p = 0.09$) entre los grupos de tratamiento.³⁷¹ En el sub-análisis, sólo los pacientes con K-RAS positivos tratados con erlotinib tuvieron menor tasa de supervivencia, en comparación con pemetrexed.

Erlotinib es equivalente a pemetrexed en segunda línea, y es el único agente que ha demostrado beneficio en tercera línea.

Nivel de evidencia IB.

Gefitinib

El estudio ISEL no demostró beneficio en SG en los pacientes tratados con gefitinib en segunda y tercera línea de tratamiento cuando se comparó con placebo.³⁴⁰ Un estudio de fase III (INTEREST) comparó terapia con gefitinib (250 mg/d) o docetaxel (75 mg/m² c/3 semanas) a 1,466 pacientes con CPCNP que habían progresado ante uno o más esquemas basados en platinos. Los resultados mostraron no inferioridad en SG (HR 1.020, 95% CI 0.905-1.150).³⁷² Un estudio japonés V-15-32 con 489 pacientes comparó docetaxel vs. gefitinib en segunda línea y tampoco halló diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.³⁷³

Gefitinib es equivalente a docetaxel en segunda línea, y ya se considera una opción de tratamiento.

Nivel de evidencia IB.

Pacientes con edad avanzada bajo tratamiento de segunda línea

La consideración más importante para determinar si un paciente es candidato a tratamiento de segunda línea en CPCNP es el estado general del mismo. De esta manera, se ofrece tratamiento a todos los pacientes que tienen ECOG 0-2. De acuerdo con un sub-análisis del estudio de fase III que comparó a pemetrexed y docetaxel en segunda línea, la edad no es un factor importante para el inicio de tratamiento, ya que en dicho estudio se demostró que los pacientes mayores de 70 años de edad ($n=86$) tuvieron una tasa de SG similar a la de pacientes con < 70 años. Los pacientes que recibieron docetaxel mostraron mayor riesgo de neutropenia y fiebre, en comparación con los que recibieron pemetrexed (19 vs. 2.5%).³⁷⁴

Pacientes con edad avanzada y buen estado general son candidatos a tratamiento de segunda línea, pero tienen un mayor riesgo de toxicidad.

Otras consideraciones

La gran mayoría de pacientes con CPCNP metastásico recibe terapia con esquemas basados en platinos como primera línea. Sin embargo, entre pacientes que no recibieron platinos en ella, la combinación de carboplatino y docetaxel pudiera ser útil. Un estudio de fase III evaluó la combinación de docetaxel/carboplatino contra monoterapia con docetaxel en segunda línea, en pacientes que no habían recibido esquemas basados en platinos. Las tasas de respuesta y supervivencia global fueron similares, sólo hubo beneficio marginal en SLP a favor de QT combinada.³⁷⁵

Un estudio de fase II comparó a pemetrexed más carboplatino contra pemetrexed como segunda línea en pacientes tratados con QT basada en platino. Se observó una mayor SLP entre los que recibieron la combinación. Además, pacientes con más de seis meses libres de progresión, después de terminado el esquema de primera línea, también mostraron beneficio en SG cuando fueron tratados con la combinación.³⁷⁶ Otro estudio de fase II –en pacientes que cursaron con progresión de la enfermedad, después de seis meses de concluir una QT basada en platino y que fueron tratados con carboplatino + gemcitabina o con pemetrexed– encontró tasas de respuesta de 30.4%, de SLP de 5.9 meses, y una SG media de 12.5 meses. Éstos son resultados similares a los de pacientes con tratamiento de primera línea.³⁷⁷

Se ha observado que de 2 a 7% de los pacientes con CPCNP muestran rearrreglos del gen EML4-ALK, lo cual confiere resistencia a los inhibidores de TKIs que actúan sobre EGFR. Crizotinib, un inhibidor de tirosinasa o TKI que actúa sobre ALK, c-Met y ROS1, ha sido aprobado en varios países para los pacientes con CPCNP y dichas mutaciones del gen ALK. Este abordaje se basa en un estudio reciente de fase I/II, en pacientes previamente tratados y portadores de la mutación, en el que se observan tasas de respuesta superiores a 80% y mejoría en SG.³⁷⁸ A pesar que el mayor número de pacientes tratados con crizotinib son en segunda o tercera línea, la alta efectividad sugiere que pudiera ser considerado como tratamiento de primera línea en pacientes con ALK-EML4 o ROS1.

Ante este panorama, la genotipificación del CPCNP cobra creciente importancia en la selección de una terapia con adecuado perfil de respuesta y menor toxicidad. Los marcadores de mutación en EGFR y ALK sirven para seleccionar entre los inhibidores de cinasas de tirosina en la selección de terapia de primera línea. Sin embargo, los pacientes con

mutación en EGFR y ALK-EML4 que no han recibido erlotinib o crizotinib –en primera línea– deberán recibir tratamiento específico en segunda línea.^{343,379} De cualquier manera, en ausencia de genotipificación tumoral, otros factores como género, tipo histológico, historia previa de tabaquismo,³⁴³ y exposición a humo de leña,³⁸⁰ pueden orientar la selección de una terapia de segunda línea, en particular en pacientes con un pobre estado funcional.

IMPORTANCIA DE LA REHABILITACIÓN PULMONAR EN LA DISCAPACIDAD DE PACIENTES CON CPCNP

La rehabilitación pulmonar (RP) es una intervención integral multidisciplinaria y basada en evidencias, para pacientes sintomáticos con enfermedad respiratoria crónica y con frecuente afectación de las actividades cotidianas. La RP se integra al tratamiento individualizado del paciente y está diseñada para reducir síntomas, optimizar el estado funcional, incrementar su participación y reducir los costos en salud mediante la estabilización o regresión de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.³⁸¹

Los beneficios de la RP en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han demostrado plenamente.³⁸² La mejoría en la valoración de disnea, de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida confirman que la RP es parte integral del tratamiento en la EPOC.³⁸³ Si consideramos que la prevalencia de EPOC en pacientes con cáncer de pulmón se reporta hasta en 73%,³⁸⁴ es muy posible que los beneficios de la RP (demostrados en EPOC) se muestren en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP).³⁸⁵ Recientemente, se ha reportado la factibilidad y efectividad de la RP en pacientes con esta clase de cáncer pulmonar.³⁸⁶⁻³⁸⁹

Es importante definir que la meta fundamental de la RP en CPCNP es mejorar la condición general del paciente, tanto en el periodo preoperatorio (en el caso de resección pulmonar) como durante el tratamiento médico oncológico y el tiempo posterior a ambos. Los síntomas o problemas cardinales a considerar en la planificación de la RP del paciente con CPCNP son disnea y fatiga relacionadas con la patología de base y/o su manejo, así como la repercusión psicosocial de este padecimiento, lo cual se asocia con ansiedad y depresión.³⁸⁷

Aproximadamente, 9.8 millones de sobrevivientes de cáncer viven en Estados Unidos, y esa población aumenta debido a que el cáncer es localizado en etapas tempranas y a la eficiencia del tratamiento.

Sin embargo, poco se sabe en general de los sobrevivientes de cáncer y las repercusiones del tratamiento que mejoran la supervivencia, pero que pueden producir efectos secundarios a corto y largo plazos, tales como dolor, disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, fatiga, reducción de la calidad de vida e inmunosupresión. Por ello, se ha propuesto la actividad física como intervención no farmacológica para combatir los efectos del cáncer.

En México no se tienen estadísticas sobre el porcentaje de sobrevivientes de cualquier tipo de cáncer, sobre los efectos del tratamiento ni la morbilidad ocasionada. Deducimos que al curarse el cáncer ha terminado nuestra labor, pero el antecedente de cáncer y su tratamiento pueden incrementar el riesgo de otras enfermedades crónicas como diabetes o enfermedades cardiovasculares.³⁸⁷ En 22 estudios controlados se ha mostrado –de una manera sistemática– que la actividad física disminuye los síntomas y tiene efectos positivos en los sobrevivientes de cáncer.³⁸⁸⁻³⁹⁰

Todos los pacientes que son diagnosticados con CPCNP deben tener orientación y un manejo específico de rehabilitación, ya que ello les asegurará una mejor calidad de vida. Los programas incluyen educación, relajación, técnicas de fisioterapia pulmonar enfocadas al control de la disnea y a mejorar la reexpansión pulmonar, manejo de secreciones y entrenamiento de las actividades de la vida diaria. Sólo en ciertos casos especiales aplican programas de acondicionamiento físico. Estas medidas involucran al paciente y su familia porque los resultados dependerán del compromiso y participación de todos ellos. Todos los abordajes mencionados disminuyen el estrés, la tensión y favorecen el apego terapéutico en la etapa postquirúrgica.³⁹⁵⁻³⁹⁷

La inflamación está presente en el microambiente de prácticamente todos los tumores sólidos, existe activación y liberación de quimiocinas y citocinas, tanto de manera sistémica como en los tejidos que rodean a las células tumorales. La inflamación local crónica de los pulmones produce una gran variedad de citocinas que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de interleucina 6 (IL) que, junto con la expresión de moléculas de adhesión intracelulares (ICAM-1), incrementan el metabolismo (en ocasiones severamente) hasta llegar a la caquexia. Esto sucede en los pacientes inoperables que sólo reciben QT y/o RT y el cáncer evoluciona de acuerdo con su historia natural. En pacientes ya intervenidos quirúrgicamente, las enzimas pro-inflamatorias como las IL-6, IL-1 y proteína C reactiva (CPR) se reportan como predictivas de complicaciones y de una lar-

ga estancia hospitalaria. Igualmente, la inflamación sistémica está significativamente asociada con pérdida de peso, reducción del desarrollo, hipermetabolismo, mientras que PCR e ICAM-1 son predictores independientes de supervivencia en pacientes CPCNP inoperable.

La caquexia se caracteriza por inflamación, resistencia a la insulina, incremento de degradación de proteínas del músculo y pérdida de músculo con o sin pérdida de grasa. Puede ocurrir en los pacientes de CPCNP y está asociada con un aumento de morbilidad. A diferencia de la pérdida de peso por caquexia, puede registrarse pérdida de masa muscular, caracterizada por incremento del catabolismo del músculo esquelético y disminución de la síntesis de proteína.³⁸⁸ El ejercicio es una intervención que puede detener y modular los mediadores inflamatorios.³⁹⁷⁻³⁹⁹ El entrenamiento cardiopulmonar de moderada y alta intensidad se asocia con bajos niveles de inflamación sistémica entre la población adulta.^{391,393-396}

La RP en el paciente con CPCNP mejora calidad de vida, reduce complicaciones postoperatorias y reduce los días de estancia hospitalaria, al disminuir procesos inflamatorios y reducir caquexia. Todos los pacientes con diagnóstico de CPCNP deben considerarse candidatos para RP.

Evaluación del paciente con CPCNP

Una vez que el paciente se encuentra estable debe participar en un programa de RP para mejorar su estado funcional y calidad de vida, independientemente de ser candidato o no a cirugía.^{393,398,399,400-403} De no ser candidato, dichas evaluaciones permitirán diseñar el programa de RP como parte de su tratamiento, con el fin de mantener o mejorar su capacidad de ejercicio, la que pudo reducirse como efecto secundario de la enfermedad o del tratamiento con quimio y/o radioterapia.^{393,394,400,404}

La capacidad de ejercicio debe evaluarse mediante prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP), la cual mide el consumo máximo de oxígeno (VO₂ Max). La PECP está indicada en el caso de pacientes candidatos a cirugía y cuyos valores de volumen espiratorio en el primer segundo (VEF1) o difusión de monóxido de carbono (DLCO) se encuentran por debajo de 40%. Un VO₂ Max > 15 mL/kg/min permite considerar la posibilidad de resección quirúrgica, con una mortalidad < 20%. Un valor de 10-15 mL/kg/min sugiere resección limitada con mortalidad \geq 20%. Un paciente con VO₂ Max < 10 mL/kg/min se estima como inoperable. La RP

preoperatoria, que incluye ejercicio, puede aumentar el número de candidatos elegibles a resección pulmonar curativa.^{393,394-404,405-412}

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Si no se cuenta con equipo de PECP, una alternativa es la prueba de caminata de 6 min (C6M) o de *Caminata Shuttle incremental*, de acuerdo con las guías para medir la distancia caminada. Pacientes con C6M \leq 250 m tienen pobres resultados después de la cirugía. Se consideran buenos candidatos para cirugía a los pacientes con una distancia $>$ 300 metros en C6M.

La caminata shuttle, o trote, es una prueba para medir capacidad aeróbica máxima. La distancia caminada se relaciona significativamente con el consumo de oxígeno máximo, comparado con PECP. Además, permite establecer la velocidad a la que debe caminar el paciente en la caminata shuttle de resistencia y la implementación de programas domiciliarios. Las evaluaciones deben realizarse antes de cualquier intervención, en cuanto sea posible en el posquirúrgico y a los 30 días de la última evaluación.^{394,397-399,412-427}

Conclusiones

Las evaluaciones son útiles porque predicen la mortalidad en pacientes prequirúrgicos. PECP es el estándar de oro para la evaluación de pacientes pre y posquirúrgicos, además de ser fundamental para la prescripción de ejercicio. Si realiza caminata shuttle $<$ 250 m y muestra desaturación $>$ 4% (alto riesgo), se considerará realizar una resección menos extensa. Si los valores son $>$ 250 m para la distancia y $<$ 4%

para desaturación, puede realizarse PECP, con riesgo medio, VO2 Max $>$ 15 mL/kg/min. Los pacientes con más de 400 m podrían no ameritar PECP si tienen VO2 Max $>$ 15 mL/kg/min. Además, se establece la velocidad a la que debe caminar el paciente con la modalidad de shuttle de resistencia (85% de VO2 Max). Para caminata de 6 min: $<$ 250 m caminados predicen alto riesgo de complicaciones y mortalidad.

Todo paciente con CPCNP deberá canalizarse a programa de RP desde el momento de su diagnóstico para ser evaluado con PECP, y/o shuttle y/o caminata de 6 min.

La función pulmonar no constituye una limitante para obtener beneficio de la rehabilitación pulmonar.

Nivel de evidencia 1, grado de recomendación B.

Fisioterapia pulmonar

Disnea, tos, dolor, secreciones y fatiga son los principales síntomas que limitan las actividades diarias en pacientes con CPCNP. Igualmente, afectan la capacidad de ejercicio y su calidad de vida de acuerdo con el estadio, tipo celular, severidad del cáncer y de los tratamientos como quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). Aunque el principal objetivo de la fisioterapia es el manejo de los síntomas en el estadio avanzado, la fisioterapia torácica que forma parte de los programas de RP tiene un lugar importante en el manejo de los síntomas para los candidatos a cirugía y para los que ya no lo son. Especial importancia tiene la fisioterapia prequirúrgica, la educación sobre el proceso y la enseñanza de los ejercicios respiratorios que disminuyen el estrés

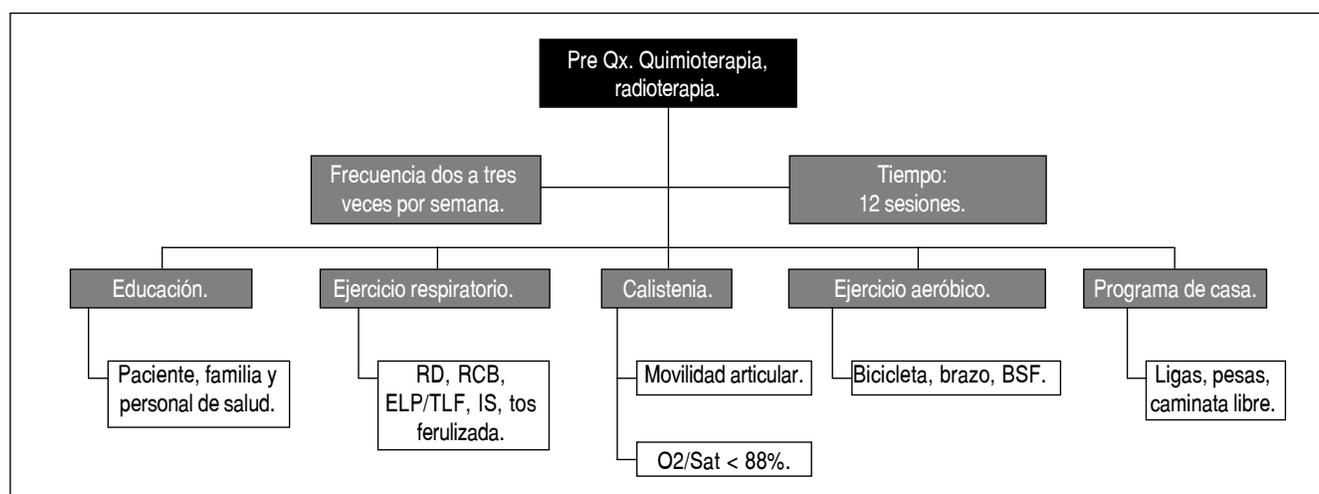


Figura 10. Componentes de la rehabilitación prequirúrgica. Realizada por los autores del documento.

del paciente y favorecen la adherencia terapéutica en la etapa posquirúrgica (Figura 10).

El entrenamiento se basa en ejercicios específicos que son de utilidad en el posquirúrgico inmediato, donde los pacientes tienen dificultad para toser, moverse y respirar profundamente por el dolor y la debilidad en hemitórax y extremidad superior involucrados. Es primordial la revaloración de rehabilitación las primeras 24-72 h posteriores a la cirugía. La fisioterapia puede ayudar para volver a expandir el tejido pulmonar remanente. Es de suma importancia que en esta etapa el paciente realice la tos ferulizada aprendida antes de la cirugía, sea capaz de toser y expectorar y, al mismo tiempo, controlar el dolor (Figura 11).

En general, estos pacientes requieren de varias semanas o meses para recuperar la fuerza. En consecuencia, es recomendable modificar los ejercicios de acuerdo con el estado agudo o crónico de la enfermedad, tratamiento, cirugía, QT y/o RT.

Como se mencionó, curado el cáncer con la cirugía, los pacientes aún presentan debilidad generalizada y los efectos o comorbilidad del o de los tratamientos. En los casos no quirúrgicos, el programa de RP favorece que la declinación de la actividad física sea más lenta. Sea posquirúrgico o no, el programa de RP –sobre todo en la parte de ejercicio físico– debe realizarse toda la vida (Figura 12).⁴²⁸⁻⁴⁴⁰

Las técnicas de fisioterapia pulmonar están encaminadas a mejorar la ventilación, movilizar las secreciones, recuperar la expansión pulmonar y a disminuir la tensión muscular con relajación y manejo del dolor.

Los programas se diseñan de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente y con el estadio de la enfermedad. En otra etapa se incluyen ejercicios

con pesas o contra resistencia, para mejorar masa y fuerza muscular.⁴⁴⁰ La calistenia es indispensable en los programas de acondicionamiento.⁴⁴¹ En los programas de casa debe instruirse al paciente para no ejercitarse durante las 24 h después de vomitar, sufrir diarrea severa, náuseas, fiebre, dolor en el pecho o incremento en la debilidad muscular.⁴⁴²⁻⁴⁴⁴

Eventualmente se incluirán ejercicios para mejorar el equilibrio, actividades específicas y capacidad funcional. Se pueden incluir situaciones de la vida diaria como subir y bajar escaleras, sentarse, pararse, etc. Se recomienda emplear la escala modificada de Borg para la percepción del esfuerzo y la disnea. Debe percibirse el esfuerzo entre leve y algo fuerte.^{381,409,428-431,434,439,440,441-445}

Todo paciente diagnosticado con CPCNP y que es candidato a cirugía, QT y RT, o simplemente a cuidados paliativos, debe ser incluido en un programa de RP y recibir fisioterapia pulmonar por un mínimo de cuatro semanas. Posterior a la cirugía, deberá ser revalorado por el médico rehabilitador entre las primeras 24 a 72 h, con el propósito de prescribir una fisioterapia adecuada.

Nivel de evidencia IIB, recomendación B.

Programas de entrenamiento

Los principales factores que contribuyen a la disfunción muscular en pacientes con CPCNP son miopatía (por el uso de corticosteroides orales), desacondicionamiento (por inactividad física) y altos niveles de inflamación sistémica (por enfermedad subyacente, QT y RT). Los tratamientos de CPCNP pueden condicionar toxicidad pulmonar, disnea y pérdida de la función pulmonar, lo que altera el aporte de oxígeno. Ello se traduce en percepción de

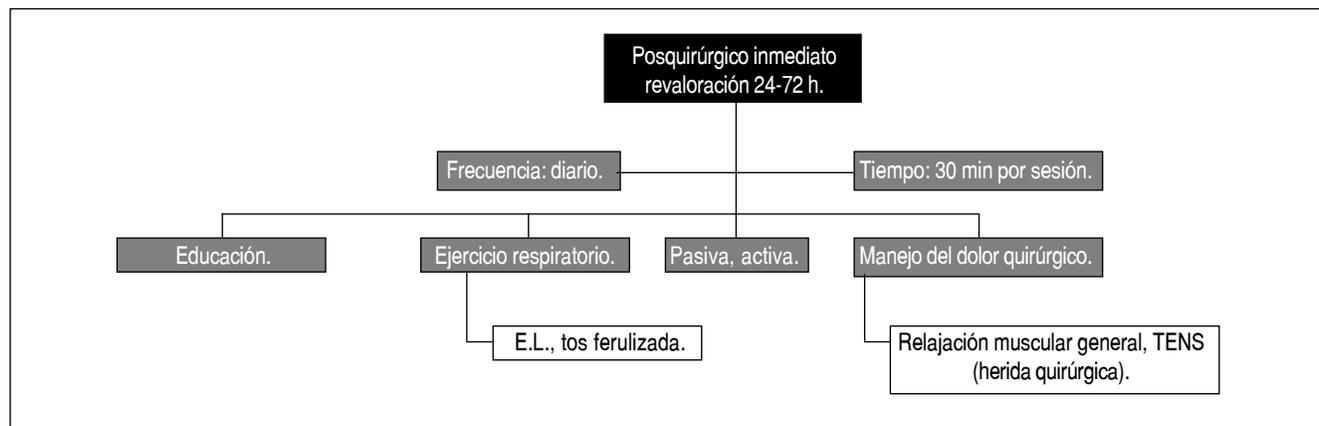


Figura 11. Componentes de la rehabilitación postquirúrgica inmediata. Realizada por los autores del documento.

fatiga y limitación al ejercicio en los sobrevivientes de cáncer. En pacientes con cáncer en general, el ejercicio mejora la función cardiovascular, ventilación, transporte de oxígeno y disminuye los efectos colaterales de QT y RT.^{386,404,407,418} Cabe mencionar que pacientes con una capacidad al ejercicio disminuida cursan con mayor riesgo de desarrollar complicaciones en el posquirúrgico.^{409,419}

Diversos estudios han demostrado que el ejercicio en pacientes con CPCNP afecta de manera favorable la capacidad de ejercicio y disminuye la percepción de fatiga, igual que entre otras poblaciones de cáncer. La mayoría de los estudios contempla ejercicio aeróbico continuo y/o en intervalos. En entrenamiento de resistencia se recomienda moderada intensidad (60/80%) de una repetición máxima. Considerando que la baja capacidad de ejercicio es un factor de riesgo modificable, un programa de RP tendrá un efecto positivo en los resultados, en candidatos o no candidatos a cirugía.^{394,400,403-405,409,416,432} Se recomienda que mientras mayor sea el riesgo de morbilidad posquirúrgica (10-15 mL/kg/min VO2 Max), será más imperativo realizar un programa de cuatro semanas (o como mínimo dos) cuando el consumo de oxígeno sea > 15 mL/kg/min.^{394,405,417,438}

Los programas deberán de observar los siguientes puntos:

- **Tipo de ejercicio:** aeróbico.
- **Frecuencia:** de tres a cinco veces por semana; en pacientes posquirúrgicos es de dos a cuatro

semanas. Los pacientes sin cirugía se benefician con programas de hasta 24 semanas.

- **Duración:** de 30 a 90 min, de acuerdo con el estado físico del paciente.
- **Intensidad:** de 60 a 90% de la frecuencia cardíaca máxima, de 50 a 80% del VO2 Max, o bien, de 60 a 80% de la carga de trabajo máximo (W max); estos últimos obtenidos por PECP. También se puede considerar de 60 a 80% de una repetición máxima.

Todo paciente con cáncer pulmonar deberá someterse a un programa de cuatro semanas o 20 sesiones de acondicionamiento estrechamente supervisado. Los pacientes con CPCNP deben someterse a un programa de ejercicio antes, durante y después del tratamiento, en consideración de las repercusiones previamente mencionadas a nivel del sistema músculo-esquelético.

Nivel de evidencia 1, recomendación A.

Calidad de vida

La fatiga es el síntoma más común en pacientes con CPCNP, ya que disminuye el desempeño de las actividades cotidianas y la tolerancia al ejercicio. Esto determina el surgimiento de ansiedad, depresión y una sensación adicional de desesperanza, lo cual constituye un reto para su manejo.⁴³³⁻⁴³⁷ El cuestionario genérico SF 36, entre otros, es útil para valorar la utilidad de los programas de RP en la calidad de vida de pacientes con cáncer de pulmón.^{385,418,438}

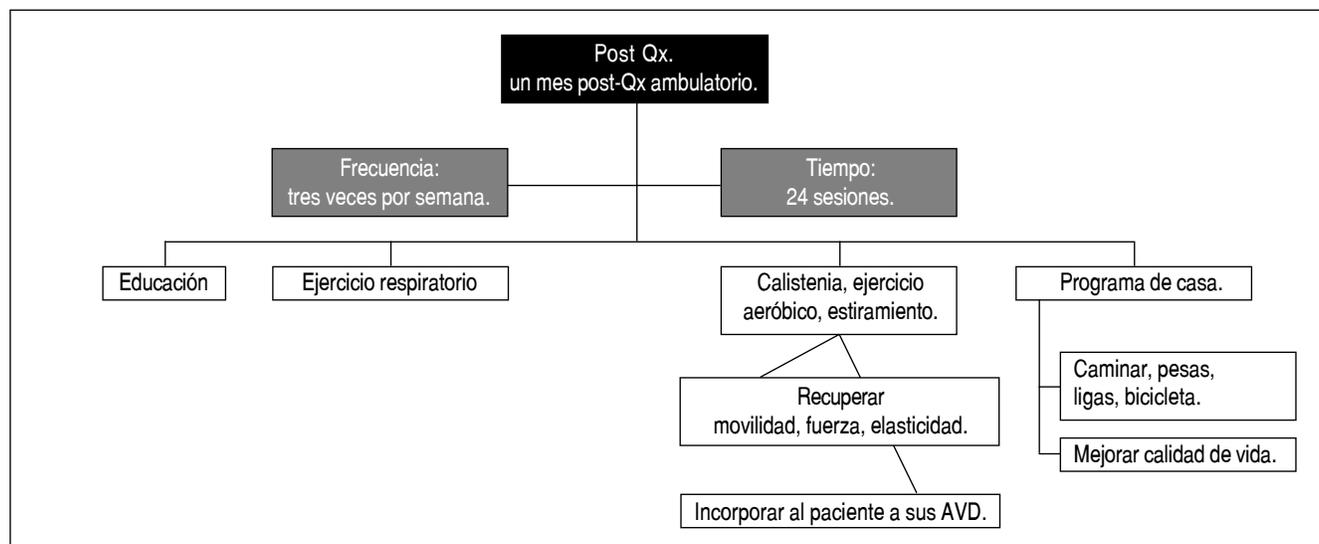


Figura 12. Componentes de la rehabilitación postquirúrgica tardía y permanente. Realizada por los autores del documento.

La RP en pacientes con CPCNP mejora la calidad de vida y esto es medible. Todo paciente sometido a un programa de RP debe tener una medición basal y subsecuente con instrumentos genéricos y específicos para valorar la calidad de vida.

Nivel de evidencia 3, recomendación C.

CUIDADOS PALIATIVOS EN CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los cuidados paliativos (CP) como “el cuidado que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias, que enfrentan los problemas asociados con una enfermedad potencialmente mortal, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana y de una impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales” (2000).⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸

La administración de CP alivia el dolor y otros síntomas que generan angustia; afirma la vida y considera la muerte como un proceso normal; no tiene intención de acelerar o retrasar la muerte; integra los aspectos psicológicos y espirituales del paciente y ofrece un sistema de apoyo para ayudarlos a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte. Asimismo, brinda a la familia y al paciente, en todas las etapas de la enfermedad y el duelo, un sistema de soporte a través de un equipo multidisciplinario.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Los CP deben comenzar en las fases tempranas del diagnóstico de la enfermedad, simultáneamente con los tratamientos oncológicos.⁴⁴⁹⁻⁴⁵³

Este consenso enfatiza la necesidad de brindar una atención conjunta e incluyente desde el momento del diagnóstico de CPCNP, no exclusivamente en la fase terminal.

Recomendación A.

Existen distintos modos de responder a las necesidades de atención de los enfermos terminales. Actualmente, el modelo integral-integrado es el más aceptado^{453,454} (Figura 13). Recomendación A.

Las observaciones sugieren que brindar CP desde etapas tempranas a los pacientes con enfermedad metastásica tiene un efecto positivo en calidad de vida, estado de ánimo y supervivencia, cuando se compara con el manejo estándar; es decir, con la ausencia de cuidados paliativos tempranos. No obstante, existen publicaciones que mencionan que la referencia tardía a los servicios de CP se debe al temor de alarmar a los pacientes y a sus familiares.⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷

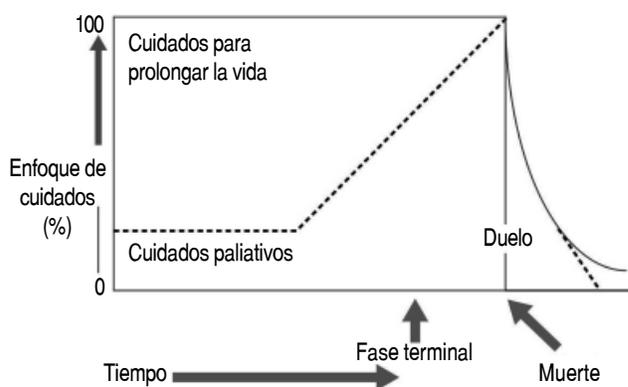


Figura 13. Modelo de atención para cuidados paliativos. Adaptado de la Universidad de California con autorización de Steven Z, Pantilat, MD, FACP.

Manejo de síntomas relacionados con el cáncer de pulmón y recomendaciones para su control

El tipo histológico, comportamiento biológico y localización anatómica del cáncer pulmonar determinan la clase y severidad de los síntomas.⁴⁵⁸ Varios estudios revelan que más de 90% de los pacientes⁴⁵⁹ con cáncer pulmonar experimenta síntomas en el momento del diagnóstico, ya sean constitucionales (anorexia, astenia y pérdida ponderal) o metastásicos.⁴⁶⁰ Dentro de los síntomas y signos intratorácicos de la enfermedad se encuentra la disnea, que ocurre en 60% de los casos y suele asociarse con aumento de tos y expectoración. La hemoptisis puede ser grave. El dolor torácico, estridor y sibilancias son otros síntomas posibles.⁴⁶¹ De acuerdo con otros estudios, la incidencia de los principales síntomas de CPCNP es la siguiente: tos 79%, disnea 75%, astenia 47%, anorexia 45%, dolor torácico 37%, otros síndromes dolorosos 13% y hemoptisis 35%.⁴⁶²

Tos

La tos es el síntoma más frecuente: 65% de pacientes, y en 25% de éstos la tos es productiva.⁴⁵³ Las causas más frecuentes son la obstrucción intrínseca o extrínseca de tráquea y bronquios proximales.^{458,463,464} La primera medida en el abordaje de la tos en CPCNP es el tratamiento farmacológico, siempre que sea posible. En los casos de tos primaria, la quimioterapia (QT) y, sobre todo, la radioterapia (RT) son medidas de probada eficacia. En algunos casos, la braquiterapia (BT) es una opción a considerar.⁴⁶³

El tratamiento farmacológico consiste en evitar causas desencadenantes externas (humidificar el ambiente, evitar olores y humo, polvo u otros irritantes ambientales, seleccionar los detergentes); además de medidas posturales (drenaje bronquial y drenaje del derrame pleural en caso necesario). **Recomendación C.** La elección del fármaco y las vías de administración dependen de la situación individual del paciente, de los efectos secundarios o interacciones, y de la experiencia de uso en CPCNP.

- **Antitusígenos.** Éstos pueden clasificarse, de acuerdo con su acción, en centrales (opioides y no opioides) o periféricos (acción directa o indirecta).⁴⁶³

Los antitusígenos no opioides pueden ser de alguna utilidad en un porcentaje bajo de pacientes. Algunos de éstos responden al benzonatato.

Recomendación C.

- **Broncodilatadores.** Éstos han mostrado ser útiles, sobre todo en quienes el broncoespasmo es la causa de la tos.

Recomendación C.

- **Opioides.** Es el grupo de fármacos más utilizado y que mejores resultados ha mostrado. La codeína y la morfina han sido ampliamente estudiadas; la dosis de morfina es de 10 a 15 mg/24 h, por vía IV, o 5 a 10 mg cada 4 a 6 h, por vía oral.⁴⁶⁵

Recomendación A.

La bupivacaína nebulizada disminuye la sintomatología de los accesos⁴⁶³ (Cuadro 10).

Recomendación D.

Cuadro 10. Clasificación de los antitusígenos.

Central	Periférica
Opioides:	Directa:
Dextrometorfano.	Levodropropizina (ND*).
Codeína.	Benzonatato.
Dehidrocodeína (ND*).	
Morfina.	
Hidrocodona.	
Normetadona (ND**).	
No opioides	Indirecta:
Clobutinol.	Cromoglicato sódico.
Cloperastina.	Antihistamínicos.
Paroxetina.**	Broncodilatadores.

Modificada de: * www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos.⁴⁶³ ** Bonneau 2009.⁴⁶⁴

La QT puede disminuir síntomas como tos intratable.⁴⁵⁸

Recomendación B.

En caso de precisar un opioide, la primera opción es dehidrocodeína, codeína o dextrometorfano.

Recomendación B.

La morfina será el fármaco de elección en presencia de dolor y/o disnea asociados a la tos.

Recomendación A.

Cromoglicato sódico ha mostrado eficacia en la tos en CPCNP.

Recomendación A.

En caso de tos persistente, algunos autores recomiendan anestésicos locales nebulizados como bupivacaína o lidocaína.

Disnea

Este síntoma puede estar presente en 15% de los pacientes al momento del diagnóstico de CPCNP, y su porcentaje puede aumentar a 65% con el avance de la enfermedad. De acuerdo con la *American Thoracic Society* (ATC), su prevalencia es elevada y puede desarrollarse hasta en 90% de los pacientes.^{463,466,467} Sus causas reversibles, como la insuficiencia cardíaca (IC), exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo, arritmias cardíacas, anemia, derrame pleural o pericárdico, infección bronquial, embolismo pulmonar o síndrome de la vena cava superior (SVCS) deben ser tratados con abordaje específico.

En pacientes con CPCNP se recomienda valorar la intensidad de la disnea mediante la escala visual análoga (EVA) para disnea o para la efectividad de los tratamientos. Dado que la correlación entre hipoxia y disnea es baja, no se recomienda uso rutinario de pruebas comprobatorias (telerradiografía de tórax, determinación de gases arteriales y pulsioximetría).

Recomendación D.

Entre las medidas básicas para controlar la disnea se encuentra mantener la habitación ventilada, el uso de ventiladores, evitar irritantes (humo), y presencia de pocas personas en la habitación. En un ataque agudo de disnea, es importante acompañar al enfermo y emitir frases tranquilizadoras.

Recomendación C.

En cuanto al oxígeno se refiere, la revisión concluye que hay evidencia débil de que el oxígeno pueda disminuir la disnea en reposo en pacientes seleccionados, pero se desconoce el beneficio que se puede obtener.

Por su parte, los opiodes son efectivos por vía oral o parenteral, y su respuesta terapéutica es adecuada. Existe insuficiente evidencia sobre su uso por vía inhalada. Los más empleados para el manejo de este síntoma son morfina, dehidrocodeína y diamorfina, sin que produzcan efectos perjudiciales sobre los gases arteriales o sobre la saturación de oxígeno.⁴⁶⁸

Recomendación A.

Los efectos secundarios descritos son los habituales: somnolencia, náusea, vómito, mareo y estreñimiento.

Entre los fármacos adyuvantes se encuentran fenotiazinas, corticosteroides sistémicos y benzodiacepinas.

Recomendación A.

Dentro de las fenotiazinas, se encontró evidencia de efectividad para prometazina, como segunda línea, cuando no se puedan emplear opiodes. Aun cuando no se ha establecido eficacia contundente con el empleo de benzodiacepinas, la terapia combinada opioide + benzodiacepina (morfina + midazolam) muestra disminución de este síntoma, dado que éste puede coexistir con síntomas como ansiedad o pánico (Cuadro 11). Los corticosteroides son útiles en disnea asociada a problemas obstructivos de la vía aérea de causa tumoral y/o linfangitis carcinomatosa.

Para la disnea en las últimas horas de vida se recomienda administrar opiodes por vía parenteral (IV, SC en bolo o infusión continua). Se pueden administrar además fenotiazinas. La asociación de midazolam con morfina puede ser de utilidad y se puede requerir sedación paliativa.⁴⁷⁰ En México, se podrán utilizar otros opiodes alternos para el

manejo de la disnea como buprenorfina, fentanilo, oxicodona e incluso tramadol.

Recomendación D.

Sedación paliativa

Es la administración deliberada de fármacos en las dosis y combinaciones requeridas para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado.⁴⁷¹⁻⁴⁷³

Recomendación A.

Los grupos de fármacos recomendados en la literatura internacional incluyen, entre otros, a las benzodiacepinas, cuyo prototipo es midazolam, por ser el más empleado, así como a los neurolépticos (prototipo: levomepromazina) y haloperidol. Entre los opiodes, se usa morfina; y en el caso de los benzodiacepínicos, midazolam es empleado ampliamente por vía SC, ya sea en sedación intermitente o continua.

En pacientes que no tomaban benzodiacepinas previamente o muy debilitados,⁴⁷¹ la dosis de inducción en bolo es de 2.5-5 mg, mientras que la dosis de rescate es de 2.5-5 mg, y la dosis inicial en infusión continua es de 0.4-0.8 mg/h. Entre pacientes con uso previo de benzodiacepinas, la dosis de inducción en bolo es de 2.5-10 mg, la dosis de rescate es de 5-10 mg, y la dosis inicial en infusión continua de 1-2 mg/h.

Hemoptisis

Hasta 10% de los pacientes con CPCNP avanzado presenta hemoptisis, la cual puede causar angustia en el enfermo, en su familia y en el equipo de salud. El riesgo vital por hemoptisis es consecuencia de la inundación hemática del árbol traqueobronquial, más que de complicaciones hemodinámicas propias de toda hemorragia.⁴⁷⁴ Las causas pueden ser invasión tumoral local, factores sistémicos (medicamentos), supresión de

Cuadro 11. Fármacos para tratar disnea en pacientes terminales.

Fármacos de primera línea	Fármacos coadyuvantes
Pacientes en tratamiento con opiodes: aumentar la dosis en 25-50%	Prometazina: 25 mg/8-12 h o a demanda. Clorpromazina: 7.5-25 mg VO o SC c/6 a 8 h, o a demanda.
Pacientes que no toman opiodes: morfina 2.5-5 mg VO c/4 h; oxicodona 2.5-5 mg VO c/4 h.	Benzodiacepinas si ansiedad o pánico asociados: Lorazepam 0.5 mg-1 mg c/4 a 12 h VO o a demanda. Midazolam SC 2-5 mg c/4 h (recomendación del consenso). ⁴⁶⁹

la médula ósea, QT y RT; enfermedades concomitantes (cirrosis o insuficiencia hepática), enfermedad de von Willebrand. El tratamiento debe ser individualizado y acorde con la posibilidad de reversión o control del sangrado, existencia de episodios previos, situación actual y pronóstico vital del paciente.

Es necesario disponer de una palangana y toallas de color oscuro en la cabecera del paciente. Colocar al paciente en decúbito lateral, para evitar el ahogamiento.

Recomendación D.

Los tratamientos recomendados son: radioterapia paliativa hemostática.

Recomendación B.

Agentes hemostáticos y hemoderivados (no existen estudios de intervención sobre las medidas aplicables para pacientes con hemoptisis).

Recomendación D.

Midazolam pre cargada en una jeringa (5-10 mg) para sedación SC o IV de emergencia; en la mayoría de las ocasiones estos eventos se presentan en los últimos días de vida, y el escenario usual es el domicilio del paciente, por lo cual no recomendamos medidas extraordinarias como intubación o transfusiones.

Recomendación A.

Dolor

Es un síntoma común en CPCNP y una de las principales causas de atención en los departamentos de urgencias.⁴⁷⁵ Puede ser causado por invasión tumoral, compresión de tejidos blandos o estructuras neurales (70%),^{476,477} así como por abordajes diagnósticos y/o terapéuticos para el cáncer (biopsias, punciones, abordajes quirúrgicos, QT, RT) que alcanzan hasta 20%; y por dolor no relacionado con el cáncer o el tratamiento, en 10% de los pacientes.

En consecuencia, la OMS diseñó la escalera analgésica (Figura 14).⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden emplearse en cualquier nivel de la escalera si existe un componente inflamatorio, a menos que estén contraindicados por riesgo incrementado de eventos cardiovasculares deletéreos, sangrado GI, etc.

Recomendación B.

El uso de los analgésicos opioides depende de la severidad del dolor y, por su seguridad, han demostrado que son fármacos de elección en el dolor crónico (Figura 14).

Recomendación A.

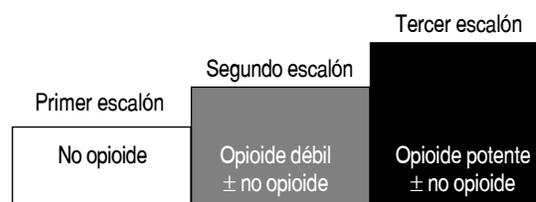


Figura 14. Escalera analgésica de la OMS.

Desafortunadamente, existe mucho subtratamiento. Se han descrito barreras ante el tratamiento adecuado, como la opiofobia, tanto de médicos como de pacientes, por el miedo a crear adicción y tolerancia, así como falta de disponibilidad de morfina y otros opioides potentes. El costo es también factor en la falta del control adecuado del dolor.^{477,481}

Entre los analgésicos opioides débiles están codeína, tramadol y dextropropoxifeno; y entre los fuertes encontramos morfina, hidromorfona, buprenorfina, metadona, fentanilo, oxicodona. Entre los fármacos adyuvantes pueden mencionarse los esteroides, neuromoduladores, como fenitoína, carbamacepina, gabapentina, pregabalina, lamotrigina y topiramato, útiles en el tratamiento del dolor asociado con afectación periférica y/o central de las estructuras nerviosas, y, por último, los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, imipramina, así como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y/o noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), que cuentan con evidencia clara en la adyuvancia del control del dolor de origen neuropático.⁴⁷⁷

Recomendación A.

Principios generales del uso de analgésicos⁴⁶⁹

Los analgésicos se deben administrar de forma regular y no “a demanda”, sino a las dosis correctas, individualizadas para cada paciente, y a intervalos apropiados en relación con la duración de acción. La vía oral se considera de elección. En todos los pacientes, además de la pauta fija para el control del dolor basal, se deben prescribir dosis de rescate en una forma de liberación rápida, así como prevenir y tratar precozmente los efectos secundarios más frecuentes de los opioides, pautando laxantes y/o antieméticos.

Para iniciar un tratamiento o titular dosis, se preferirá el uso de formas de liberación rápida; luego de establecer la dosis óptima diaria, y se podrá administrar la misma en forma de liberación sostenida.

Recomendación A.

Dentro de las barreras en el uso de opioides para el manejo óptimo del dolor por cáncer en México se encuentran falta de disponibilidad, regulación restrictiva para la obtención de recetarios, problemas económicos para su adquisición por parte del paciente, falta de seguridad social. La condición actual de nuestro país con relación al narcotráfico es compleja. Por lo anterior, recomendamos tomar en cuenta estos aspectos para que, al abordar al paciente, se respeten sus derechos humanos, y éste reciba control del dolor en su tratamiento integral.

Recomendación D.

Metástasis óseas

Las metástasis óseas son causa de morbilidad en los pacientes con CPCNP. Se presentan en 40% de los casos y su tasa de supervivencia es de < 6 meses.⁴⁸² Las fracturas patológicas impiden la deambulación y las metástasis espinales pueden producir compresión de la espina dorsal y trastornos neurológicos severos. Por lo general, las metástasis óseas son múltiples; 70% de ellas afectan el esqueleto axial (cráneo, costillas, espina dorsal o sacro) y la mayoría de las restantes incluye los huesos largos.^{482,483}

El control de metástasis óseas depende de varios factores: ubicación y extensión de la destrucción ósea, severidad de la morbilidad, disponibilidad de terapias sistémicas efectivas (QT) y condición general del paciente. Además, se ha demostrado que los bisfosfonatos promueven la curación y disminuyen el dolor en los individuos con metástasis líticas.^{15,482-485}

Recomendación A.

La radioterapia se considera el método inicial no farmacológico de elección, ya que alcanza 90% de éxito en la reducción del dolor; y lo controla totalmente hasta en 50% de los casos.^{482,483,486} Se emplea con frecuencia en el tratamiento de metástasis óseas localizadas.

Recomendación A.

La cirugía se indica en metástasis en huesos largos o de carga en pacientes con expectativa de vida superior a cuatro semanas para prevenir fracturas.

Recomendación D.

Otros métodos intervencionistas para la estabilización del segmento axial afectado por lesiones metastásicas son la xifoplastía y la vertebroplastía.

Recomendación C.

Los bisfosfonatos son otro grupo de fármacos empleados para el control de la actividad ósea metastásica. De los diversos bisfosfonatos estudiados, el ácido zoledrónico es el que ha mostrado una mayor potencia en modelos pre clínicos de resorción ósea por osteoclastos.^{486,487}

Recomendación B.

Metástasis cerebrales

Los tumores pulmonares producen metástasis cerebrales con más frecuencia que cualquier otro tipo de cáncer, y se registran en aproximadamente un tercio de los pacientes.⁴⁵⁸ Su manejo farmacológico incluye: glucocorticoides sistémicos para mejorar el edema cerebral: dexametasona de 8 a 24 mg IV/d, por un tiempo corto. El tratamiento con prednisona también es de utilidad en el manejo ambulatorio.^{453,488,489}

Recomendación A.

Radioterapia cerebral. combinada con QT, se utiliza en lesiones metastásicas múltiples y diseminadas porque ayuda a evitar síntomas y, sobre todo, aumenta la supervivencia entre tres y siete meses.

Recomendación A.

Resección quirúrgica de las metástasis. Se prefiere la radiocirugía en lesiones únicas y localizadas, aunque puede combinarse con resecciones quirúrgicas previas. **Recomendación D;** Radiocirugía estereotáctica.

Recomendación D.

Derrame pleural

Los tratamientos farmacológicos (diuréticos) y/o intervencionistas que pueden aplicarse para el manejo paliativo del derrame pleural maligno se individualizan según porcentaje y las condiciones generales del paciente.⁴⁹⁰

Recomendación A.

El manejo intervencionista comprende: **toracentesis sola.** Efectiva sólo por un tiempo, con una tasa de recurrencia de 90% en el transcurso de un mes.⁴⁹¹ **Toracotomía por tubo sola.** Generalmente ineficaz en el control a largo plazo de los derrames pleurales malignos, pero quizá más efectiva que la toracentesis sola.⁴⁹⁰⁻⁴⁹² **Toracotomía por tubo combinada con esclerosis producida por bleomicina intrapleural.** Controla de 50 a 70% de los casos de derrame pleural maligno siempre que el pulmón subyacente pueda volver a expandirse.^{491,492}

Recomendación C, toracoscopía e insuflación de talco u otros agentes esclerosantes. Controla más de 90% de los derrames pleurales malignos.⁴⁹²

Síndrome de vena cava superior

Se presenta por un compromiso de espacio a nivel del mediastino debido a invasión tumoral primaria o metastásica. También puede producirse como consecuencia de la compresión externa de origen neoplásico o de los ganglios mediastinales implicados en la enfermedad, o bien, por fibrosis secundaria a inflamación o trombosis.^{493,494} El riesgo asciende hasta 20% en el CPCNP.

Los signos y síntomas tempranos son edema facial, tos, ortopnea, cefalea, mareo y aumento del diámetro cervical. En etapas más avanzadas puede presentarse edema grave en cara y brazo derecho, cianosis, ingurgitación venosa en vasos del cuello e incluso edema cerebral. Si la compresión perdura, se desarrolla cianosis de piel y mucosas en cara, cuello y miembros superiores, hemorragia conjuntival y edema en esclavina (en cara, cuello y parte superior del tórax). En casos severos ocurren alteraciones del estado de conciencia. Otros síntomas comprenden ronquera, congestión nasal, epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor, mareos, síncope y aletargamiento. Al examen físico se encuentra distensión de las venas del cuello y circulación colateral en la pared torácica; el grado de distensión yugular es variable. Puede aparecer síndrome de Horner por compresión de la cadena simpática en el mediastino.^{493,494}

- **El diagnóstico es clínico.** La evaluación inicial debe incluir una radiografía de tórax para buscar masas mediastinales, derrame pleural, colapso lobular o cardiomegalia. En más de 90% de los casos existe alguna alteración; en 75% se encuentra una masa en mediastino superior derecho, y en 50% se combina con una lesión pulmonar o una adenopatía hiliar; en 25% existe derrame pleural, casi siempre del lado derecho. La tomografía axial computarizada (TAC) ofrece información diagnóstica más útil y puede definir la anatomía de los ganglios mediastinales afectados.^{493,494}
- **El tratamiento contempla.** Medidas generales: evitar el decúbito; reposo en posición semi fowler, oxígeno.

Recomendación A.

Diuréticos.

Recomendación A.

Esteroides: dexametasona 16 mg/día.

Recomendación A.

Es indispensable identificar a los pacientes que requieren manejo urgente, como los que tienen edema cerebral, obstrucción de la vía respiratoria por compresión de la tráquea o edema de las vías respiratorias, gasto cardíaco disminuido por reducción del retorno venoso. No existen estudios comparativos sobre las diferentes técnicas de tratamiento. Radioterapia (RT). La dosis usada es de 30 a 50 Gy, fraccionada en 10 a 25 sesiones.

Recomendación C.

Quimio y radioterapia. La combinación de ambas y la colocación de stents mejoran este síndrome.

Recomendación D.

Cirugía. No demuestra utilidad en estos pacientes.

Recomendación D.

Síndrome de astenia y anorexia-caquexia

El síndrome de astenia y anorexia-caquexia se observa en la fase final del CPCNP. Hasta 80% de los pacientes con enfermedad avanzada puede presentar cambios metabólicos ocasionados por sustancias secretadas por el tumor ante la respuesta inmunológica.

La astenia es el síntoma más frecuente en pacientes de CPCNP (hasta en 90% de los casos). Es multifactorial y puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad. Los factores asociados son dolor, anemia, infección, quimioterapia, radioterapia, depresión, insomnio, ansiedad, síndromes paraneoplásicos, fármacos y comorbilidades (diabetes, EPOC, insuficiencia cardíaca).

Los fármacos más estudiados son corticosteroides y progestágenos. La prednisolona y la dexametasona inciden favorablemente sobre el apetito al aportar sensación de bienestar, aunque su eficacia sobre el aumento de peso es discutible y su efecto se agota con el tiempo.^{495,496}

Recomendación A.

En relación con los progestágenos (acetato de megestrol y medroxiprogesterona), algunos estudios han demostrado incremento del apetito y el peso. Se sugiere que el balance positivo ponderal es a costa de agua y grasa, y que el beneficio en la caquexia es relativo.

Recomendación B.

Dronabinol, sustancia activa de la marihuana, es eficaz en el tratamiento de la náusea y la anorexia. Se investiga en pacientes con cáncer, y se han referido algunos resultados positivos.

Recomendación B.

Además, se valoran diferentes sustancias capaces de modular los mediadores químicos de la anorexia-caquexia. Los resultados con melatonina y talidomida, fármacos que influyen en la producción de TNF, son contradictorios. Los AINEs asociados a orexigénicos son una opción terapéutica que merecen seguir en estudio. Los resultados con el ácido eicosapentanoico (EPA), un ácido graso alfa-3 omega, también son contradictorios, ya que algunos trabajos demuestran aumento de peso en los pacientes con cáncer avanzado, pero otros no lo confirman.

Recomendación B.

La vía oral es de elección para el aporte de nutrientes e hidratación, siempre que pueda debe evitarse el uso de la vía parenteral. Ningún estudio de intervención sobre alimentación oral, enteral o parenteral ha demostrado beneficio en cuanto a aumento de peso, respuesta a la QT y calidad de vida, aunque algún estudio sugiere el efecto positivo de la administración oral de aminoácidos (leucina, isoleucina y valina) sobre la anorexia.⁴⁹⁷

Recomendación D.

En caso de optar por la rehidratación parenteral fuera del ámbito hospitalario, la hipodermoclisis es la primera opción a considerarse y evitar el uso de oligoelementos y vitaminas.

Recomendación B.

Tratamientos oncológicos paliativos

A partir de las publicaciones de los metanálisis en 1995,⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰ es claro que el uso de la QT basada en platinos, incide favorablemente tanto en supervivencia como en calidad de vida de los pacientes con CPCNP en etapas avanzadas.

Calidad de vida

Según la OMS: “La calidad de vida es la percepción de los individuos de su posición en la vida, en el contexto de su cultura y sistema de valores en que éstos viven, y en relación con sus metas, expectativas, estándares e intereses”. Por ello, ha concebido la calidad de vida en cinco dominios o áreas de contenido: salud física, salud psicológica, nivel de inde-

pendencia, relaciones sociales y medio ambiente. En México, la mayoría de los pacientes con CPCNP acuden a recibir atención médica en etapas avanzadas de la enfermedad,⁵⁰¹ por lo tanto, la mayoría de los tratamientos busca mejorar la calidad de vida y supervivencia. Tradicionalmente, el resultado del tratamiento se mide en función de la respuesta tumoral, la supervivencia libre de progresión, etc. Hoy en día, además de los indicadores mencionados, se pretende conocer la percepción del paciente en cuanto al efecto de la enfermedad y de los tratamientos. El concepto de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) cubre esta demanda.

De todos los ensayos controlados y aleatorizados, que incluyeron pacientes con CPCNP publicados entre 2002 y 2010, no se encontraron diferencias en supervivencia global a favor de algún tratamiento en 81%. Sin embargo, en 50% de dichos estudios sí hubo diferencias importantes en cuanto a la CVRS, de ahí la importancia de medir esta variable.¹⁴

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha desarrollado un cuestionario para evaluar CVRS en pacientes con cualquier tipo de cáncer, al que se conoce como EORTC QLQ-C30.⁵⁰² Asimismo, se han desarrollado módulos específicos que se aplican junto con éste: el cuestionario EORTC QLQ-LC13 para CPCNP, que evalúa síntomas propios del tumor y sus tratamientos⁵⁰³ y el EORTC QLQ-C15-PAL que valora la CVRS en pacientes en cuidados paliativos.⁵⁰⁴

En distintos estudios se ha encontrado que la evaluación de calidad de vida inicial es un predictor importante de la supervivencia global.⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷ Estos datos se encontraron también en población mexicana, donde se reportó que algunas escalas de CVRS se encuentran asociadas al pronóstico, rol funcional [(p = 0.009) y dolor torácico (p = 0.035)].⁵⁰⁸ Los instrumentos EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 y QLQ-C15-PAL pueden ser utilizados en ensayos clínicos que se desarrollen en nuestro país, en los cuales se pretenda medir la variable CVRS, ya que han sido validados para pacientes mexicanos.^{504,508}

Apoyo psicológico en el manejo de síntomas físicos

En la fase terminal, los síntomas físicos y psicológicos como ansiedad, insomnio y/o depresión llegan a presentarse hasta en 71% de los pacientes.⁵⁰⁹ Para síntomas como dolor, fatiga, disnea e insomnio, así como náusea y vómito anticipatorio, existen técnicas psicológicas que han demostrado efectividad y que la bibliografía sugiere para su manejo (Cuadro 12).

Ansiedad y depresión

Las manifestaciones psicológicas en el paciente con CPCNP están determinadas por la etapa clínica de la enfermedad, la sintomatología física y los tratamientos recibidos. El malestar psicológico que se presenta inmediatamente después del diagnóstico será el factor pronóstico más importante de las alteraciones psicológicas subsecuentes; de ahí la relevancia de llevar a cabo intervenciones psicológicas después del diagnóstico, con el propósito de prevenir y/o reducir el efecto psicológico en estos pacientes.⁵¹⁶

Los pacientes con CPCNP presentan mayores niveles de angustia emocional que los pacientes con otros tipos de cáncer. Ello puede deberse al mal pronóstico, culpa y estigma asociados al tabaquismo.⁵¹⁷ La frecuencia tanto de depresión como de ansiedad en pacientes con CPCNP es variable, ya que dependerá del momento en que se realice la evaluación (al diagnóstico, al inicio del tratamiento, a la progresión, etcétera), así como de la escala que se utilice. Un estudio reciente informa que la prevalencia fue de 25 y 28% para depresión y ansiedad, respectivamente, a las tres semanas del diagnóstico.⁴⁵⁵ Dichos síntomas se han asociado a una peor adherencia a los tratamientos, estancias hospitalarias más prolongadas, ideas de muerte y suicidio, lo cual al mismo tiempo interfiere con el adecuado control de

síntomas y afecta la CVRS.⁵¹⁸⁻⁵²¹

La relación entre depresión y supervivencia genera controversia. Un estudio reciente llevado a cabo con pacientes mexicanos encontró que la depresión está relacionada con la supervivencia global de dichos pacientes; mientras que los pacientes deprimidos tuvieron una supervivencia de 6.8 meses, la supervivencia de los no deprimidos fue de 14 meses.⁵²²

Es importante establecer que muchos de los síntomas que se relacionan con la depresión y la ansiedad se presentan en pacientes con cáncer de forma independiente, por ejemplo, la pérdida de peso y las alteraciones del sueño. Por lo tanto, la forma de evaluación es clave en estos pacientes.

- **Evaluación.** La entrevista complementa los diferentes instrumentos que evalúan ansiedad y/o depresión. El instrumento Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)⁵²³ es el más utilizado en esta población, ya que su contenido se refiere más a los síntomas psicológicos que a los somáticos de la ansiedad y depresión.

La exclusión de síntomas somáticos (insomnio, pérdida de apetito, etc.) evita equívocos de atribución, cuando se aplica a pacientes que sufren enfermedades físicas. Igualmente, considera que las características psicopatológicas centrales de la depresión son el estado antihedonista y las manifestaciones propias de la ansiedad generalizada.

Cuadro 12. Intervenciones psicológicas de apoyo en el manejo de los síntomas.

Dolor	Técnicas cognitivo-conductuales, psicoeducación, técnicas de relajación, retroalimentación biológica, escritura emocional autorreflexiva. ⁵¹⁰⁻⁵¹²	<i>Recomendación</i>	<i>C.</i>
Fatiga	Terapia cognitivo-conductual, programas educativos, terapia de grupo de apoyo expresiva. ⁵¹³	<i>Recomendación</i>	<i>B.</i>
Disnea	Técnicas cognitivo-conductuales, técnicas de relajación.	<i>Recomendación</i>	<i>D.</i>
Insomnio	Higiene del sueño.	<i>Recomendación</i>	<i>D.</i>
Náusea y vómito anticipatorios	Desensibilización sistemática, técnicas de relajación, técnicas de distracción cognitiva. ^{514, 515}	<i>Recomendación</i>	<i>C.</i>

Duelo

El duelo se incluye en el apartado de problemas adicionales que pueden ser objeto de atención clínica en el DSM IV-R. Se presenta como una reacción a la muerte de una persona querida, aunque también se le llama duelo al proceso por el que pasan algunas personas tras una pérdida de cualquier tipo (de la salud, de alguna función, etc.).

Como parte de su reacción de pérdida, algunos individuos afligidos presentan síntomas característicos de un episodio de depresión mayor (sentimientos de tristeza y síntomas asociados como insomnio, anorexia y pérdida de peso). La persona con duelo valora el estado de ánimo depresivo como "normal", aunque puede buscar ayuda profesional para aliviar los síntomas asociados como el insomnio y la anorexia. La duración y la expresión de un duelo varían considerablemente entre los diferentes grupos culturales.

El duelo se describe en etapas.⁵²⁴ Primero se presenta una etapa de shock o aturdimiento, con des-

concierto, embotamiento y sentimientos de irrealidad. El aturdimiento es común y en principio protector. Puede durar horas o varios días. Se registra después una etapa de anhelo y de búsqueda de la pérdida, con sentimientos de pena, ansiedad, rabia, inseguridad, baja autoestima y expectativas de nuevos desastres. También puede haber ataques de pánico. La persona reacciona de forma ansiosa y apática a sus hábitos normales, como comer, dormir y cumplir con sus responsabilidades fundamentales. Esta etapa suele durar tres semanas.

En otra etapa, de desorganización y desesperación, se registran pensamientos repetitivos sobre la pérdida, junto a largos periodos de apatía y desesperación. Pueden presentarse aislamiento y ausencia de visión del futuro. Esto suele durar entre dos y cuatro meses. Posteriormente, se registra una etapa de reorganización y recuperación. Al tercer o cuarto mes comienza a recuperarse el apetito, se recupera peso, se mira hacia el futuro y se reconstruye el mundo con un nuevo significado.

Por otro lado, se encuentra el proceso de adaptación a una enfermedad, la cual se estructura en cinco fases:

1. **Negación.** Frente a la realidad de un diagnóstico grave o de un mal pronóstico el paciente suele negar la situación.
2. **Ira.** Cuando el paciente entiende cuál es la situación real, se suelen buscar culpables, ya sea algo o alguien, se rebela contra su situación, se torna irritable y siente la injusticia de ser él el afectado.
3. **Pacto.** En esta fase, el paciente negocia con todo su entorno e incluso con Dios, con el propósito de conseguir retrasar el curso de la enfermedad o no sufrir.
4. **Depresión.** Cuando la enfermedad avanza, el paciente se siente impotente y el desánimo se hace presente.
5. **Aceptación.** El individuo es plenamente consciente de la irreversibilidad de su situación y de su próxima muerte, siente que su vida ha valido la pena y es capaz de vivir el presente con cierto grado de paz interior.⁵²⁵

Estas fases no tienen que ser consecutivas en el tiempo, ni todos los enfermos deben pasar por ellas. Asimismo, es necesario considerar que la familia también pasa por un proceso de adaptación semejante al del paciente.

Es importante tener presente que el proceso de morir por una enfermedad oncológica no es psicopatológico, a pesar de que se acompaña de un estado

emocional intenso y cambiante, y que requiere toda la atención y competencia de los profesionales de la salud para dar respuesta a las necesidades emocionales tanto del enfermo como de la familia.⁵²⁵

La evaluación de la repercusión emocional incluye el estado cognitivo del paciente, grado de información médica que tiene sobre su enfermedad, presencia de trastornos psicopatológicos, consumo de psicofármacos, fase de adaptación, principales preocupaciones del enfermo (o familia) y estructura familiar, redes de acceso a los sistemas de salud, y costos de los tratamientos considerados como factores generadores de ansiedad en nuestra población.⁵²⁶

Recomendación C.

Aunque la reacción emocional, tanto en el paciente como en la familia, es una respuesta psicológica normal, no significa que no sea susceptible de atención. Los criterios que pueden utilizarse para confirmar la necesidad de dicha atención son observar que el paciente y/o la familia presentan conductas que reflejan problemas para adaptarse a la realidad (aislamiento, insomnio, demandas excesivas), así como dificultades para el soporte familiar de las necesidades del enfermo, cuando no hay un cuidador principal.

Los objetivos terapéuticos para la familia pueden consistir en ayuda para adaptarse a la nueva situación, ser eficaz y sentirse bien en los cuidados al enfermo, mantener una comunicación positiva con el paciente y prepararse para la pérdida.⁵²⁵⁻⁵²⁷ Uno de los modelos de atención para el cuidador primario señala los siguientes aspectos:

- Promover activamente la capacitación y la delegación de responsabilidades de cuidados a varios miembros de la familia.
- Buscar estrategias para evitar el agotamiento o claudicación.
- Ofrecer o gestionar apoyo emocional para cuidadores con otras instituciones.
- Promover u organizar grupos de autoayuda y gestionar incentivos para los cuidadores.

Recomendación C.

Tratamiento nutricional

Los pacientes con CPCNP presentan una prevalencia de desnutrición de 60-79%,⁵³⁰ asociada con el incremento de la mortalidad y los costos de salud.^{531,532} Ello afecta la CVRS y supervivencia del paciente. Igualmente, la desnutrición se asocia con aumento en la toxicidad de los tratamientos anti-neoplásicos. Un estudio realizado en el INCan, que incluyó pacientes con CPCNP en QT, demostró una

mayor toxicidad en pacientes con menor nivel de albúmina sérica y desnutrición, comparados con los que tenían un mejor estado nutricional.⁵³³

Entre las causas de desnutrición se encuentra el alto componente mediastínico de CPCNP, que origina alteraciones mecánicas y funcionales. Éstas causan dificultad respiratoria y sintomatología, que aunadas a las GI promovidas por el tratamiento antineoplásico (mucositis, disgeusia, disfagia, náusea, vómito, diarrea y anorexia),⁵³⁴ impiden que el paciente se alimente adecuadamente y provocan alteraciones en la absorción y metabolismo de los nutrientes.⁵³⁵ Además, el desarrollo tumoral produce sustancias (citoquinas, factor inductor de proteólisis y factor movilizador de lípidos) que generan el SAC.⁵³⁶

Los objetivos nutricionales en el CPCNP son prevenir y/o corregir deficiencias nutricionales, con el

fin de preservar un adecuado estado nutricional y mejorar la CVRS. La evaluación del estado de nutrición debe realizarse de manera temprana para identificar a los pacientes que requieren intervención y administrar el tratamiento nutricional adecuado.⁵³⁷

Nivel de evidencia B.

El clínico debe incluir síntomas GI, parámetros antropométricos, como índice de masa corporal (IMC), historial del peso (desnutrición severa, definida como la pérdida de peso > 2% por semana, de 5% al mes, 7.5% en tres meses y de 10% en seis meses).⁵³⁸ En el cuadro 13 se resumen los métodos validados en pacientes oncológicos.⁵³⁹

Para evaluar los requerimientos energéticos del paciente, el estándar de oro es la calorimetría indirecta (**Evidencia III**);⁵⁴⁰ sin embargo, en los pa-

Cuadro 13. Instrumentos de valoración nutricional en cáncer.

Instrumento	Componentes	Comentarios
<i>Malnutrition Screening Tool</i> (MST).	<ul style="list-style-type: none"> • Tres preguntas: <ul style="list-style-type: none"> -Peso. -Pérdida de peso (%). -Apetito. 	Validado en pacientes oncológicos.
<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i> (MUST).	<ul style="list-style-type: none"> • Tres preguntas: <ul style="list-style-type: none"> -IMC. -Pérdida de peso (%). -Efecto enfermedad aguda. 	Baja sensibilidad y especificidad en pacientes oncológicos.
Evaluación global subjetiva generada por el paciente (EGS-GP).	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente (cuatro preguntas): <ul style="list-style-type: none"> - Historia de peso. -Síntomas. -Consumo de alimentos. -Nivel de actividad. • Profesional de salud: <ul style="list-style-type: none"> - Demanda metabólica. - Diagnóstico. - Comorbilidades. - Valoración física. 	Validado en pacientes oncológicos.
Evaluación global subjetiva (EGS).	Historia y valoración física para asignar un grado de riesgo nutricional.	
Índice de riesgo nutricional (IRN).	<ul style="list-style-type: none"> • Ecuación: $\text{IRN} = 1.519 (\text{albúmina en suero; g/dL}) + 41.7 (\text{peso actual/peso habitual}).$ 	
<i>Mini nutritional assessment</i> (MNA).	<ul style="list-style-type: none"> • 18 ítems: <ul style="list-style-type: none"> - Tamizaje (seis preguntas): consumo de alimentos, pérdida de peso, estrés de movilidad, IMC. - Evaluación (12 preguntas): historia médica, hábitos de alimentación, medidas antropométricas. 	Validado en adultos mayores.

cientes con CPCNP en estadios avanzados pudiera no ser factible, pues presentan tos crónica, disnea e inestabilidad respiratoria, lo que imposibilitaría la correcta medición del intercambio de gases.

Recomendación C.

Si no se cuenta con calorímetro, se sugiere calcular 20 a 25 kcal/kg/día en pacientes postrados en cama, y 25 a 35 kcal/kg/día para ambulatorios.

Recomendación C.

El aporte de proteína se estima de 1.2 a 2 g/kg/día (IV).⁵⁴⁰

La dieta del paciente debe seguir las normas de una alimentación correcta y estar acorde con sus necesidades, gustos y sintomatología. Siempre que sea posible, deberá preferirse la vía oral. Las recomendaciones nutricionales deben ser individualizadas y estar basadas en el estadio tumoral, tratamiento antineoplásico, estado clínico y nutricio del paciente.⁵⁴¹

Recomendación A.

Recomendaciones nutricionales para el control de la sintomatología asociada⁵⁴²

Se sugiere realizar de cinco a seis tiempos de comida en un ambiente agradable; identificar y aprovechar los momentos de mayor apetencia, así como enriquecer los alimentos.

Para disminuir la náusea, es conveniente tomar alimentos secos, preferir la temperatura ambiente o preparaciones en frío para reducir su aroma y evitar alimentos con exceso de grasa, muy dulces, ácidos o condimentados. En presencia de disfagia a líquidos o tos, es recomendable utilizar espesantes comerciales o espesar con harina de arroz, maíz o trigo. En caso de que la disfagia sea ante sólidos, ofrecer alimentos de consistencia suave (blanda mecánica) sin descuidar el aporte de fibra (soluble).

Para reducir mucositis, disgeusia y xerostomía, se recomienda ingerir los alimentos a temperatura ambiente, con una consistencia suave, en trozos pequeños o mezclados con líquidos o salsas cremosas; así como evitar irritantes como el picante, alimentos ácidos, fritos y cáscaras. Es de utilidad masticar chicle o consumir algún caramelo agrídulce para estimular la secreción de saliva, así como mantener una buena higiene bucal.

Para disminuir la distensión gástrica, se sugiere no comer ni beber dos horas antes de la sesión terapéutica, usar ropa holgada que no oprima la cintura, masticar bien, comer despacio y reposar sentado o incorporado después de las comidas.

En caso de diarrea, se recomienda suprimir el consumo de grasas, irritantes, fibra insoluble, bebidas con gas, verduras crudas, leguminosas y estimulantes del peristaltismo, como té, café, chocolate, comida picante, leche entera (puede utilizarse a tolerancia la deslactosada).

El uso de probióticos se ha recomendado en el tratamiento de la diarrea debido a su participación en la modulación del sistema inmune intestinal, aumento en la producción de hormonas intestino-trópicas, mantenimiento de la integridad de la microflora intestinal y mejoría en la resistencia a la colonización bacteriana.⁵⁴³ Durante el estreñimiento, se recomienda ingerir líquidos en abundancia e incorporar fibra insoluble.

Suplementación por vía oral

Cuando no se logre cubrir los requerimientos, se deben consumir suplementos o preparados nutricionales, ya que incrementan el aporte de nutrimentos.⁵⁴⁰

Recomendación A.

La pauta de suplementación se basará en la valoración del estado de nutrición, cálculo de los requerimientos energéticos y nutrimentales del paciente y comparación de éstos con lo que el paciente está consumiendo actualmente, mediante una encuesta dietética, con el fin de evaluar cualitativa y/o cuantitativamente las calorías y macronutrientes ingeridos, así como apoyarse con suplementos en caso de ser necesario.

Para cubrir los requerimientos energéticos y proteicos del paciente se recomiendan fórmulas poliméricas estándar con alta densidad energética (mayor energía en menor volumen), de 1.5 a 2.0 kcal/mL (**Recomendación C**), así como fórmulas hiperproteicas o módulos de proteína (**Recomendación C**). El uso de fórmulas inmunomoduladoras (arginina, nucleótidos, ácidos grasos esenciales) es benéfico en el manejo perioperatorio de pacientes oncológicos sometidos a cirugías mayores.⁵⁴¹

Recomendación A.

Se ha observado un efecto benéfico en días de estancia hospitalaria y menor tiempo de respirador, al administrar fórmulas con mayor concentración de lípidos *vs.* hidratos de carbono, para disminuir el cociente respiratorio y la retención de CO₂ en pacientes que tengan insuficiencia respiratoria.⁵⁴⁴

Recomendación A.

Sustratos especiales en CPCNP

- **Glutamina.** Se ha descrito que la suplementación con glutamina durante el tratamiento oncológico disminuye los efectos de la toxicidad o la incidencia y/o severidad de los efectos de la RT (mucositis, esofagitis y diarrea).⁵⁴⁵ En un estudio donde se suplementó a pacientes con CP con 30 g de glutamina por cinco días antes y 15 días después de terminar la RT, se observó que 73% de los pacientes no presentó esofagitis.⁵⁴⁶ Otro estudio con el mismo esquema mostró prevención de esofagitis y pérdida de peso.⁵⁴⁵ En una revisión sistemática de pacientes oncológicos suplementados con glutamina, se concluye que dicha suplementación mantiene la integridad de la mucosa, mejora la respuesta inmunológica; inhibe la proliferación celular e incremento en la tasa de apoptosis.⁵⁴⁷⁻⁵⁵⁰

Recomendación A.
- **Ácidos grasos omega 3.** Se recomienda la administración de 2 g diarios de omega 3, ácido eicosapentaenoico (EPA)⁵⁴¹ (**Recomendación B**), ya que ha demostrado detener la pérdida de peso, aumentar músculo esquelético y masa grasa, disminuir la anorexia y parámetros inflamatorios y mejorar la CVRS en pacientes con CPCNP⁵⁴⁸⁻⁵⁵¹ (**Evidencia IA**). Además de la mejoría en los parámetros antropométricos y dietéticos, en varios estudios *in vitro*⁵⁵² se ha descrito que las líneas celulares con QT adicionadas con EPA, presentan mayor apoptosis, menor angiogénesis y metástasis. Se ha hipotetizado que dicho efecto se debe a que los omega 3 modifican la fluidez de las membranas celulares. En estudios clínicos se ha sugerido que los EPA tienen un potencial efecto adyuvante al tratamiento con quimioterapia.^{553,554} Específicamente, un estudio recientemente publicado, donde se suplementó con aceite de pescado a pacientes con CPCNP en primera línea de QT, mostró un incremento en la tasa de respuesta y mejor beneficio clínico en dicho grupo, comparado con el grupo control (60 *vs.* 25.8%, $p = 0.008$; 80 *vs.* 41.9% $p = 0.02$, respectivamente).⁵⁵⁵
- **Antioxidantes.** El uso de antioxidantes como vitaminas A, C, E y agentes botánicos debe ser moderado debido a que existe pobre evidencia respecto a sus beneficios. No se recomienda suplementar con antioxidantes a los pacientes durante la aplicación de QT y/o RT debido a que podrían participar en la reparación celular del

daño oxidativo de las células neoplásicas y reducir la eficacia de los tratamientos,⁵⁵⁶ su uso puede emplearse entre los períodos de tratamiento.

Recomendación D.

Nutrición enteral

Está indicada en los pacientes con tracto digestivo funcional que son incapaces de mantener una ingestión oral adecuada por un período > 7 días, o si se anticipa una inadecuada ingesta de alimentos (< 60% de la energía estimada por un periodo de > 10 días) (**Recomendación C**), o pacientes que estén perdiendo peso, con una ingesta oral inadecuada (**Recomendación B**),⁵⁴⁰ si el tumor interfiere con el paso de alimentos o si se espera mucositis local (**Recomendación C**).

Siempre que sea posible, es preferible administrar nutrición enteral (NE) por sobre la parenteral⁵⁴¹ (**Recomendación A**) porque el uso del tracto GI contribuye a preservar la barrera inmunológica.⁵⁵⁷ Por otro lado, los sustratos son más eficaces por vía enteral que intravenosa y, además, se ha demostrado una disminución del catabolismo proteico, con un aumento de la captación periférica de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos ramificados.

La NE de rutina no está indicada durante la QT y/o RT a menos de que sea necesario por las razones mencionadas anteriormente⁵⁴¹ (**Recomendación A**). La NE 7-14 días preoperatorios se recomienda en pacientes desnutridos; sin embargo, los beneficios potenciales deben compararse con el riesgo del apoyo nutricional *per se*, o el retraso de la operación.⁵⁴¹

Recomendación A.

Nutrición parenteral

La administración de nutrición parenteral (NP) está indicada cuando la vía oral y la NE no son posibles o no se logra cubrir el requerimiento nutrimental y el tiempo estimado de supervivencia es > 2 meses, con un índice de Karnofsky < 50%.^{558,559} Es necesario contemplar los beneficios y los posibles riesgos de la NP (infección, costos y aumento de supervivencia con pobre CVRS).⁵⁴¹ Optar por la NP continúa siendo cuestionable debido a que la administración de nutrimentos para prevenir o corregir la desnutrición en pacientes con cáncer puede, teóricamente, estimular la proliferación del tumor. No obstante, un estudio en pacientes desnutridos con cáncer gástrico demostró que no existen

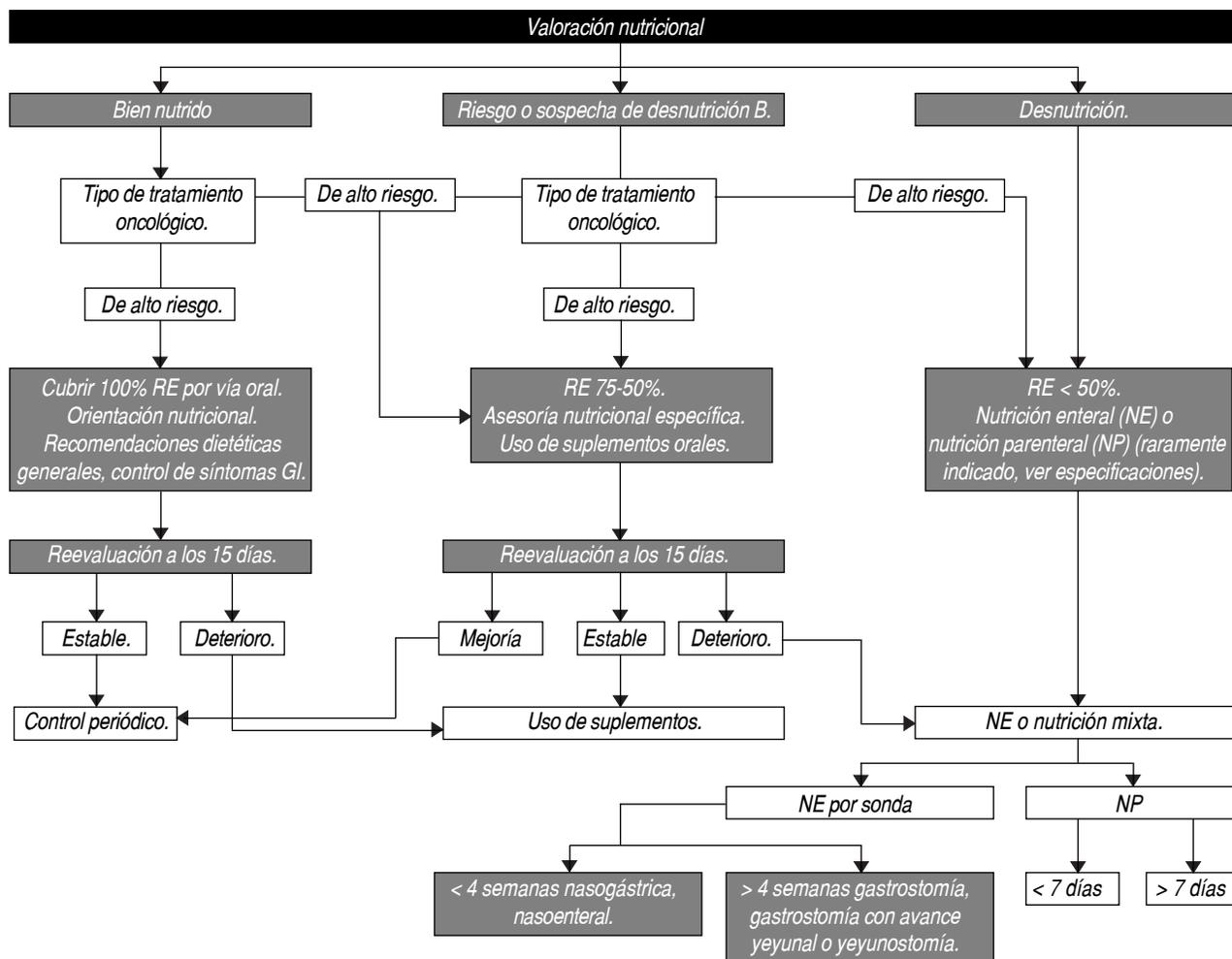


Figura 15. Flujo de tratamiento nutricional en CPCNP. Realizado por M. en C. Karla Sánchez-Lara.

diferencias significativas en la proliferación celular medida por la captación de bromodesoxiuridina, entre los pacientes alimentados con dieta oral *versus* dieta oral más NP. Ello sugiere que la NP no estimula la proliferación del tumor.^{560,561}

La figura 15 resume el protocolo de tratamiento para pacientes con CPCNP.

REFERENCIAS

- Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- Medina-Morales F, Salazar-Flores M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. *Sal Pub Mex* 2000; 42: 333-6.
- Globocan. Country Fast Stats, Globocan IARC. Available from URL <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>
- Mc Cormack VA, Boffetta P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low-and middle-income countries. *Ann Oncol* 2011; 22: 2349-57.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 5; 321(7257): 323-9.
- Deaths from smoking website. Available from URL www.deathsfromsmoking.net
- Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res* 2009; 15(18): 5622-5.
- Wen W, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H, Zheng W. Environmental tobacco smoke and mortality in Chinese women who have never smoked: prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333 (7564): 376.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en www.inegi.org.mx
- Lazcano-Ponce EC, Tovar-Guzmán V, Meneses-González F, Rascón-Pacheco RA, Hernández-Ávila M. Trends of lung cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res* 1997; 28: 565-70.
- Ruiz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osorio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer* 2007; 58: 184-90.
- Tovar-Guzmán VJ, López-Antuñano FJ, Rodríguez-Salgado N. Recent trends in mortality due to chronic obstructive pul-

- monary disease (COPD) in Mexico, 1980-2002. *Arch Med Res* 2005; 36: 65-9.
13. Franco-Marina F, Villalba-Caloca J. La epidemia de cáncer pulmonar en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2001; 14(4): 207-14.
 14. Medina FM, Barrera RR, Morales JF, Echegoyen RC, Chavarría JG, Rebora FT. Primary lung cancer in Mexico City: A report of 1019 cases. *Lung Cancer* 1996; 14(2-3): 185-93.
 15. Medina MF, Salazar FM, García Sancho MC, Franco MF. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002; 3: 149-52.
 16. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2007; 132: 149S-60S.
 17. Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga Z, Avilés A, Sánchez-Reyes R, Vázquez MME, Covián-Molina E, et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol* 2012; 7(8): 1228-34.
 18. Encuesta Nacional de adicciones. Disponible en http://www.conadics.salud.gob.mx/pdf/sena08/ENA08_NACIONAL.pdf
 19. Censo Nacional de Población y Vivienda. 2010. www.censo2010.org.mx/
 20. Hernández-Garduño E. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 377-83.
 21. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* 2008; 19(5): 702-10.
 22. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1): 32-7.
 23. Hoffmann D, Djordjevic MV, Hoffmann I. The changing cigarette. *Prev Med* 1997; 26(4): 427-34.
 24. Jha P, Chaloupka FJ. Development in practice. Curbing the epidemic: Governments and the economics of tobacco control. Washington, D.C: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 1999.
 25. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM, Calvo F, Cazap E, Deye J, et al. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5109-14.
 26. Gallardo RD. Grupos Cooperativos de Investigación en Cáncer. *Gac Mex Oncol* 2009; 5: 173-4.
 27. Doll R, Hill B. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950; 2: 739-48.
 28. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *JAMA* 1950; 143: 329-36.
 29. Cohen AJ, Pope CA, Speizer FE. Ambient air pollution as a risk factor for lung cancer. *Sal Pub Mex* 1997; 39: 4345-55.
 30. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer. *AM J Epidemiology* 2000; 151: 1091-102.
 31. Paris C, Benichou J, Raffaelli C, Genevois A, Fournier L, Menard G, et al. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high resolution computer tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Sand J Work Environ Health* 2004; 30: 206-14.
 32. Ferrecio C, González C, Milosavlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentration in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000; 11(6): 673-9.
 33. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-41.
 34. Cohen AJ. Outdoor air pollution and lung cancer. *Environ Health Perspect* 2000; 108: (Suppl. 4): 743-50.
 35. Brunekreef B, Beelen R, Hoek G, Schouten L, Baush-Golbohum S, Fisher P, et al. Effect of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: The NLCS AIR study. *Res Rep Health Eff Ins* 2009; 1395-71. Discussion 73-89.
 36. Sanchez-Pérez Y, Chirino YI, Osornio-Vargas AR, García-Cuellar CM. DNA damage response to A549 cells treated with particulate matter (PM10) of urban air pollutants. *Cancer Lett* 2009; 278(2): 192-200.
 37. Eilstein D. Prolonged exposure to atmospheric air pollution and mortality from respiratory causes. [Article in French] *Rev Mal Respir* 2009; 26(10): 1146-58.
 38. Hu G, Ran P. Indoor air pollution as a lung health hazard: focus on populous countries. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 2158-64.
 39. Wiencke JK, Thurston SE, Kelsey KT, Varkonyi A, Wain JC, Mark EJ, et al. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(7): 614-9.
 40. Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, Ying DM, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *JNCI* 1997; 89: 238-43.
 41. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-80.
 42. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observation from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 2003; 21(5): 921-6.
 43. Athonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality. A randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 233-9.
 44. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, Lee JJ, Ro JY, Lukerman JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12: 937-45.
 45. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook N, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New Eng Jour Med* 1996; 334: 18 1145-9.
 46. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. The women's health study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
 47. Gray J, Mao JT, Szabo E, Kelley M, Kurie J, Bepler G. Lung cancer chemoprevention. *Chest* 2007; 132: 56S-68S.
 48. Rubins J, Unger M, Colice LG. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy. ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd Edition) *Chest* 2007; 132: 355S-67S.
 49. Johnson BE. Second lung cancer in patients after treatment for an initial lung cancer. Review. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1335-45.
 50. Parson A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies meta-analysis. *BMJ* 2010; 340b: 5569.

51. Sanderson Cox L, Patten CA, Ebbert JO, Drews AA, Croghan GA, Clark MM, et al. Tobacco use outcomes among patients with lung cancer treated for nicotine dependence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3461-9.
52. Russell MA, Wilson C, Taylor C, Baker. Effect of general practitioners advice against smoking. *Br Med J* 1979; 2: 231-5.
53. Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1995. Barcelona. Masson.
54. Ocampo MA, Magallan A, Villa T, Cuevas E. Programa de cesación de tabaquismo en un hospital de tercer nivel. México. CONADIC. 2007.
55. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Quick reference guide for clinicians. Rockville, M D: US Department of Health and Human Services, Public Health Service.
56. McRobbie H, Bullen C, Glover M, Whittaker R, Wallace-Bell M, Fraser T, New Zealand Guidelines Group. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008; 121: 57-70.
57. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978; 3: 235-41.
58. Sbkowsky SM, Swan GE, McClure JB. Cigarette smoking and nicotine dependence. *Med Clin N Am* 2004; 88: 1453-65.
59. Sansores MRH, Regalado PJ, Giraldo BG, Prado GJA, Aguilar SC, Rubio MH. Guías Mexicanas para el tratamiento del tabaquismo. Un Consenso Nacional de Expertos. *Neumol Cir Tórax* 2005; 64(Suppl. 2): S84-S112.
60. National Institutes of Health State-of-the-science Panel. National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: tobacco use, prevention, cessation and control. *Ann Intern Med* 2006; 145: 839-44.
61. Fiore MC, Smith SS, Jorenby JDE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271: 1940-7.
62. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Glover ED, Offord KP, Johnston A, et al. A Comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337(17): 1195-220.
63. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alfa 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
64. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek, P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
65. Ebbert JO, Burke MV, Hays JT, Hurt RD. Combination treatment with varenicline and nicotine replacement therapy. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 572-6.
66. Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Schroeder DR, Hays JT, Hurt RD. Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 234-9.
67. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249: 751-7.
68. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer sites. *Psychooncology* 2001; 10: 19-28.
69. Martonell JL. Psicoterapias: escuelas y conceptos básicos. Cap. 3. Madrid: Ediciones Pirámide; 1996, p. 59-70.
70. Eddy DM. Diagnosis and treatment: screening for lung cancer. *Ann Int of Med* 1989; 111: 232-7.
71. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16.
72. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 445-53.
73. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1865-73.
74. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289(3): 313-22.
75. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerst K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *New Engl J Med* 2009; 361: 2221-9.
76. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *New Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
77. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *New Engl J Med* 2006; 355: 1763-71.
78. Gopal M, Abdullah S, Grady J. Screening for lung cancer with low dose computed tomography. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1233-9.
79. Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. *Cancer* 2003; 98: 2495-501.
80. Monteagudo-Canto A, Romero-Sánchez RE, Salazar-Cueto CE. Cáncer de pulmón, propuesta ética para agilizar su diagnóstico. *Rev Hum Med* 2007; 7(2): 1-33.
81. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Aqustsson T, Ståhl E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 45-9.
82. British Thoracic Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organizing the care of patients with lung cancer: The Lung Cancer Working Party of the BTS Standards of Care Committee. *Thorax* 1998; 1: S1-S8.
83. American Thoracic Society/European respiratory Society. Pre-treatment evaluation of non-small cell lung cancer. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-32.
84. Wynants J, Stroobants S, Dooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer. *Radiol Clin N Am* 2007; 45: 609-25.
85. Gould MK, McLean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-22.
86. Socinski MA, Rivera MA, Halle JS, Dettlerberck FC, Falen S. Seeking a home for a PET, part 1: defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004; 125: 2294-9.
87. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2011.
88. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 379-92.
89. Dettlerbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive staging of lung cancer. *Chest* 2007; 132: 202-20.
90. Hensing TA. Clinical evaluation and staging of patients who have lung cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 219-35.
91. Cham MD, Lane ME, Henschke CI, Yankelevitz DF. Lung biopsy: special techniques. *Sem Resp Crit Care Med* 2008; 29: 335-49.
92. Ost D, Shah R, Anasco E, Lusardi L, Doyle J, Austin Ch, et al. A randomized trial of CT fluoroscopic-guided bronchoscopy in patients with suspected lung cancer. *Chest* 2008; 134: 507-13.

93. Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J, Honda I, Fukushima K, Sugimoto M, et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. *Respiration* 2004; 71(3): 260-8.
94. Solli P, Spaggiari L. Indications and development of video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Oncologist* 2007; 12: 1205-14.
95. Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. International Association for the Study of Lung Cancer 2009.
96. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
97. Goldstraw P, Crowley JJ. IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-6.
98. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, Members of IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-77.
99. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging in non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178: 705-13.
100. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med* 2008; 49(3): 480-508.
101. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361: 32-9.
102. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, Ayarra FJ, Gallardo G, Triviño A. Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17: 313-26.
103. The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1382-9.
104. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, 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(11): 879-92.
105. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 375-82.
106. Kim ES, Bosquée L. The importance of accurate lymph node staging on early and locally advanced Non-small cell lung cancer: An update on available techniques. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S59-S67.
107. Kimura H, Iwai N, Ando S, Kakizawa K, Yamamoto N, Hoshino H, et al. A prospective study of indications for mediastinoscopy in lung cancer with CT findings, tumor size and tumor markers. *Ann Thorac Oncol* 2003; 75: 1734-9.
108. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(1): 208-12.
109. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and computed tomography for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006; 130: 710-8.
110. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 1918-24.
111. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
112. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829-38.
113. Travis WD, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the lung, pleura and heart. IARC Press, 2004.
114. Wallace WAH. The challenge of classifying poorly in the lung. *Histopathology* 2009; 54: 28-42.
115. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology* 2009; 54: 12-27.
116. Travis WD. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM Classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009; 54: 3-11.
117. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132(Suppl. 3): 78S-93S.
118. Gellert A, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fiberoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax* 1982; 37(9): 684-7.
119. Sturgis CD, Nassar DL, D'Antonio JA, Raab SS. Cytologic features useful for distinguishing small cell from non-small cell carcinoma in bronchial brush and wash specimens. *Am J Clin Pathol* 2000; 114(2): 197-202.
120. Cameron SEH, Andrade RS, Pambuccinan SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state-of-the-art review. *Citopathology* 2010; 21: 6-26.
121. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123(Suppl. 1): 115S-128S.
122. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9): 1184-97.
123. Greenberg AK, Yee H, Rom WN. Preneoplastic lesions of the lung. *Respir Res* 2002; 3: 1-20.
124. Arenberg D. Bronchioloalveolar lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132:306-13S.
125. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(8): 1155-62.
126. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 15-25.
127. Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(12): 1805-11.
128. Arrieta O, Saavedra-Perez D, Kuri R, Aviles-Salas A, Martinez L, Mendoza-Posada D, et al. Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non-small cell lung cancer: a prospective analysis. *BMC Cancer* 2009; 9: 119.
129. Colby TB, Koss MN, Travis WD. Bronchioloalveolar carcinoma. Tumors of the lower respiratory tract. Washington, DC: AFIP; 1994, p. 203-23.

130. Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, et al. Prognostic impact of number of resected and involved lymph nodes at complete resection on survival in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1865-71.
131. Ozasa H, Oguri T, Uemura T, Miyazaki M, Maeno K, Sato S, Ueda R. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(1): 161-6.
132. Jones KD. An update on lung cancer staging. *Adv Anat Pathol* 2010; 17(1): 33-7.
133. Wu YC, Lin CF, Hsu WH, Huang BS, Huang MH, Wang LS. Long-term results of pathological stage I non-small cell lung cancer: validation of using the number of totally removed lymph nodes as staging control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(6): 994-1001.
134. Ono T, Minamiya Y, Ito M, Saito H, Motoyama S, Nanjo H, Ogawa J. Sentinel node mapping and micrometastasis in patients with clinical stage IA non small cell lung cancer. *Interact. Cardiovasc and Thorac Surg* 2009; 9(4): 659-61.
135. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1591-603.
136. Addis B, Roche H. Problems in mesothelioma diagnosis. *Histopathology* 2009; 54: 55-68.
137. Girard N, Deshpande C, Lau C, Finley D, Rusch V, Pao W, Travis WD. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(12): 1752-64.
138. Ordoñez NG. The immunohistochemistry diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1031-51.
139. Churg A, Cagle, Roggli VL. Tumors of the serosal membranes, AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series IV, Fascicle 3, American Registry of Pathology: Washington DC, 2006.
140. Warhol MJ, Hickey WF, Corson JM. Malignant mesothelioma: ultrastructural distinction from adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(4): 307-14.
141. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, Smith JC, et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). *Nucleic Acids Res* 1989; 17(7): 2503-16.
142. Whitcombe D, Theaker J, Guy SP, Brown T, Little S. Detection of PCR products using self-probing amplicons and fluorescence. *Nature Biotech* 1999; 17: 804-7.
143. Thelwell N, Millington S, Solinas A, Booth J, Brown T. Mode of action and application of scorpion primers to mutation detection. *Nucleic Acids Research* 2000; 28(19): 3752-61.
144. Ordoñez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(9): 1217-23.
145. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 169-81.
146. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129-39.
147. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of the epidemiology, pathology, and treatment. *Semin in Respir Critic Care Med* 2005; 26(3): 342-52.
148. Gupta R, Dastane AM, Forazan F, Riley-Portuguez A, Chung F, Lopategui J, Marchevsky AM. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms with more than one method. *Mod Pathol* 2009; 22(1): 128-33.
149. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1367-80.
150. Wei J, Lui B, Cardona AF, Rosell R. Molecular biomarkers for predicting chemotherapy response in lung cancer. *Expert Opin Med Diagn* 2009; 3(6): 621-9.
151. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoobe H, North East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25):2380-8.
152. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735-42.
153. Campos-Parra AD, Cruz-Rico G, Arrieta O. Personalized treatment in non-small cell lung cancer. *Rev Inv Clin* 2012; 64(4): 377-86.
154. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin American. *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1955-9.
155. Bronte G, Rizzola S, La Paglia L, Adamob V, Siragusa S, Ficorellad C, et al. Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies: a new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36S3: S21-S9.
156. Downward J. Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 2003; 3(1): 11-22.
157. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D. Frequency and distinctive spectrum of kras mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5731-4.
158. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561-6.
159. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1693-703.
160. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, Taranchon E, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-91.
161. Joerger M, de Jong D, Burylo A, Burgers JA, Baas P, Huitema AD, et al. Turbulin BRCA1, ERCC1, abraxas, RAP80 mRNA expression, p53/p21 immunohistochemistry and clinical outcome in patients with advanced non small-cell lung cancer receiving first-line platinum-gemcitabine chemotherapy. *Lung Cancer* 2011; 74(2): 310-7.
162. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2286-91.
163. Rosell R, Felip E, Taron M, Majo J, Mendez P, Sanchez-Ronco M, et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-IIIa-IIIb non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (12Pt 2): 4215s-19s.
164. Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, Taron M, Bartolucci R, Sanchez JJ, et al. BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE* 2007; 2(11): e1129.
165. Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, Gilmore PM, Carty M, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63(19): 6221-8.

166. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT, Grunberg SM, Kong FM, Marchevsky A, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(10): 1552-9.
167. van Tilburg P, Stam H, Hoogsteden H, van Klaveren RJ. Preoperative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *Eur Respir J* 2009; 33: 1206-15.
168. Brunelli A, Rocco G. Spirometry: predicting risk and outcome. *Thorac Surg Clin* 2008; 18: 1.8.
169. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *The Cochrane Library* 2009; doi: 10.1002/14651858.CD004699.pub2
170. Scott W, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based chest clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 234-42.
171. Ginsberg R, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 NO non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-23.
172. Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early-and intermediate-stage non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 945-53.
173. Farjah F, Flum DR, Varghese TK, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 995-1006.
174. Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, Ikeda N, Kanou T, Tomita E, et al. Intraoperative pleural lavage cytology after lung resection as an independent prognostic factor for staging lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(4): 835-9.
175. Lim E, Clough R, Goldstraw P, Edmonds L, Aokage K, Yoshida J, et al. Impact of positive pleural lavage cytology on survival in patients having lung resection for non-small-cell lung cancer: An international individual patient data meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(6): 1441-6.
176. Deslauriers J, Tronc F, Grégoire J. History and current status of bronchoplastic surgery for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 3-9.
177. Ferguson M, Lehman A. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1782-8.
178. Pettiford B, Schuchert M, Santos R, Landreneau R. Role of sub-lobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2007; 17: 175-90.
179. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs. limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92: 1033-7.
180. Chamogeorgakis T, Ieromonachos C, Georgiannakis E, Mallios D. Does lobectomy achieve better survival and recurrence rates than limited pulmonary resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer patients? *Interac CardioVascular Thoracic Surg* 2009; 8: 364-72.
181. Rusch VW, Crowley J, Giroux D, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-12.
182. Rami-Portaa R, Wittekindb C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25-33.
183. Wei S, Asamura H, Kawachi R, Sakurai H, Watanabe S. Which is the better prognostic factor for resected NSCLC? The number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification? *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 310-8.
184. Gajra A, Newman N, Gamble G, Kohman L, Graziano S. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1029-34.
185. Nomori H, Ohba Y, Shibata H, Shiraishi K, Mori T, Shiraishi S. Required area of lymph node sampling during segmentectomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(1): 38-42.
186. Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatoooka S, Mitsudomi T. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 1001-6.
187. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Incullet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3): 662-70.
188. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ, et al. Study 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; 81:1013-20.
189. Zhong W, Yang X, Bai J, Yang Jinji, Manegold C, Wu Y. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Sur* 2008; 34: 187-95.
190. Izbicke J, Passlick B, Pantel K, Pichimeier U, Hosch SB, Karg O, Thetter O. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer. Results of a prospective randomized trial. *Ann Surgery* 1988; 227: 138-44.
191. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998; 22(3): 290-5.
192. Wu Y, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1-6.
193. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell D. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thorax* 2006; 61: 597-603.
194. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Incullet RI, Jones DR, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Chest* 2011; 139(5): 1124-9.
195. Detterbeck F. What to do with "surprise" N2? Intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 289-302.
196. Liptay MJ. Sentinel node mapping in lung cancer: the Holy Grail? *Ann Thorac Surg* 2008; 85(2): S778-9.
197. Custodio A, González-Larriba J, Jana Bobokova J, Calles A. Prognostic and predictive markers of benefit from adjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 891-910.
198. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
199. The 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.
200. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, 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.
 201. Scagliotti G. The ALPI Trial: The Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13 Suppl.): 5011s-6s.
 202. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected NSCLC. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589-97.
 203. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(9): 719-27.
 204. Sedrakyan A, van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414-9.
 205. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. 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.
 206. Pisters K, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3270-8.
 207. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Small Cell Lung Cancer. V.1.2010.
 208. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
 209. 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(19):2998-3006.
 210. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72(3): 695-701.
 211. Senan S, Chapet O, Lagerwaard F, Ten Haken R. Defining target volumes for non-small cell lung carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14(4): 308-14.
 212. Rowell NP, Williams C. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Data of Systematic Reviews* 2001; 1. Doi: 10.1002/14651858.CD002935.
 213. Powell J, Dexter E, Scalzetti E, Bogart J. Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer: emphasis on prospective trials. *Lancet Oncol* 2009; 10: 885-94.
 214. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypofXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S94-S100.
 215. Stephans K, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M, Mason D, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 976-82.
 216. Simon C, Dupuy M, Di Petrillo T, Safran H. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007; 243: 269-75.
 217. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; 9(7): 621-8.
 218. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol* 2010; 5: 81.
 219. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung Cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070-6.
 220. Cornelis J, Haasbeek, Frank J, Lagerwaard BJ, Slotman, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 2036-43.
 221. Shaw J, Dembitzer F, Wisnivesky JP, Litle VR, Weiser TS, Yun J, Chin C, Swanson SJ. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(2): S705-S709.
 222. McKenna R, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 421-6.
 223. WJ Scott, MS Allen, Darling G, Meyers B, Decker PA, Putnam JB, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: A secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 976-83.
 224. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(6): 2008-18.
 225. Yan T, Black D, Bannon P, McCaughan B. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553-62.
 226. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, Giobbe R, Mossetti C, Lyberis P, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or down-staging? A reappraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2008; 34: 438.
 227. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncol. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1843-49.
 228. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Mora T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3138-45.
 229. Carr DR, Childs DS, Lee RE. Radiotherapy plus 5-FU compared to radiotherapy alone for inoperable an unresectable bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1972; 29(2): 375-80.
 230. Blanke C, Ansari R, Mantravadi R, Gonin R, Tokars R, Fisher W, et al. Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell

- lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1995; 13(6): 1425-9.
231. Trovò MG, Zanelli GD, Minatel E, Franchin G, Gobitti C. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(3): 573-4.
 232. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL, Earle JD, Therneau TM, Krook JE, et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 1991; 115(9): 681-6.
 233. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 1992; 326(8): 524-30.
 234. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1996; 125(9): 723-9.
 235. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16(6): CD002140.
 236. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non small cell cancer lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2181-90.
 237. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non small cell cancer lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1698-704.
 238. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non small cell cancer lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique à Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5910-7.
 239. Wang L, Correa CR, Zhao L, Hayman J, Kalemkerian GP, Lyons S, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with stage III non small cell cancer lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1383-90.
 240. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(19): 1452-60.
 241. Auperin A, Le Péchoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin Based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 473-83.
 242. Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, Robert F, Fossella F, Werner-Wasik M, et al. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIa/b non small cell cancer lung cancer: RTOG 0324. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2312-8.
 243. Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *The Oncologist* 2008; 13(Suppl. 1): 5-13.
 244. Grossi F, Aita M, Follador A, Defferrari C, Brianti A, Sinaccio G, Belvedere O. Sequential, alternating, and maintenance/consolidation chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a review of the literature. *Oncologist* 2007; 12(4): 451-64.
 245. Hanna, N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arsenau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non small cell cancer lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5755-60.
 246. Jain AK, Hughes RS, Sandler AB, Dowlati A, Schwartzberg LS, Dobbs T, et al. A phase II study of concurrent chemoradiation with weekly docetaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2009; 4(6): 722-7.
 247. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non small cell cancer lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2004-10.
 248. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non small cell cancer lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2450-6.
 249. Vokes EE, Senan S, Treat JA, Iscoe NA. PROCLAIM: a phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer* 2009; 10(3): 193-8.
 250. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non small cell cancer lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1344-9.
 251. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non small cell cancer lung cancer: primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 272-8.
 252. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 476-84.
 253. Lester JF, Coles B, Macbeth FR. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18(2): CD005221.
 254. Tieu BH, Sanborn RE, Thomas CR Jr. Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement. *Thorac Surg Clin* 2008; 18(4): 403-15.
 255. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(Suppl. 3): 243S-S265.
 256. Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, Verbeken E, Nackaerts K, Doms C, et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 2004; 15(11): 1645-53.
 257. Garrido P, González-Larriba JL, Insa A, Provencio M, Torres A, Isla D, et al. Long-term survival associated with complete

- resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small cell cancer lung cancer patients: The Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4736-42.
258. Meko J, Rusch VW. Neoadjuvant therapy and surgical resection for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10(4): 324-32.
 259. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non small cell cancer lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25(3): 313-8.
 260. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55(6): 1365-74.
 261. van Meerbeek JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non small cell cancer lung cancer. *J Natl Cancer Instit* 2007; 99(6): 442-50.
 262. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R, Stamatis G. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III Non small cell cancer lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(6): 1424-30.
 263. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(Suppl. 3): 266S-276S.
 264. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369(9577): 1929-37.
 265. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010; 5(4): 510-6.
 266. Bradbury PA, Shepherd FA. Chemotherapy and surgery for operable NSCLC. *Lancet* 2007; 369(9577): 1903-4.
 267. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9687): 379-86.
 268. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(4): 718-23.
 269. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (> 59 Gy) and concurrent chemotherapy in non small cell cancer lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(4): 1200-5.
 270. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9(7): 636-48.
 271. Louie BE, Kapur S, Farivar AS, Youssef SJ, Gorden J, Aye RW, Vallières E. Safety and utility of mediastinoscopy in non-small cell lung cancer in a complex mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2011; 92(1): 278-83.
 272. De Waele MI, Serra-Mitjans M, Hendriks J, Lauwers P, Belda-Sanchis J, Van Schil P, Rami-Porta R. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy after induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(5): 824-8.
 273. Marra A, Hillejan L, Fehner S, Stamatis G. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2008; 135(4): 843-9.
 274. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 66(2): 198-204.
 275. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, Rintoul RC. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3346-50.
 276. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25(1): CD004699.
 277. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR; American College of Chest Physicians. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(Suppl. 3): 290S-305S.
 278. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non small cell cancer lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3480-7.
 279. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung cancer* 2005; 47(1): 81-3.
 280. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Galmarini DH, Garton GR, Salenius SA. Medically inoperable lung carcinoma: the role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6(2): 98-104.
 281. Bradley JD, Paulus R, Komaki R. Randomized phase III comparison of standard dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: Preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. 53rd ASTRO Annual Meeting 2011. Abstract LBA2.
 282. Bradley J, Moughan J, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase III dose escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell cancer lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2): 318-28.
 283. Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K. Dose-per-fraction escalation of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7): 853-61.
 284. Bogart JA. Hypofractionated radiotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: is the linac half full? *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 765-8.
 285. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmer M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 137-48.
 286. De Ruyscher D, Wanders R, van Haren E, Hochstenbag M, Geraedts W, Pitz C, et al. HI-CHART: a phase I/II study on the feasibility of high-dose continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy in patients with inoperable non small

- cell cancer lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(1): 132-8.
287. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ Jr. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non small cell cancer lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5883-91.
 288. Abratt RP, Bogart JA, Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2002; 36(3): 225-33.
 289. Routh A, Hickman BT, Khansur T. Report of a prospective trial—split course versus conventional radiotherapy in the treatment of non small cell lung cancer. *Radiat Med* 1995; 13(3): 115-9.
 290. Pérez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50(6): 1091-9.
 291. Thirion P, Holmberg O, Collins CD, O'Shea C, Moriarty M, Pomeroy M, et al. Escalated dose for non-small-cell lung cancer with accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy. *Radiother Oncol* 2004; 71(2): 163-6.
 292. Gagel B, Demirel C, Kientopf A, Pinkawa M, Piroth M, Stanzel S, et al. Active breathing control (ABC): determination and reduction of breathing-induced organ motion in the chest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 742-9.
 293. Nelson C, Balter P, Morice RC, Bucci K, Dong L, Tucker S, et al. Evaluation of tumor position and PTV margins using image guidance and respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1578-85.
 294. Rosenzweig KE, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, et al. The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non small cell cancer lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 81-7.
 295. Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell cancer lung cancer (NSCLC): Primary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): 435-41.
 296. Bethesda. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy: (supplement to ICRU report 50). International Commission of Radiation Units and Measurements ICRU Report 62 1999.
 297. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 81(5): 1442-57.
 298. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small-Cell Lung Cancer, in v2.2012. 2012, NNCN.org.
 299. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1): 1-9.
 300. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(3): 239-44.
 301. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small cell cancer lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5557-61.
 302. Belderbos JSA, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: Non small cell cancer Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 335-42.
 303. Voynov G, Heron DE, Lin CJ, Burton S, Chen A, Quinn A, Santos R, et al. Intraoperative (125)I Vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *Brachytherapy* 2005; 4(4): 278-85.
 304. Fernando HC, Santos RS, Benfield JR, Grannis FW, Keenan RJ, Luketich JD, et al. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(2): 261-7.
 305. Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, Chichet A, Mytnarczyk W. HDR endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer -comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 436-40.
 306. Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18(4): CD002143.
 307. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, de la Garza J. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7): 845-52.
 308. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, Green MR. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non small cell cancer lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4191-8.
 309. Gaissert HA, Keum DY, Wright CD, Ancukiewicz M, Monroe E, Donahue DM, et al. POINT: Operative risk of pneumonectomy- influence of preoperative induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(2): 289-94.
 310. Daly BDT, Cerfolio RJ, Krasna MJ. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20(4): 721-32.
 311. Evans NR 3rd, Li S, Wright CD, Allen MS, Gaissert HA. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(4): 991-6.e1-2.
 312. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N, Farley C, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 43-8.
 313. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base Report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77(9): 1947-55.
 314. Pignon JP. 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.
 315. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.
 316. Brown J, Thorpe H, Napp V, Fairlamb DJ, Gower NH, Milroy R, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in NSCLC. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7417-27.

317. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-84.
318. Lilienbaum RC, Cashy J, Hensing TA, Young S, Cella D. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 125-9.
319. Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, Mikhailov SM, Lec-niewski-Kmak K, Smakal M, et al. Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(6): 623-30.
320. O'Brien ME, Socinski MA, Popovich AY, Bondarenko IN, Tomova A, Bilynsky BT, et al. Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 728-34.
321. Lilienbaum R, Villaflor VM, Langer C, O'Byrne K, O'Brien M, Ross HJ, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7): 869-74.
322. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(1): 66-72.
323. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3657-63.
324. Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, Barbera S, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(5): 362-72.
325. Abe T, Yokoyama A, Takeda K, Ohe Y, Kudoh S, Ichinose Y, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L. In: ASCO annual meeting. Chicago Ill., USA. 2011.
326. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 17; 378(9796): 1079-88.
327. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
328. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1069-75.
329. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3210-8.
330. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 556-61.
331. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review to two phase III studies. *The Oncologist* 2009; 14: 253-63.
332. Treat J, Scagliotti GV, Peng G, Monberg MJ, Obasaju CK, Socinski MA. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 222-7. Doi: 10.1016/j.lungcan.2011.10.021[Epub 2011 Nov 23].
333. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. For the CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
334. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non-progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5233-9.
335. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
336. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1335-43.
337. Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(8): 966-73.
338. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 330-53.
339. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
340. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496): 1527-37.
341. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, 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(16): 2149-58.
342. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(36): 13306-11.

343. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
344. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
345. Lee JS, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HT, Han JY. A randomized phase III trial of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2009; 4: s283-s284.
346. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer harbouring mutations of EGFR (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.
347. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X, Wang C. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine, in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations [Abstract]. *Ann Oncol* 2010; 21: LBA13.
348. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239-46.
349. Chih-Hsin Yang J, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Hirsh V, Mok T. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl.): abstr LBA7500.
350. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-50.
351. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous, non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1804-9.
352. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
353. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III Trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 911-7.
354. O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens U, Hotko Y, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from the FLEX study. *JCO* 2009; 27(15S): abstract #8007.
355. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 33-42.
356. Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Camidge DR, Iafraite AJ, Maki RG, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28:18s, (suppl; abstr 3)
357. Ross Camidge, Yung-Jue Bang, Eunice L Kwak, A John Iafraite, Marileila Varela-Garcia, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-19.
358. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432-40.
359. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl.): abstr CRA7510, ASCO 2011.
360. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 591-8.
361. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhasz E, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27: 407s.
362. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinavar F. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
363. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 753-60.
364. Bonfill X, Serra C, Sacristan M, Nogue M, Losa F, Montesinos J. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002804.
365. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1836-43.
366. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(19): 2095-103.
367. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2004; 43(2): 183-94.
368. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2354-62.

369. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1377-82.
370. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589-97.
371. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy of second-line erlotinib versus chemotherapy relative to biomarker status in the phase III Global TITAN Study in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 300-8.
372. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9652): 1809-18.
373. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4244-52.
374. Weiss GJ, Langer C, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, Nguyen B, 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(27): 4405-11.
375. Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, Varthalitis I, Syrigos K, Kentepozidis N, et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 633.
376. Ardizzone A, Tiseo M, Boni L, Vincent AD, Passalacqua R, Buti S, et al. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. *J Clin Oncol* 2012.43.67 <http://jco.ascopubs.org/content/early/2012/10/29/JCO.2012.43.6758.full.pdf>
377. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Pachuca D, Michel Ortega RM, Martinez-Barrera L, Flores-Estrada D, Astorga A. High response of second-line chemotherapy with pemetrexed or gemcitabine combined with carboplatin in patients with non-small-cell lung cancer experiencing progression following 6 months after concluding platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28(1): 300-6.
378. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004-12.
379. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(5): 339-46.
380. Arrieta O, Martinez-Barrera L, Treviño S, Guzman E, Castillo-Gonzalez P, Rios-Trejo MA, Flores-Estrada D, et al. Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: an open label phase II study. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 887-93.
381. Nici L, ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-413.
382. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt ML. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 22: 823-32.
383. Bethesda MD: National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2001 (revised 2007).
384. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129(5): 1305-12.
385. Temel JS, Greer JA, Goldberg S. A structured exercise program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(5): 595-601.
386. Benzo RP. Pulmonary rehabilitation in lung cancer, a scientific opportunity. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007; 27: 61-4.
387. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychological status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85(10): 2273-7.
388. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care* 2010; 16(3): 129-37.
389. Hung R, Krebs P, Coups EJ, Feinstein MB, Park BJ, Burkhalter J, Ostroff JS. Fatigue and functional impairment in early-stage non-small cell lung cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(2): 426-35.
390. Coups EJ, Park BJ, Feinstein MB, Steingart RM, Egleston BL, Wilson DJ, Ostroff JS. Physical activity among lung cancer survivors: changes across the cancer trajectory and associations with quality of life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(2): 664-72.
391. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Kane R. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(7): 1588-95.
392. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the ACS SCS-II. *J Clin Oncol* 2008; 26: 198-204.
393. Nici L. The role of pulmonary rehabilitation in the lung cancer patient. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(6): 670-4.
394. Ozalevli S, Ilgin D, Kul Karaali H, Bulac S, Akkoçlu A. The effect of in-patient chest physiotherapy in lung cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18(3): 351-8.
395. Clini E, Ambrosino N. Early physiotherapy in the respiratory intensive care unit. *Resp Med* 2005; 99: 1096-104.
396. Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 577-85.
397. Jones LW, Eves ND, Peddle CJ, Courneya KS, Haykowsky M, Kumar V, et al. Effects of pre surgical exercise training on systemic inflammatory markers among patients with malignant lung lesions. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 197-202.
398. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons; clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemo-radiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur Jour of Cardio-thoracic Surg* 2009; 36(1): 181-4.
399. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACPR). Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Programs. 3rd Ed. Human Kinetics; p. 86-8.

400. Colice GL. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 161S-177S.
401. Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, Celli BR. Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs. a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest* 1993; 104(3): 694-700.
402. Richter-Larsen K, Svendsen UG, Milman N, Brenøe J, Petersen BN. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1559-65.
403. Jones LW, Eves NE, Waner E, Joy A. Exercise therapy across the lung cancer continuum. *Lung Cancer* 2009; 11: 255-62.
404. Granger C, Denehy L. Exercise interventions following surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC): the need for future randomised controlled trials. *Lung Cancer* 2010; 70(2): 228-9.
405. Travers J, Dudgeon DJ, Amjadi K, McBride I, Dillon K, Laveneziana P, Ofir D, et al. Mechanisms of exertional dyspnea in patients with cancer. *J Appl Physiol* 2008; 104(1): 57-66.
406. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2011; 72(2): 139-53.
407. Andersen AH, Vinther A, Poulsen LL, Mellemegaard A. Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta Oncol* 2011; 50: 307-13.
408. Semik M, Schmid C, Trösch F, Broermann P, Scheld HH. Lung cancer surgery-preoperative risk assessment and patient selection. *Lung Cancer* 2001; 33(Suppl. 1): S9-S15.
409. Jones LW, Eves ND, Kraus WE, Potti A, Crawford J, Blumenthal JA, Peterson BL, et al. The lung cancer exercise training study: a randomized trial of aerobic training, resistance training, or both in postsurgical lung cancer patients: rationale and design. *BMC Cancer* 2010; 10: 155.
410. Mao YS, He J, Yan SP, Dong JS, Cheng GY, Sun KL, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of high risk patients with lung cancer. *Chin Med J* 2010; 123(21): 3089-94.
411. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Laroche CM. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127: 1159-65.
412. Win T, Jackson A, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Munday H, Laroche CM. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(6): 1216-9.
413. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM; American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl.): 105S-114S.
414. Jones LW, Eves ND, Peterson BL, Garst J, Crawford J, West MJ, et al. Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical non-small cell lung cancer patients. *Cancer* 2008; 113(12): 3430-9.
415. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003; 123: 2096-103.
416. Brown JK, Byers T, Doyle C, Coumeya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment an American cancer society guide for informed choices. *CA. Cancer J Clin* 2003; 53(5): 268-91.
417. Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, Celli BR. Inability to perform bicycle ergometry predicts increased morbidity and mortality after lung resection. *Chest* 1995; 107(2): 311-16.
418. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007; 110(4): 918-25.
419. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciruba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med* 2007; 101(8): 1790-7.
420. Comité Central de Tumores. Subcomité de Cáncer de Pulmón. H. Universitario Reina Sofía. Córdoba, España. Protocolo Cáncer de Pulmón, Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Disponible en <http://bazar.fundacionsigno.com/documentos/proceso-asistencial-del-paciente/protocolo-cancer-de-pulmon.-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento/view>
421. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323(7308): 334-6.
422. Ross MM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
423. Jones LW, Eves ND, Mackey JR, Peddle CJ, Haykowsky M, Joy AA. Safety and feasibility of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced cancer. *Lung Cancer* 2007; 55(5): 225-32.
424. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC, Hochstenbag MM, Wouters EF. Exercise capacity before and after an 8-weeks multidisciplinary inpatients rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer* 2006; 52(2): 257-60.
425. Jones LW, Eves ND, Mackey JR. Cardiopulmonary exercise testing in clinical oncology research: systematic review and practice recommendations. *Lancet Oncol* 2008; 9: 757-65.
426. Singh SJ. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic air ways obstruction. *Thorax* 1992; 47(12): 1019-24.
427. Rochester CL. Rehabilitation in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(6): 656-68.
428. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12(Suppl. 1): 52-67.
429. Riesenbergh H, Lübke AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients-a prospective study. *Supportive Care in Cancer* 2010; 18(7): 877-82.
430. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Pasqua F, Bonassi S, Clini E, et al. Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 57(2): 175-80.
431. Sekine Y, Chiyo M, Iwata T, Yasufuku K, Furukawa S, Amada Y, et al. Preoperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53(5): 237-43.
432. Young S. Exercise in the rehabilitation from cancer. *MED-SURG Nursing* 2006; 15(6): 384-7.
433. Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001; 9(3): 119-27.
434. Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 899-909.
435. Sloan JA. Metrics to assess quality of life after management of early-stage lung cancer. *Cancer J* 2011; 17(1): 63-7.
436. Brunelli A, Salati M. Preoperative evaluation of lung cancer: predicting the impact of surgery on physiology and quality of life. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 275-81.
437. Korstjens I, May AM, van Weert E, Mesters I, Tan F, Ros WJ, et al. Quality of life after self-management cancer rehabilitation: a randomized controlled trial comparing physical and

- cognitive-behavioral training versus physical training. *Psychosom Med* 2008; 70: 422-9.
438. Bozcuk H, Dalmis B, Samur M, Ozdogan M, Artac M, Savas B. Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Nurs* 2006; 29(2): 104-10.
 439. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in de 2 years after surgery for non-small cells cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 233-41.
 440. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3830-42.
 441. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. *Ann Oncol* 2007; 18(12): 1957-62.
 442. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(4): 475-8.
 443. Courneya KS. Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exerc Sports Sci Med* 2001; 29(2): 60-4.
 444. Young-McCaughan S, Mays MZ, Arzola SM, Yoder LH, Dramiga SA, Leclerc KM, et al. Research and commentary: change in exercise tolerance, activity and sleep patterns and quality of life in patients with cancer participating in a structured exercise program. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30(3): 441-54. Discussion 441-54.
 445. Jiménez Moncada J. Ejercicio físico: terapia no tradicional para personas con cáncer. *Rehabilitación (Madr)* 2004; 38: 86-91.
 446. Curiale V, Cella A, Luzzani M, Prete C. Home-based palliative care for adults with cancer (Protocol). *Cochrane Database Sys Rev* 2007; (2): CD006510.
 447. WHO. Definition of palliative care. Available from URL <http://www.who.int/cancer/palliative/definicion/en/>
 448. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ. Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer? *Cancer* 2011; 117(22): 5112-20.
 449. Sistema Nacional de Salud. Estrategia en cuidados paliativos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
 450. The National Palliative Care Program. Australian Government. Guidelines for a palliative approach in residential aged care. National Health and Medical Research Council, 2006.
 451. Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med* 2004; 350 (25): 2582-90.
 452. Barrelet L, Caillet Jousson AM. Organization of palliative care in a general hospital. *Palliat Med* 1993; 73(Suppl. 1): 39-43.
 453. Salomón-Salazar MdeL, Gayosso-Cruz O, Pliego-Reyes CL, Zambrano-Ruiz E, Pérez-Escobedo P, Aldrete-Velasco J. Una propuesta para la creación de unidades de cuidados paliativos en México. *Med Int Mex* 2008; 24(3): 224-9.
 454. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC; 2008: 42.
 455. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am* 2011; 91(2): 403-17.
 456. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.
 457. Vallières E, Peters S, Van Houtte P, Dalal P, Lim E. Therapeutic advances in non-small cell lung cancer. *Thorax* 2011; Nov 5 [Epub ahead of print].
 458. Smith CB, Nelson JE, Berman AR, Powell CA, Fleishman J, Salazar-Schicchi J, Wisnivesky JP. Lung cancer physicians' referral practices for palliative care consultation. *Ann Oncol* 2011; Jul 29 [Epub ahead of print].
 459. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer. *Chest* 2007; 132(3 suppl.): S368-S403.
 460. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(2): 137-53.
 461. García PC, Campos BJ, Arnedillo MA. Cáncer de pulmón. Manejo del paciente terminal. Medidas paliativas. Disponible en <http://www.neumosur.net/files/EB03-49%20cancer%20paliativo.pdf>
 462. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Advanced malignant lung disease: What the specialist can offer. *Respiration* 2011; 82(2): 111-23.
 463. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organization Thoracic Group. *Thorax* 1993; 48(4): 339-43.
 464. Guía salud. Cuidados paliativos. Apartado 6. Disponible en http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/apartado06/control_sintomas_4.htm
 465. Bonneau A. Cough in the palliative care setting. *Can Fam Physician* 2009; 55: 600-2.
 466. Estefan B, LeGrand S. Management of cough in advanced cancer. *J Supp Oncol* 2004; 2(6): 523-7.
 467. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* 1986; 89: 234-6.
 468. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de cuidados paliativos. Disponible en <http://www.secpal.com/guiacp/guiacp.pdf>
 469. Simone CB 2nd, Vapiwala N, Hampshire MK, Metz JM. Cancer patient attitudes toward analgesic usage and pain intervention. *Clin J Pain* 2011; Jun 29 [Epub ahead of print].
 470. Mazzocato C, Buclin T, Rapin C-H. The effects of morphine on dyspnea and ventilator function in elderly patients with advanced cancer: a randomized, double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1511-4.
 471. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, et al. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1163-9.
 472. Ley Federal en materia de cuidados paliativos. Disponible en <http://www.cuidadospaliativos.org.mx/anexos/ANEXO%203.pdf>
 473. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Ethical validity of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(4): 308-19.
 474. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol* 2011; Oct 11 [Epub ahead of print].
 475. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2683-8.
 476. Portenoy RK. Cancer pain. Epidemiology and syndromes. *Cancer* 1989; 63: 2298-307.
 477. Thapa D, Rastogi V, Ahuja V. Cancer pain management-current status. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(2): 162-8.
 478. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56: 514-7.
 479. Francis OJ, Minerva PC. Opioid use in the Philippines- 20 years after the introduction of WHO Analgesic Ladder. *Eur J Pain* 2007; 1: 19-22.

480. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 157-82.
481. Organización mundial de la salud. Alivio del dolor en el cáncer. Ginebra; 1996, p. 15.
482. Flor-García A, Pérez-Rodríguez I, Horta-Hernández A, Díaz-Herrero A, Raja-Casillas MI. Tratamiento farmacológico en cuidados paliativos. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2005; VI(2): 1-8.
483. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655-64.
484. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348: 2500-7.
485. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial –the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3150-7.
486. Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011; 14(4): E373-E403.
487. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, Torta M, Tampellini M, Tucci M, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem* 1999; 45: 1240-7.
488. Beckles M, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123(1 Suppl.): 97S-104S.
489. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee J. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79(2): 210-6.
490. Suh JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Fortin A, Mercier JP, et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 106-14.
491. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusion. *Am J Surg* 1995; 170(1): 69-74.
492. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991; 100(6): 1528-35.
493. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123(5): 1693-717.
494. Abner A. Approach to the patient who presents with superior vena cava obstruction. *Chest* 1993; 103(4 Suppl.): 394S-397S.
495. Vargas CA, Martínez I. Síndrome de vena cava superior. Guía para manejo de urgencias. Federación Panamericana de asociaciones de Facultades y Escuelas de Medicina [en línea] Octubre de 2004 [fecha de acceso Febrero de 2005]; Cap. 19: 1503-1506. Disponible en: http://www.fepafem.org/ve/Guia_s_de_Urgencias/Enfermeria/Sindrome_de_vena_cava_superior.pdf
496. Krznaric Z, Juretic A, Anzulovic D. Review of Croatian guidelines for use of eicosapentaenoic acid and megestrol acetate in cancer cachexia syndrome. *Nut Ther Metabol* 2007; 27(1): 1-8.
497. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(3): 158-65.
498. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BH, Stone P, et al. European palliative care research collaborative. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80(1): 114-44.
499. NSCLC 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(7010): 899-909.
500. Barlesi F, Pujol J, Daurès JP. Should chemotherapy (Cx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) be platinum based? A literature-based in met-analysis of randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(165): 7213.
501. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a Guideline Developer's Handbook. Edinburgh: SIGN publication; 2001: 50.
502. Claassens L, van Meerbeeck J, Coens C, Quinten C, Ghislain I, Sloan EK, et al. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: an update of a systematic review on methodological issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2104-20.
503. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 356-76.
504. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core Quality of Life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 1994; 30: 635-42.
505. Suárez-del-Real Y, Allende-Pérez S, Alférez-Mancera A, Rodríguez RB, Jiménez-Toxtle S, Mohar A, Oñate-Ocaña LF. Validation of the Mexican-Spanish version of the EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire for the evaluation of health-related quality of life in patients on palliative care. *Psychooncology* 2011; 20(8): 889-96.
506. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6865-72.
507. Naughton MJ, Herndon JE 2nd, Shumaker SA, Miller AA, Kornblith AB, Chao D, Holland J. The health-related quality of life and survival of small-cell lung cancer patients: results of a companion study to CALGB 9033. *Qual Life Res* 2002; 11(3): 235-48.
508. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009; 10(9): 865-71.
509. Arrieta Ó, Núñez-Valencia C, Reynoso-Erazo L, Alvarado S, Flores-Estrada D, Angulo LP, Oñate-Ocaña LF. Health-related quality of life in patients with lung cancer: validation of the Mexican-Spanish version of the EORTC QLQ-LC13 questionnaire. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 205-11.
510. Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: a community study. *Chest* 2007; 131: 389-94.
511. DeGood DE, Crawford AL, Jongsma AE. Chronic pain. In: *The behavioral medicine treatment planner*. New York: John Wiley & Son; 1999: 71-79.
512. Ruvalcaba G, Domínguez B. La terapia psicológica del dolor crónico. *Psicología y Salud* 2009; 19(2): 247-52.
513. Gutiérrez C, Domínguez B. Dolor prolongado en enfermos con cáncer: intervención psicológica. *Psicología y Salud* 2007; 17(2): 207-19.

514. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007; 6(26): 660-7.
515. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR. The role of patients expectations in the development of anticipatory nausea related to chemotherapy for cancer. *J Pain Symptom Management* 2001; 22: 843-50.
516. Burish T, Jenkins A. Effectiveness of biofeedback and relaxation training in reducing the side effects of cancer chemotherapy. *Health Psychology* 1992; 11: 17-23.
517. Akechi T, Okuyama T, Akizuki N, Azuma H, Sagawa R, Furukawa TA, Uchitomi Y. Course of psychological distress and its predictors in advanced non-small cell lung cancer patients. *Psychooncology* 2006; 15(6): 463-73.
518. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics* 2009; 50: 383-91.
519. Pirl WF. Depresión, ansiedad y fatiga. In: Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL (eds.). *Harrison Manual de Oncología*. México: McGrawHill; 2011, p. 190-9.
520. Hansen F, Sawatzky JA. Stress in patients with lung cancer: a human response to illness. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35(2): 217-23.
521. Pirl WF, Temel JS, Billings A, Dahlin C, Jackson V, Prigerson HG, et al. Depression after diagnosis of advanced non-small cell lung cancer and survival: a pilot study. *Psychosomatics* 2008; 49(3): 218-24.
522. Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akechi T, Kuriyama S, Inagaki M, Kikuchi N, et al. Negative psychological aspects and survival in lung cancer patients. *Psycho-oncology* 2008; 17(5): 466-73.
523. Arrieta O, Angulo LP, Núñez-Valencia C, Dorantes-Gallareta Y, Macedo EO, Martínez-López D, et al. Association of Depression and Anxiety on Quality of Life, Treatment Adherence, and Prognosis in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; Dec 22 [In press].
524. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-70.
525. Arranz P, Barbero J, Barreto P, Bayés R. *Intervención emocional en cuidados paliativos modelo y protocolos*. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2009.
526. Schröder Pujol M. Impacto emocional y tratamiento psicológico durante la fase terminal. En: Die Trill M. *Manual de psico-oncología*. Madrid: Ed. ADES; 2003, p. 629-44.
527. Cortés-Funes F, Abián L, Cortés-Funes H. Adaptación psicosocial del paciente oncológico ingresado y del familiar cuidador principal. *Rev Interdis Psicooncol* 2003; 0(1): 83-92.
528. Alvarado Aguilar S. ¿Quiénes son los cuidadores primarios? La nueva identidad. Capítulo 1. En: Austrich, et al. *Mi paciente en casa. Manual de cuidados para el cuidador*. 1a ed. Ed. Corinter; 2011, p. 3-12.
529. Rueda JR, Sóna I, Pascual A, Casacuberta MS. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7(9): CD004282.
530. DeGood DE, Crawford AL, Jongsma AE. Cancer. In: *The behavioral medicine treatment planner*. New York: John Wiley & Son; 1999, p. 37-45.
531. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90(10): 1905-11.
532. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995; 22(2, Suppl. 3): 98-111.
533. Santarpia L, Contaldo F, Pasanisi F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 27-35.
534. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serina-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010; 10: 50.
535. Mohan A, Singh P, Kumar S, Mohan C, Pathak AK, Pandey RM, Guleria R. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9(4): 557-62.
536. Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Rodríguez C, Laviano A, Motola-Kuba D, Arrieta O. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J* 2010; 9: 15.
537. Laviano A, Seelaender M, Sanchez-Lara K, Gioulbasanis I, Molfino A, Rossi Fanelli F. Beyond anorexia-cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? *Eur J Pharmacol* 2011; 668(Suppl. 1): S87-S90.
538. Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 222-30.
539. Ottery FD. Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management. *Cancer Pract* 1994; 2: 123-31.
540. Huhmann MB AD. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) clinical guidelines for nutrition support in cancer patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 1828.
541. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 245-59.
542. August DA, Huhmann MB. ASPEN Clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 472-500.
543. Cranganu A, Camporeale J. Nutrition aspects of lung cancer. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 688-700.
544. Xue H SM, Wischmeyer PE, Baracos VE. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. *JPEN* 2011; 35: 74-90.
545. Anker SD, Laviano A, Filippatos G, John M, Paccagnella A, Ponikowski P, Schols AM; ESPEN. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr* 2009; 28: 455-60.
546. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer* 2009; 63: 393-9.
547. Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 342-9.
548. Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P, Stehle P. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2010; 49: 197-210.
549. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1775-82.

550. Weed HG, Ferguson ML, Gaff RL, Husted DS, Nelson JL, Voss AC. Lean body mass gain in patients with head and neck squamous cell cancer treated perioperatively with a protein- and energy-dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid. *Head Neck* 2011; 33: 1027-33.
551. Guarcello M RS, D'Andrea F. EPA-enriched oral nutritional support in patients with lung cancer: effects on nutritional status and quality of life. *Nutr Ther Metab* 2006; 24: 168-75.
552. Barbara S, van der Meij JAEL, Smit EF, Marieke D. Spreu-ewenberg, et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140: 1774-80.
553. Spencer A, Mann C, Metcalfe M, Webb M, Pollard C, Spencer D, Berry D, et al. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2077-86.
554. Baracos VE, Mazurak VC, Ma DW. n-3 Polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. *Nutr Res Rev* 2004; 17: 177-92.
555. Biondo PD, Brindley DN, Sawyer MB, Field CJ. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 787-96.
556. Rachel A MB, Mourtzakis M, Quincy SC, Baracos V, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2011 [Epub ahead of print].
557. Alvarez J. Criterios de intervención nutricional: objetivos, indicaciones y evidencias. *Nutr Hosp* 2008; 1: 26-33.
558. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 322-30.
559. Bozzetti F. The patient with incurable aphagic cancer: to feed or not to feed? *Nutrition* 2001; 17: 676-7.
560. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, DeCicco M, Fellagara P, Gaggiotti G, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SINPE). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21(6): 339-42.
561. Pacelli F BM TL, Trinca ML, Tortorelli A, Rosa F, Doglietto GB. Parenteral nutrition does not stimulate tumor proliferation in malnourished gastric cancer patients. *JPEN* 2007; 31: 451-5.

Reimpresos:

Oscar Arrieta

Coordinador de la Clínica de Oncología Torácica
 Instituto Nacional de Cancerología
 Av. San Fernando
 Col. Sección XVI
 14080, México, D.F.
 Tel.: 2976-1135
 Correo electrónico: ogar@unam.mx

*Recibido el 07 de enero de 2013.
 Aceptado el 15 de enero de 2013.*