



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

**Experiencia clínica en el tratamiento del carcinoma no
microcítico de pulmón estadio III (N2) con intención
radical y estudio de posibles biomarcadores**

Memoria presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra por

D. Joaquim Bosch Barrera para optar al título de Doctor en Medicina

El presente trabajo, “Experiencia clínica en el tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón estadio III (N2) con intención radical y estudio de posibles biomarcadores”, presentado por D. Joaquim Bosch Barrera en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo mi dirección.

Fdo.

Dr. Ignacio Gil Bazo

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mi familia el amor y comprensión que recibo de ellos cada día. Su apoyo constante ha sido vital para poder desarrollarme como persona y profesional. Necesito por tanto, agradecer especialmente y explícitamente a mis padres Jesús y Dolors y a mis hermanos Marc, Xavier, Jordi y Montse el recibir de ellos constantemente tantas cosas buenas y el poder estar y contar con ellos en los momentos no tan buenos que también tiene la vida.

También quiero dedicar a mi querida Marta este trabajo doctoral, ya que ella ha renunciado calladamente a momentos de estar juntos para que pudiera concluir este proyecto. También ha sido una importante fuente de motivación para mí para afrontar la recta final de este trabajo.

Quiero tener un recuerdo especial para Setu Masferrer y Nacho Martínez, quienes, en mi adolescencia y juventud, me han ayudado con sus consejos y tiempo a desarrollarme a nivel personal y espiritual. Agradecer al Sr. Manel Montoliu, mi profesor de biología y química en el colegio, el haber hecho germinar en mí el interés por la biología, la química y la medicina. También un especial reconocimiento a los profesores Dres. Cristóbal y Jovita Mezquita, los cuales me ayudaron a dar mis primeros pasos en investigación en su laboratorio de genética molecular en la Universitat de Barcelona.

No sería justo si no agradeciera en este punto también a mis amigos y compañeros en la facultad el haber sido mi “familia” en Barcelona durante mis años de licenciatura en Medicina. Sin Eva, Edu, Nano, Judit, Josi, Irene, Ana, Laura, Eli, Cristina Berastegui, Cristina Claret, Cristina Hernández, Luismi, Raúl, Pablo, Natàlia,... estos seis años de mi vida no hubieran sido lo mismo. Me alegro que todavía estéis presentes en mi vida. A pesar del tiempo transcurrido, sigue doliéndome en el corazón que Laura ya no pueda seguir acompañándonos en nuestras aventuras.

Quiero agradecer encarecidamente la orientación, apoyo y estímulo que me ha proporcionado el doctor Ignacio Gil Bazo mediante la dirección de este trabajo. Él, sin duda, ha posibilitado que esta tesis sea hoy una realidad. Mi agradecimiento se remonta, sin embargo, a un tiempo previo al inicio de la tesis, dado que ya antes me ayudó pacientemente a iniciarme en el campo de la comunicación científica.

Quiero agradecer especialmente a Amaia y Raquel, co-residentes conmigo en oncología, su compañía y apoyo durante este periodo de formación. Sé que la amistad que nació en Pamplona seguirá perviviendo a pesar que nuestros destinos nos lleven a sitios distantes físicamente. También a los que, junto a ellas, fueron mi “familia” durante los cuatro años en Pamplona: Jorge y los demás “inquilinos” del piso de Acella, Luis, Asier, Egoitz, Roberto, Elena, Luisja, Antonio, Jorge, Natalia y Xurxo, Sara y Aton, Jose Vicente, Maria, Guillermo y Maru, Melania, Alicia, Alberto, Willy, Javier, Jaime... También un reconocimiento a mis compañeros de residencia que me han ayudado y cuidado durante los

años de formación: Carmen, Alfonso, Jaime, Mariano, Maria, Raquel y Amaia, Luis, Anabel, Miren, Ainhoa, Maku, Estefanía, Omar y María. Y algunos con los que me hubiera gustado tener la oportunidad de poder compartir más tiempo como Juan Pablo y Eduardo.

Cómo no agradecer también la labor docente y formativa que han llevado a cabo durante mi residencia en primer lugar mis tutores, Dr. López-Picazo y Dr. Fernández, y a todos los demás miembros del Departamento de Oncología de la CUN. Quisiera hacer una mención especialmente cariñosa al Dr. Espinós, el que en momentos críticos me ayudó a seguir adelante con la especialidad. También agradecer al Dr. Pérez-Gracia, Dr. Gúrpide, Dr. López-Picazo y Dr. Gil-Bazo todo lo que me enseñaron sobre el tratamiento del cáncer de pulmón, lo que me ha llevado a sub-especializarme en esta patología y sus conocimientos siguen ayudándome en mi día a día profesional. También agradecer a los especialistas del Servicio de Oncología Radioterápica (Dr. Martínez-Monge, Dr. Aristu, Dra. Moreno, Dr. Cambeiro, Dr. Díaz) todo lo que me han enseñado y que ha sido importante también para el desarrollo de este proyecto de tesis. En este punto quiero hacer una mención especial a la Dra. Leire Arbea, la que supervisó mi rotación por el Servicio de Oncología Radioterápica, y que fue un estímulo y un aliciente para mi desarrollo profesional. Muchas gracias Leire por enseñarme tanto, y al mismo tiempo, cuidarme y preocuparte por mí. También mencionar las atenciones y conocimientos recibidos de la Unidad de Cuidados Paliativos de la CUN: muchas gracias Carlos, Marian, Julia y Marina por tanto que me habéis dado y compartido generosamente.

También agradecer al profesor Dr. Jesús García-Foncillas, quien fue mi jefe de servicio y mi director de proyecto de suficiencia investigadora. Siempre serás para mí un modelo de amabilidad y cordialidad, y tu incansable capacidad de trabajo será un estímulo para mi vida profesional, científica y académica. Igualmente, deseo reconocer en estas líneas la labor del actual director del Departamento de Oncología de la CUN, Dr. Salvador Martín Algarra, quien con su apoyo ha hecho posible la defensa de este trabajo de tesis doctoral.

Debo agradecer al Dr. Carlos García-Franco su ayuda y estímulo para terminar este proyecto. Ha sido una suerte poder contar con él como referente para poder abordar con éxito el desarrollo de esta tesis, especialmente para afrontar el estudio y análisis de la cohorte quirúrgica. La confianza e interés que ha mostrado hacia este proyecto ha sido un importante estímulo para seguir trabajando cuando quizás las fuerzas flaqueaban o los vientos no eran favorables. Gracias, Carlos, por tu ayuda y consejos. También agradecer al Dr. W. Torre la ayuda recibida por parte del Servicio de Cirugía Torácica de la CUN para poder desarrollar este trabajo.

No puedo olvidarme del personal de la Clínica Universidad de Navarra que trabaja en las distintas plantas de hospitalización, tanto enfermeras como auxiliares, especialmente de la planta de oncología (Inés, Carmen Ros, Carmen Casado, María Iriarte, María Andueza, Cristina, Aitziber, Rocío, Maite, Johana, Amaya, Laura, Miriam, Yolanda, Isabel,...), así como el personal de consultas externas (Rosa, Mapi, Edurne, Yoana, Lourdes,...) y de la unidad de investigación clínica (Yosune, Merche, Leire, Elena) por las largas horas

compartidas durante mis años en Pamplona. ¡Cuánto me habéis ayudado generosamente!

También mi agradecimiento a Inés López por su ayuda técnica en los experimentos desarrollados en el laboratorio de Nuevas Dianas Terapéuticas del CIMA que se exponen en este proyecto de tesis. También mencionar la ayuda prestada por el Dr. Guillén para el análisis estadístico de esta tesis. Agradecer así mismo a la Universidad de Navarra la oportunidad de haber podido desarrollar mis estudios de doctorado, así como el proyecto de tesis doctoral. También un agradecimiento a Virginia Sobrini por su inestimable ayuda en el mundo de la burocracia del doctorado.

Agradecer también la confianza de mi actual Jefe de Servicio, el Dr. Joan Brunet, por incorporarme en el equipo del Departamento de Oncología del Instituto Catalán de Oncología de Girona, y a mis actuales compañeros de trabajo (Bernardo, Joan, Miquel, Angel, Pep, Gemma Viñas, Xavier, Pilar, Raquel, Rut, Adelaida, Sonia, Nuria, Jordi, Hubert y Gemma Badosa), que me ayudan tanto en mi día a día. También un agradecimiento especial al Dr. Javier Menéndez, coordinador de la Unidad de investigación translacional del ICO Girona, por el tiempo y esfuerzo dedicado en ayudarme en mi desarrollo científico así como a la Dra. Begoña Martín, coordinadora de la Unidad de investigación clínica, por sus ánimos y ayuda para seguir creciendo como investigador clínico.

Finalmente, dedico este trabajo de tesis doctoral a quiénes más implica personalmente el tema aquí tratado: a los pacientes que han participado en este proyecto de investigación y mis actuales pacientes. Cuando me preguntan cómo puedo dedicarme a este trabajo, la respuesta es la riqueza que supone para mí el poder acompañaros en vuestra lucha contra esta enfermedad. Haciendo una analogía, muy de Pamplona, soy consciente de que vivo el encierro desde el otro lado de la valla, pero os aseguro que vivo intensamente vuestra lucha y esfuerzo por llegar a la plaza de toros con éxito. Mi deseo más profundo es que este trabajo haya servido para mejorar mis habilidades científicas y pueda, a partir de ahora, colaborar en el avance científico contra esta enfermedad de una forma más intensa y eficaz en vuestro beneficio. Espero poder seguir luchando mucho tiempo a vuestro lado. Muchísimas gracias por todo lo que me enseñáis y aportáis cada día.

Sumario de abreviaturas utilizadas

ACTH: hormona adrenocorticotropa

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AI: amplitud intercuartil

AJCCS: *American Joint Committee for Cancer Staging*

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

AUC: Área bajo la curva

BAL: lavado bronco-alveolar

BAS: secreciones bronco-alveolares

CMP: Carcinoma microcítico de pulmón

CNMP: Carcinoma no microcítico de pulmón

EBUS: Endoscopia bronquial con ultra sonidos

ECG: Electrocardiograma

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*)

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group*

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FDA: *Food and Drug Administration*

FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzado

GECP: Grupo Español de Cáncer de Pulmón

HR: *Hazard ratio*

I-ELCAP: *International Early Lung Cancer Action Project*

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

Id1: *Inhibitor of Differentiation-1*

Id3: *Inhibitor of Differentiation-3*

IFCT: *Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique*

ISC: *International Staging Committee*

LDH: lactato deshidrogenasa

NCI: *National Cancer Institute*

NLST: *National Lung Screening Trial*

NTCP: probabilidad de complicación del tejido normal (del inglés *Normal Tissue Complication Probability*)

PET: Tomografía por emisión de positrones

PTH: paratohormona

RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

RMN: Resonancia magnética nuclear

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

SIADH: Secreción inadecuada de hormona antidiurética

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SNC: Sistema nervioso central

TAC: Tomografía axial computerizada

TKI: Inhibidor tirosinaquinasa (del inglés *Tirosinkinase inhibitor*)

TNM: sistema de estadiaje tumoral (tumor, ganglios del inglés nodes, metástasis)

TTD: Tiempo hasta el tratamiento definitivo

UICC: *International Union Against Cancer*

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. Epidemiología, estadificación y pronóstico del cáncer de pulmón.....	21
1.1.1. Epidemiología	21
1.1.2. Estadificación	24
1.1.3. Pronóstico	31
1.2. Diagnóstico del cáncer de pulmón.....	33
1.2.1. Exploraciones básicas	37
1.2.2. Exploraciones adicionales	39
1.2.2.1. <i>Diagnóstico histológico</i>	39
1.2.2.2. <i>Estudio de estadificación</i>	41
1.2.3. Manifestaciones clínicas	44
1.2.3.1. En función de la localización.....	44
1.2.3.2. Debido a afectación de estructuras torácicas vecinas	45
1.2.3.3. Debido a la presencia de metástasis extratorácicas	48
1.2.3.4. Debido a la presencia de un síndrome paraneoplásico	48
1.3. Tratamiento.....	50
1.3.1. CNMP enfermedad localizada o localmente avanzada (estadios I-III A) potencialmente resecable.....	51
1.3.1.1. Criterios de operabilidad y de resecabilidad.....	52
1.3.1.2. Quimioterapia adyuvante	56
1.3.1.3. Radioterapia adyuvante	57
1.3.1.4. Tratamiento de quimioterapia neo-adyuvante o de inducción	58
1.3.1.5. Tratamiento de inducción con quimio-radioterapia en pacientes potencialmente quirúrgicos.....	61
1.3.2. CNMP enfermedad localmente avanzada irresecable y/o inoperable	64

1.3.3. Enfermedad diseminada	66
1.3.3.1. Pacientes con mutación activadora del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)	66
1.3.3.2. Primera línea de quimioterapia	69
1.3.3.3. Tratamiento de mantenimiento en pacientes que no progresan a la primera línea de quimioterapia.....	73
1.3.3.3.1. Mantenimiento secuencial.....	74
1.3.3.3.2. Mantenimiento de consolidación	76
1.3.3.4. Segunda línea de quimioterapia y sucesivas.....	76
1.4. Proteínas inhibidoras de la diferenciación (Id)	78
1.4.1. Expresión de Id y cáncer.....	79
1.4.2. Expresión de Id1 y cáncer de pulmón.....	80
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
2.1. Justificación.....	83
2.2. Hipótesis	84
2.3. Objetivos	85
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	87
3.1. Población estudiada.....	87
3.2. Grupos de tratamiento	87
3.3. Valoración de respuesta	90
3.4. Definiciones utilizadas.....	91
3.5. Estudio inmunohistoquímico de Id1 e Id3	92
3.6. Análisis estadístico	95

4. RESULTADOS	99
4.1. Características de los pacientes	99
4.2. Análisis de eficacia	103
4.2.1. Resultados de la serie global.....	103
4.2.1.1. <i>Impacto del sexo</i>	104
4.2.1.2. <i>Impacto de la histología</i>	105
4.2.1.3. <i>Impacto de la edad</i>	106
4.2.2. Comparación de resultados entre cohorte quirúrgica y cohorte de quimio-radioterapia radical	107
4.2.2.1. <i>Resultados en pacientes cT1-cT2 entre cohorte quirúrgica y cohorte de quimio-radioterapia radical</i>	108
4.2.2.2. <i>Resultados en pacientes cT3-cT4 entre cohorte quirúrgica y cohorte de quimio-radioterapia radical</i>	109
4.2.3. Resultados de la cohorte quirúrgica	110
4.2.3.1. <i>Impacto del grado de afectación tumoral clínico (cT)</i>	111
4.2.3.2. <i>Impacto del tratamiento de inducción</i>	112
4.2.3.3. <i>Impacto del tipo de cirugía (lobectomía frente a neumonectomía)</i>	113
4.2.3.4. <i>Impacto de la radioterapia en la cohorte quirúrgica</i>	114
4.2.3.5. <i>Resultados de la obtención de respuesta completa ganglionar al tratamiento de inducción (pN0)</i>	116
4.2.3.6. <i>Resultados de la obtención de respuesta completa del tumor primario al tratamiento de inducción (pT0)</i>	117
4.2.3.7. <i>Impacto del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico</i> ...	118
4.2.4. Resultados de la cohorte de quimio-radioterapia radical	119
4.2.4.1. <i>Impacto de la respuesta radiológica al tratamiento de quimio-radioterapia radical</i> 120	
4.2.4.2. <i>Impacto del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento de quimio-radioterapia radical</i>	121
4.2.5. Patrón de recaída en ambas cohortes.....	123
4.3. Análisis de seguridad	123

4.4. Resultados del estudio de Id1 e Id3 en el grupo de pacientes tratados con tratamiento de quimio-radioterapia definitiva	125
4.4.1. Expresión de Id1 e Id3 por inmunohistoquímica.....	125
4.4.2. Correlación entre la expresión de Id1 e Id3	129
4.4.3. Impacto pronóstico de Id1, Id3 y co-expresión de Id1/Id3	130
4.4.3.1. <i>Impacto pronóstico de la expresión de Id1</i>	130
4.4.3.2. <i>Impacto de la expresión de Id3 (co-expresión de Id1/Id3)</i>	131
5. DISCUSIÓN	133
5.1. Comparación de los resultados globales con los principales estudios fase 3 publicados de pacientes con CNMP estadio III-N2.	138
5.2. Efecto de la respuesta al tratamiento de inducción en el brazo quirúrgico	145
5.2.1. Impacto del <i>downstaging</i> ganglionar causado por el tratamiento de inducción	145
5.2.2. Impacto del <i>downstaging</i> sobre el tumor primario	150
5.3. Efecto de la respuesta al tratamiento en el brazo de quimio-radioterapia.....	151
5.4. Patrón de recaída loco-regional y a distancia.....	154
5.5. Mortalidad y perfil de toxicidad de la cirugía y del tratamiento con quimio-radioterapia concomitante.....	156
5.6. Papel de la expresión de Id1 e Id3 como factores pronósticos en pacientes tratados con quimio-radioterapia radical.....	158
6. CONCLUSIONES	163
9. BIBLIOGRAFÍA	165
ANEXO 1: ESCALAS VALIDADAS PARA EVALUAR EL ESTADO FUNCIONAL	201

ANEXO 2: CRITERIOS RECIST VERSIÓN 1.1	203
ANEXO 3: COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO.....	207
1. Comunicaciones internacionales	207
2. Publicaciones.....	207

1. Introducción

1.1. *Epidemiología, estadificación y pronóstico del cáncer de pulmón*

1.1.1. Epidemiología

Se considera cáncer de pulmón cualquier neoplasia maligna originada en el área broncopulmonar. El cáncer de pulmón es una enfermedad que presenta una incidencia relativamente elevada suponiendo el 12,2% y el 15% de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en Europa y Estados Unidos, respectivamente (1,2). El 95% de los cánceres de pulmón son de estirpe epitelial, es decir, carcinomas y por este motivo clínicamente se suelen considerar sinónimos los términos cáncer de pulmón y carcinoma de pulmón.

Los carcinomas de pulmón se pueden clasificar atendiendo a distintos aspectos aunque la división clásica más empleada los divide en dos grandes grupos por sus características histológicas. Esta subdivisión además posee importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas:

- Carcinoma microcítico o de células pequeñas de pulmón (CMP)
- Carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP)

Dentro del grupo de CNMP podemos diferenciar varias histologías: adenocarcinoma, carcinoma escamoso o epidermoide, carcinoma de células

grandes, y carcinomas mixtos, con sus distintos grados de diferenciación. Generalmente no se consideran parte de este grupo los tumores distintos del carcinoma, como los sarcomas por ejemplo. Tampoco se incluyen otros carcinomas menos frecuentes y de comportamiento distinto como los tumores carcinoides (típicos o atípicos), carcinomas mucoepidermoides o el carcinoma adenoide quístico. El motivo de su exclusión suele radicar en su distinta historia natural y diferente comportamiento biológico, ya que con frecuencia presentan un mejor pronóstico y una evolución más lenta y favorable así como un patrón de sensibilidad a la quimioterapia distinto, y que habitualmente requieren un manejo terapéutico diferente. El mesotelioma pleural maligno también quedaría excluido al ser originario de la pleura (membrana serosa), y por tanto, una estructura de la cavidad torácica, pero no del área broncopulmonar.

En cuanto a su incidencia, el cáncer de pulmón es globalmente (hombres y mujeres) el segundo más frecuente, por detrás del cáncer colorrectal (1). La tasa de incidencia de cáncer de pulmón estimada estandarizada por edad en Europa en el año 2008 fue de 73,2 y de 18,7 casos/100.000 habitantes-año en los hombres y en las mujeres, respectivamente (1). En el caso concreto de España, se estima una incidencia aproximada de 28.206 casos en 2015. Según esta previsión, el cáncer de pulmón será la primera causa de cáncer en los hombres (25.481 casos estimados en 2015), mientras en las mujeres ocupará el sexto lugar (2.726 casos estimados en 2015) (3). Aún así, existe gran preocupación por el aumento progresivo de la incidencia de esta enfermedad en el género femenino, principalmente secundario al aumento del hábito tabáquico (4).

El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer en occidente tanto en hombres como en mujeres. Se estima que son diagnosticados 1,3 millones de nuevos casos de cáncer de pulmón anualmente en todo el mundo, resultando en 183.000 y 160.000 muertes anuales por esta enfermedad en Europa (1) y Estados Unidos (5), respectivamente. Concretamente en España, el cáncer de pulmón fue la primera causa de muerte por cáncer con cerca 20.000 fallecimientos en 2007 (3). Así mismo, entre 1975 y 2004, la mortalidad por cáncer de pulmón aumentó un 1,18% en los hombres y un 0,97% entre las mujeres, pero si consideramos el periodo más reciente de 1999-2004, el incremento en mujeres fue muy superior, alcanzando el 5,23% (6).

A pesar de su elevada incidencia, el cáncer de pulmón no es un tumor muy prevalente dada su gran letalidad (1). En España ocupa el 8º puesto por prevalencia, detrás del cáncer de mama, colorrectal, vejiga, próstata, neoplasias hematológicas, cabeza y cuello y cánceres ginecológicos. No en vano, el cáncer de pulmón presenta una supervivencia a los 5 años del 12% en Europa y del 10,7% en España, siendo únicamente superado por el cáncer de páncreas y de hígado (3). Se estima que en España, de todos los pacientes que son diagnosticados de cáncer de pulmón, tan sólo el 15% se puede considerar curado por los tratamientos (3). Se calcula que aproximadamente el 80% de los cánceres de pulmón son del grupo CNMP, y el 20% restante del tipo CMP (7), existiendo diferencias importantes en supervivencia para ambos grupos.

1.1.2. Estadificación

Ante cualquier paciente con el diagnóstico de CNMP debe realizarse un estudio que permita establecer el grado de extensión de la enfermedad para poder determinar su pronóstico y guiar así mismo su tratamiento. Así, se pueden crear grupos de pacientes con pronósticos similares que suelen agruparse en estadios que van del I al IV.

La clasificación más aceptada es la inicial de la *American Joint Committee for Cancer Staging (AJCCS)* (8) y la *International Union Against Cancer (UICC)* (9), modificada posteriormente por Mountain en su quinta edición en 1997 (10). Esta clasificación es también conocida por las siglas TNM. La T hace referencia al tumor primario, teniendo en cuenta algunas características como el tamaño así como la infiltración de estructuras vecinas. La N hace referencia a la afectación linfática regional. Finalmente, la M describe la presencia o ausencia de afectación metastásica o a distancia.

En la sexta edición de la clasificación TNM, publicada en 2002, no se realizaron cambios en la estadificación del cáncer de pulmón. Sin embargo, en 1998 se inició un esfuerzo internacional para mejorar esta clasificación, ampliando la población a otras regiones (no únicamente pacientes norteamericanos) así como utilizando una población de referencia más reciente. Este esfuerzo fue coordinado por el *International Staging Committee (ISC)* que formaba parte de la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*. Este estudio tenía como objetivo analizar 100.000 pacientes. Se incluyeron en este estudio los

pacientes de 46 instituciones de 19 países distintos con diagnóstico de CNMP tratados con cualquier modalidad de tratamiento, desde la resección quirúrgica hasta el tratamiento de soporte exclusivo, durante el período de 1990-2000. Los pacientes fueron seguidos durante 5 años y la supervivencia fue calculada a partir de la fecha de diagnóstico. De los pacientes analizados, 68.463 fueron diagnosticados de CNMP, mientras 13.302 pacientes presentaban CMP. El resto de pacientes fueron excluidos por desconocimiento de la histología, por no ser un diagnóstico nuevo en el momento del registro (recaídas o recidivas) o por falta de información adecuada en el estadio, modalidad de tratamiento o seguimiento del paciente. El ISC propuso a partir de este estudio una serie de modificaciones de la 5ª edición del TNM en el año 2009 (7), que han quedado recogidas en la 7ª edición de la clasificación TNM.

Existen así mismo dos tipos de estadificación en CNMP:

- Estadificación clínica (cTNM)
- Estadificación patológica (pTNM)

La clasificación TNM es la misma para las dos estadificaciones, aunque la patológica se obtiene a partir del diagnóstico histopatológico de la pieza de resección quirúrgica, mientras que la clínica se realiza por sospecha a través de las pruebas de diagnóstico por imagen. Las distintas pruebas de imagen e invasivas quirúrgicas o no quirúrgicas que se emplean habitualmente en la estadificación serán expuestas en el apartado de diagnóstico.

A continuación se reproduce la clasificación TNM según la 7ª edición de la AJCC (11):

Tumor primario (T)

Tx: No se puede valorar el tumor primario, o existe tumor demostrado por presencia de células malignas en esputo o broncoaspirado, pero no se visualiza por técnicas de imagen o broncoscopia.

T1: tumor ≤ 3 cm de diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin invasión más proximal que el bronquio lobar.

- T1a: tumor ≤ 2 cm de diámetro.
- T1b: tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm de diámetro.

T2: tumor >3 cm pero ≤ 7 cm de diámetro, o tumor con alguna de las siguientes características:

- Afectación del bronquio principal ≥ 2 cm distal de la carina.
- Invasión de pleura visceral.
- Atelectasia asociada o pneumonitis obstructiva que no envuelve al pulmón entero.

T2a: Tumor ≤ 5 cm de diámetro.

T2b: Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm de diámetro.

T3: Tumor > 7 cm de diámetro, o tumor con cualquiera de las siguientes características:

- Invasión directa de la pared torácica, diafragma o nervio frénico.

- Invasión directa de la pleura mediastínica o del pericardio parietal.
- Atelectasia asociada o pneumonitis obstructiva de todo el pulmón.
- Tumor entre el bronquio principal < 2 cm de la carina, sin afectación de la carina.
- Nódulos tumorales satélites en el mismo lóbulo.

T4: Tumor de cualquier tamaño con alguna de las siguientes características:

- Invasión del mediastino.
- Invasión del corazón o grandes vasos.
- Invasión de la tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente.
- Invasión del cuerpo vertebral o carina.
- Nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral distinto.

Nódulos linfáticos regionales (N)

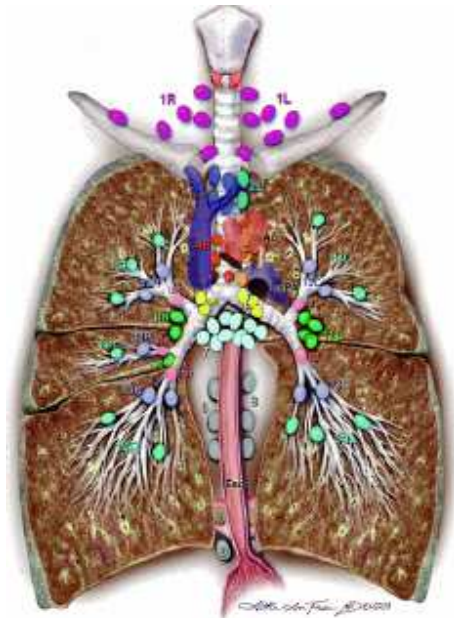
Nx: No se pueden valorar los nódulos linfáticos regionales.

N0: No metástasis en los nódulos linfáticos regionales.

N1: Afectación de los nódulos linfáticos hiliares ipsilaterales o peribronquiales.

N2: Afectación de nódulos linfáticos mediastínicos ipsilaterales o subcarinales.

N3: Afectación de nódulos linfáticos mediastínicos contralaterales, o afectación de escalenos ipsilaterales/contralaterales o afectación de nódulos linfáticos supraclaviculares.



Estadaje ganglionar

N1: afectación ipsilateral estaciones 10-14.

N2: afectación ipsilateral estaciones 2-9.

N3: afectación estación 1 ó estaciones 2-14 contralateral.

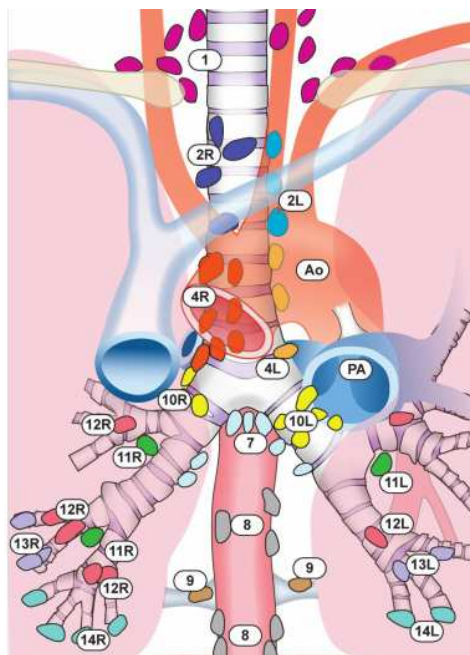
Figura 1. Mapa detallado de las estaciones ganglionares loco-regionales para la estadificación del cáncer de pulmón (12). © IASLC 2009.

Para poder realizar esta clasificación es importante conocer la gran complejidad del sistema adenopático mediastínico (figuras 1 y 2). Los distintos grupos de cadenas ganglionares son los siguientes:

- **1:** Ganglios pretraqueales altos.
- **2R:** Cadena paratraqueal superior derecha: situada a la derecha de la línea media traqueal, entre la intersección del margen inferior de la arteria innominada con la tráquea y el ápice pulmonar.

- **2L:** Cadena paratraqueal superior izquierda: situada a la izquierda de la línea media de la tráquea, entre el margen superior del cayado aórtico y el ápice pulmonar.
- **3:** Cadenas pretraqueales bajas.
- **4R:** Cadena paratraqueal inferior derecha: situada a la derecha de la línea media traqueal entre el margen superior de la vena ácigos y la intersección del margen inferior de la arteria innominada con la tráquea. Incluyen algunas adenopatías pretraqueales y para-cava.
- **4L:** Cadena paratraqueal inferior izquierda: situada a la izquierda de la línea media traqueal, entre el punto más superior del cayado de la aorta y el nivel de la carina, medial al ligamento arterioso. Incluye algunas adenopatías pretraqueales.
- **5:** Cadena aorticopulmonar: adenopatías subaórticas y paraaórticas, laterales al ligamento arterioso o a la aorta o arteria pulmonar izquierda, proximal a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda.
- **6:** Cadena mediastínica anterior: adenopatías anteriores a la aorta ascendente o arteria innominada (incluyen algunas adenopatías pretraqueales y preaórticas).
- **7:** Cadena subcarinal: adenopatías inferiores a la carina traqueal pero no asociadas a los bronquios lobares inferiores o arterias del pulmón.
- **8:** Cadenas paraesofágicas: posteriores a la pared posterior de la tráquea y a la derecha o izquierda de la línea media del esófago.
- **9:** Adenopatías en el ligamento pulmonar: situadas en el ligamento pulmonar derecho o izquierdo.

- **10R:** Cadena traqueobronquial derecha: situada a la derecha de la línea media traqueal, desde el nivel del margen superior de la vena ácigos al origen del bronquio lobar superior derecho.
- **10L:** Cadena peribronquial izquierda: situada a la izquierda de la línea media entre la carina y el bronquio del lóbulo superior izquierdo, y medial al ligamento arterioso.
- **11:** Adenopatías intrapulmonares: distales al bronquio principal o carina secundaria.



Estaciones ganglionares N2

- 2R** Cadena paratraqueal superior derecha
- 2L** Cadena paratraqueal superior izquierda
- 3** Cadenas pretraqueales bajas
- 4R** Cadena paratraqueal inferior derecha
- 4L** Cadena paratraqueal inferior izquierda
- 5** Cadena aortopulmonar
- 6** Cadena mediastínica anterior
- 7** Cadena subcarinal
- 8** Cadenas paraesofágicas
- 9** Ganglios ligamento pulmonar

Figura 2. Mapa general de las estaciones ganglionares para la estadificación del cáncer de pulmón. Reproducido en *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7ª edición, p. 303 (11). © Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009.

Metástasis a distancia (M)

Mx: No se puede valorar la afectación metastásica a distancia.

M0: No presencia de metástasis a distancia.

M1: Afectación metastásica a distancia presente.

- M1a: Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
- M1b: Metástasis a distancia.

1.1.3. Pronóstico

A partir de la clasificación TNM se pueden definir distintos estadios oncológicos con un pronóstico distinto. En la tabla 1 se establecen los distintos estadios y su pronóstico estimado, de acuerdo con la 7ª edición de la clasificación (13).

Estadios TNM y supervivencia a los 5 años							
	T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	
N0	IA (50-80%)		IB (47%)	IIA (36%)	IIB (26%)	IIIA	M0
N1	IIA			IIB	IIIA		
N2	IIIA (19%)					IIIB	
N3	IIIB (7%)						
Cualquier	IV (2%)						
T ó N							M1a
							M1b

Tabla 1: Cuadro resumen de la estadificación según TNM. Entre paréntesis se indica la supervivencia relativa a 5 años para cada estadio.

El mal pronóstico del cáncer de pulmón se debe en parte a que la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad. Así mismo, el cáncer de pulmón está estrechamente relacionado con el hábito tabáquico. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón aumenta con la cantidad y la duración del hábito tabáquico, y se estima que el tabaco, en nuestro país, es responsable del 80-90% y del 55-87% de los cánceres de pulmón en hombres y en mujeres, respectivamente (2,14). Por tanto, hay que añadir también al mal pronóstico de la enfermedad en sí misma, la comorbilidad asociada al hábito tabáquico en la gran mayoría de los pacientes, como son la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, patología neurovascular) (15,16). En esta línea, en el mayor ensayo clínico realizado hasta la fecha en pacientes con CNMP con enfermedad

avanzada, se apreció un pronóstico distinto entre los pacientes fumadores y los nunca fumadores o fumadores leves a pesar de tener el mismo estadio y recibir el mismo tratamiento oncológico (17). El hábito tabáquico también se ha relacionado claramente con la biología molecular del tumor en los pacientes de CNMP. Así, el hábito tabáquico del paciente influye en la probabilidad de presentar una mutación activadora del gen *EGFR* (del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) por parte del tumor, especialmente en el subtipo histológico adenocarcinoma donde son más frecuentes. Así, los adenocarcinomas en pacientes no fumadores pueden presentar una mutación hasta en un 52%, mientras que en exfumadores es de entorno al 15% y en fumadores activos del 6% (18). Esta mutación se ha considerado un claro factor predictivo de respuesta a los inhibidores del dominio tirosinquinasa de EGFR (gefitinib y erlotinib) por múltiples ensayos clínicos fase 3 que se analizarán en la sección de tratamiento, y representa además un factor de mejor pronóstico en sí mismo (19). Desafortunadamente, el hábito tabáquico constituye un problema de salud pública en nuestro país, donde en 2006 el 31,6% de los hombres y el 22,4% de las mujeres se declaraban consumidores diarios de tabaco (20).

1.2. Diagnóstico del cáncer de pulmón

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón son hombres mayores de 60 años, fumadores o exfumadores. En general, los síntomas de sospecha de un carcinoma de pulmón son la aparición de tos o un cambio en la misma, así como expectoración en aumento o aparición de disnea o dolor torácico y la presencia

de hemoptisis. Concretamente, en un estudio de atención primaria realizado en las Islas Baleares, se estableció que los motivos de consulta que con mayor frecuencia llevaron al diagnóstico del cáncer de pulmón fueron cambios o aparición de tos (35%), dolor torácico (27,5%) y hemoptisis (20%) (21).

El papel de las pruebas de cribado para diagnóstico precoz del cáncer de pulmón es un tema de gran debate actualmente (22). En primer lugar, muchos de estos estudios no han logrado demostrar una reducción de la mortalidad con las pruebas de cribado estudiadas, así mismo hay que valorar los riesgos potenciales de estas pruebas de cribado (irradiación y sobre-tratamientos por falsos positivos) y finalmente debe ser tomada en cuenta la coste-eficacia de estas pruebas. El *International Early Lung Cancer Action Project* (I-ELCAP) es un estudio prospectivo que analiza en pacientes fumadores la utilidad de la TAC torácica de baja dosis como prueba de cribado (23). En este estudio se realizó TAC torácica de baja dosis basal en 31.567 pacientes, y 27.456 pacientes siguieron el cribado anual con TAC torácica de baja dosis. El 13% de las TAC torácicas basales, así como el 5% de las TAC anuales siguientes fueron positivas, y se identificó cáncer de pulmón en 484 pacientes, la gran mayoría en estadio I (85%). Si bien estos resultados muestran que la TAC torácica puede detectar más tumores en estadio I, una de las principales críticas que ha recibido este estudio es su diseño observacional y que por tanto no dispone de un brazo control (24). Más recientemente se han publicado también los resultados de un estudio prospectivo similar promovido por el NCI norteamericano (*National Cancer Institute*) y conocido como NLST (*National Lung Screening Trial*). Este estudio ha comparado, en más de 50.000 sujetos con alto riesgo de desarrollar

cáncer de pulmón, la realización de un cribado mediante tres TAC torácicas de baja dosis anuales frente a la realización de una radiografía de tórax con la misma frecuencia (25). Este estudio mostró una mayor incidencia de cáncer de pulmón en el grupo de seguimiento con TAC (645/100.000 personas-año versus 572/100.000 personas año), aunque el resultado más interesante lo constituye la reducción, de forma significativa, de la mortalidad en el brazo de seguimiento mediante TAC respecto a la radiografía (247 muertes/100.000 personas-año versus 309 muertes/100.000 personas-año), lo que se traduce en una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad del 20% (25). Si bien estos resultados son alentadores, existen todavía en marcha distintos estudios prospectivos al respecto (26). Un tema que suscita preocupación es el impacto económico que puede tener esta estrategia, que aunque eficaz, puede resultar insostenible económicamente (27). Por tanto, de los datos disponibles en la actualidad se desprende que la TAC torácica de baja dosis es una técnica eficaz en el diagnóstico precoz en cáncer de pulmón en población de riesgo. Sin embargo, la gran limitación para su aplicación a nivel poblacional sigue siendo el aspecto económico de su implementación a gran escala, hecho que hace que la comunidad científica esté a la espera de estudios económicos antes de hacer una recomendación firme en este sentido (28).

La sospecha clínica de un posible diagnóstico de cáncer de pulmón exige actuar del modo más precoz posible para alcanzar un diagnóstico histológico específico y una estadificación correcta. La poca especificidad del cuadro clínico y la difícil accesibilidad al tejido pulmonar obligan a realizar, a menudo, múltiples exploraciones complementarias. En ocasiones la saturación de los distintos

servicios hospitalarios implicados, convierte el retraso entre la aparición del primer síntoma y la aplicación del tratamiento adecuado en un problema sanitario importante. En el caso del cáncer de pulmón en nuestro país, se ha publicado que el tiempo medio de retraso por aspectos relativos al paciente es de 15 días, más 7 días de demora para la consulta con el médico en atención primaria, más 8 días de retraso hasta ser atendido por el especialista y 19 días de media hasta iniciar el tratamiento (21). En definitiva, el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el inicio del tratamiento se calculó en 49 días de media. Si bien estos resultados no son óptimos, cuando se ha analizado esta cuestión en la población de Canadá, la mediana de tiempo entre el primer síntoma hasta el inicio del primer tratamiento ha resultado de 138 días (79-175 días de intervalo intercuartílico) (29). Aunque disminuir este intervalo de tiempo es un objetivo que parece obligado, en un estudio retrospectivo de 1.082 pacientes tratados en España entre 1993-1997 de cáncer de pulmón en estadios I-II no se apreció que el retraso de la cirugía tuviera un impacto negativo sobre la supervivencia, aunque en este estudio el retraso medio estimado fue de 35 días entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico (30). Otros investigadores también han analizado si el tiempo desde el primer síntoma hasta la obtención de un diagnóstico puede tener impacto en la supervivencia o el grado de invasión del tumor en estos pacientes, no habiéndose demostrado por el momento una correlación directa en este sentido (31).

Dentro del estudio de sospecha de un cáncer de pulmón es preciso diferenciar entre exploraciones obligatorias y exploraciones adicionales para una correcta estadificación y diagnóstico histopatológico.

1.2.1. Exploraciones básicas

Anamnesis: debe realizarse una anamnesis completa incluyendo antecedentes personales y familiares de cáncer, hábito tabáquico, antecedentes profesionales, síntomas de extensión local del tumor (disfonía, dolor torácico), síntomas de extensión a distancia (clínica neurológica, dolor), valoración de pérdida de peso y de situación funcional mediante escalas validadas como la de Karnofsky o la del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Anexo 1).

Exploración física: se valorarán posibles alteraciones neurológicas, hepatomegalia, palpación de cadenas ganglionares, clínica de compresión medular, síndrome de vena cava superior, síndrome de Horner y signos de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores.

Análisis de sangre: Se incluye habitualmente hemograma, estudio de coagulación, función renal, función hepática, fosfatasa alcalina, calcio, lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas y albúmina.

Radiografía de tórax: se recomienda realizar las proyecciones antero-posterior y lateral. Suele ser la prueba con la que se realiza el diagnóstico de sospecha del cáncer de pulmón y que abre el camino al resto de pruebas complementarias (32).

Electrocardiograma (ECG): el electrocardiograma permite descartar principalmente alteraciones del ritmo eléctrico del corazón que puedan ser causa

de complicaciones durante la realización de algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos (broncoscopia, quimioterapia o cirugía) (33). Más raramente pueden apreciarse alteraciones secundarias a afectación cardiaca por el tumor o derrame pericárdico maligno o reactivo (34,35).

Pruebas funcionales respiratorias: espirometría forzada, volúmenes pulmonares, capacidad de transferencia de CO y gasometría arterial basal. Su papel es principalmente el de evaluar la idoneidad de los pacientes antes de los tratamientos radicales, especialmente la cirugía (36-38).

Broncoscopia: permite visualizar el árbol bronquial y realizar una recogida de muestras para estudio histológico con BAS (secreciones bronco-alveolares), BAL (lavado bronco-alveolar) y biopsia bronquial, siendo por esto último una prueba de gran utilidad para confirmar el diagnóstico de sospecha (39).

Tomografía Axial Computerizada (TAC) torácica: con contraste y con cortes del tercio superior del abdomen incluyendo el polo inferior de los riñones para poder evaluar hígado y glándulas suprarrenales (40). Algunas de sus principales limitaciones estriban en no ser capaz de diagnosticar la enfermedad metastásica microscópica y que frecuentemente es incapaz de diferenciar en algunas estructuras anatómicas aumentadas de tamaño (ganglios mediastínicos o glándula suprarrenal), si dicho incremento es por causa de infiltración tumoral o por hiperplasia reactiva benigna (41,42). Además, la TAC no permite una visualización precisa de las estructuras óseas que permita confirmar o descartar su afectación secundaria en una gran proporción de los pacientes. Como se

expondrá a continuación, otras pruebas diagnósticas pueden ayudar a mejorar estas limitaciones en los casos dudosos.

1.2.2. Exploraciones adicionales

Las pruebas comentadas anteriormente permiten el diagnóstico y la correcta estadificación en la mayoría de pacientes. Sin embargo, en ocasiones la broncoscopia no obtiene material patológico suficiente para el diagnóstico o no se aprecian células tumorales en la muestra obtenida. En ese caso, se puede completar el estudio con las siguientes pruebas:

1.2.2.1. Diagnóstico histológico

Estudio citológico del líquido pleural y/o biopsia pleural (cerrada o por pleuroscopia): Debería realizarse siempre en presencia de derrame pleural y en caso de no tenerse evidencia de metástasis a distancia, pues el derrame pleural maligno modifica el estadio y por lo tanto el pronóstico y tratamiento de estos pacientes (43). Puede, así mismo, permitir la confirmación diagnóstica en los casos en los que la broncoscopia resulta negativa y el líquido pleural resulta ser maligno.

Punción transparietal pulmonar: Puede realizarse guiada por TAC para lesiones pulmonares periféricas y por tanto de más fácil acceso (44). Esta técnica aporta el diagnóstico histológico en un 80% de los casos. La principal

complicación es el neumotórax que aparece en una cuarta parte de los pacientes, aunque normalmente es de poca consideración, siendo necesaria la colocación de un tubo de drenaje torácico en menos del 5% de los pacientes.

Punción transbronquial o eco-endoscopia digestiva alta: Punción de lesiones próximas a estas estructuras como adenopatías, derrame pleural, glándula suprarrenal, lesiones hepáticas o partes blandas (45).

EBUS (Endoscopia bronquial con ultrasonidos): En algunos casos, existen adenopatías mediastínicas que a pesar de no imprimirse en la tráquea o bronquios principales, están muy próximas a estas estructuras. En este contexto, la broncoscopia puede ser poco rentable al no poder determinar exactamente en qué punto se hallan estas lesiones que no resultan visibles con la endoscopia. Además, una punción a ciegas de lesiones cercanas a estructuras vasculares puede dar origen a un sangrado por punción accidental de las mismas. La visión ecográfica de las estructuras extrabronquiales, sumada a la visión directa endoscópica permite por lo tanto la identificación de estas lesiones facilitando su punción para la obtención del material para el diagnóstico. Esta técnica, aunque por un lado podría encarecer el procedimiento diagnóstico por el mayor coste de la aguja de punción fundamentalmente, es cada vez más empleada al ser menos invasiva que la mediastinoscopia y poseer una elevada rentabilidad diagnóstica que en muchos casos evita la realización de otras técnicas para la obtención de un diagnóstico histológico, reduciendo globalmente el coste final (46).

Broncoscopia guiada por navegación por TAC: En tumores periféricos puede ser complicado alcanzar las lesiones mediante la broncoscopia convencional. Existe actualmente una nueva técnica mediante la que se puede dirigir el broncoscopio apoyándose en un sistema de navegación que emplea las referencias topográficas facilitadas por un software que permite reconstruir las imágenes obtenidas en la TAC. Esta técnica tiene una implementación menor en nuestro entorno, aunque existen experiencias publicadas al respecto (47,48).

Técnicas quirúrgicas: Se pueden emplear igualmente la mediastinoscopia o la mediastinotomía e incluso la toracotomía para alcanzar un diagnóstico histológico si no es posible obtener una muestra representativa por otros métodos diagnósticos. Dada la invasividad y morbilidad asociadas a este procedimiento, suele reservarse como última opción y siempre en función de las características (edad, estado general, comorbilidades) y pronóstico del paciente (enfermedad no diseminada).

1.2.2.2. Estudio de estadificación

Una correcta estadificación es vital en esta patología, pues el abordaje terapéutico resulta completamente diferente entre los estadios iniciales frente a la enfermedad avanzada.

Resonancia magnética nuclear (RMN) torácica: Permite evaluar casos concretos como tumores del sulcus superior o de Pancoast; aquellos en los que se sospecha invasión de pared torácica o del diafragma por el tumor primario o

cuando se quiere descartar invasión del mediastino, los vasos pulmonares y sistémicos del hilio pulmonar y del mediastino (40).

Gammagrafía ósea: Se debe llevar a cabo cuando se sospecha la presencia de metástasis óseas por dolor o elevación de la fosfatasa alcalina sérica. La gammagrafía ósea sigue siendo la técnica de elección por su bajo coste, aunque puede ser superada por técnicas más modernas como la PET/CT para detectar lesiones osteolíticas (49).

Ecografía abdominal: Se emplea fundamentalmente en la evaluación de lesiones hepáticas.

RMN de glándulas suprarrenales: Permite estudiar lesiones nodulares suprarrenales, pues a menudo permite diferenciar entre hiperplasia suprarrenal, adenomas o metástasis.

TAC craneal con contraste endovenoso o RMN: Resulta obligada su realización en caso de sospecha de lesiones cerebrales por clínica neurológica o cambios de conducta (43). Se realizan con contraste endovenoso (iodado o gadolinio respectivamente) para aumentar su rentabilidad diagnóstica. Si bien en pacientes con clínica neurológica pueden detectarse metástasis hasta en un 20,8% de las RMN cerebrales practicadas, en pacientes sin síntomas neurológicos puede llegar a ser positiva para metástasis en un 4,6% (50). Por este motivo, la guía norteamericana del *National Comprehensive Cancer Network* recomienda su realización al diagnóstico incluso en ausencia de

síntomas que hagan sospechar afectación secundaria del sistema nervioso central en tumores con estadios clínicos II-III (51).

Angiografía (angioTAC o angioRMN) pulmonar: Se emplea para evaluar la invasión de vasos mediastínicos. Este aspecto resulta clave en la evaluación de la resecabilidad de algunos tumores en estadios localizados pero también puede orientar a la selección del tratamiento sistémico en pacientes con enfermedad avanzada en los que se está valorando la combinación de quimioterapia con agentes antiangiogénicos como bevacizumab ya que su administración en casos de infiltración de grandes vasos puede incrementar el riesgo de eventos hemorrágicos pulmonares en estos pacientes (52).

Videomediastinoscopia/mediastinoscopia anterior: Está indicada su realización en los casos en los que en la TAC torácica se visualizan adenopatías de más de 10 mm de diámetro, en el eje corto, en las regiones 2, 3, 4, 7, 5 y 6 (53). La mediastinoscopia sigue siendo el *gold standard* para la estadificación ganglionar invasiva de los pacientes con un cáncer de pulmón potencialmente operable (54). En la actualidad, la mediastinoscopia se realiza habitualmente mediante videomediastinoscopia, con lo que se obtiene mejor visualización del campo operatorio mejorando los resultados de esta técnica de estadificación (55,56).

Videotoracoscopia: Se lleva a cabo ante la presencia de derrame pleural y adenopatías de más de 10 mm de diámetro en el eje corto en regiones 3, 5, 6, 8 y 9.

Tomografía por emisión de positrones (PET): Permite caracterizar metabólicamente los nódulos y masas pulmonares, así como evaluar la presencia de adenopatías y afectación metastásica a distancia (40,57,58).

1.2.3. Manifestaciones clínicas

1.2.3.1. En función de la localización

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón son diferentes en función de la localización del tumor primario. En este sentido, se distinguen dos posibles localizaciones en términos generales: Tumores centrales y tumores periféricos.

Tumores centrales:

Clasificamos como tumores centrales aquellos que tienen su origen en la tráquea o en los bronquios centrales, accesibles a la visión del broncoscopia flexible. La mayor parte de ellos (60-80%) se inician en los bronquios segmentarios o subsegmentarios.

Existe un predominio estadístico en cuanto a su localización en los lóbulos superiores, los segmentos anteriores y el hemitórax derecho. Su evolución inicial puede pasar desapercibida durante muchos meses e incluso, según su histología, durante algunos años. Posteriormente pueden aparecer algunos síntomas que pueden orientarnos hacia su diagnóstico, como son la tos de

aparición reciente, la expectoración persistente sin otras causas que la justifiquen, o cambios en la hipersecreción mucosa crónica del paciente, a pesar de que el síntoma de alarma principal suele ser la expectoración hemoptoica, que puede permitir el diagnóstico antes de que aparezcan otras alteraciones en la radiografía de tórax.

Cuando durante su evolución, el crecimiento endobronquial del tumor produce obstrucción del bronquio, aparecen las manifestaciones clínicas clásicas del carcinoma de pulmón central, como son la expectoración hemoptoica persistente, la tos y las imágenes radiológicas de atelectasia lobar o segmentaria, con o sin neumonitis obstructiva.

Tumores periféricos:

Se entiende por éstos, aquellos que se originan en los bronquios no accesibles a la visión por broncoscopia. No suelen dar síntomas si no se cavitan o invaden la pleura, en cuyo caso sólo dan manifestaciones radiológicas.

1.2.3.2. Debido a afectación de estructuras torácicas vecinas

Con frecuencia el crecimiento progresivo de la lesión pulmonar (parenquimatosa o bronquial) original supone una infiltración o compresión de estructuras anatómicas vecinas. En esos casos los síntomas clínicos de debut de la

enfermedad son los relacionados con la afectación de dichas estructuras anexas afectadas por contigüidad.

Invasión pleural:

Suele producirse más frecuentemente en los casos de cáncer de pulmón periférico, aunque cualquier neoplasia pulmonar puede causar un derrame pleural. Tan sólo alrededor de un 50% de los derrames pleurales en los pacientes con cáncer de pulmón son causados por una pleuritis carcinomatosa, motivo por el que resulta importante afinar en el diagnóstico mediante una toracocentesis y el análisis citológico del líquido pleural cuando es el único punto dudoso de diseminación a distancia (59). El manejo del derrame pleural dependerá del estado general del paciente, la gravedad de los síntomas y de su etiología, pues su tratamiento es principalmente paliativo (60) cuando es de causa tumoral.

Invasión de la pared torácica:

El CNMP de localización periférica puede en su crecimiento infiltrar la pared torácica y provocar dolor. La detección radiológica de esta invasión puede resultar sencilla si hay destrucción costal extensa, aunque en ocasiones puede ser complicado de determinar, siendo más útil realizar el estudio de su posible invasión por TAC, RMN de pared costal o PET-CT.

Cuando el CNMP se localiza en el vértice del pulmón (denominado entonces tumor de Pancoast o del sulcus superior) (61), puede producirse el síndrome de Claude-Bernard-Horner (62), caracterizado por ptosis palpebral, miosis,

anhidrosis facial y enoftalmos, causado por la invasión del ganglio simpático cervical y que puede además generar compresión o infiltración del plexo braquial ipsilateral. En estos casos el cuadro puede verse acompañado de dolor irradiado a la espalda con debilidad y alteraciones sensitivas en la extremidad superior correspondiente y en ocasiones edema acompañante.

Invasión del mediastino:

El CNMP puede infiltrar el mediastino por contigüidad (invasión directa) o por metástasis ganglionares mediastínicas. La afectación de este espacio puede ocasionar diversos cuadros clínicos:

- Síndrome de vena cava superior: suele estar más relacionado con el CMP por su rápido crecimiento, aunque también puede observarse en los CNMP.
- Disfonía secundaria a la parálisis de la cuerda vocal izquierda por infiltración del nervio recurrente izquierdo.
- Disnea secundaria a la afectación del nervio vago o por parálisis diafragmática por invasión del nervio frénico.
- Sensación dolorosa de opresión paraesternal por afectación de ganglios mediastínicos.
- Disfagia por compresión/infiltración esofágica.

1.2.3.3. Debido a la presencia de metástasis extratorácicas

En ocasiones el primer síntoma del CNMP puede ser debido a la presencia de metástasis en un órgano extratorácico. Los órganos más frecuentemente afectados por el CNMP son los ganglios linfáticos cervicales y supraclaviculares, hueso, hígado, sistema nervioso central (SNC), glándulas suprarrenales y riñones. En general suelen manifestarse por dolor (afectación ósea o hepática), afectación funcional (afectación hepática masiva o renal) y en el caso del SNC por clínica neurológica (63).

1.2.3.4. Debido a la presencia de un síndrome paraneoplásico

Hasta en un 10% de los casos de cáncer de pulmón el tumor puede causar síntomas no directamente relacionados con el tumor primario o sus metástasis mediante un síndrome paraneoplásico (64). Estos síntomas suelen explicarse por la presencia de sustancias humorales con alta actividad biológica producidas por las células malignas (65). El cáncer de pulmón es la neoplasia que con mayor frecuencia se acompaña de síndromes paraneoplásicos (66,67). A continuación se exponen los más frecuentes:

- Hipercalcemia maligna: la afectación ósea metastásica puede aumentar los niveles de calcio en sangre debido a un incremento en la resorción ósea. Sin embargo, a veces puede aparecer hipercalcemia tumoral sin

afectación ósea metastásica. Estos casos suelen estar en relación con la secreción por parte de las células tumorales de una sustancia similar a la paratohormona (PTH), la PTHrP (68). El carcinoma epidermoide es la variante histológica que se asocia con mayor frecuencia a este síndrome paraneoplásico. Su aparición se asocia con un peor pronóstico vital (69).

- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH): suele caracterizarse por hiponatremia e hipernatriuria. Suele relacionarse más frecuentemente con el CMP y se ha asociado el grado de hiponatremia el pronóstico de los pacientes (70).
- Síndrome de Cushing por producción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH): suele causar debilidad progresiva, atrofia muscular, edemas y facies cushingoide. Es más frecuente en el CMP (71).
- Ginecomastia: secundaria al aumento de gonadotrofinas circulantes (72). Este síndrome paraneoplásico es poco frecuente.
- Osteoartropatía hipertrófica: incluye la presencia de acropaquias, poliartritis seronegativa y crecimiento subperióstico de los huesos distales de las extremidades. En algunas series se ha determinado por gammagrafía ósea una incidencia de esta patología asociada en el 4,5% de los pacientes, aunque clínicamente se aprecia en menos del 1% (73). Es más frecuente entre los varones, grandes fumadores y con estadios avanzados de la enfermedad (74).
- Neuropatías periféricas y miopatías: se relacionan habitualmente con la presencia de autoanticuerpos (anti-Hu, anti-CV2) y con mayor frecuencia en el caso de pacientes con CMP (75). También se han descrito casos de miopatía necrotizante paraneoplásica en CMP (76).

- Esclerodermia: en casos excepcionales se puede observar este síndrome paraneoplásico en relación con el carcinoma bronquioloalveolar y el adenocarcinoma (77).
- Tromboflebitis migrans (síndrome de Trousseau): trombosis localizada en regiones poco habituales y refractaria al tratamiento anticoagulante. Suele ser más frecuente en tumores de histología de adenocarcinoma y especialmente en la variante productora de mucina y en particular en el cáncer de páncreas y estómago, pero también se ha descrito en cáncer pulmón (78).

1.3. Tratamiento

En el manejo terapéutico del cáncer de pulmón no microcítico disponemos de tres modalidades distintas de tratamiento: la cirugía de resección tumoral, la irradiación y los tratamientos sistémicos (quimioterapia y terapias dirigidas). A menudo, y especialmente en el caso de tumores localmente avanzados, es necesario un abordaje combinado del tumor empleando estas tres herramientas, convirtiendo el tratamiento del cáncer de pulmón en un paradigma del abordaje terapéutico multidisciplinar (79).

También es necesario resaltar que el tratamiento de soporte y los cuidados paliativos son esenciales en el manejo de la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón, especialmente en aquellos en los que la enfermedad está más avanzada y/o en los que se encuentran más sintomáticos por efecto de la enfermedad o del tratamiento que reciben. El manejo sintomático de estos

enfermos, aunque no trata la causa de la enfermedad, permite mejorar su calidad de vida. Según un estudio reciente podría tener incluso un impacto positivo en la supervivencia global de los enfermos que lo reciben (11,6 meses frente a 8,9 meses, $p=0,02$) cuando estos cuidados paliativos se incluyen desde el inicio del tratamiento oncológico activo de los pacientes con enfermedad avanzada (80). Este trabajo, junto con otros similares, ha llevado recientemente a un equipo de expertos de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO), a la elaboración de una opinión clínica provisional que recomienda la integración de los cuidados paliativos en el manejo estándar de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado o con gran carga sintomática por la enfermedad (81).

1.3.1. CNMP enfermedad localizada o localmente avanzada (estadios I-III A) potencialmente resecable

La cirugía es el tratamiento más efectivo y de elección en estos pacientes (82). Desafortunadamente, únicamente un 20-30% de los pacientes diagnosticados de CNMP se encuentran en este grupo y son candidatos a un tratamiento quirúrgico inicial. El tratamiento estándar consiste en la resección pulmonar de al menos el lóbulo en el que se encuentra el tumor (lobectomía) acompañado de una disección ganglionar mediastínica sistemática. En ocasiones resulta necesaria la extirpación de todo el pulmón (neumonectomía), intentándose en todo caso la preservación de la mayor cantidad de tejido pulmonar funcionante posible. Sin embargo, a pesar de este tratamiento con intención radical, la mayoría de los pacientes recaen y mueren durante los cinco años siguientes como muestran los datos de supervivencia en estadios precoces referidos que figuran en la tabla 1.

Con el fin de mejorar este pronóstico se han diseñado estrategias multidisciplinares incorporando la quimioterapia y/o radioterapia administradas de forma preoperatoria (tratamiento neoadyuvante o de inducción) y/o postoperatoria (tratamiento adyuvante).

1.3.1.1. Criterios de operabilidad y de reseccabilidad

Resulta de vital importancia poder seleccionar correctamente a los pacientes que van a beneficiarse de un tratamiento quirúrgico. En este sentido en los últimos años en España se ha generalizado, en los hospitales terciarios, la creación de comités multidisciplinares de cáncer de pulmón, donde se evalúan los pacientes recién diagnosticados y se discuten las distintas alternativas terapéuticas para cada paciente eligiéndose finalmente aquella que mayor beneficio y menores riesgos pueda aportar al enfermo. La cirugía de pulmón no está exenta de complicaciones y riesgos, por lo que es fundamental una valoración preoperatoria correcta de operabilidad y reseccabilidad. La operabilidad hace referencia a la capacidad del paciente de ser sometido a una resección pulmonar con un riesgo aceptable (dependiente de sus comorbilidades) y con posibilidad de recuperación funcional pulmonar postoperatoria suficiente para llevar una vida similar a la previa al tratamiento quirúrgico (83). El concepto de reseccabilidad hace referencia a la posibilidad de realizarse una resección macroscópicamente completa tumoral mediante la cirugía.

La valoración de la operabilidad se realiza por medio de una secuencia de exploraciones clínicas y complementarias: anamnesis y exploración física, pruebas de función respiratoria y capacidad pulmonar, pruebas de esfuerzo,

gammagrafía de ventilación pulmonar y pruebas de función cardíaca (83-85). En la tabla 2 se especifican los distintos criterios que pueden condicionar la inoperabilidad de un paciente.

Generales
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estado clínico deteriorado e irreversible (índice de Karnofsky < 60%). ▪ Enfermedades graves e incontrolables que alteran de forma permanente las capacidades básicas físicas y fisiológicas del paciente. ▪ Enfermedades asociadas que condicionan un mal pronóstico a corto plazo. ▪ Edad superior a 80 años en casos que requieran de una neumonectomía, salvo en pacientes muy seleccionados. ▪ Negativa del paciente a la intervención.
Pulmonares
<ul style="list-style-type: none"> ▪ PaCO₂ (presión arterial de CO₂) superior a 45 mm Hg, irreversible. ▪ Capacidad vital inferior a 45%, irreversible. ▪ FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzado) preoperatorio real inferior a 1 litro, irreversible. ▪ FEV1 predictivo postoperatorio inferior a 0,8 litros o inferior al 30% del valor teórico.
Cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infarto agudo de miocardio en las anteriores 6 semanas antes de la intervención. ▪ Arritmia ventricular e insuficiencia cardíaca congestiva no controladas. ▪ Enfermedad vascular periférica: estenosis carótideas >50% en >75 años y en estenosis de >70% en pacientes más jóvenes.

Tabla 2. Criterios de inoperabilidad. Adaptado de: ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón célula no pequeña, versión, 1ª edición (86).

Los criterios de reseccabilidad suelen ayudar a identificar aquellas situaciones en las que es improbable lograr una resección completa (R0) en el acto quirúrgico. Distintos estudios han mostrado que la resección completa (R0) se asocia a una supervivencia más prolongada en comparación con la resección incompleta (R1, persistencia de enfermedad microscópica ó R2, enfermedad macroscópica residual). En la tabla 3 se resumen las causas más frecuentes de irreseccabilidad.

Invasión del mediastino	Síndrome de vena cava superior Invasión esofágica Invasión intrapericárdica de vena y arteria pulmonar Invasión de la arteria pulmonar común Invasión de la aorta Invasión cardiaca Afectación del nervio recurrente Afectación del nervio frénico asociada a la invasión masiva del mediastino
Invasión de la vía aérea	Invasión traqueal extensa Invasión de la carina asociada a la afectación ganglionar
Invasión de serosas	Derrame pleural maligno Derrame pericárdico maligno
Otras situaciones	Invasión de cuerpos vertebrales Metástasis a distancia, excepto algunos casos determinados

Tabla 3. Criterios de irreseccabilidad. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón célula no pequeña, versión, 1ª edición (86).

Para que una resección pueda considerarse completa, toda la enfermedad conocida debe haberse extirpado, los márgenes de resección deben estar libres de tumor, confirmados microscópicamente, y debe haberse realizado una linfadenectomía mediastínica exhaustiva (87).

La resección completa precisa además de las siguientes condiciones para considerarla como tal:

- El ganglio mediastínico más alto que se haya extirpado debe ser negativo, si no se considerará resección incompleta relativa. En un reciente estudio se apreciaron diferencias significativas en supervivencia a los 5 años dependiendo de que el ganglio mediastínico más alto se encontrara o no afectado (13% versus 29%, $p < 0,0001$) (88).
- La resección pulmonar debe comprender al menos una lobectomía ya que otras resecciones más limitadas presentan mayor tasa de recidiva local y peor supervivencia (89), aunque este aspecto no está libre de controversia cuando se trata de tumores muy pequeños (≤ 1 cm) (90,91).
- Se recomienda extirpar en bloque (con la porción parenquimatosa que se pueda) las estructuras vecinas al tumor que estén claramente infiltradas o íntimamente adheridas a éste. Así se intenta prevenir la necesidad de atravesar el tumor y evitar la diseminación de células tumorales.
- Los márgenes de resección deben estar libres de tumor comprobados microscópicamente (92).
- Disección ganglionar sistemática o, si no, disección ganglionar sistemática específica del lóbulo (93).

- No debe detectarse extensión extracapsular del tumor en los ganglios extirpados separadamente o en aquellos que están incluidos en el espécimen pulmonar principal (94).

1.3.1.2. Quimioterapia adyuvante

Como se ha comentado previamente, a pesar de llevarse a cabo un tratamiento quirúrgico adecuado sigue existiendo un riesgo importante de recaída, ya sea local o a distancia. Por este motivo se ha ensayado la utilización de quimioterapia posterior a la cirugía para intentar disminuir este riesgo.

Los múltiples estudios realizados sobre el tema han mostrado un claro beneficio de la quimioterapia adyuvante en los estadios II y III. Así, los últimos ensayos clínicos aleatorizados (JBR.10, IALT, ANITA) demuestran una reducción del riesgo de muerte tanto en estadio II (41%) como en estadio IIIA (21-31%) (95-97). Así, un meta-análisis sobre el papel de la quimioterapia adyuvante apreció una reducción del riesgo de muerte del 17% de forma global para ambos grupos (98).

En el estadio IB nunca ha sido demostrado un beneficio estadísticamente significativo derivado de la administración adyuvante de quimioterapia. Sin embargo, en el estudio exploratorio CALGB9633 se apreció un beneficio clínico significativo en supervivencia en el subgrupo de pacientes con estadio IB que presentaban tumores ≥ 4 cm (HR 0,69; IC95: 0,48 – 0,99) (99). Por este motivo

se recomienda individualizar en estos casos los riesgos y beneficios del tratamiento de quimioterapia.

A la luz de todos estos estudios las guías de práctica clínica recomiendan en estos pacientes el uso de cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante basada en platino con el máximo nivel de evidencia científica (82,100).

1.3.1.3. Radioterapia adyuvante

Otra herramienta utilizada para disminuir principalmente el riesgo de recaída local ha sido históricamente el tratamiento con radiaciones ionizantes. El estudio más importante en la literatura en este campo ha sido el meta-análisis PORT. Los primeros resultados del mismo se publicaron en 1998 y recogieron los resultados de 2.128 pacientes incluidos en 9 ensayos clínicos con un seguimiento de casi 4 años. Los resultados mostraron un significativo efecto negativo de la radioterapia postoperatoria a nivel de supervivencia global, al compararla con el grupo de pacientes tratados con cirugía exclusiva (HR 1,21; IC95% [1,08-1,34]) (101). Una actualización posterior de este estudio (con un seguimiento de 4,25 años) siguió mostrando resultados en la misma línea con una reducción absoluta de la supervivencia global del 6% en el grupo de pacientes irradiados (del 58% al 52%) (102). Sin embargo, en el análisis por subgrupos se apreció que los pacientes que presentaban un estadio III-pN2 y eran sometidos a cirugía obtenían un beneficio de la radioterapia postoperatoria, en términos de supervivencia. Una limitación del estudio PORT es que los ensayos clínicos incluidos utilizaron técnicas y dosis de irradiación muy tóxicas y

actualmente obsoletas. Lo que por el momento se desconoce es si las nuevas técnicas de irradiación (estereotáctica, de intensidad modulada) lograrán aportar un beneficio clínico significativo a este grupo de enfermos.

El estudio ANITA, ya mencionado previamente, contemplaba como opción la administración de radioterapia adyuvante a los pacientes con ganglios afectos en cualquiera de las 2 ramas de tratamiento del estudio (97). Los datos de la influencia de la radioterapia postoperatoria no han sido analizados con pruebas estadísticas comparativas dado que la decisión de administrar radioterapia postoperatoria no fue aleatorizada y no era obligatoria para los pacientes incluidos en el ANITA. Sin embargo, sí se ha realizado un estudio descriptivo del mismo. De forma similar a lo observado en el estudio PORT, un análisis en el subgrupo de pacientes pN2 que recibieron radioterapia postoperatoria, demostró que la supervivencia global se vio incrementada tanto en el brazo de quimioterapia adyuvante (47,4 frente a 23,8 meses) como en la rama de observación (22,7 frente a 12,7 meses) (103). Sin embargo, en el subgrupo pN1, la radioterapia postoperatoria pareció tener un efecto deletéreo en la supervivencia global en los pacientes tratados además con quimioterapia adyuvante (46,6 frente a 93,6 meses).

1.3.1.4. Tratamiento de quimioterapia neo-adyuvante o de inducción

Otra estrategia que ha sido investigada en los últimos años en los tumores resecables ha sido la de administrar tratamiento de quimioterapia previo a la

cirugía. Algunas posibles ventajas de este enfoque que se han propuesto, en contraposición a su administración adyuvante (postoperatoria) serían:

- La respuesta tumoral a la neoadyuvancia podría facilitar la resección quirúrgica.
- Permitiría el tratamiento precoz de las micrometástasis.
- Posibilitaría además la inhibición del potencial estímulo de crecimiento que las células tumorales pudieran encontrar tras la liberación de factores de crecimiento durante la cirugía y la cicatrización de la herida.

En la década de los 90 se diseñaron varios ensayos clínicos que analizaron la eficacia de la quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante en el manejo del cáncer de pulmón comparándola con el tratamiento quirúrgico exclusivo. Siete de estos estudios fueron analizados conjuntamente en un meta-análisis en 2006 en el que se concluyó que la quimioterapia preoperatoria se asociaba a una disminución del riesgo de muerte del 18% frente a cirugía exclusiva (HR 0,82; IC 95% [0,69-0,97], $p=0,02$), lo que suponía un beneficio absoluto en la supervivencia global (SG) a los 5 años del 6% (del 14 al 20%) (104).

Sin embargo, en el año 2007 se publicaron los resultados del ensayo clínico MRC-LU22 llevado a cabo en 519 pacientes (105), en el que no se apreció un beneficio en supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (HR:1,02; IC 95% [0,80-1,31], $p=0,86$). Los mismos autores de este estudio actualizaron el meta-análisis de Burdett y cols. incluyendo su estudio, apreciándose que el beneficio de la quimioterapia

preoperatoria perdía la significación estadística con una tasa de riesgo de 0,88 (IC 95% [0,76-1,01], $p=0,07$).

Si bien la magnitud del beneficio observado en los meta-análisis de quimioterapia postoperatoria (HR 0,87-0,89) es similar a la que parece tener la quimioterapia de inducción (HR 0,88), al no alcanzar la significación estadística actualmente, se aconseja esperar resultados más concluyentes para poder emitir recomendaciones en cuanto a su papel. En este sentido, se ha publicado recientemente un estudio del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) que comparó la cirugía exclusiva, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante (106). El estudio incluyó 624 paciente con estadios IA (tumores >2 cm), IB, II y T3N1 y el esquema de quimioterapia utilizado consistió en la administración de 3 ciclos de carboplatino y paclitaxel. Este estudio no apreció beneficio en la supervivencia libre de progresión con la adición de quimioterapia ya fuera antes o después de la cirugía. La ausencia de beneficio de la administración de quimioterapia adyuvante de este estudio podría encontrar su explicación en que el análisis realizado fue por intención de tratar aunque tan sólo el 66,2% de los pacientes lo recibieron finalmente y porque el esquema utilizado sólo incluía 3 ciclos de quimioterapia (cuando el estándar es la administración de 4 ciclos). Así mismo, la mayoría de los tumores presentaban estadios muy precoces, y donde más beneficio se ha observado es en tumores estadio II en adelante. En cuanto al tratamiento preoperatorio, el 97% de los pacientes planificados lo recibieron y se obtuvo una tasa de respuestas radiológicas del 53,3%, aunque este aspecto no

tuvo repercusión en la supervivencia libre de progresión de estos pacientes (no se reportó el impacto en la supervivencia global en este estudio).

1.3.1.5. Tratamiento de inducción con quimio-radioterapia en pacientes potencialmente quirúrgicos

Como se discutirá posteriormente en la sección de pacientes con enfermedad irresecable, la quimio-radioterapia (combinación de quimioterapia con radioterapia) con intención radical ha demostrado ser superior sobre la radioterapia radical exclusiva en los enfermos con CNMP localmente avanzado en términos de control local y de supervivencia. Así mismo, este efecto repercute en una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global cuando se administran los dos al mismo tiempo (concomitante o concurrente) respecto a administrar primero uno y posteriormente el otro (secuencial). No es de extrañar por tanto que distintos autores hayan intentado establecer un papel de este enfoque en el tratamiento de inducción, principalmente en tumores localmente avanzados potencialmente resecables.

Dentro del estudio SWOG 8805, 126 pacientes con CNMP en estadios IIIA-B fueron tratados con radioterapia con aceleradores lineares de ≥ 4 MeV, estando específicamente prohibido por protocolo el tratamiento con aparatos de Cobalto 60. El tratamiento consistió en una dosis total de irradiación torácica de 45 Gy, administrados en 25 sesiones, con fraccionamiento de 180 cGy por sesión, durante 5 semanas, administrándose quimioterapia neo-adyuvante concomitante

(cisplatino-etopósido por 2 ciclos) (107). Los resultados mostraron una tasa de respuestas del 59%, con una tasa de resecciones completas similares entre estadios IIIA (85%) y IIIB (80%), así como una supervivencia global a 3 años del 27% y del 24%, respectivamente. El análisis por subgrupos evidenció que los pacientes que presentaban estadios IIIB-T4 alcanzaban la misma supervivencia global que los pacientes con estadios IIIA-N2, mientras que en aquellos con afectación ganglionar N3 era menor. El principal factor pronóstico descrito fue el ypN0 (respuesta patológica completa ganglionar), que se asoció a una supervivencia global del 44% a 3 años y del 33% a 6 años, frente al 11% de los ypN+. La mortalidad quirúrgica de estos pacientes no superó el 6%. Las recaídas fueron principalmente a distancia, siendo el sistema nervioso central la localización más frecuente (107).

Otro estudio similar fue el SWOG 9416, con 110 pacientes sin afectación mediastínica (T3-T4, N0-N1) que se trataron con un esquema semejante al anterior (108). El 95% de los pacientes finalizó el tratamiento de inducción. Se apreció R0 o R1 en el 56% de los operados. La supervivencia global a los cinco años fue del 44% para toda la serie y del 54% para los que obtuvieron respuesta completa. El principal punto de recurrencia se localizó también a distancia.

El *Japan Clinical Oncology Group* comunicó resultados similares en su ensayo clínico fase II 9806 (109). El esquema de quimioterapia estaba formado por un triplete (mitomicina C, vindesina y cisplatino) y la radioterapia se administró mediante aceleradores lineales de ≥ 4 MeV hasta una dosis de 45 Gy en 25 sesiones. La primera dosis de radioterapia se administró el día 2 de

quimioterapia administrándose entonces 15 sesiones de 180 cGy por fracción. Posteriormente se realizó una semana de descanso, y en el día 2 del segundo ciclo de quimioterapia se iniciaron las 10 sesiones de 180 cGy restantes. Fueron incluidos 76 pacientes con tumores localmente avanzados de Pancoast sin afectación mediastínica. Los autores reportaron una tasa de R0 del 68% y una supervivencia global a los 5 años del 56%.

Recientemente se ha publicado el estudio clínico fase III del Intergrupo Americano (RTOG 9309) (110). En él participaron 396 pacientes con estadio IIIA-N2 en los que se comparó un esquema de quimio-radioterapia neoadyuvante concurrente (cisplatino-etopósido por dos ciclos, más radioterapia a dosis de 45 Gy), cirugía y posteriormente algunos recibieron dos ciclos más del mismo esquema de quimioterapia postoperatoria, frente a la quimio-radioterapia concurrente, radical y exclusiva (mismo esquema que el de inducción pero alcanzando una dosis total de 61 Gy). Los pacientes que presentaron progresión tumoral durante el tratamiento de inducción fueron excluidos del estudio. En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos en cuanto a supervivencia global (23,6 meses versus 22,2 meses, con una tasa de riesgo de 0,87, $p=0,24$). Sin embargo, un subestudio exploratorio teniendo en cuenta el tipo de intervención, mostró que los que se había realizado lobectomía (en detrimento de los que fueron tratados mediante neumonectomía) sí se beneficiaban del abordaje trimodal (quimio-radioterapia más cirugía) en términos de supervivencia global (33,6 meses frente a 21,7 meses, $p=0,002$). El ypN0 continuó mostrándose como un factor pronóstico de larga supervivencia.

1.3.2. CNMP enfermedad localmente avanzada irresecable y/o inoperable

Como se ha expuesto previamente, es de vital importancia poder seleccionar los candidatos idóneos a recibir un tratamiento quirúrgico. Sin embargo, cerca del 35% de los pacientes diagnosticados en fases localmente avanzadas no cumplen alguno de los criterios de operabilidad o de resecabilidad. Para estos pacientes sigue existiendo una oportunidad para el tratamiento radical basado en un abordaje multidisciplinar que incluya quimioterapia basada en platino y radioterapia concomitante (111).

En el pasado, estos pacientes recibían tratamiento con radioterapia únicamente, con supervivencias a los 5 años muy limitadas (<10%) (112). Sin embargo, posteriormente la quimioterapia demostró en múltiples ensayos clínicos su papel, viéndose así mismo que la concomitancia era superior al tratamiento secuencial (111,113).

Actualmente en estos enfermos se recomienda en general la administración de entre dos y cuatro ciclos de quimioterapia concomitantes a la radioterapia (79). Existen distintos esquemas de quimioterapia posibles, siendo seleccionados en función de las características del paciente:

- Cisplatino 50 mg/m² los días 1, 8, 29 y 36 y etopósido 50 mg/m² los días 1-5 y 29-33 junto con radioterapia torácica (66-70 Gy), siempre que la radioterapia se pueda iniciar en menos de 2-3 semanas desde el diagnóstico.
- Cisplatino 80 mg/m² día 1 y vinorelbina 25 mg/m² los días 1 y 8, cada 21 días, con reducción de vinorelbina a 15 mg/m² en los ciclos concomitantes con radioterapia torácica (66-70 Gy), si se prevé una demora del inicio de la radioterapia superior a 2-3 semanas.

En el caso de pacientes frágiles con CNMP estadio IIIA-IIIB irresecable/inoperable se recomienda realizar tratamiento con quimio-radioterapia concomitante con alguno de los siguientes esquemas:

- Carboplatino área bajo la curva (AUC) de 2 + paclitaxel 60 mg/m² semanales por 6 semanas y radioterapia torácica (60-66 Gy).
- Carboplatino AUC 2,5 + vinorelbina 15 mg/m² los días 1, 8, 22 y 29 y radioterapia torácica (60-66 Gy).

En cuanto al tratamiento con radioterapia se recomienda tener en cuenta los siguientes puntos (114):

- Administrar la radioterapia sobre el tumor y sobre las áreas ganglionares afectadas (demostradas histológica o radiológicamente) a dosis adecuadas.
- Administrar radioterapia con un fraccionamiento convencional hasta una dosis de 66-70 Gy, aunque en pacientes que no presenten buen estado general y/o no tengan una buena función respiratoria es recomendable no sobrepasar la dosis de 60-66 Gy.

- En cualquier caso, no deben sobrepasarse las limitaciones dosis-volumen establecidas para cada órgano de riesgo, con el fin de minimizar la toxicidad en el tejido sano.
- La irradiación de forma electiva de otras áreas ganglionares puede no ser necesaria, sobretodo en los pacientes estadificados mediante PET y TAC.

Recientemente se ha publicado otro posible abordaje secuencial consistente en quimioterapia de inducción con un triplete que combina carboplatino, paclitaxel y gemcitabina por tres ciclos seguido de radioterapia fraccionada de consolidación (115). Los resultados de este estudio realizado en 64 pacientes han sido considerados por sus propios autores superponibles a los del tratamiento de quimio-radioterapia concomitante. Así, apreciaron una supervivencia global de 17,2 meses, con una diferencia significativa entre los pacientes con estadios IIIA y IIIB (23,4 frente a 10,5 meses, $p=0,011$).

1.3.3. Enfermedad diseminada

1.3.3.1. Pacientes con mutación activadora del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (*EGFR*)

Los aspectos moleculares de la biología del cáncer se van incorporando de forma progresiva al tratamiento de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. El ejemplo más claro actualmente es el del tratamiento con inhibidores

de tirosinaquinasa (TKIs) de EGFR en pacientes portadores de mutaciones activadoras (especialmente las mutaciones en el exón 19 y L858R).

El EGFR es un receptor celular de superficie, con una parte transmembrana y una parte intracelular dotada de un dominio tirosinquinasa. Cuando este receptor se activa (mediante dimerización), se inicia una transducción de señales intracelulares mediante la vía MAPK, AKT y JNK principalmente que tienen la función de regular la proliferación celular.

Se ha descrito que entorno a un 16,6% de los pacientes con CNMP en población caucásica pueden presentar una mutación del *EGFR*, siendo éstas más frecuentes en pacientes con adenocarcinoma (80,9%), no fumadores (66,6%) y mujeres (69,7%), ($p < 0,001$ para todas las comparaciones) (116). El historial de consumo de tabaco del paciente tiene importancia a la hora de determinar la probabilidad de tener una mutación a priori. Así, para los pacientes con adenocarcinoma que nunca han fumado es del 49%, para los exfumadores del 19%, y para los fumadores activos del 8% (18).

En 2004 se describieron por primera vez que las mutaciones de *EGFR* en pacientes con cáncer de pulmón predecían una tasa de respuesta, una SLP y una SG nunca vistas hasta entonces en cáncer de pulmón, cuando estos pacientes eran tratados con TKIs de EGFR (117,118).

Cuando se han administrado estos fármacos en poblaciones no seleccionadas, la quimioterapia se ha mostrado superior a estos tratamientos específicos de

diana. Sin embargo, en distintos estudios recientes fase III se ha demostrado, en población principalmente asiática, que los pacientes con mutaciones activadoras del *EGFR* se benefician de tratamientos con inhibidores de tirosinaquinasa de EGFR orales como gefitinib y erlotinib.

Así, el estudio IPASS, aleatorizó 1.217 pacientes con adenocarcinoma de pulmón, estado funcional ECOG de 0-2, no fumadores o exfumadores ligeros, a recibir gefitinib en monoterapia o tratamiento con carboplatino-paclitaxel en primera línea (119). En esta población seleccionada el gefitinib no fue inferior a la quimioterapia en términos de supervivencia libre de progresión. Sin embargo, cuando en el análisis se tuvo en cuenta la presencia de mutación del *EGFR*, gefitinib se mostró claramente superior al doblete de quimioterapia (tasa de riesgo para progresión o muerte: 0,48; $p < 0,001$), mientras que aquellos sin mutación se beneficiaron más de la quimioterapia convencional (tasa de riesgo para progresión o muerte con gefitinib: 2,85; $p < 0,001$). Este hecho ha llevado a la reciente aprobación de gefitinib para el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de *EGFR* en primera línea.

Otros estudios han corroborado estos resultados en pacientes con mutación de *EGFR* tratados con gefitinib cuando se ha comparado con otros esquemas de quimioterapia como cisplatino-docetaxel (120). Así, en un estudio fase III con 173 pacientes, el brazo de gefitinib presentó mayor supervivencia libre de progresión comparado con la quimioterapia (9,2 meses frente a 6,3 meses, $p = 0,0001$).

Más recientemente, se ha demostrado la superioridad de erlotinib en pacientes europeos portadores de mutación de *EGFR* con el estudio EURTAC (121). Este estudio fase III, multicéntrico, comparó cisplatino-docetaxel versus erlotinib en 174 pacientes, en el que el doctorando ha colaborado activamente (ver sección de agradecimientos de la publicación). Este estudio mostró una supervivencia libre de progresión superior para el brazo de erlotinib respecto a la quimioterapia (9,7 meses versus 5,2 meses, con tasa de riesgo de 0,37, $p < 0,0001$).

Finalmente, se ha observado que la presencia de mutaciones de *EGFR* en estos pacientes metastáticos les confiere un mejor pronóstico pudiendo alcanzar supervivencias globales medias por encima de los 30 meses, resultados realmente sorprendentes en el contexto de pacientes con cáncer de pulmón diseminado (122).

1.3.3.2. Primera línea de quimioterapia

Aproximadamente entre un 38-50% de los pacientes con CNMP son diagnosticados en estadio IV o diseminado de inicio (123). En estos pacientes, exceptuando el subgrupo de pacientes con mutación activadora del *EGFR*, el tratamiento estándar es la quimioterapia. Diversas series clásicas han mostrado una supervivencia global de 3-5 meses sin tratamiento oncológico activo (124), que actualmente se ha ampliado a 8-10 meses con dobletes de quimioterapia basados en platino (125). En términos generales ningún doblete basado en platino ha demostrado ser claramente superior a los demás (126). La única excepción a este hecho la constituye el caso del esquema pemetrexed-cisplatino

frente al régimen gemcitabina-cisplatino. En el estudio fase III de no inferioridad de Scagliotti y col., se apreció un beneficio a favor del doblete con pemetrexed en los pacientes con tumores con histologías no escamosas como el adenocarcinoma (supervivencia global: 12,6 meses frente a 10,9 meses, $p=0,03$) y los carcinomas de célula grande (10,4 frente a 6,7 meses, $p=0,03$) (17). Por el contrario, en las histologías escamosas se observó una tendencia a la superioridad de la combinación con gemcitabina en comparación con el pemetrexed rayando la significación estadística (10,8 frente a 9,4 meses, $p=0,05$).

En las principales guías clínicas se recomienda iniciar el tratamiento de quimioterapia mientras el paciente presente buen estado general (ECOG 0-2) administrándose cuatro ciclos de tratamiento. En pacientes que presenten respuesta tumoral al tratamiento de quimioterapia se puede valorar la administración de otros dos ciclos más adicionales hasta un total de seis. En los pacientes que no presentan respuesta tumoral tras un total de cuatro ciclos no se recomienda la administración de más ciclos (43). Sin embargo, esta recomendación está viéndose afectada por la reciente incorporación del concepto del tratamiento de mantenimiento, como se describirá en un apartado posterior.

En general se prefiere la administración de cisplatino a carboplatino, al haberse observado en distintos meta-análisis mayores tasas de respuesta para las combinaciones basadas en cisplatino respecto a carboplatino (127). Así mismo, el cisplatino podría contribuir a una mayor supervivencia en el subgrupo de

pacientes con histologías no escamosas cuando se combina con fármacos de tercera generación de quimioterapia de acuerdo a un meta-análisis (128).

Así mismo, también la combinación de otros tratamientos biológicos con quimioterapia ha demostrado un beneficio clínico añadido. De esta forma, cuando se comparó la adición del anticuerpo monoclonal frente a VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), bevacizumab, a la combinación de carboplatino-paclitaxel, frente a la administración de quimioterapia exclusivamente, tanto la supervivencia libre de progresión (6,2 frente a 4,5 meses, $p < 0,001$) como la supervivencia global (12,3 meses frente a 10,3 meses, $p = 0,003$) se vieron incrementadas (129). En el estudio europeo AVAIL, también se apreció un beneficio estadísticamente significativo al añadir bevacizumab al brazo de quimioterapia con cisplatino-gemcitabina en cuanto a supervivencia libre de progresión (tasa de riesgo: 0,75, $p = 0,0003$ para el brazo de 7,5 mg/kg de bevacizumab respecto al control), aunque sin apreciarse diferencias significativas en supervivencia global (130).

Finalmente, otro anticuerpo monoclonal contra EGFR, cetuximab, también ha mostrado beneficio en cuanto a supervivencia global (11,3 meses frente a 10,1, $p = 0,044$) al combinarse con cisplatino-vinorelbina en el estudio fase III FLEX (131). Estas diferencias aún han resultado ser mayores en un reciente análisis de la misma cohorte, cuando se estudiaron los resultados de supervivencia en función de los niveles de expresión de EGFR, con SG de 12 meses frente a 9,6 meses para niveles elevados frente a niveles bajos, respectivamente ($p = 0,011$) (132). No obstante, la combinación de quimioterapia y cetuximab en pacientes

con CNMP metastásico en primera línea no cuenta por el momento con la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Además, el gran impacto económico que supone añadir estos nuevos fármacos, por su alto coste, junto con el ligero aumento de la supervivencia clínicamente significativo (133), han hecho que su utilización haya sido muy restringida en la práctica clínica en Europa en general y en España en particular.

Los costes del tratamiento de primera línea para cáncer de pulmón y sus implicaciones éticas, así como el papel de los oncólogos y las agencias reguladoras en este campo, han sido revisados en profundidad por el doctorando en un artículo de revisión (134).

En los pacientes frágiles que presentan deterioro del estado general (ECOG 2) o con importantes comorbilidades, se considera la quimioterapia en monoterapia como la opción preferida (43). Anteriormente, los pacientes ancianos se habían incluido en el grupo de los que recibían monoterapia. Sin embargo, de los datos de pacientes ancianos tratados en grandes ensayos clínicos se concluye que obtienen un beneficio similar a los pacientes jóvenes cuando reciben dobles basados en platino en cuanto a supervivencia, aunque con una mayor toxicidad (135). Estos datos han sido corroborados recientemente por un estudio fase 3, en pacientes entre 70-89 años, con ECOG 0-2, en el que se comparó un doblete con carboplatino y paclitaxel frente a vinorelbina o gemcitabina en monoterapia (estudio IFCT-0501). Los resultados fueron positivos para SG a favor del doblete frente a monoterapia (10,3 frente a 6,2 meses, $p < 0,0001$), aunque asociándose a

una mayor toxicidad, principalmente neutropenia (48,4% frente a 12,4%) y astenia (10,3% frente a 5,8%) (136).

1.3.3.3. Tratamiento de mantenimiento en pacientes que no progresan a la primera línea de quimioterapia

Como ya se ha discutido previamente, los dobles de quimioterapia basados en platino no deberían administrarse más allá de los seis ciclos, ya que incrementan la toxicidad sin un aumento del beneficio en términos de supervivencia global (43). La aparición de nuevos tratamientos, a su vez menos tóxicos, ha abierto la posibilidad de continuar con un fármaco de nueva generación en monoterapia, tras cuatro ciclos de inducción de un doblete convencional en el que puede estar incluido o no el fármaco empleado en el mantenimiento posterior. Uno de los argumentos para apoyar este abordaje estriba en la observación de que en los distintos estudios fase 3 en primera línea de CNMP metastático un 40-60% de pacientes no llegan a recibir un tratamiento de segunda línea, lo que puede impactar negativamente en la supervivencia global.

Existen conceptualmente dos tipos de tratamiento de mantenimiento. Uno se conoce como secuencial (*switch*), que consistiría en la administración, tras 4 ciclos de inducción con un doblete, de tratamiento con otro fármaco no usado en la fase de inducción. El segundo tipo suele denominarse mantenimiento de consolidación o de continuación, ya que el fármaco que se utiliza en monoterapia

en el mantenimiento es uno de los agentes empleados en el doblete durante la fase de inducción.

1.3.3.3.1. Mantenimiento secuencial

Existen dos estudios positivos en este escenario con pemetrexed y erlotinib, que han permitido su aprobación en ambos casos por las agencias reguladoras del medicamento tanto en Europa como en Estados Unidos: EMA (Agencia Europea del Medicamento) y FDA (*Food and Drug Administration*).

El estudio JMEN aleatorizó 663 pacientes que no progresaron a 4 ciclos de varios dobletes basados en platino (que no contenían pemetrexed) a continuar con pemetrexed versus placebo (137). Si bien el estudio fue globalmente positivo, al realizar un análisis de subgrupos por histología, se apreció únicamente beneficio en las histologías no escamosas en SLP (4,4 meses frente a 1,8 meses; HR 0,47, $p < 0,0001$) y en SG (15,5 meses frente a 10,3 meses; HR 0,70, $p = 0,002$). Por este motivo, su uso se ha restringido a histologías no escamosas.

En cuanto al erlotinib, el estudio fase 3 SATURN aleatorizó 889 pacientes en situación de respuesta o estabilización de la enfermedad tras 4 ciclos de un doblete basado en platino (138). De forma similar, el estudio demostró globalmente diferencias significativas en SLP (12,3 frente a 11,1 semanas; HR=0,71 (IC 95%: 0,62-0,82), $p < 0,0001$) y SG (12 meses frente a 11 meses; HR=0,81 (IC 95%: 0,70-0,95), $p = 0,008$). Esta ventaja, demostró ser clínicamente más relevante cuando se analizaron aquellos pacientes que obtuvieron como

mejor respuesta a la quimioterapia de inducción una estabilización de la enfermedad. Este subgrupo presentó una SG de 11,9 meses frente a 9,6 meses; HR=0,72 (IC 95%: 0,59-0,89), p=0,0019. Este beneficio también fue significativo en el subgrupo de pacientes con *EGFR* nativo (no mutado), con 3,7 meses de ventaja en supervivencia global (12,4 meses frente a 8,7 meses; HR=0,65 (IC 95%: 0,48-0,87), p=0,0041). A raíz de estos resultados, la EMA restringió su uso a pacientes con estabilización de la enfermedad como mejor respuesta a la quimioterapia de inducción.

Otro subgrupo de pacientes que claramente se beneficia de la introducción del erlotinib de mantenimiento en este estudio fue el de aquellos cuyos tumores presentan una mutación activadora de *EGFR*, con un HR=0,10 para supervivencia libre de progresión (p<0,0001) (138). Si bien hoy sabemos que estos pacientes deberían recibir tratamiento de primera línea con TKI del EGFR, este estudio abriría la posibilidad al tratamiento de mantenimiento secuencial con erlotinib en aquellos pacientes a los que se determina la mutación de *EGFR* una vez que ya se encuentran recibiendo tratamiento de quimioterapia.

También recientemente se han comunicado los resultados del estudio fase 3 GFPC 0502 del *Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique* (IFCT) (139). Este estudio analizó el beneficio de continuar con gemcitabina o erlotinib o placebo de mantenimiento, tras cuatro ciclos del doblete cisplatino-gemcitabina. En la comparación del brazo de erlotinib frente a placebo se observó un beneficio significativo para SLP (2,8 meses versus 2,1 meses; HR=0,69, p=0,0002), aunque su relevancia clínica es más discutible (beneficio de 0,7 meses).

1.3.3.3.2. Mantenimiento de consolidación

En el estudio fase 3 PARAMOUNT, en el que se analizó el beneficio de mantener pemetrexed tras cuatro ciclos de cisplatino asociado a pemetrexed en CNMP con histología no escamosa. La SLP desde la finalización de la inducción de cuatro ciclos del doblete fue superior para el brazo con mantenimiento (4,1 meses frente a 2,8 meses, $p < 0,0001$) (140). Recientemente se han comunicado los resultados en cuanto a SG, resultando también estadísticamente favorable para el brazo de mantenimiento con pemetrexed (13,9 meses frente a 11 meses, $p = 0,0195$) (141). Estos datos son calculados desde el inicio de la fase de mantenimiento, al que hay que sumar los 3 meses que duró la inducción de los cuatro ciclos del doblete.

Respecto al estudio IFCT-GFCP 0502 ya mencionado con anterioridad, cuando los brazos comparados fueron la continuación con gemcitabina frente al inicio de placebo se encontró igualmente un beneficio para gemcitabina en términos de SLP (3,7 frente a 2,1 meses, $HR = 0,55$, $p < 0,0001$) (139).

1.3.3.4. Segunda línea de quimioterapia y sucesivas

La segunda línea de tratamiento mejora el control de síntomas de la enfermedad así como la supervivencia en pacientes con buen estado general (ECOG 0-2) con docetaxel (142,143), pemetrexed (en histologías no escamosas) (144) y gefitinib (145). Así mismo, erlotinib también es una alternativa terapéutica válida en segunda línea en aquellos pacientes que no pueden tolerar la quimioterapia o

en tercera línea en pacientes con ECOG 0-3 (146). En aquellos pacientes que han progresado a una primera línea de doblete basado en platino, erlotinib se ha mostrado igual de eficaz que la monoterapia con docetaxel o pemetrexed, aunque con un perfil de toxicidad diferente (147). Estos estudios fueron realizados en poblaciones no seleccionadas para mutaciones de *EGFR*. Actualmente existe en marcha el estudio WILT (NCT01512420) para determinar la eficacia de erlotinib en segunda línea de tratamiento en pacientes con *EGFR* no mutado, estudio en el que está participando el doctorando como sub-investigador. Sin embargo, los primeros datos comunicados en el congreso anual de ASCO 2012 del estudio TAILOR, estudio fase 3 comparando erlotinib frente a docetaxel en población sin mutación activadora de *EGFR* en segunda línea de tratamiento, parecen indicar un mayor beneficio para SLP a favor del brazo de docetaxel frente a erlotinib (HR 0,70 con un IC 95%: 0,53-0,94; p=0,016) (148). Sin embargo, estos datos no son todavía maduros y no se han proporcionado datos acerca de SG, que es el objetivo principal para este estudio. Finalmente, se ha relacionado la presencia de mutación en *KRAS* como un factor predictivo negativo en cuanto a SLP para los pacientes que reciben tratamiento con erlotinib (149). Así mismo, parece que el tipo de mutación puede también subclasificar a estos pacientes, siendo los que presentan mutación del codón 13 los que presentan una peor respuesta a erlotinib (150).

En un reciente meta-análisis los dobletes en segunda línea demostraron mayores tasas de respuesta y un tiempo libre de progresión más prolongado, aunque sin observarse un aumento de la supervivencia global y a expensas de una mayor toxicidad en comparación con tratamientos en monoterapia (151).

1.4. *Proteínas inhibidoras de la diferenciación (Id)*

Las proteínas inhibidoras de la diferenciación (Id) fueron descritas por primera vez por Benezra y cols. (152) en 1990. Actualmente la familia de genes Id está constituida por cuatro miembros en los vertebrados: Id1, Id2, Id3 e Id4 (153). Las proteínas Id pertenecen a la familia de los factores de transcripción *basic Helix-Loop-Helix* (bHLH). Las proteínas bHLH se unen al ADN como homodímeros o heterodímeros y regulan la transcripción. En contraposición, las proteínas Id, que característicamente carecen de un dominio de unión al ADN, se asocian con otros miembros de la familia (como por ejemplo las proteínas E) y evitan que estos se unan al ADN o formen heterodímeros activos como se ilustra en la figura 3 (153).

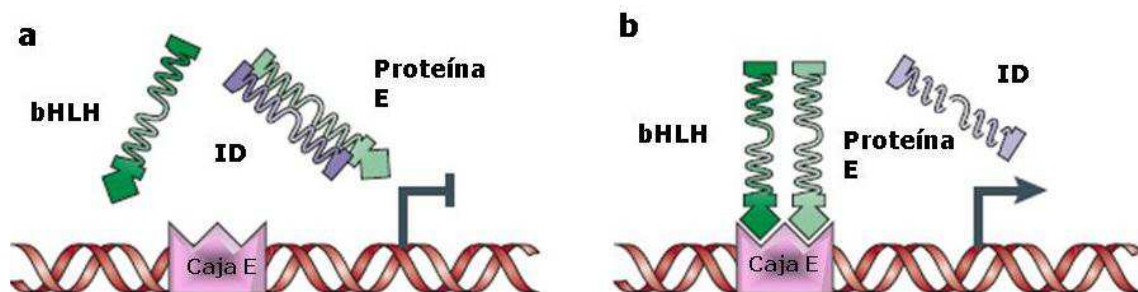


Figura 3. Esquema del mecanismo de acción de Id. A) Situación en la que Id inhibe al factor de transcripción proteína E, impidiendo su dimerización con otra bHLH e impidiendo la unión al ADN. B) Id libera a la proteína E permitiendo su dimerización y unión al ADN para iniciar la transcripción. Adaptado de Perk y cols. *Nature Reviews Cancer* 2005 (153).

Su papel es de gran relevancia en un amplio rango de actividades relacionadas con el desarrollo y funcionamiento celular. Se ha sugerido que los genes Id son genes oncofetales y que son expresados en tejidos embrionarios y fetales (154).

Según la mayoría de los estudios realizados, se considera que en la edad adulta se encuentran inhibidos o indetectables en los tejidos, aunque luego pueden expresarse de nuevo en los tumores (153). En un trabajo de investigación reciente, aceptado para su publicación, en el que ha participado nuestro grupo, se confirmó la práctica ausencia de expresión relevante de Id1 en los diversos tejidos de ratones adultos sanos estudiados. Se empleó además un anticuerpo monoclonal específico frente a Id1 en el estudio inmunohistoquímico. Sin embargo, el estudio de los embriones de ratón en distintas etapas del desarrollo embrionario objetivó expresión de la proteína en diversos tejidos, especialmente en el día 16 del desarrollo. Igualmente, se identificaron niveles relevantes de expresión de Id1 en células epiteliales tumorales de muestras de carcinomas mamarios en el modelo de ratón MMTV-Myc (155).

1.4.1. Expresión de Id y cáncer

El papel que los genes Id desempeñan en el cáncer se podría dividir en cuatro funciones fundamentales: inhibición de la diferenciación celular (156,157), aumento de la proliferación y la migración (158,159), aumento de la capacidad de invasión de las células tumorales (160,161), así como su papel en la angiogénesis tumoral (154,162).

Son múltiples, por tanto, los estudios que relacionan las proteínas Id con estos mecanismos importantes para la tumorigénesis, lo que confiere a las proteínas Id un especial interés en oncología (163).

Por tanto, no es de extrañar que sean diversos los estudios que han investigado la expresión de Id en distintos tipos de cáncer. En el año 2000, Cai et cols. ya mostraron en su publicación que la sobreexpresión de Id1 es capaz de mantener células embrionarias en un estado de pluripotencialidad y autorenovación (157). Más recientemente, un grupo español ha descrito la expresión de Id1 en las células madre tumorales en glioblastoma (164). También existen trabajos en modelos *in vitro*, esta vez en un modelo celular de cáncer de próstata, donde se relacionan los niveles de Id1 con resistencia a quimioterapia (165).

También se ha explorado el valor de la expresión de las proteínas Id como factores pronósticos en distintos tipos de cáncer. Así por ejemplo, en cáncer gástrico se objetivó que una mayor expresión de Id1 e Id3 se asoció a una menor diferenciación tumoral y a un comportamiento más agresivo de las células, resultando en un pronóstico menos favorable para estos pacientes (166). También recientemente se ha descrito un papel pronóstico para la expresión de Id1 en cáncer escamoso de esófago resecable (167). Adicionalmente se ha descrito un papel para la expresión de Id1 como un factor pronóstico negativo, mientras la expresión de Id4 sería un factor pronóstico favorable en cáncer de mama (168).

1.4.2. Expresión de Id1 y cáncer de pulmón

También se ha analizado el papel de la familia Id en cáncer de pulmón. Los primeros estudios se realizaron en cáncer microcítico de pulmón. Así por ejemplo, se observó que la expresión de Id1 estaba incrementada en 8 de 10

líneas celulares de carcinoma microcítico de pulmón, y la magnitud variaba entre 1,7-21,4 incrementos en comparación con la expresión en células benignas (169). En este primer estudio, únicamente se relacionó la expresión de Id2 en el citoplasma como un factor de buen pronóstico (SG de 3 meses frente a 10 meses, $p=0,001$), mientras que la expresión de Id1, Id3 e Id4 no tuvieron un impacto pronóstico en los 91 pacientes analizados (169).

En cuanto al cáncer de pulmón de célula no pequeña, algunos estudios han analizado la expresión de Id1 en muestras de pacientes diagnosticados de CNMP. El grupo de Rothschild y cols. identificaron la expresión de Id1 en el 70% de los pacientes con carcinoma escamoso y en el 50% de los no escamosos (170). Así, también el grupo de Bhattacharya y cols. estudiaron la expresión de Id1 en muestras de CNMP e interesantemente determinó que su expresión no se veía influenciada por el estadio tumoral al diagnóstico (171). En estos estudios, sin embargo, no pudo determinarse un papel pronóstico de la expresión de Id1 en CNMP.

Más recientemente nuestro grupo ha analizado la expresión de Id1 en cuatro series clínicas que incluyen un total de más de 400 pacientes en todos los estadios y se ha correlacionado con el pronóstico (172). En este estudio, se confirmó la expresión de Id1 como un factor de mal pronóstico en los pacientes con histología adenocarcinoma, pero no en histología escamosa. En este estudio también se demostró que la inhibición de la expresión de Id1 en líneas celulares tumorales de adenocarcinoma resistentes al tratamiento derivadas de nuestros

propios pacientes, logró sensibilizarlas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia *in vitro* (172).

El papel de Id3 en cáncer de pulmón ha sido poco estudiado. Existen datos en modelos murinos de cáncer micrótico de pulmón que muestran que la inhibición de la expresión de Id3 disminuyó significativamente el crecimiento de tumores de esta estirpe en 2,1-2,9 incrementos (173). Sin embargo, no existen estudios publicados respecto del papel de Id3 en cáncer de pulmón. Sin embargo, se ha observado que bloquear Id1 e Id3 de forma conjunta induce la parada del ciclo celular y apoptosis en un modelo de cáncer de mama (174).

Por este motivo en el presente trabajo de tesis doctoral hemos querido analizar tanto el papel de Id1 como de Id3 en la cohorte de pacientes tratados con quimio-radioterapia radical. Por una parte, nunca antes han sido estudiados de forma conjunta ambos marcadores en una muestra de pacientes con CNMP y tampoco en un subgrupo de pacientes tratados con ambos tratamientos oncológicos (citotóxicos y radiaciones ionizantes). Por otra parte, los interesantes resultados de nuestros experimentos previos *in vitro* en los que se demostraba el papel inductor de resistencia a quimioterapia y radioterapia de la expresión de Id1 nos han llevado a estudiar su implicación *in vivo* en esta particular serie de pacientes.

2. Justificación, hipótesis y objetivos

2.1. Justificación

Como se ha discutido en detalle en la introducción, el manejo del paciente con CNMP estadio III-N2 resulta altamente controvertido. Así, existe una corriente que considera que estos pacientes no deberían tratarse con cirugía, mientras que otros expertos consideran que la cirugía debe incluirse en el abordaje multidisciplinar.

La disparidad de opiniones es fruto, en primer lugar, de la gran heterogeneidad clínica de los pacientes que presentan esta enfermedad y de la dificultad para poder desarrollar estudios clínicos prospectivos y aleatorizados que puedan responder a esta pregunta de una forma clara y precisa. Si bien se han publicado algunos estudios al respecto, no han logrado acallar este debate, pues se han criticado algunos aspectos metodológicos de los mismos.

Por este motivo nos propusimos conocer nuestra experiencia reciente en el manejo clínico de estos enfermos, dado que la evidencia científica disponible no era concluyente.

2.2. Hipótesis

El presente trabajo de investigación se plantea como hipótesis principal que la adición de un tratamiento quirúrgico al manejo multidisciplinar del paciente con carcinoma no microcítico de pulmón en estadio III-N2, en la práctica clínica habitual, no posee un impacto significativo sobre la supervivencia de estos enfermos.

Para intentar demostrar esta hipótesis, se pretende llevar a cabo un análisis retrospectivo de la experiencia en nuestra institución en los últimos 10 años.

Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la expresión tumoral de la proteína *Inhibitor of Differentiation-1* (Id1) es un nuevo factor pronóstico en CNMP en todos los estadios. Además se observó *in vitro* que la expresión de Id1 en células tumorales de adenocarcinoma de pulmón era responsable de la resistencia de éstas al tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Por este motivo, una hipótesis secundaria del presente estudio de investigación establece que la expresión tumoral de las proteínas Id1 e *Inhibitor of Differentiation-3* (Id3), podría constituir un factor predictivo de la eficacia del tratamiento de radioterapia en este contexto clínico.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo principal

Determinar si existe un beneficio en supervivencia global y en supervivencia libre de progresión derivado del abordaje multimodal de pacientes con CNMP estadio III-N2 tratados en nuestra institución que incluye un tratamiento quirúrgico.

2.3.2. Objetivos secundarios

1. Estudiar los niveles de expresión proteica de Id1 e Id3 en las muestras tumorales de pacientes tratados dentro de un programa de quimio-radioterapia con intención radical y correlacionar dicha expresión con la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes.
2. Analizar epidemiológicamente las características de los pacientes que han recibido tratamiento multimodal por CNMP estadio III-N2 en nuestro centro.
3. Evaluar la toxicidad que experimentan estos pacientes a consecuencia de los tratamientos recibidos.

4. Estudiar posibles diferencias en el patrón de fallo entre el grupo de pacientes que dentro del manejo multidisciplinar recibe un tratamiento quirúrgico y el grupo en el que la cirugía no se incluye.

5. Determinar posibles factores pronósticos y predictivos clínicos en función de la respuesta presentada al tratamiento de inducción.

3. Pacientes, material y métodos

3.1. Población estudiada

En un primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda retrospectiva en el Registro de Tumores de la Clínica Universidad de Navarra. Se delimitó la búsqueda a pacientes con diagnóstico de CNMP en estadios T1-T4 N2 M0, que fueron tratados en nuestra institución entre enero de 1996 y diciembre de 2006. Todos los pacientes debían disponer de confirmación histopatológica de CNMP para ser incluidos. En total fueron incluidos 72 pacientes consecutivos que cumplieron estos requisitos.

La estadificación se realizó utilizando la clasificación TNM (7ª edición) como se ha descrito previamente. Se descartó la afectación a distancia mediante TAC torácico y abdominal o 18F-FDG PET-TAC. También se realizó estudio cerebral mediante TAC con contraste endovenoso o resonancia magnética cerebral. La determinación del estadio T y N se evaluó mediante la información conjunta de la TAC torácica y de la PET-TAC en caso de disponer de ella.

3.2. Grupos de tratamiento

De los 72 pacientes incluidos, 34 pacientes recibieron tratamiento basado en quimioterapia y radioterapia con intención radical sin incluir ningún

procedimiento quirúrgico radical, mientras que 38 pacientes fueron tratados con cirugía precedidos de tratamiento neoadyuvante y/o seguidos de tratamiento adyuvante.

La decisión de asignación del grupo de tratamiento fue tomada individualizada para cada paciente en reunión multidisciplinar. Participaron en esta valoración especialistas en cirugía torácica, oncología radioterápica y oncología médica.

En este sentido, se han seguido los protocolos clínicos de la Clínica Universidad de Navarra previamente elaborados y aprobados por los distintos servicios y departamentos implicados en el tratamiento de estos pacientes. En líneas generales, los pacientes con enfermedad N2 clínica voluminosa (*bulky*), con dos o más estaciones linfáticas afectadas o tumores inoperables y/o irresecables fueron asignados al tratamiento de quimioterapia de inducción basada en platino seguido de un programa de radioterapia hiperfraccionada 3D con quimioterapia concomitante.

Los pacientes restantes recibieron tratamiento quirúrgico al que se añadió tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante de acuerdo a los protocolos de la Clínica Universidad de Navarra. Dado que la afectación N2 no excluía la cirugía y muchos casos presentaban adenopatías N2 positivas por PET-TC (>1 cm o con valores altos de captación metabólica de FDG), la mediastinoscopia fue realizada raramente en nuestra serie. En aquellos pacientes candidatos a cirugía, la afectación ganglionar N3 fue descartada histológicamente si existía alguna adenopatía contralateral mediastínica mayor de 1 cm o si estos nódulos

presentaban captación patológica en la PET. En el momento en que fueron tratados los pacientes del presente estudio (1996-2006) no existía todavía un claro consenso en la estadificación patológica ganglionar pre-quirúrgica (mediastinoscopia, EBUS o EUS), motivo por el que no se realizó de rutina según la práctica habitual clínica en ese momento. Hay que destacar, como se ha mencionado previamente, que fue en abril de 2007 cuando fueron publicadas las primeras guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica en las que se abordó el estadiaje ganglionar pre-quirúrgico de los pacientes con CNMP (54).

El grupo seleccionado para tratamiento con sólo quimio-radioterapia fue tratado con intención radical mediante quimioterapia de inducción basada en platino, seguido de radioterapia hiperfraccionada 3D con quimioterapia concomitante, mediante un fraccionamiento de 1,2 Gy por sesión alcanzando una mediana de dosis de 66,5 Gy (rango 64-74). El tratamiento de quimioterapia concomitante, de acuerdo a los protocolos de la Clínica Universidad de Navarra, consistió en paclitaxel (50 mg/m^2) y cisplatino (30 mg/m^2), que fueron administrados por vía intravenosa mediante infusión de 60 minutos de forma semanal (días 1, 8, 15, 22, 29 y 36), con confirmación previa de parámetros analíticos adecuados mediante hemograma.

En el otro grupo, los pacientes seleccionados para resección quirúrgica fueron sometidos a cirugía (lobectomía o neumonectomía), seguido o precedido por tratamiento adyuvante. Todos los pacientes quirúrgicos fueron sometidos a una linfadenectomía mediastínica sistemática. Cuando se utilizó tratamiento neo-

adyuvante, la resección quirúrgica se realizó a las 2-6 semanas de la administración del último ciclo de quimioterapia.

3.3. Valoración de respuesta

Para determinar la respuesta a los tratamientos, tanto a la quimioterapia de inducción como al finalizar el tratamiento de quimio-radioterapia radical se ha utilizado la versión revisada de los criterios RECIST (v1.1) que pueden verse en el Anexo 2 (175).

Según estos criterios, una respuesta completa (RC) se define como la desaparición de todas las lesiones diana a las cuatro semanas de finalizar el tratamiento.

Una respuesta parcial (RP), corresponde a una disminución de al menos el 30% de la suma de los diámetros de las lesiones diana, empleando la suma de diámetros de las lesiones en la prueba de imagen basal como referencia.

Se consideró como progresión de la enfermedad (PE) un incremento de al menos el 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana en comparación con la menor suma durante el estudio (incluyendo el estudio basal) como referencia. Además del incremento relativo del 20%, la suma también debía

demostrar un incremento absoluto de al menos 5 mm o la aparición de una o más lesiones para considerarse PE.

Finalmente, se definió como enfermedad estable (EE) cualquier cambio que no alcanzara el valor suficiente para considerarse RP o PE, utilizando la suma de diámetros más pequeña durante el estudio como valor de referencia.

3.4. Definiciones utilizadas

Supervivencia libre de progresión (SLP): se ha calculado desde el inicio de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta la muerte del paciente en caso de tener lugar antes que la progresión.

Supervivencia global (SG): se ha calculado desde del primer día de tratamiento hasta la muerte o pérdida de seguimiento.

Tiempo hasta el tratamiento definitivo (TTD): tiempo desde el diagnóstico histopatológico hasta la fecha del inicio de tratamiento con quimio-radioterapia o fecha de resección pulmonar.

Mortalidad hospitalaria: incluye la mortalidad dentro de los 30 días postcirugía o muertes relacionadas con el tratamiento.

Recidiva del cáncer: se ha dividido en dos categorías en función del sitio inicial de recaída. La recidiva loco-regional se ha definido como recaída en cualquier

lugar dentro del hemitórax ipsilateral con respecto a la localización del tumor primario. Cualquier recaída en otro sitio ha sido considerada recaída a distancia.

3.5. Estudio inmunohistoquímico de Id1 e Id3

La finalidad de esta técnica es localizar la proteína Id1 en una sección de tejido, mediante la reacción de antígeno-anticuerpo. Los pasos que se siguieron para la realización del procedimiento han sido previamente publicados y validados (172) y fueron los siguientes: Los cortes de parafina se mantuvieron durante 15 min a 60°C en estufa. Después se desparafinaron con Xilol y se hidrataron mediante baños en alcohol etílico de gradación decreciente. Los cortes se dispusieron en un lugar sin luz con agua oxigenada (H₂O₂) al 3% en metanol (45 ml metanol + 5 ml H₂O₂) durante 30 minutos. Esta incubación tiene por objeto el bloqueo de la peroxidasa endógena de los tejidos. Posteriormente se lavaron 2 minutos en cada uno de los etanoles descendentes (96%, 80%, 76%) y 5 minutos en agua desionizada.

A continuación fueron pretratados con EDTA pH 8 y calentados en microondas a máxima potencia (5 minutos + 5 minutos) y luego microondas a mínima potencia (5 minutos + 5 minutos). Seguidamente se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Se procedió a lavar 5 minutos en TBS (Trizma base 6,05 g; NaCl 8,5 g; agua destilada 700 ml; ajustado el pH a 7,4). Inmediatamente después se decantó el suero normal y se añadió el anticuerpo primario diluido en diluyente

verde incubándose en cámara húmeda a 4°C durante toda la noche. Para Id1 la dilución fue de 1:2000 mientras que para Id3 fue de 1:1000. Los anticuerpos específicos utilizados fueron: anticuerpo de conejo monoclonal anti-ratón/humano Id1 (Número de lote: RN-42730) y el anticuerpo de conejo monoclonal anti-ratón/humano Id3 (Número de lote: RN-38144) 1:100 (Biocheck, CA, USA).

A continuación se añadió suero normal para bloquear la muestra, (en nuestro caso suero normal de conejo), sobre cada tejido, incubándose en cámara húmeda a temperatura ambiente durante unos 30 minutos con HRP Link. Se lavó 5 minutos con TBS y se volvió a incubar durante 30 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente con HRP Enzyme. Se procedió a lavar con TBS durante 5 minutos. A continuación se retiró el anticuerpo primario y las preparaciones se lavaron dos veces en TBS durante 5 minutos. Para detectar los anticuerpos se utilizó el sistema de detección Advance™ HRP (Dako, Glostrup, Denmark).

Tras lavar las preparaciones, se procedió al revelado de éstas con 3,3'-diaminobencidina DAB (DakoCytomation, Carpinteria, CA, EE.UU). Las muestras se contrastaron con hematoxilina de Harris. Finalmente, los tejidos se deshidrataron en los alcoholes crecientes, se sumergieron en xilol durante 10 minutos y se montaron en DPX.

La extensión e intensidad de la tinción fueron evaluadas por dos observadores independientes y sin información clínica de los pacientes. Todas las secciones de tejido en las que se realizó la inmunohistoquímica para Id1 se estudiaron de

forma semicuantitativa según metodología previamente validada que considera de forma conjunta la intensidad y el porcentaje de células teñidas para cada una de las categorías de tinción (170). El anticuerpo primario se omitió en los controles negativos. La extensión de la tinción se midió en porcentaje de células positivas (0=0%, 1=1-5%, 2=6-50% y 3=51-100%) y la intensidad se clasificó comparándolo con un control externo positivo (0 ninguna tinción, 1 tinción débil, 2 moderada y 3 intensa). De cada muestra se obtuvo un *H-score* mediante el producto de la intensidad de tinción (0-3) y el porcentaje de células positivas (0-3) (170). La expresión fue analizada en la células epiteliales tumorales y la tinción de las células endoteliales vasculares para Id1 e Id3 fueron utilizadas como control interno de la inmunohistoquímica cuando fue posible (en muestras de biopsia, dado que en bloques celulares o citologías no existen vasos y por tanto no hay células endoteliales), según lo previamente descrito (172).

Para poder realizar el estudio inmunohistoquímico en muestras citológicas, se adaptó el protocolo inicial. Este protocolo consistió en la incubación durante 5 minutos en acetona al 100% en *cooper* individual para cada citología, con el fin de despegar el cubre-objetos utilizado en anatomía patológica. Posteriormente se limpia durante 5 minutos más en acetona al 100% y se escurre. Se procedió a lavar con etanol 100% durante 3 minutos y 30 minutos con H₂O₂ al 3% en metanol en oscuridad para satura la peroxidasa endógena. A continuación se lavó en etanol 100% durante 3 minutos y posteriormente se empezó a lavar con etanoles descendientes siguiéndose a partir de este punto el protocolo para biopsias descrito anteriormente.

3.6. Análisis estadístico

Para la realización del estudio estadístico, se han dividido los pacientes en dos cohortes en función de que hubieran recibido tratamiento de cirugía dentro del abordaje multidisciplinar o no.

Estadística descriptiva y análisis univariante de las variables cuantitativas:

La normalidad se verificó mediante la prueba de Shapiro-Wilks al ser muestras de menos de 50 pacientes.

Las variables normales se presentan como media (\pm desviación típica) y las no normales como mediana (amplitud intercuartil [AI], que se define como el intervalo formado por los percentiles 25 y 75).

La comparación de los dos grupos independientes se realizó mediante prueba de t de Student si la variable dependiente seguía una distribución normal y mediante la prueba de U de Mann-Whitney en el caso contrario. La comparación de los dos grupos dependientes se realizó mediante la prueba de correlación de Pearson si la variable dependiente seguía una distribución normal y mediante la prueba de Wilcoxon en caso contrario.

Estadística descriptiva y análisis univariante de las variables cualitativas

Los resultados se presentan como recuentos absolutos y porcentajes. La asociación entre dos variables cualitativas binarias se estudió mediante la prueba de Chi-cuadrado si las frecuencias esperadas en todas las casillas no eran inferiores a 5 y mediante la prueba exacta de Fisher en caso contrario. Para variables policotómicas se utilizó solamente la prueba de Chi-cuadrado.

Análisis de correlación

Para determinar la correlación entre el *H-score* de Id1 e Id3 se ha calculado el coeficiente de correlación por rangos de Spearman. Este test no paramétrico fue utilizado también para analizar el producto del *H-score* de Id1 e Id3 y su relación con la SG y la SLP.

Análisis univariante del tiempo de supervivencia

Las medianas de supervivencia (SG y SLP), así como los porcentajes de supervivencia en diversos puntos del seguimiento se calcularon mediante el método Kaplan-Meier.

El test log-rank fue utilizado para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia de ambas

cohortes. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Para el cálculo estadístico se ha empleado el programa informático SPSS (V15.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

4. Resultados

4.1. *Características de los pacientes*

Un total de 72 pacientes diagnosticados de CNMP estadio III con afectación N2 tratados en nuestro centro cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. Se generaron dos cohortes dentro de esta serie de pacientes en función de que hubieran o no recibido tratamiento quirúrgico como parte del abordaje terapéutico multidisciplinar.

Las principales características de los pacientes han sido recogidas en la tabla 4. En global, el 87,5% fueron hombres (n=63) y el 12,5% mujeres (n=9). En cuanto a las histologías: el 59,7% de los pacientes presentaron un carcinoma escamoso (n=43), el 26,4% adenocarcinoma (n=19) y en el 13,8% de los enfermos restantes el diagnóstico histológico fue de otros subtipos de célula no pequeña o no pudo precisarse el subtipo (n=10).

Como puede observarse, no existieron diferencias significativas entre los dos grupos en las variables basales de edad, género o tipo histológico.

Sin embargo sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de los estadios clínicos (estadio cT) al diagnóstico. Para determinar diferencias, se agruparon los cT1 y cT2 y se compararon con los estadios cT3 y cT4. Así, se apreció que en el grupo quirúrgico los pacientes presentaban

tumores en estadios T menos avanzados que los del grupo de quimio-radioterapia que no se sometieron a cirugía ($p < 0,0001$).

Característica	Cirugía	No cirugía	valor de p
Número de pacientes	38	34	-
Edad mediana (años)	58	59	0,603
Género, n (%)			
Hombre	34 (90%)	29 (85%)	0,595
Mujer	4 (10%)	5 (15%)	
Tipo histológico			
Adenocarcinoma	12 (32%)	7 (20%)	0,371
Carcinoma escamoso	21 (55%)	22 (65%)	
Otros/CNMP sin especificar	5 (13%)	5 (15%)	
Estadaje cT inicial, n (%)			
cT1	13 (34%)	2 (5%)	<0,0001*
cT2	13 (34%)	5 (15%)	
cT3	10 (26%)	6 (18%)	
cT4	2 (5%)	21 (62%)	
Mediana de seguimiento (meses)	35	36	0,914

Tabla 4. Características de los pacientes. * Este valor de p corresponde a la diferencia observada entre cT1-cT2 frente a cT3-cT4.

Por una parte, 34 de los pacientes de nuestra serie recibieron como tratamiento quimio-radioterapia concomitante con intención radical. La quimioterapia consistió en regímenes basados en cisplatino, y la radioterapia se administró mediante una técnica hiperfraccionada con planificación 3D, con un fraccionamiento de 1,2 Gy por día, con una mediana de dosis de 66,5 Gy (rango: 60-72 Gy).

Por otra parte, 38 pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico (lobectomía o neumonectomía) antes o después de tratamiento complementario con quimioterapia y/o radioterapia. En este grupo, 6 pacientes fueron considerados inicialmente cN1, aunque en la pieza quirúrgica definitiva resultaron ser estadio pN2, motivo por el que se incluyeron también en la serie.

En la tabla 5 se representa el número de pacientes, dentro del grupo quirúrgico, que recibieron tratamiento de inducción y los que recibieron tratamiento complementario. Todos los pacientes recibieron en algún momento tratamiento de quimioterapia o radioterapia. De los 34 pacientes de este grupo, 9 no recibieron tratamiento de radioterapia ni antes ni después de la cirugía.

	Número	Descripción
Inducción		
Quimioterapia	8	Dos ciclos de quimioterapia de inducción basada en platino.
Radioterapia	1	Radioterapia previa a la cirugía (dosis de 45 Gy).
Quimioterapia + radioterapia	16	Dos ciclos de quimioterapia de inducción basada en platino seguido de radioterapia de inducción con una mediana de dosis de 60 Gy (rango 40-70Gy).
Sin inducción	13	Recibieron directamente cirugía sin tratamiento previo.
Adyuvancia		
Quimioterapia	8	Hasta 4 ciclos de quimioterapia adyuvante basada en platino.
Radioterapia	3	Radioterapia adyuvante (rango 45-60 Gy).
Quimioterapia + radioterapia	9	Hasta 4 ciclos de quimioterapia adyuvante basada en platino + radioterapia adyuvante con una mediana de dosis de 46 Gy (rango 44-60 Gy).
Sin adyuvancia	18	Todos habían recibido tratamiento de inducción (15 quimioterapia y radioterapia y 3 quimioterapia).

Tabla 5. Descripción de los tratamientos complementarios en la cohorte de pacientes tratados con cirugía como parte del abordaje multidisciplinar.

La mediana de seguimiento de la serie fue de 35 meses (Intervalo intercuartílico: 17-56 meses). Para el grupo tratado mediante cirugía fue de 35 meses de mediana (intervalo intercuartílico: 20-57 meses) y 36 meses de mediana para el grupo de quimio-radioterapia (intervalo intercuartílico de 14-50 meses).

4.2. Análisis de eficacia

4.2.1. Resultados de la serie global

La supervivencia libre de progresión (SLP) para toda la serie fue de 19 meses. La mediana de supervivencia global (SG) de la serie fue de 43 meses, con un porcentaje de supervivencia estimada a los 5 años del 30% (figura 4).

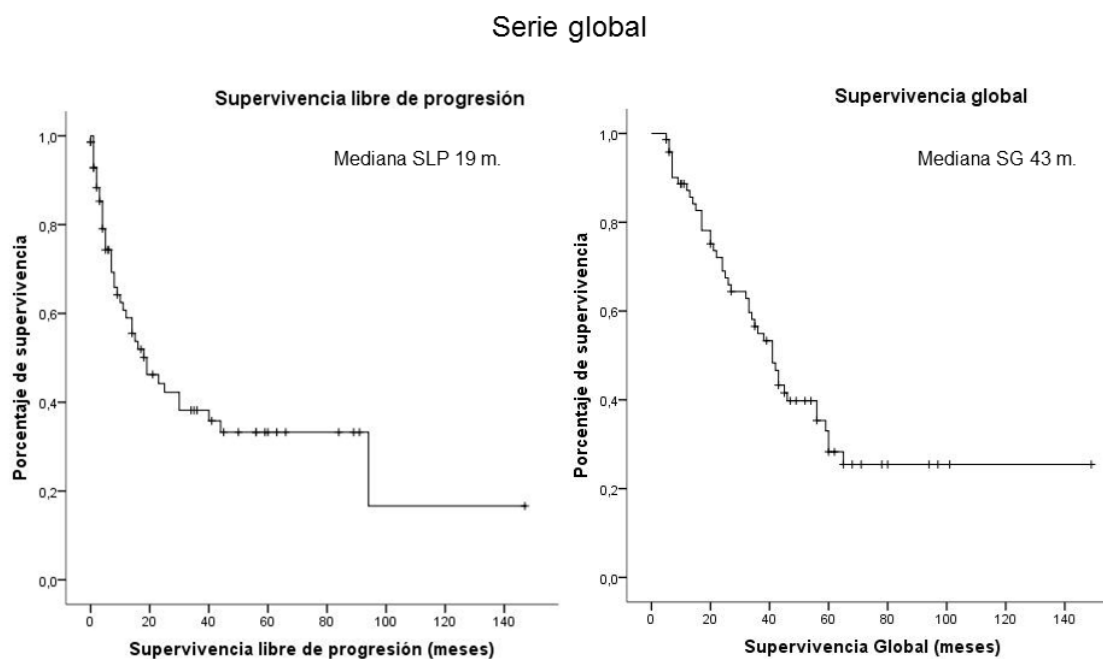


Figura 4. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log-rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la serie global.

4.2.1.1. Impacto del sexo

Se ha analizado la influencia del sexo del paciente en los resultados globales de la serie de pacientes con CNMP estadio III-N2 (figura 5). En la presente serie únicamente 9 de 72 (12,5%) pacientes son mujeres. No se han observado diferencias entre hombres y mujeres en SLP (18 meses para hombres frente a 25 meses para mujeres, $p=0,783$). En cuanto a la supervivencia global, se apreció una tendencia estadística hacia una mayor supervivencia a favor de las mujeres, aunque no alcanzó la significación estadística (41 meses frente a 65 meses, $p=0,079$).

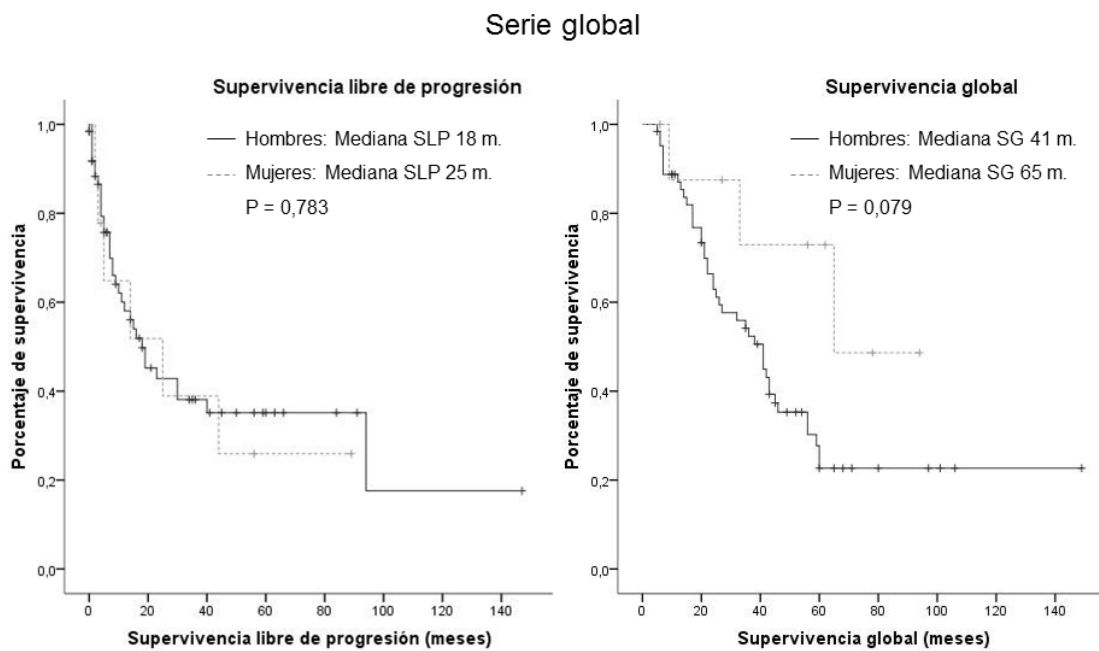


Figura 5. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la serie global en función del sexo.

4.2.1.2. Impacto de la histología

También se ha analizado la influencia de la histología en la serie global (figura 6). Para este análisis se ha realizado una agrupación en tres subgrupos histológicos: adenocarcinomas, carcinomas escamosos y otras histologías. En la presente serie 19 de 72 pacientes (26,4%) eran adenocarcinomas, 43 (59,7%) carcinomas escamosos y 10 (13,8%) otras histologías. No se apreciaron diferencias en SLP (23 meses frente a 18 meses frente a 8 meses respectivamente, $p=0,361$) así como tampoco en SG (56 meses frente a 41 meses frente a 46 meses respectivamente, $p=0,838$).

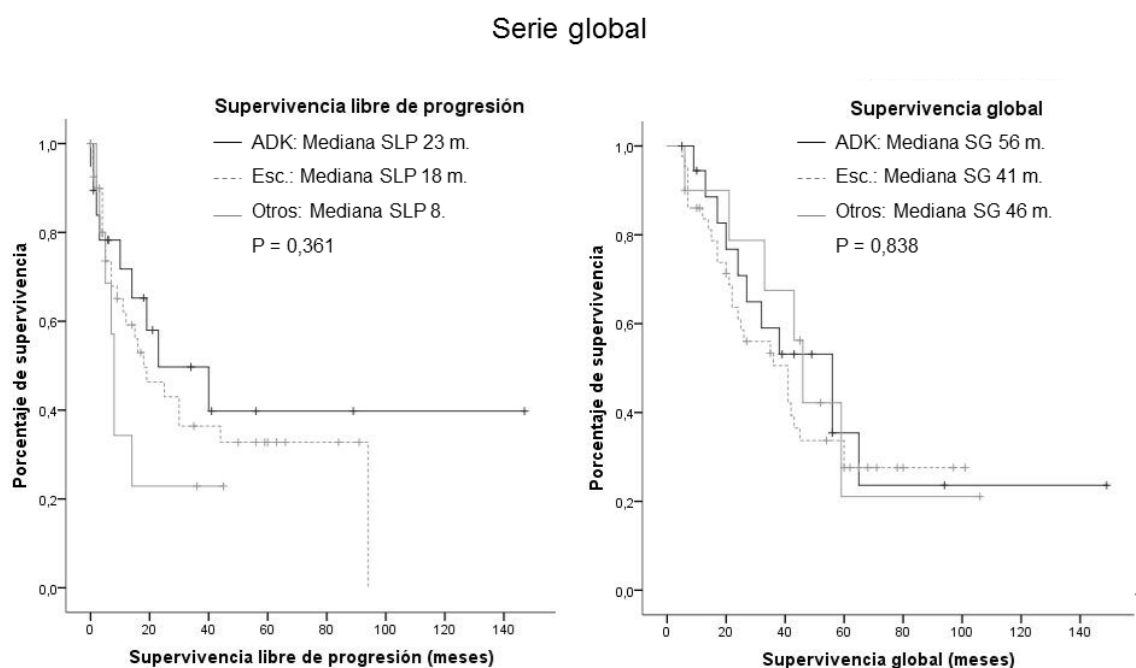


Figura 6. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la serie global en función de la histología. ADK: adenocarcinoma, Esc.: carcinoma escamoso.

Se ha realizado así mismo un análisis de subgrupos agrupando histologías escamosas frente a histologías no escamosas, excluyéndose los 4 pacientes que

tenían histología de no microcítico sin poder precisarse más. Según este análisis tampoco se apreciaron diferencias entre histologías escamosas frente a no escamosas para SLP (18 meses frente a 19 meses respectivamente, $p=0,928$) así como tampoco en SG (41 meses frente a 56 meses respectivamente, $p=0,599$).

4.2.1.3. Impacto de la edad

Finalmente, también se ha analizado la influencia de la edad en los resultados de la serie global (figura 7). Para este análisis se han definido dos subgrupos: <65 años y ≥ 65 años. En la presente serie 52 de 72 pacientes (72,2%) eran <65 años, mientras que 20 de 72 pacientes (27,8%) eran ≥ 65 años. No se apreciaron diferencias en SLP (18 meses frente a 25 meses respectivamente, $p=0,783$). Sin embargo, si se apreció una tendencia estadística en cuanto a SG a favor del grupo <65 años, aunque no alcanzó la significación estadística (45 meses frente a 33 meses respectivamente, $p=0,07$).

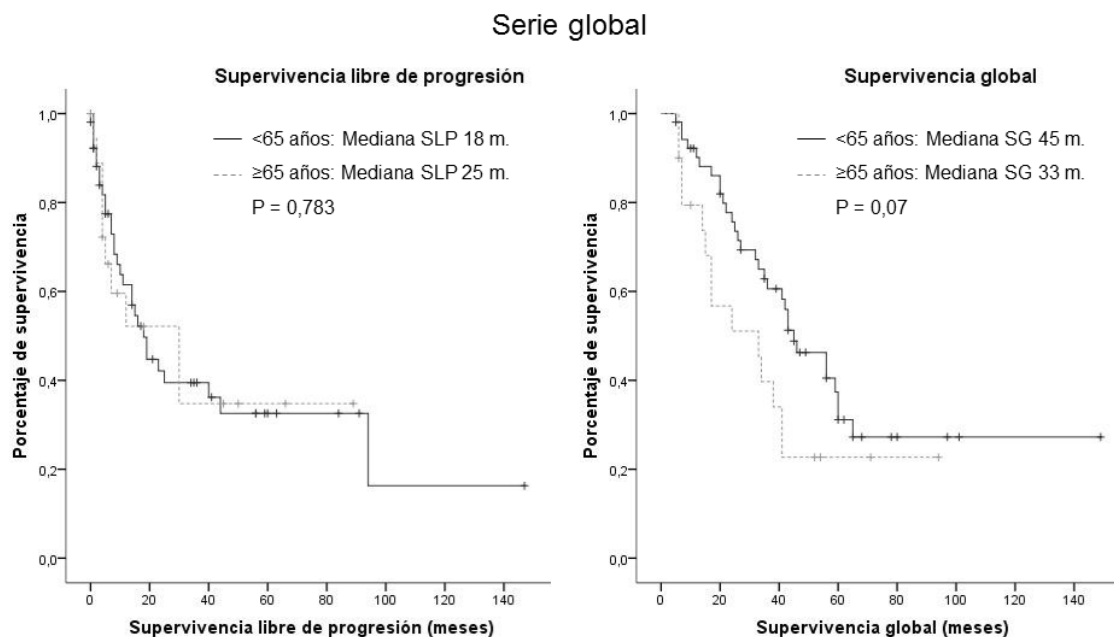


Figura 7. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la serie global en función de la edad (<65 años frente a ≥ 65 años).

4.2.2. Comparación de resultados entre cohorte quirúrgica y cohorte de quimio-radioterapia radical

En nuestra serie no se apreciaron diferencias en la mediana de SG entre las dos cohortes (42 meses para el grupo quirúrgico frente a 41 meses para el grupo tratado con quimio-radioterapia radical, $p=0,590$). En cuanto a la SLP tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (14 meses frente a 25 meses, $p=0,933$) (figura 8).

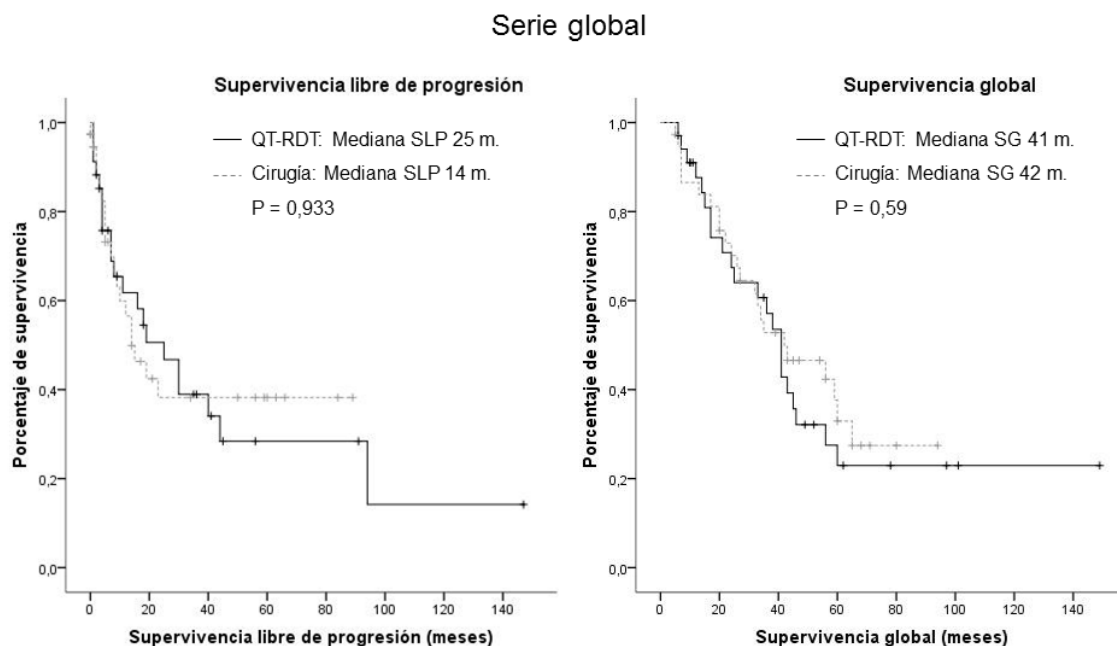


Figura 8. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la serie global en función del tratamiento recibido (cohorte quirúrgica frente a cohorte de quimio-radioterapia radical). QT-RDT: quimio-radioterapia radical.

4.2.2.1. Resultados en pacientes cT1-cT2 entre cohorte quirúrgica y cohorte de quimio-radioterapia radical

Al analizar separadamente aquellos pacientes con afectación inicial cT1-cT2 hemos observado que los pacientes tratados quirúrgicamente presentaron mejor pronóstico estadísticamente significativo tanto en SG (56 meses para el grupo quirúrgico frente a 24 meses para el grupo tratado con quimio-radioterapia radical, $p=0,045$) como en SLP (23 meses frente a 18 meses, $p=0,034$) (figura 9).

Pacientes estadio inicial cT1-cT2

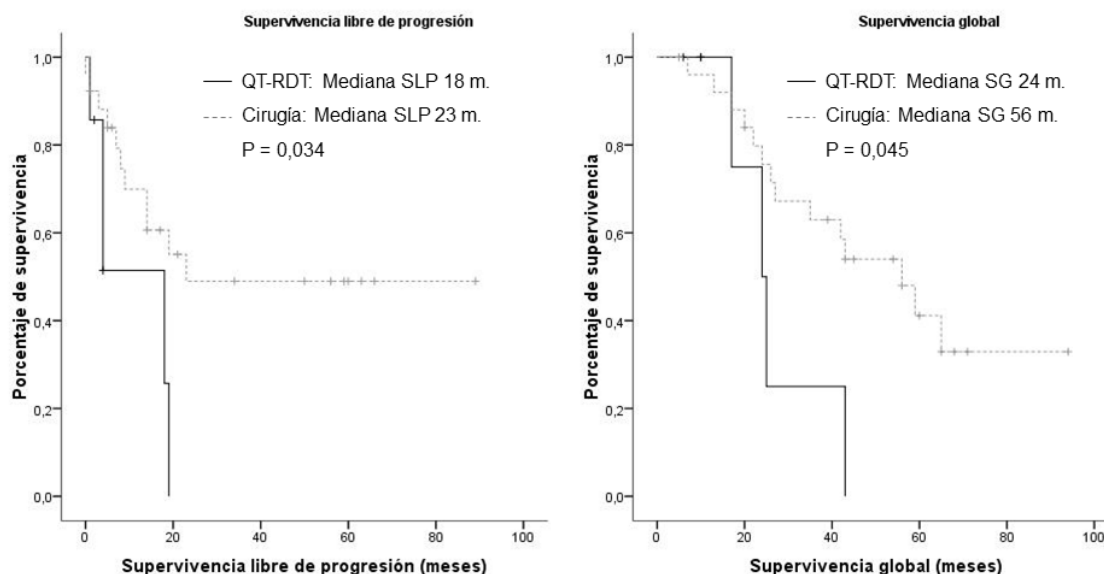


Figura 9. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de los pacientes con estadio cT1-cT2 inicial en función del tratamiento recibido (cohorte quirúrgica frente a cohorte de quimio-radioterapia radical). QT-RDT: quimio-radioterapia radical.

4.2.2.2. Resultados en pacientes cT3-cT4 entre cohorte quirúrgica y cohorte de quimio-radioterapia radical

Al analizar el grupo de pacientes con afectación inicial cT3-cT4 hemos observado que los pacientes tratados quirúrgicamente presentaron peor pronóstico estadísticamente significativo en SLP (5 meses para el grupo quirúrgico frente a 30 meses para el grupo tratado con quimio-radioterapia radical, $p=0,031$). Sin embargo, si bien se apreció la misma tendencia para SG, en este parámetro no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (32 meses frente a 41 meses, $p=0,252$) (figura 10).

Pacientes estadio inicial cT3-cT4

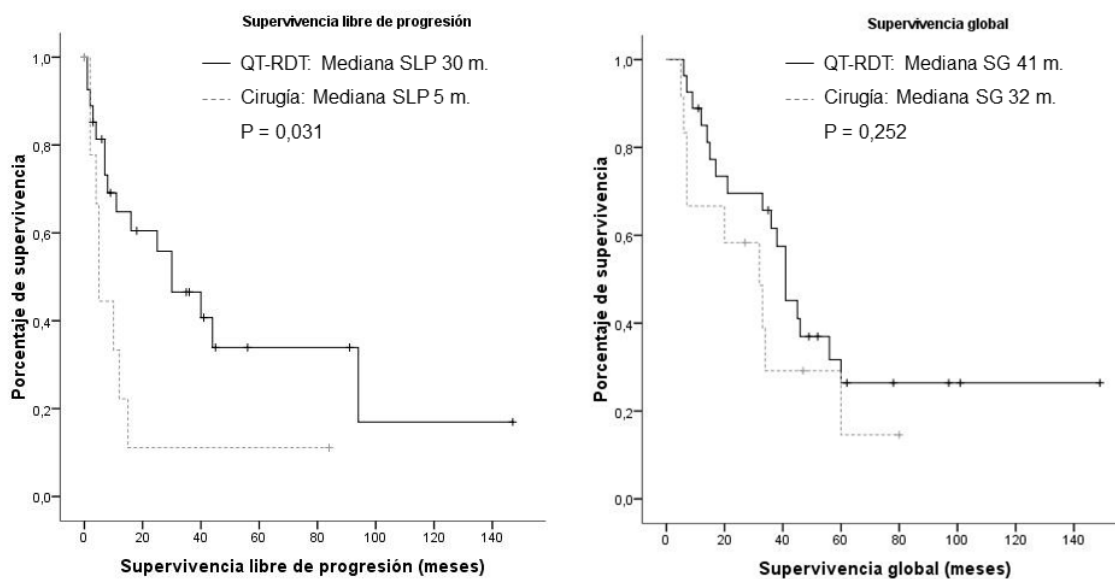


Figura 10. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de los pacientes con estadio cT3-cT4 inicial en función del tratamiento recibido (cohorte quirúrgica frente a cohorte de quimio-radioterapia radical). QT-RDT: quimio-radioterapia radical.

4.2.3. Resultados de la cohorte quirúrgica

A continuación procedemos a presentar los distintos resultados obtenidos en la cohorte quirúrgica de la presente serie, que incluye los 38 pacientes que han recibido cirugía como parte del tratamiento radical multidisciplinar para su CNMP estadio III-N2.

4.2.3.1. Impacto del grado de afectación tumoral clínic (cT)

Hemos analizado el impacto del estadiaje cT inicial antes de recibir cualquier tratamiento en la cohorte quirúrgica (figura 11). La presente cohorte presentó: 13 de 38 pacientes (34,2%) estadio cT1, 13 pacientes (34,2%) estadio cT2, 10 pacientes (26,3%) estadio cT3 y 2 pacientes (5,3%) cT4. Se apreció una diferencia estadísticamente significativa para esta variable apreciándose peor pronóstico a mayor grado de afectación cT para SLP (no alcanzado para cT1, 19 meses para cT2, 5 meses para cT3 y 2 meses para cT4, $p=0,02$). El mismo resultado se obtuvo para SG (65 meses para cT1, 42 meses para cT2, 33 meses para cT3 y 5 meses para cT4, $p=0,005$).

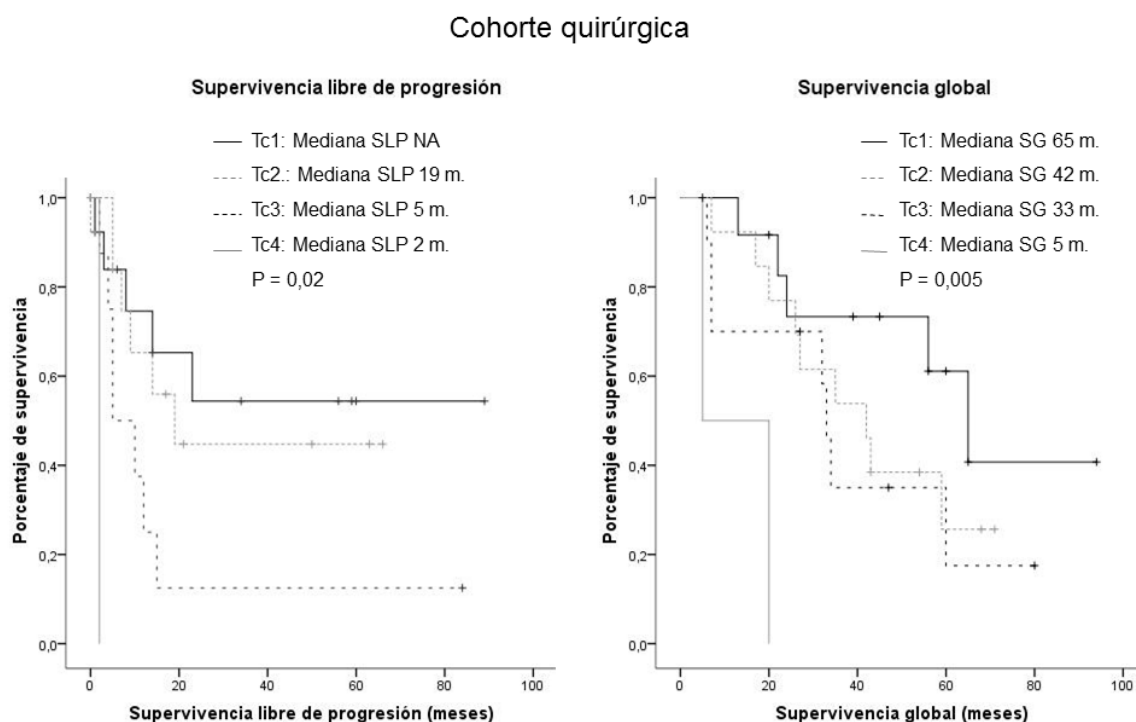


Figura 11. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función del estadio cT inicial (cT1-cT4). NA: no alcanzada.

4.2.3.2. Impacto del tratamiento de inducción

El abordaje multidisciplinar incluyó tratamiento de inducción (neoadyuvante) en el 65,8% de los pacientes como se ha descrito en la tabla 5. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes que recibieron tratamiento de inducción frente a cirugía como primer tratamiento en cuanto a mediana de SLP (15 meses frente a 14 meses, $p=0,552$) ni en la mediana de SG (35 meses frente a 59 meses, $p=0,695$) (figura 12).

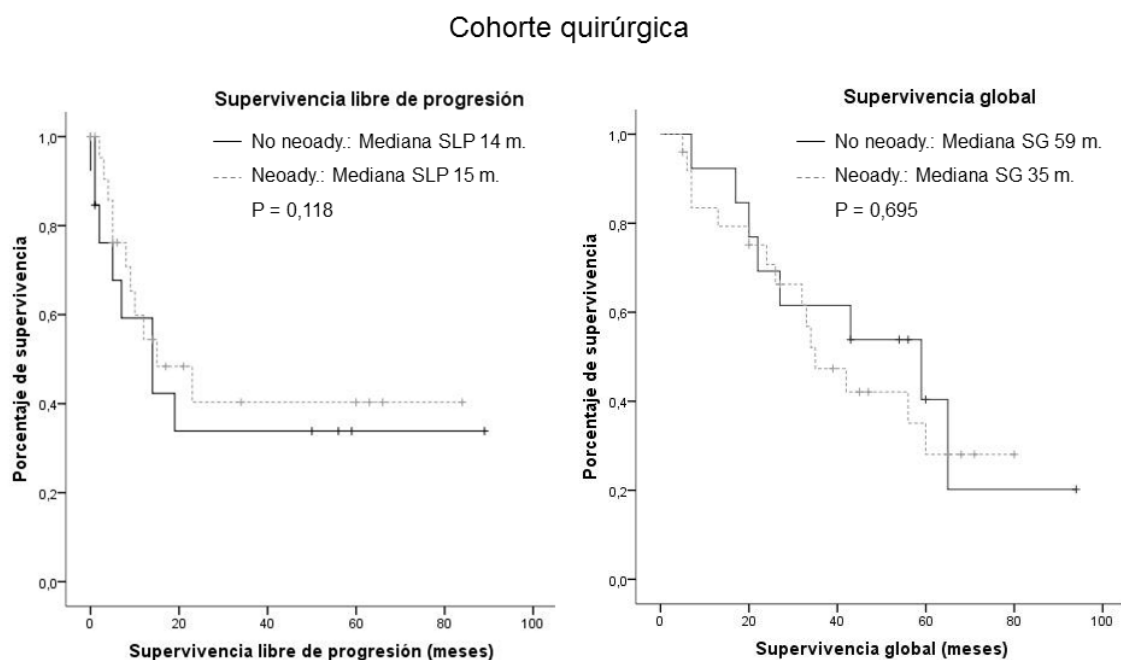


Figura 12. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función de si han recibido o no tratamiento de inducción. Neoady: neoadyuvancia o tratamiento de inducción.

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento de inducción ($n=25$), se obtuvo una tasa de respuestas parciales del 60% (15 pacientes) frente a estabilización de la enfermedad en el 40% (10 pacientes). Aquellos pacientes que presentaron progresión de la enfermedad al tratamiento de inducción fueron

excluidos del programa quirúrgico y por este motivo no se encuentran incluidos en esta cohorte.

Al comparar los resultado de supervivencia en los pacientes que obtuvieron respuesta parcial a la quimioterapia de inducción frente a los que no respondieron al tratamiento de inducción o no recibieron tratamiento, tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mediana de SLP (14 meses frente a 15 meses, $p=0,537$) ni en la mediana de SG (33 meses frente a 59 meses, $p=0,064$). Es de destacar que esta tendencia a significación estadística en la diferencia en SG a favor de los no-respondedores puede verse influida porque los tres pacientes que murieron por complicaciones postoperatorias inmediatas habían presentado respuesta parcial al tratamiento de inducción. Cuando estos tres pacientes son excluidos del análisis de supervivencia la mediana de SG es de 40 meses frente a 59 meses, en ausencia de significación estadística ($p=0,181$).

4.2.3.3. Impacto del tipo de cirugía (lobectomía frente a neumonectomía)

De los 38 pacientes de la cohorte quirúrgica, 32 (84,2%) pacientes recibieron un tratamiento consistente en lobectomía, mientras 6 (15,8%) pacientes fueron sometidos a neumonectomía. Tampoco se apreciaron diferencias significativas al comparar la lobectomía con la neumonectomía para la mediana de SLP (14 meses frente a 15 meses, $p=0,118$) ni en la mediana de SG (27 meses frente a 42 meses, $p=0,374$) (figura 13). En cuanto a las muertes postoperatorias, 2 pacientes habían sido tratados mediante lobectomía y uno neumonectomía.

Cohorte quirúrgica

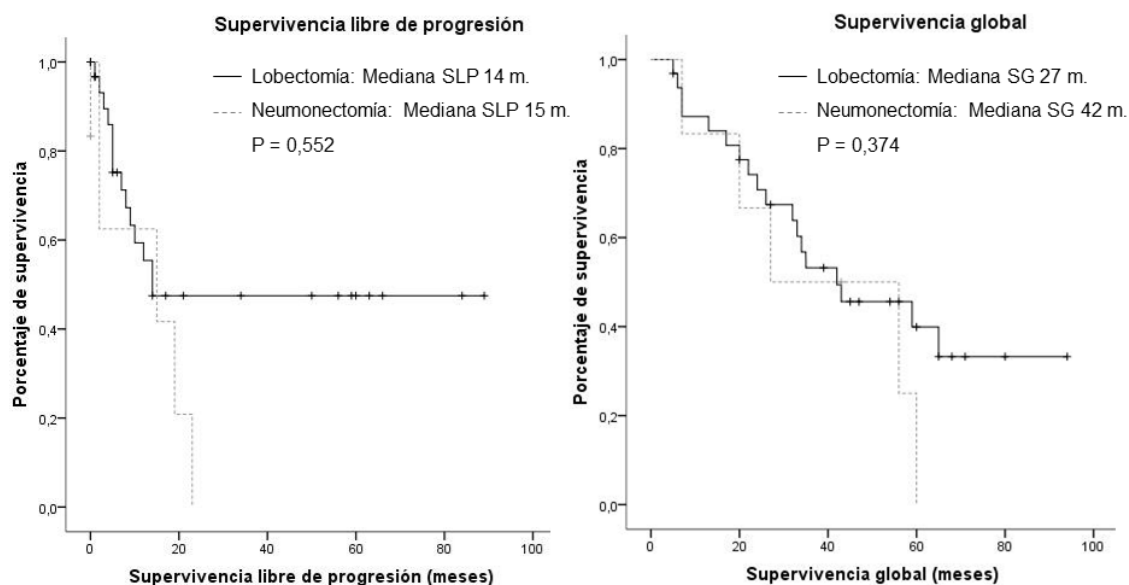


Figura 13. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función de si han recibido lobectomía o neumonectomía.

4.2.3.4. Impacto de la radioterapia en la cohorte quirúrgica

En el grupo de pacientes que fueron tratados mediante cirugía hubo 29 (76,3%) pacientes que recibieron adicionalmente tratamiento de radioterapia como parte del abordaje multidisciplinar. Como se ha descrito en la tabla 5, 17 (44,7%) de estos pacientes la recibieron como tratamiento de inducción, con una mediana de dosis de 60 Gy (AI 48-60 Gy), mientras que 12 (31,5%) de los pacientes lo recibieron como tratamiento adyuvante alcanzando una mediana de dosis de 46 Gy (AI 44,5-50 Gy). No se apreciaron diferencias significativas en la mediana de SLP entre los pacientes que recibieron radioterapia de inducción, radioterapia adyuvante o que no recibieron radioterapia (10 meses frente a 14 meses frente a

20 meses, $p=0,676$), así como tampoco en la mediana de SG (33 meses frente a 60 meses frente a 59 meses, $p=0,731$) (figura 14).

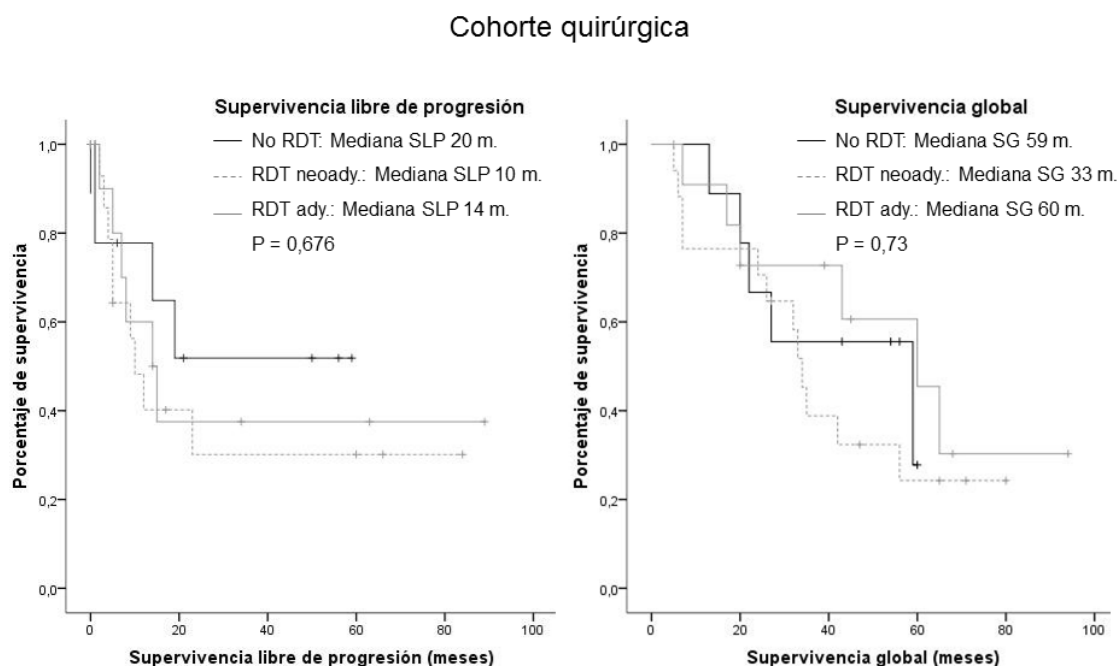


Figura 14. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función del tratamiento de radioterapia. RDT: radioterapia, Neoady: neoadyuvante o tratamiento de inducción, Ady: adyuvante o tratamiento complementario.

Se ha realizado adicionalmente un análisis agrupando aquellos pacientes que han recibido en algún momento peri-operatorio tratamiento de radioterapia frente aquellos que no la han recibido. No se apreciaron tampoco diferencias significativas en la mediana de SLP entre los pacientes que recibieron radioterapia peri-operatoria frente a los que no la recibieron radioterapia (10 meses frente a 20 meses, $p=0,440$), así como tampoco en la mediana de SG (34 meses frente a 59 meses, $p=0,332$).

4.2.3.5. Resultados de la obtención de respuesta completa ganglionar al tratamiento de inducción (pN0)

Sin embargo, la radioterapia de inducción sí pareció tener un papel en el incremento del porcentaje de respuestas patológicas completas a nivel ganglionar. Así, se apreció un estadio pN0 en 13 (76,5%) de los 17 pacientes que recibieron radioterapia de inducción (con o sin quimioterapia concomitante), respecto a únicamente 3 (14%) pacientes de los 21 que no recibieron radioterapia de inducción, siendo esta diferencia en porcentaje estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Sin embargo, en nuestra serie, alcanzar un estadio pN0 tras el tratamiento de inducción no se tradujo en un beneficio adicional en cuanto a la mediana de SLP (12 meses para pN0 frente a 19 meses para pN+, $p=0,954$) ni en la mediana de SG (34 meses para pN0 frente a 56 meses para pN+, $p=0,589$) (figura 15).

Cohorte quirúrgica

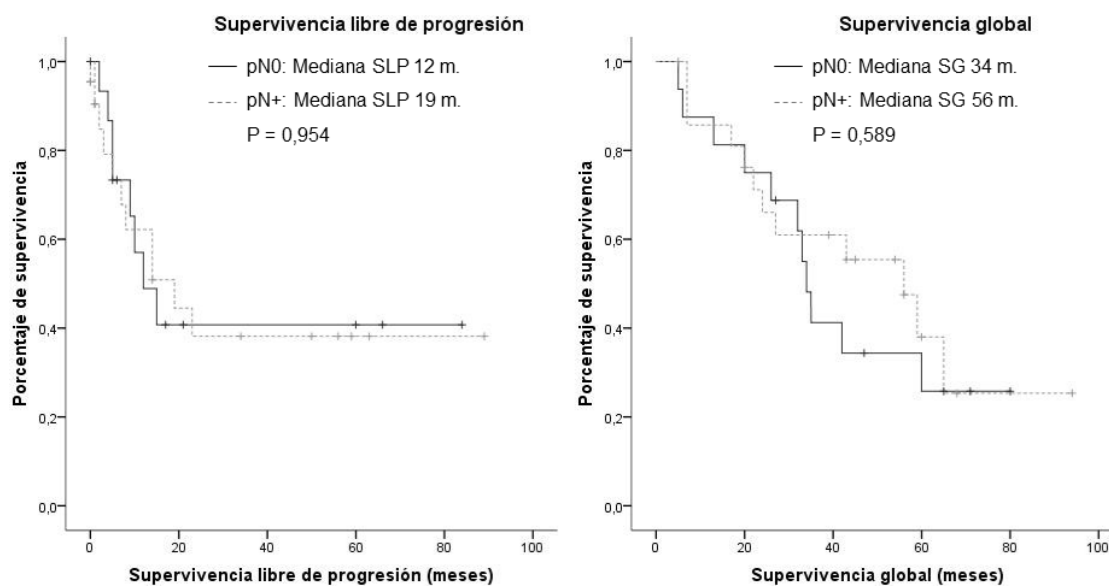


Figura 15. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función de la respuesta ganglionar obtenida en la cirugía. pN0: respuesta ganglionar patológica completa, pN+: afectación ganglionar patológica.

4.2.3.6. Resultados de la obtención de respuesta completa del tumor primario al tratamiento de inducción (pT0)

En cuanto a la respuesta obtenida a nivel del tumor primario, se obtuvo una respuesta patológica completa pT0 en 10 de los 38 pacientes (26,3%) que recibieron cualquier tipo inducción. Comparando aquellos pacientes con pT0 con los que no alcanzaron respuesta completa patológica del tumor primario (pT+), se apreció un beneficio estadísticamente significativo en SLP (no alcanzada para pT0 frente a 12 meses para pT+, $p=0,013$), aunque sin diferencias en SG (42 meses para pT0 frente a 43 meses para pT+, $p=0,377$) (figura 16). Esta discordancia entre la SG y la SLP puede explicarse porque en el grupo con pT0

únicamente se produjo una progresión tumoral, mientras que se produjeron 5 muertes en el seguimiento sin evidencia de progresión de la enfermedad en ese momento. Estas muertes fueron concretamente por una muerte por accidente de tráfico, 3 muertes por problemas cardiovasculares (2 infartos de miocardio y un accidente cerebrovascular) y 1 muerte por insuficiencia respiratoria (EPOC crónica sobreagudizada por neumonía).

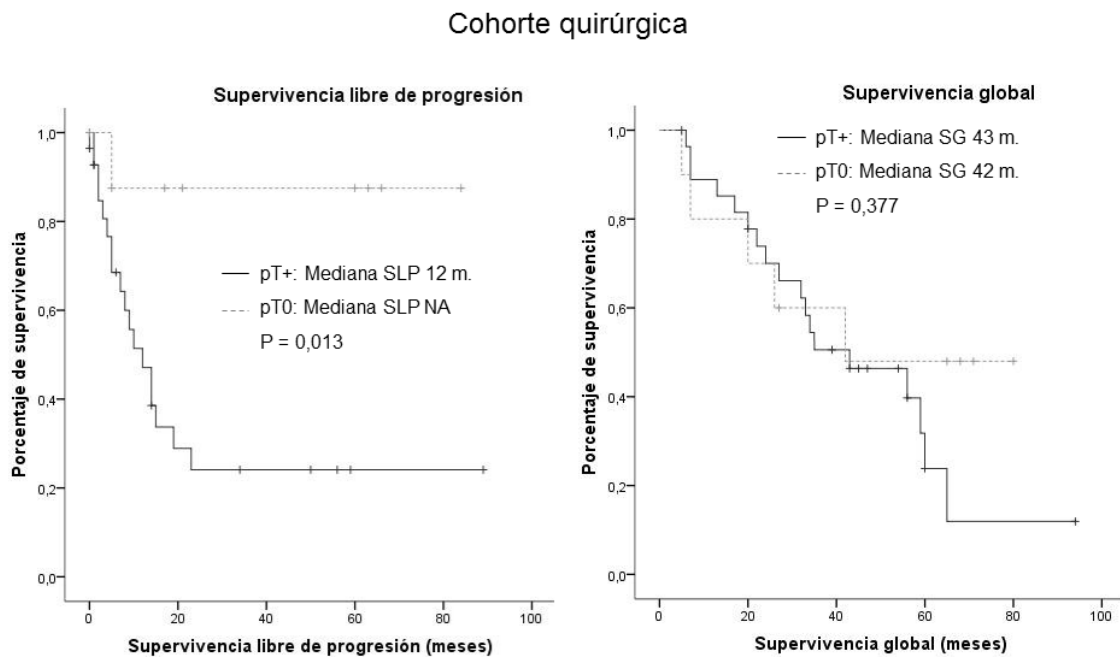


Figura 16. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función de la respuesta tumoral obtenida en el tumor primario en la cirugía. pT0: respuesta patológica del tumor primario completa, pT+: persistencia de tumor primario patológico, NA: no alcanzada.

4.2.3.7. Impacto del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico

Finalmente, la mediana de tiempo entre el diagnóstico y la cirugía fue de 3 meses (intervalo intercuartílico 1-5 meses). No se apreciaron diferencias

significativas al comparar el grupo cuyo tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico fue inferior a 3 meses frente al grupo en el que superó los 3 meses, ni en la mediana de SLP (19 meses frente a 10 meses, $p=0,599$) ni en la mediana de SG (56 meses frente a 35 meses, $p=0,925$) (figura 17).

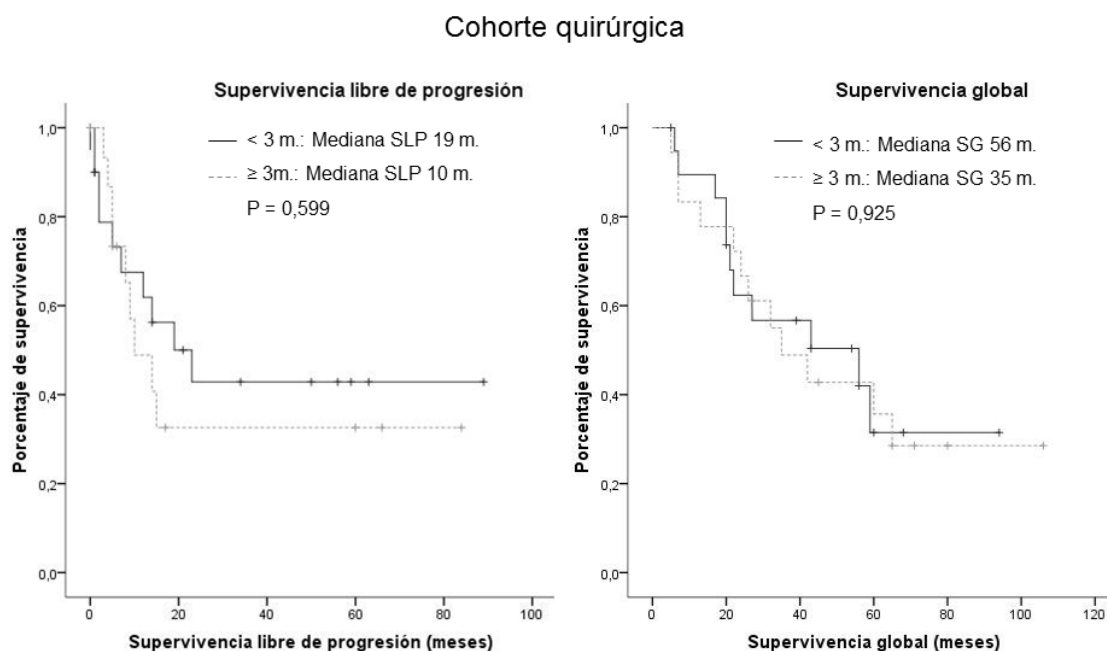


Figura 17. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte quirúrgica en función del tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento quirúrgico (<3 meses frente a ≥ 3 meses).

4.2.4. Resultados de la cohorte de quimio-radioterapia radical

A continuación procedemos a presentar los distintos resultados obtenidos en la cohorte que no recibió tratamiento quirúrgico como parte del abordaje multidisciplinar de la presente serie, que incluye los 34 pacientes que han recibido quimio-radioterapia con intención radical para su CNMP estadio III-N2.

4.2.4.1. Impacto de la respuesta radiológica al tratamiento de quimio-radioterapia radical

En 3 de los 34 pacientes (9%) del grupo que recibió tratamiento con quimio-radioterapia con intención radical se apreció una respuesta completa, mientras que 24 de los 34 pacientes (71%) alcanzaron una respuesta parcial, 6 (17%) pacientes obtuvieron una estabilización de la enfermedad y 1 paciente (3%) presentó progresión de la enfermedad al tratamiento.

Aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta al tratamiento en comparación con los que no respondieron o progresaron, experimentaron un beneficio clínica y estadísticamente significativo en términos de supervivencia, tanto para la mediana de SLP (30 meses frente a 4 meses, $p=0,027$), como para la mediana de SG (43 meses frente a 17 meses, $p=0,011$) (figura 18).

Cohorte no quirúrgica

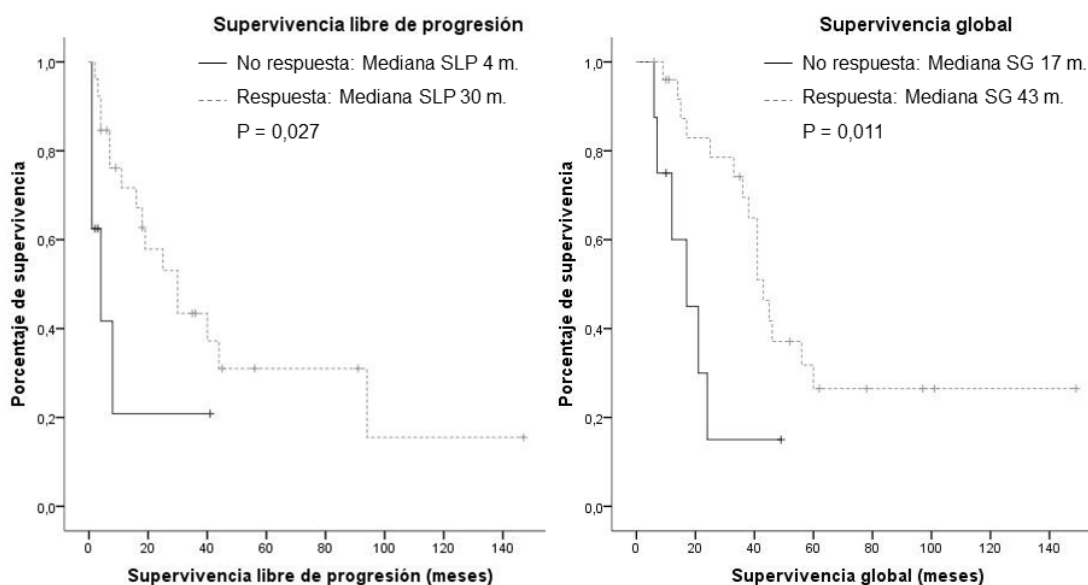


Figura 18: Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte no quirúrgica en función de la respuesta obtenida al tratamiento de quimio-radioterapia radical.

4.2.4.2. Impacto del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento de quimio-radioterapia radical

La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento de radioterapia fue de 3 meses (intervalo intercuartílico 2-5 meses). Tampoco en este caso se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en función del tiempo transcurrido (<3 meses, 3 meses o >3 meses) tanto para la mediana de SLP (25 meses frente a 19 meses frente a no alcanzado, respectivamente, $p=0,613$), como para la mediana de SG (36 meses frente a 43 meses frente a 41 meses, respectivamente, $p=0,948$) (figura 19).

Cohorte no quirúrgica

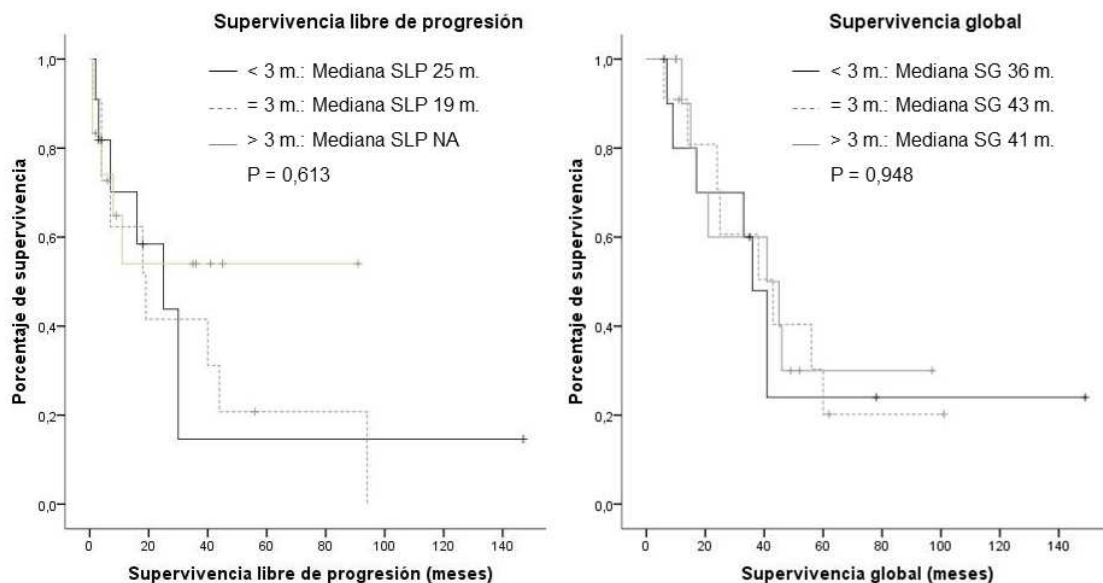


Figura 19: Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de la cohorte no quirúrgica en función del tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de quimio-radioterapia radical (<3 meses, frente a 3 meses, frente >3 meses).

Se ha realizado así mismo un sub-análisis agrupando aquellos pacientes con un tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento de radioterapia de ≤ 3 meses frente a >3 meses, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas tanto para la mediana de SLP (19 meses frente a no alcanzado, respectivamente, $p=0,329$), como para la mediana de SG (38 meses frente a 41 meses, respectivamente, $p=0,787$).

4.2.5. Patrón de recaída en ambas cohortes

Al estudiar la tasa de progresión de la serie comparando ambos grupos de tratamiento, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos siendo ésta, tras el tratamiento de quimio-radioterapia radical del 67,6% y del 50% tras el tratamiento quirúrgico ($p=0,1556$).

También se estudió el patrón de recidiva o fallo de la enfermedad tras el tratamiento definitivo. De esta forma, el fallo local se produjo en 10 de los 34 pacientes (29,5%) en el grupo de quimio-radioterapia y en 5 de los 38 pacientes (13%) en el grupo quirúrgico ($p=0,057$). En cuanto a la tasa de fallo a distancia fue similar entre ambos grupos de tratamiento: 13 de los 34 pacientes (38,2%) en el grupo de quimio-radioterapia frente a 14 de los 38 pacientes (36,8%) en el grupo que incluyó la cirugía ($p=0,381$).

4.3. Análisis de seguridad

En la búsqueda de los datos clínicos de los pacientes en el sistema de historias clínicas, se investigaron los efectos adversos relacionados con los distintos tratamientos en ambos grupos del estudio. De esta forma, se registraron aquellos efectos adversos grado ≥ 2 (tablas 6 y 7). En 10 (26%) pacientes del grupo que incluyó abordaje quirúrgico y en 7 (20%) pacientes en el grupo que recibió quimio-radioterapia radical se registraron toxicidades grado ≥ 3 .

Hay que destacar que se produjeron 3 (7,8%) muertes relacionadas con el tratamiento quirúrgico (2 tromboembolismos pulmonares y 1 hemoptisis masiva),

mientras que no se apreciaron muertes tóxicas en el grupo que recibió tratamiento de quimio-radioterapia radical.

La esofagitis grado 2-3 fue el efecto adverso más frecuente en el grupo de quimio-radioterapia radical, observándose en 13 (38%) pacientes, aunque fue principalmente de grado 2 (10 pacientes).

Toxicidad	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Tromboembolismo pulmonar	-	-	-	2
Hemoptisis	-	-	-	1
Esofagitis	5	2	-	-
Empiema	-	2	-	-
Hematológica	2	-	1	-
Pneumonitis	-	-	1	-
Otras	1	1	-	-
Total	8	5	2	3

Tabla 6. Tabla resumen de la toxicidad grado ≥ 2 apreciada en la cohorte quirúrgica de la presente serie.

Toxicidad	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Esofagitis	10	3	-	-
Gastrointestinal	1	1	-	-
Hematológica	1	1	-	-
Astenia	1	1	-	-
Cutánea	1	1	-	-
Total	14	7	-	-

Tabla 7. Tabla resumen de la toxicidad grado ≥ 2 apreciada en la cohorte de quimio-radioterapia radical de la presente serie.

4.4. Resultados del estudio de Id1 e Id3 en el grupo de pacientes tratados con tratamiento de quimio-radioterapia definitiva

4.4.1. Expresión de Id1 e Id3 por inmunohistoquímica

Se pudieron analizar 17 de los 34 pacientes de esta cohorte, que era de los que se disponía de material patológico suficiente para el análisis inmunohistoquímico. En la tabla 8 pueden verse las características clínicas de este subgrupo de pacientes en concreto.

Sexo	Número	(%)
Hombre	12	70,6 %
Mujer	5	29,4 %
Tipo histológico	Número	(%)
Adenocarcinoma	2	11,8 %
Escamoso	13	76,4 %
Otros	2	11,8 %
Estadio cT inicial	Número	(%)
cT1	1	5,9 %
cT2	3	17,6 %
cT3	4	23,5 %
cT4	9	53 %
Edad (años)	Mediana	Rango
	54	41 – 78

Tabla 8. Tabla resumen de las principales características clínicas de los pacientes en los que se pudo analizar la expresión de Id1 e Id3 al disponerse de muestra tumoral suficiente.

La expresión de Id1 se apreció en las muestras tumorales del 82,4% de los pacientes, mientras que la expresión de Id3 fue identificada en el 41,2% de los pacientes. Todos los pacientes cuyos tumores tenían expresión de Id3 también presentaron expresión de Id1. En la figura 20 pueden observarse ejemplos de expresión positiva y expresión negativa de ambos marcadores moleculares.

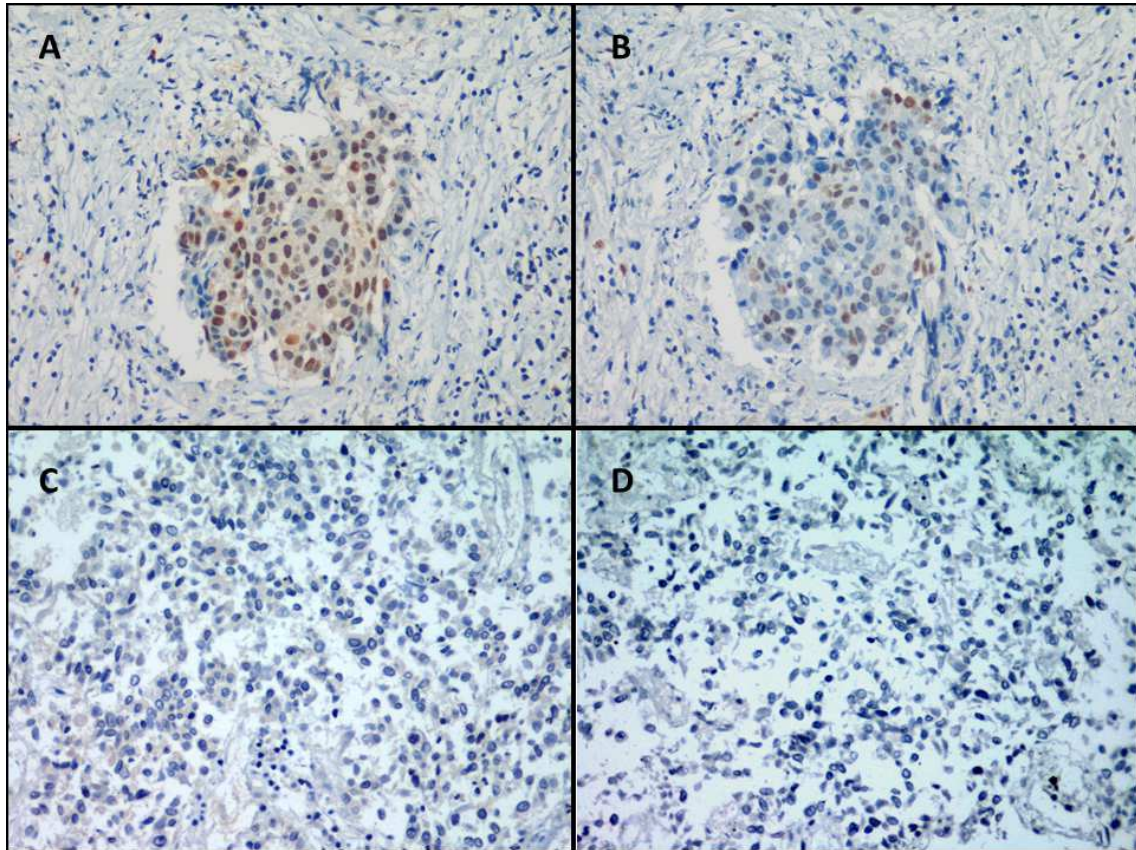


Figura 20. Ejemplos de expresión de Id1 e Id3 por inmunohistoquímica. En la figura A puede verse expresión positiva para Id1 con *H-score* de 9, mientras en la figura B puede apreciarse expresión positiva de Id3 con *H-score* de 6. En las imágenes inferiores pueden apreciarse ejemplos de ausencia de expresión de Id1 (C) e Id3 (D), lo que corresponde a un *H-score* de 0.

Así mismo, como queda reflejado en la tabla 9, pudimos detectar expresión epitelial de Id1 en todos los tipos de muestras disponibles (biopsia, bloque celular y citología).

Número paciente	Tipo muestra	Intensidad		Porcentaje		H-score	
		Id1	Id3	Id1	Id3	Id1	Id3
10	BP	1	0	2	0	2	0
2	BB	2	1	3	1	6	1
3	BB	2	2	1	1	2	2
5	BB	1	1	1	1	1	1
6	BB	1	1	2	1	2	1
7	BB	2	1	2	2	4	2
8	BB	1	0	3	0	3	0
1	BNL	3	3	3	2	9	6
11	BNL	0	0	0	0	0	0
4	BC	0	0	0	0	0	0
9	BC	1	0	2	0	2	0
12	C	0	0	0	0	0	0
13	C	1	0	2	0	2	0
14	C	0	0	0	0	0	0
15	C	1	0	2	0	2	0
16	C	1	0	1	0	1	0
17	C	1	1	2	1	2	1

Tabla 9. Patrón de expresión de Id1 e Id3 en las muestras de los 17 pacientes evaluables. Tipo de muestra: BP (biopsia pulmonar), BB (biopsia bronquial), BNL (biopsia de nódulo linfático), BC (bloque celular), C (citología). Intensidad de tinción (0 = no tinción, 1 = débil, 2 = moderado, 3 = fuerte tinción). Porcentaje de tinción (0 = 0%, 1 = 1-5%, 2 = 6-50%, 3 > 51%).

4.4.2. Correlación entre la expresión de Id1 e Id3

Inicialmente analizamos la existencia de una posible correlación entre la expresión de Id1 e Id3 en las 17 muestras disponibles. De esta forma, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa ($R=0,579$, $p=0,015$) (figura 21).

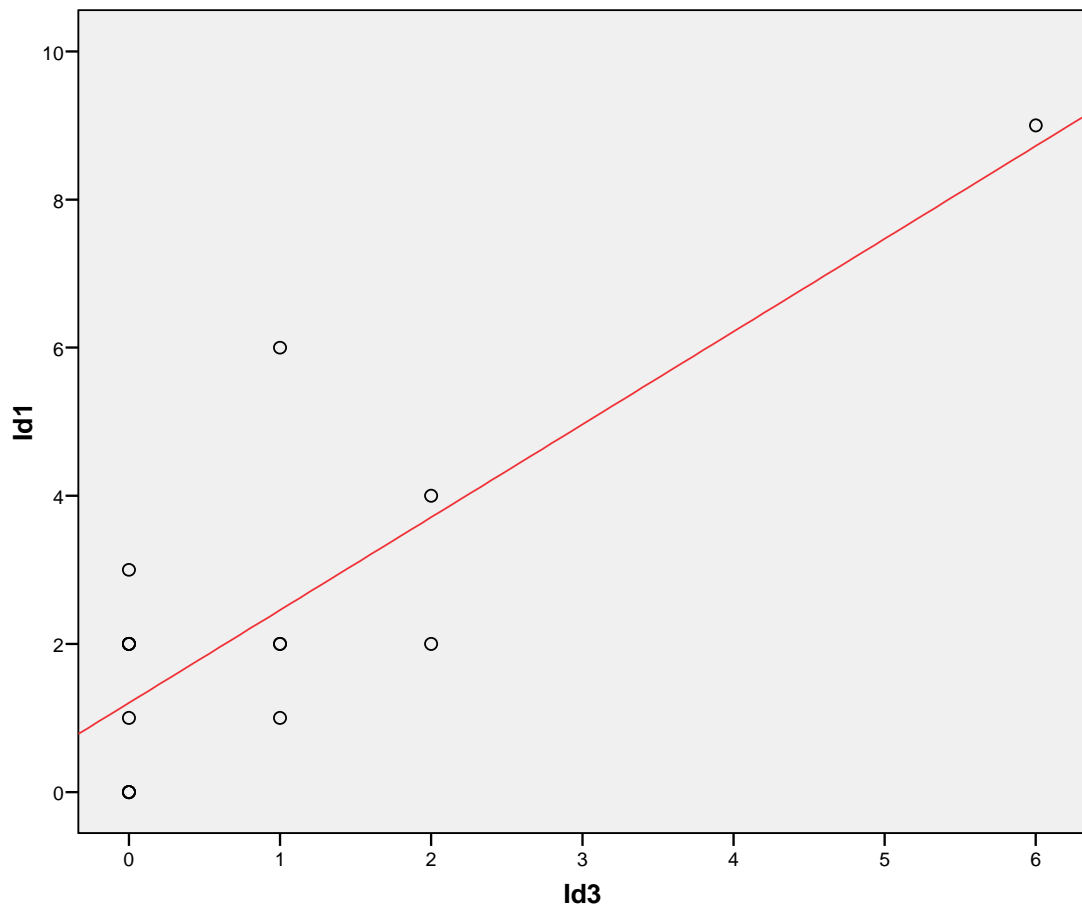


Figura 21. Curva de correlación de rangos de Spearman entre la expresión de Id1 e Id3 en los 17 pacientes con muestra tumoral evaluable.

4.4.3. Impacto pronóstico de Id1, Id3 y co-expresión de Id1/Id3

Dado que la cohorte contenía distintos estadios cT iniciales, variable que posee una clara implicación pronóstica en estos pacientes, decidimos centrar nuestro análisis pronóstico en el subgrupo de pacientes con cT4, por otra parte, el grupo con mayor tamaño muestral (n=9), y que confiere un peor pronóstico.

4.4.3.1. Impacto pronóstico de la expresión de Id1

En el análisis del grupo de 9 pacientes con estadio cT4N2 observamos una ausencia de diferencias estadísticamente significativas en función de la expresión de Id1 tanto en lo referente a la SG (45 meses para los pacientes cuyos tumores presentaban expresión de Id1 frente a 41 meses para los enfermos cuyas neoplasias no la presentaban, $p=0,646$), ni al respecto de la SLP (94 meses frente a 11 meses respectivamente, $p=0,588$) como puede verse en la figura 22.

Impacto pronóstico expresión de Id1

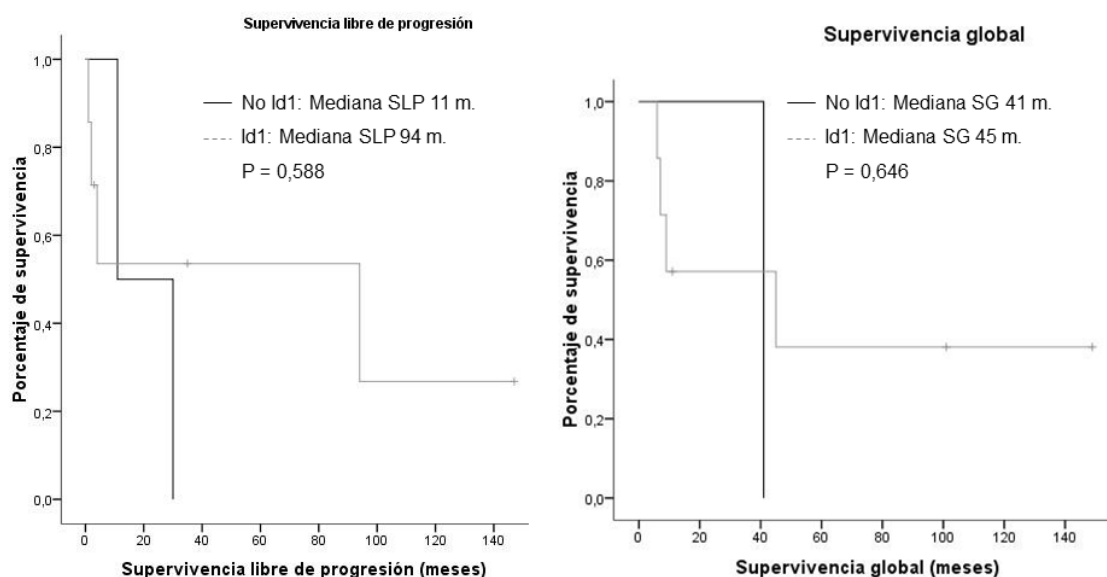


Figura 22. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) según expresión o no expresión de Id1 en el subgrupo de pacientes cT4N2 analizados.

4.4.3.2. Impacto de la expresión de Id3 (co-expresión de Id1/Id3)

Teniendo en cuenta que no se observó la presencia de expresión aislada de Id3 en ninguna de las muestras tumorales analizadas, el impacto pronóstico de la expresión de Id3 corresponde necesariamente al de la co-expresión de Id1/Id3 y así va a ser presentada.

En este subgrupo de pacientes cT4N2 observamos una correlación significativa entre la co-expresión de Id1 e Id3 y la SG ($R=-0,733$, $p=0,025$) y una tendencia a la significación estadística para SLP ($R=-0,639$, $p=0,064$).

Analizando estos datos mediante las curvas de supervivencia de Kaplan Meier y el test de log rank se confirmó una peor SG para aquellos pacientes cuyos tumores presentaron co-expresión de Id1 e Id3 frente a la ausencia de co-expresión (45 meses frente a 6 meses, $p=0,002$), con una tendencia estadística en la misma dirección para la SLP (30 meses frente a 1 mes, $p=0,219$) (figura 23).

Dado el limitado número de pacientes disponibles en nuestro estudio para el análisis molecular, estos resultados deben ser interpretados con cautela. Sin embargo, son datos interesantes desde un punto de vista de generación de hipótesis y requerirán, por tanto, su validación en una serie clínica más amplia.

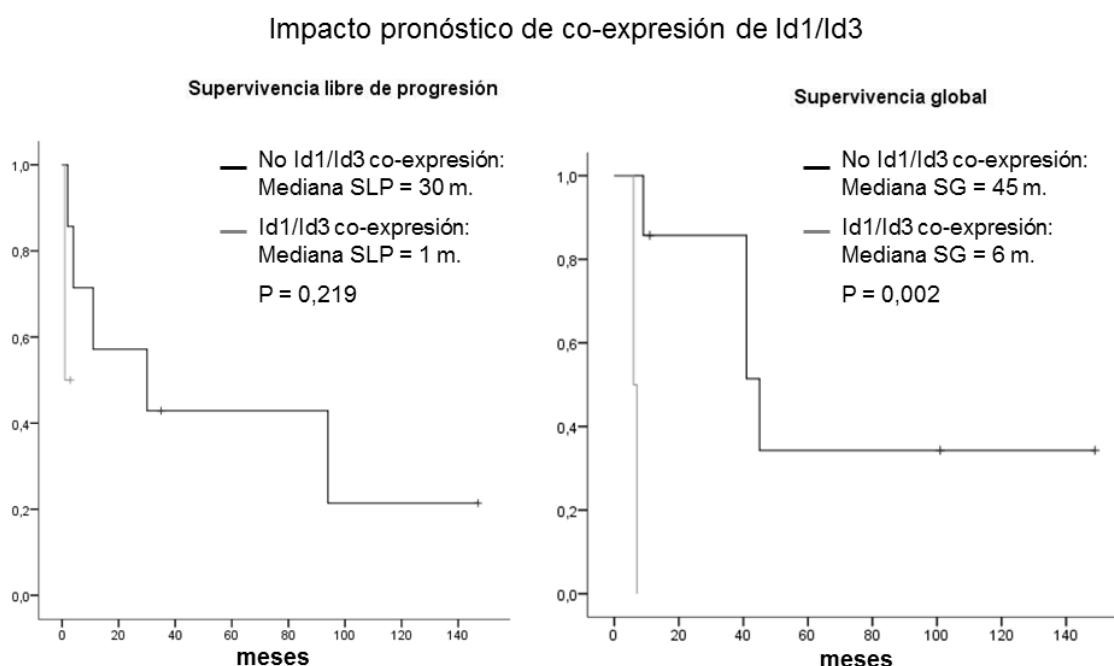


Figura 23. Curvas de supervivencia (Kaplan Meier) con estadístico asociado (log rank) para supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) según co-expresión frente a no co-expresión de Id1 e Id3 en el subgrupo de pacientes cT4N2 analizados.

5. Discusión

El tratamiento más adecuado para el CNMP localmente avanzado con afectación N2 continúa siendo fuente de gran controversia entre los especialistas clínicos encargados de su manejo terapéutico (176-178). No existen dudas sin embargo al respecto de la necesidad de que el tratamiento de estos enfermos incluya un manejo multidisciplinar, si bien las distintas modalidades requeridas en cada paciente y su secuencia óptima son objeto de debate. La elección del mejor tratamiento loco-regional sigue constituyendo el aspecto de mayor discrepancia en la actualidad, dado que algunos grupos sostienen la utilidad de la cirugía en el abordaje multidisciplinar mientras otros abogan por un tratamiento de quimio-radioterapia radical de forma exclusiva (179,180).

En este trabajo hemos analizado retrospectivamente la experiencia clínica de nuestra institución en el tratamiento con intención radical de los pacientes con CNMP en estadio III (N2). Así mismo, hemos comparado los resultados de los pacientes en los que el tratamiento quirúrgico formó parte de su abordaje terapéutico multimodal y aquellos que no se sometieron a cirugía y fueron tratados con quimio-radioterapia radical exclusivamente.

Gran parte de la dificultad para determinar el manejo correcto de estos pacientes estriba en la gran heterogeneidad de las series clínicas que agrupan a estos enfermos en una misma cohorte diagnóstica (181). En un estudio retrospectivo que analizó 702 pacientes franceses que fueron operados con resultado de pN2, se diferenció entre los cN2 (sospecha radiológica de afectación N2) y aquellos

que en las pruebas radiológicas previas a la cirugía no se sospechó la afección ganglionar N2 pero que se detectó en el estudio anatomopatológico postoperatorio y que fue denominado por estos autores como mN2 (mínima afectación N2) (182). También tuvieron en cuenta en este estudio si se encontraba afectada una sola estación ganglionar N2 o varias (multi-estación). En el análisis llevado a cabo detectaron 4 factores pronósticos de peor supervivencia: presencia de afectación cN2 ($p < 0,001$), presencia de afectación de múltiples niveles ganglionares N2 ($p < 0,001$), existencia de un estadio pT3-pT4 ($p < 0,001$) y no haber recibido quimioterapia preoperatoria ($p < 0,01$).

Este es uno de los motivos por los que actualmente las principales guías de práctica clínica intentan distinguir dentro de este conjunto de pacientes varios subgrupos, diferenciando en primer lugar cuatro subgrupos para los estadios IIIA (N2) y un segundo grupo con los estadios IIIB (N2) (79). Esta subclasificación permitiría establecer una recomendación terapéutica multimodal más específica para cada grupo (tabla 10).

IIIA₁	Afectación pN2 incidental en el análisis de la pieza quirúrgica	Cirugía, seguido de quimioterapia y radioterapia adyuvante.
IIIA₂	Afectación pN2 de una única estación ganglionar objetivada intraoperatoriamente	Cirugía, seguido de quimioterapia y radioterapia adyuvante.
IIIA₃	Afectación pN2 de una o múltiples estaciones objetivada en los estudios de estadificación pre-operatorios.	Abordaje multidisciplinar. Principal punto de controversia terapéutica.
IIIA₄	Gran paquete adenopático (<i>bulky</i>) o afectación fija de múltiples estaciones ganglionares N2 en los estudios pre-operatorios.	Quimio-radioterapia radical.
IIIB	Afectación cN2 asociada a cT4	Quimio-radioterapia radical

Tabla 10. Clasificación de subgrupos de pacientes estadio III (N2) y recomendación terapéutica general. Adaptada de Crino y cols., *Annals of Oncology*, 2010 (79).

De esta manera, los subgrupos IIIA₁-IIIA₂ en general suelen tratarse quirúrgicamente al diagnóstico (siempre que la enfermedad sea resecable), dado que la condición de N2 constituye un hallazgo post-operatorio o intra-operatorio, y por tanto, el paciente ya ha sido sometido a una intervención quirúrgica. En un estudio reciente, Cerfolio y cols. han descrito una incidencia de afectación pN2 del 10,6% en una serie de 1.107 pacientes operados mediante lobectomía y considerados inicialmente cN0, lo que indica que no es un hallazgo despreciable a pesar de una buena estadificación pre-quirúrgica (183). Es importante que

estos pacientes a posteriori reciban tratamiento de quimioterapia y de radioterapia adyuvante para incrementar sus probabilidades de curación (94,97,103).

En general, los pacientes incluidos en los grupos IIIA₄-IIIB suelen ser habitualmente considerados como irresecables por parte de los equipos quirúrgicos por su carga de enfermedad tumoral. Por este motivo habitualmente no se plantea un abordaje que incluya la cirugía y son referidos a otros especialistas para recibir un tratamiento de quimio-radioterapia con intención radical.

Finalmente, el subgrupo de pacientes IIIA₃ constituye el principal punto de debate y donde se han centrado particularmente los principales estudios fase 3 al respecto (110,184,185).

En cuanto a la serie que presentamos en este trabajo de tesis doctoral, el hecho de que haya más pacientes cT3-cT4 en el grupo de quimio-radioterapia tendría su explicación en que la gran mayoría de pacientes IIIA₄-IIIB fueron remitidos directamente a un tratamiento de quimio-radioterapia radical al ser considerados irresecables por parte del equipo multidisciplinar que valoró estos casos, encontrándose tan sólo un 5% de pacientes estadio IIIB en el grupo quirúrgico, frente al 62% de enfermos con estas características que se incluyó en el brazo de quimio-radioterapia radical en nuestra serie.

Sin embargo, esta nueva subclasificación y la recomendación terapéutica propuesta no ha sido por el momento incorporada a la práctica clínica en la mayoría de los países. En una encuesta realizada a más de 400 oncólogos americanos entre 2007 y 2008 (186), se les solicitó la recomendación terapéutica para dos pacientes con CNMP localmente avanzado: el primer caso era el de un paciente en estadio IIIA₃ y el otro en estadio IIIA₄ (enfermedad *bulky* y múltiples estaciones afectadas). En el caso del paciente estadio IIIA₃ el 92% de los oncólogos incluyeron la cirugía como parte del abordaje multidisciplinar, y un 32% recomendó la quimioterapia neo-adyuvante, seguida de cirugía y quimio-radioterapia adyuvante como secuencia idónea. En el caso del paciente en estadio IIIA₄, un 52% de los oncólogos optó por la quimio-radioterapia como tratamiento de elección, aunque un 48% recomendó emplear la cirugía en algún momento del abordaje multidisciplinar. Según se refleja en esta encuesta, queda todavía mucho trabajo para poder alcanzar un protocolo de tratamiento ampliamente extendido y consensuado entre la comunidad oncológica a este respecto.

Finalmente, la heterogeneidad clínica de las series es una característica frecuente en los principales estudios retrospectivos publicados acerca del manejo de estos enfermos considerándose poblaciones de estudio que comprenden una mezcla de pacientes en distintos estadios. Por ejemplo, algunos autores incluyen pacientes N3 también en sus series de tumores localmente avanzados tratados con abordaje multidisciplinar: 42% IIIA-N2, 38% IIIB-N2 y 20% IIIB-N3 (187). Otros, en cambio, engloban en el mismo análisis pacientes con estadio IIIA sin afectación N2 (N0 o N1): 50,7% IIIA-N2, 49,3%

IIIA-N0-N1 (188). Esto hace que a menudo sea complicado sacar conclusiones de estos estudios. En el presente trabajo hemos intentado reducir la heterogeneidad de la población de estudio concentrando nuestra atención en la población de pacientes estadio IIIA-IIIB con afectación de N2, como han hecho otros autores previamente (177,189-196). En este sentido, también es por este motivo por el que nuestros datos son distintos a los publicados previamente de la experiencia de nuestra institución en el tratamiento del cáncer de pulmón localmente avanzado (197-199).

5.1. Comparación de los resultados globales con los principales estudios fase 3 publicados de pacientes con CNMP estadio III-N2

Si bien hasta un 30% de los pacientes con CNMP debutan con enfermedad localmente avanzada (y de estos un 10% con estadio IIIA-N2) (10), el reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos prospectivos en este estadio (III-N2) suele ser dificultoso lo que a menudo acaba provocando el cierre prematuro de los mismos (185,200,201). Es por este motivo que gran parte de la evidencia provenga de series clínicas y estudios retrospectivos como el presente, aunque ya se dispone de tres ensayos clínicos prospectivos fase 3, aunque con diseños diferentes, que se discutirán a continuación.

El estudio IG 0139 analizó 396 pacientes de EEUU y Canadá, con tumores cT1-T3, pN2 (estadio IIIA-N2), sometidos a radioterapia hasta alcanzar 45 Gy con cisplatino-etopósido concomitante de inducción (110). A continuación, los pacientes que no presentaron progresión fueron aleatorizados a tratamiento

quirúrgico o a completar la dosis de radioterapia hasta 61 Gy. Ambos grupos tenían previsto recibir 2 ciclos adicionales de quimioterapia complementaria. En el grupo quirúrgico, sólo el 81% de los pacientes llegó a ser intervenido quirúrgicamente y sólo un 55% completó la quimioterapia de consolidación. En el brazo de quimio-radioterapia, el 92% de los pacientes recibió la dosis prevista de radioterapia y el 74% completó la quimioterapia de consolidación. En cuanto a los resultados, se apreció un beneficio estadísticamente significativo a favor del brazo que incluía cirugía en cuanto a SLP (12,8 meses frente a 10,5 meses, $p=0,017$), que no se tradujo sin embargo en un beneficio significativo en términos de SG (23,6 meses frente a 22,2 meses, $p=0,24$). Los autores realizaron un análisis comparando ambos grupos en función del tipo de cirugía llevada a cabo (lobectomía frente a neumonectomía). Para ello extrapolaron las características del tumor en el brazo de quimio-radioterapia para inferir cuál de los dos tratamientos quirúrgicos habrían recibido si hubieran sido operados. Asumiendo esta premisa, los autores concluyeron que podía haber un beneficio en SG para el brazo que incluía cirugía que se limitara a una lobectomía (33,6 meses frente a 21,7 meses, $p=0,002$). Sin embargo, este subanálisis es criticable dado que en ocasiones, el abordaje decidido pre-quirúrgicamente no se corresponde con el que finalmente se lleva a cabo en quirófano una vez se visualiza directamente la enfermedad. Por tanto, pueden existir diferencias sobre el plan pre-quirúrgico planificado y el realizado en quirófano. Los puntos fuertes de este estudio son el gran número de pacientes incluidos, así como la confirmación histológica de la condición pN2 previa a su inclusión. Se ha criticado sin embargo el hecho que al incorporar muchos centros se añadió una gran variabilidad en cuanto a los equipos quirúrgicos, lo que podría influir en la calidad de la cirugía practicada en

algunos centros poco experimentados o con poco volumen de este tipo de pacientes. En contraposición, en nuestro estudio todos los pacientes han sido operados por el mismo equipo quirúrgico lo que limita esta variabilidad. En nuestra experiencia no hemos detectado una diferencia pronóstica por el tipo de cirugía practicada ni en SLP. En cualquier caso, en SG coincidimos con este estudio en que no hay diferencias estadísticamente significativas. Hay que tener en consideración que en muchas ocasiones el tipo de cirugía (neumonectomía frente a lobectomía) viene condicionada por el estadio T. En nuestra experiencia, hemos visto un beneficio en SG y SLP para los pacientes en estadio inicial cT1-cT2 que reciben cirugía frente a los que reciben quimio-radioterapia radical lo que apoyaría que, en estadios precoces donde se pueden emplear cirugías más conservadoras, la cirugía puede tener un papel más beneficioso que la quimio-radioterapia. Por el contrario, cuando los pacientes presentan tumores primarios más localmente avanzados (cT3-cT4), la quimio-radioterapia logra mejores resultados que el brazo quirúrgico, que son estadísticamente significativos para SLP y con una tendencia no estadísticamente significativa para SG.

Otro estudio aleatorizado fase 3 es el liderado por la EORTC 08941 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group*) (184). En esta investigación clínica se incluyeron 579 pacientes estadio IIIA-N2 que recibieron un tratamiento de quimioterapia de inducción (3 ciclos de un doblete basado en cisplatino). Aquellos que presentaron algún tipo de respuesta radiológica (un 61%, aunque incluía respuesta completa, parcial y respuesta *minor*), fueron aleatorizados al brazo de cirugía (167 pacientes) o al de radioterapia (165 pacientes) hasta alcanzar 60-62,5 Gy. Un 40% de los pacientes

operados recibieron radioterapia adyuvante (56 Gy). Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo quirúrgico y el no quirúrgico para SLP (9 meses frente a 11,3 meses, $p=0,605$) ni SG (16,4 meses frente a 17,5 meses, $p=0,596$). En este estudio un aspecto que resulta criticable es que la quimioterapia de inducción no fue homogénea, así como que el grupo de cirujanos que intervino a los pacientes fue heterogéneo dado el carácter multicéntrico del estudio (202). En relación con nuestra serie, la quimioterapia de inducción no fue administrada a todos los pacientes. Sin embargo, en aquellos que recibieron este tratamiento, no apreciamos tampoco diferencias entre los que respondieron o no al mismo. Tampoco en nuestra experiencia hemos apreciado diferencias en SLP ni SG para el grupo quirúrgico frente al grupo de quimio-radioterapia definitiva.

Se ha publicado recientemente un nuevo estudio fase 3 en pacientes estadio pN2-IIIa, esta vez en población japonesa, el WJTOG9903 (185). Este estudio fue cerrado prematuramente por falta de reclutamiento (se reclutaron un total de 60 pacientes de los 180 planificados) y consistía en comparar la quimioterapia frente a la quimio-radioterapia concomitante de inducción (40 Gy), seguido de cirugía en ambos grupos cuando era posible. El esquema de quimioterapia consistía en dos ciclos de carboplatino (AUC de 4) y docetaxel (60 mg/m^2), lo que le convierte en el primer ensayo de quimioterapia que no se basa en cisplatino. El brazo de quimio-radioterapia fue más tóxico a nivel de leucopenia grado 3/4 (92,9% frente a 46,4%) pero obtuvo mayores tasas de disminución del estadio (*downstaging*): 40% frente a 21%. Sin embargo, esto no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de quimioterapia frente a quimio-

radioterapia para SLP (9,7 meses frente a 12,4 meses, $p=0,187$) ni SG (29,9 meses frente a 39,6 meses, $p=0,397$), aunque hay que interpretar estos datos con cautela por la falta de potencia estadística al haberse producido el cierre prematuro del estudio. Como se discutirá más ampliamente en secciones posteriores, nosotros también apreciamos un importante aumento en *downstaging* en aquellos pacientes que recibieron quimio-radioterapia como esquema de inducción, y de acuerdo con este estudio, tampoco apreciamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SLP ni SG a pesar de esta respuesta patológica.

En cuanto al tratamiento con quimio-radioterapia con intención radical, recientemente se ha comunicado una actualización de los datos del estudio fase 3 del RTOG 94-10 (*Radiation Therapy Oncology Group*) (203). Este estudio analiza en pacientes estadio III el papel de la quimioterapia y radioterapia secuencial frente a la quimio-radioterapia concomitante. En este estudio los pacientes recibían radioterapia (63 Gy) y se dividían en tres grupos: 1) previo a la radioterapia recibían quimioterapia (cisplatino-vinblastina), 2) recibían los dos tratamientos concomitantemente, 3) quimio-radioterapia concomitante pero con otro esquema de quimioterapia (cisplatino-etopósido). En cuanto a la SG se apreciaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ambos grupos de tratamiento concomitante (14,6 meses frente a 17,0 meses frente a 15,6 meses, $p=0,046$), aunque con una mayor toxicidad no hematológica aguda (pero no la tardía). Si bien el esquema de quimioterapia utilizado en este estudio no incluye fármacos de tercera generación, en dos estudios fase 3 recientes se comparó la administración de quimio-radioterapia radical con esquemas basados

en cisplatino en combinación de fármacos de segunda generación, frente a la combinación de fármacos de tercera generación con cisplatino, no apreciándose diferencias significativas (204,205). Finalmente, hay estudios en marcha para intentar alcanzar dosis más elevadas de radioterapia (74 Gy) al mismo tiempo que se administra quimioterapia concomitante (206). En un estudio reciente fase 2 se han obtenido resultados alentadores para los pacientes estadio III, con una mediana de SG de 21,6 meses y una tasa de supervivencia al año del 72,7%, aunque habrá que esperar todavía a los resultados del estudio fase 3 en marcha (RTOG 0617). En cualquier caso, sí parece claro que la quimio-radioterapia concomitante es superior en eficacia al tratamiento secuencial, aunque con una mayor toxicidad, como se desprende de los meta-análisis realizados hasta la fecha (111,207). Los resultados de nuestra cohorte tratada con quimio-radioterapia son algo más elevados que los publicados en estos estudios, pero podría deberse a la utilización de aceleradores lineales y la técnica de radioterapia empleada (3D conformada), o a las características de los pacientes de nuestra población no directamente comparable con la incluida en estos estudios (que han incluido pacientes con afectación N3 también).

En la tabla 11 se recogen los resultados de supervivencia disponibles para estos estudios fase 3 incluyendo los de nuestro estudio.

Estudio	Brazo	Resultado	p
IG 0139 (2009) Ref: (110)	QT-RDT (45 Gy) -> IQ	SLP: 12,8 m	0,017*
	QT-RDT -> RDT (61 Gy)	SLP: 10,5 m	
	QT-RDT (45 Gy) -> IQ	SG: 23,6 m	0,24
	QT-RDT -> RDT (61 Gy)	SG: 22,2 m	
EORTC 08941 (2007) Ref: (184)	QT -> IQ	SLP: 9 m	0,605
	QT -> RDT (60-62,5 Gy)	SLP: 11,3 m	
	QT -> IQ	SG: 16,4 m	0,596
	QT -> RDT (60-62,5 Gy)	SG: 17,5 m	
WJTOG9903 (2012) Ref: (185)	QT -> IQ	SLP: 9,7 m	0,187
	QT-RDT (40 Gy) -> IQ	SLP: 12,4 m	
	QT -> IQ	SG: 29,9 m	0,397
	QT-RDT (40 Gy) -> IQ	SG: 39,6 m	
RTOG 94-10 (2011) Ref: (203)	QT-RDT concomitante	SG: 17 m	-
Bosch-Barrera y cols. (2012) Ref: (208)	Abordaje multimodal + IQ	SLP: 14 m	0,933
	QT-RDT (66,5 Gy)	SLP: 25 m	
	Abordaje multimodal + IQ	SG: 42 m	0,590
	QT-RDT (66,5 Gy)	SG: 41 m	

Tabla 11. Principales resultados de estudios fase 3 publicados hasta la fecha para SLP y SG. SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; QT: quimioterapia; RDT: radioterapia; IQ: cirugía; m: meses; p: significación estadística; *: valor estadísticamente significativo.

Si bien nuestros resultados son algo superiores a los de estos estudios, cuando los comparamos con los de otros estudios que son similares al presente en cuanto al tamaño poblacional y su diseño retrospectivo, los resultados resultan superponibles en valores absolutos con medianas de SG de 39-40 meses (190,192), que recuerdan a las del presente trabajo de tesis.

5.2. Efecto de la respuesta al tratamiento de inducción en el brazo quirúrgico

La respuesta patológica apreciada en la pieza quirúrgica tras un tratamiento de inducción, especialmente en lo referido al estadio patológico ganglionar (pN) y al del tumor primario (pT), se ha postulado como un factor pronóstico importante en este escenario.

5.2.1. Impacto del *downstaging* ganglionar causado por el tratamiento de inducción

El estudio IG 0139 ha mostrado que aquellos pacientes que en el estudio patológico obtenían una respuesta pN0 (independientemente de la T), tenían una SG significativamente superior siendo de 34,4 meses, frente a 26,4 meses para los que no lograban una respuesta pN0 (por tanto pN+). Finalmente, de la cohorte en la que se planificó cirugía, también hubo pacientes que finalmente no pasaron por quirófano, y que presentaron una SG de 7,9 meses. Los autores compararon las diferencias en cuanto a la supervivencia global entre estos tres grupos de la cohorte quirúrgica (pN0, pN+, pacientes finalmente no operados)

que resultaron muy significativas desde el punto de vista estadístico (34,4 meses frente 26,4 meses, frente 7,9 meses, $p < 0,0001$) (110). Finalmente, como es lógico, en la cohorte de pacientes que sólo recibió tratamiento de quimio-radioterapia (brazo control del estudio), no fue posible determinar el estadio pN dado que no fueron finalmente intervenidos, y por tanto, no puede utilizarse este factor pronóstico.

En el estudio EORTC 08941 únicamente se expone que un 25% de los pacientes obtuvo una respuesta pN0 al tratamiento de inducción, indicándose en el texto que esta respuesta impactó significativamente y de forma positiva en el pronóstico de estos pacientes, aunque no se precisan los datos concretos (184).

En el estudio japonés WJTOG9903, el brazo que recibió quimioterapia de inducción alcanzó una tasa de *downstaging* ganglionar del 21% frente a un 40% en el brazo de quimio-radioterapia de inducción (185). En este estudio, el *downstaging* se asoció además con mejores resultados en SLP (55 meses frente 9,4 meses, $p < 0,001$) y SG (63,3 meses frente a 29,5 meses, $p = 0,021$).

En otro estudio retrospectivo reportado por Stefani y cols. que comprende 175 pacientes tratados con quimioterapia de inducción para CNMP estadio III-N2, obtuvieron una tasa de respuestas a la quimioterapia de inducción del 62% y un *downstaging* mediastínico del 39%. La respuesta radiológica del tamaño tumoral con el tratamiento de inducción se relacionó además con un mejor pronóstico en cuanto a la SG (51 meses frente a 19 meses, $p < 0,05$), así como al *downstaging* ganglionar mediastínico (51 meses frente a 21 meses, $p < 0,05$) (209). Si bien la

tasa de respuestas radiológicas apreciadas en nuestra serie es prácticamente idéntica a la de este estudio (60%), en el presente trabajo de investigación no se ha podido encontrar un beneficio a favor de los que respondieron frente a los que no. En cuanto a los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia como tratamiento de inducción, la tasa de *downstaging* mediastínico fue muy similar también (37,5%), aunque, igualmente, en nuestra serie no se demuestra que los pacientes respondedores obtengan ventaja alguna en términos de supervivencia con respecto a los no-respondedores. Sin embargo, el tamaño muestral de nuestro estudio podría haber condicionado la potencia para poder detectar diferencias, siendo una limitación para sacar conclusiones definitivas al respecto.

Otro estudio similar, publicado por Pezzeta y cols. analizó retrospectivamente el *downstaging* mediastínico (pN0/pN1) en 82 pacientes estadio III-N2 tratados con quimioterapia o quimio-radioterapia de inducción, apreciando una tasa del 61% (pN0=33%) frente al 78% (pN0=67%) ($p<0,01$) para ambos grupos, respectivamente (196). En este estudio también se apreció un beneficio en lo concerniente a la SG para el *downstaging* mediastínico, con una tasa de riesgo de muerte con respecto a los pN0 de 2,75 para los pacientes con afectación pN1 ($p=0,03$) y una tasa de riesgo de muerte de 3,19 para los enfermos con afectación pN2 frente a los pN1 ($p<0,01$). Sin embargo en términos de SLP, sólo resultaron significativas las diferencias en el riesgo de muerte de los pacientes con afectación pN2 frente a aquellos que alcanzaron pN0 (HR=2,37; $p=0,02$).

En la presente serie también se aprecian tasas de pN0 significativamente superiores en aquellos pacientes que recibieron radioterapia de inducción

(76,5%) con respecto a los que recibieron únicamente quimioterapia (14%), ($p=0,001$). Aunque en nuestra serie el porcentaje de reducción del estadio es superior al observado en el estudio WJTOG9903 (40% de *downstaging* mediastínico a la quimio-radioterapia de inducción), esto podría deberse a que la dosis de radioterapia de inducción administrada a los pacientes de nuestra serie, con una mediana de 60 Gy, resulta superior a la mediana del estudio japonés (40 Gy). En otro estudio en el que se emplearon dosis de inducción de 60 Gy también se alcanzaron tasas de respuesta mediastínica (pN0) del 72% junto con una tasa del 40% de respuestas completas (pT0 pN0), aunque en este estudio sí se apreció un impacto favorable de esta respuesta sobre la SLP y la SG (210).

El hecho de que la respuesta a la quimio-radioterapia de inducción en nuestra serie no se asocie estadísticamente a un mejor pronóstico de los pacientes constituye uno de los principales puntos de contradicción con respecto a lo publicado previamente. Sin embargo, también hay algunos estudios negativos en este sentido. El análisis retrospectivo de Decaluwé y cols. (serie de 85 pacientes) no encontró diferencias en cuanto a supervivencia entre los 24 pacientes que habían obtenido respuesta pN0 y los otros 61 que presentaron un estadio final pN1-2-3 ($p=0,1$) (211). Similares resultados obtuvieron Mansour y cols., al analizar una serie de 153 pacientes que había requerido una neumonectomía para su enfermedad N2, ya que el *downstaging* mediastínico no se asoció tampoco en ese caso con un mejor pronóstico. Así, los pN0-N1 obtuvieron una SG de 27 meses, frente a los 28 meses de los que persistieron como pN2 a pesar del tratamiento de inducción ($p=0,685$) (195). En este sentido, un diseño retrospectivo de los estudios y una relativa baja potencia estadística de los

mismos podría contribuir al efecto observado. Por otra parte, la presencia de un factor de confusión podría influir en el pronóstico y compensar el efecto observado ya que la respuesta pN0 fue obtenida en el grupo que recibió radioterapia pre-operatoria, y es probable que los que persistieran como pN2 tras la quimioterapia pre-operatoria, recibieran posteriormente radioterapia post-operatoria. De hecho, en el estudio EORTC 08941, la administración de radioterapia post-operatoria en el grupo de pacientes tratados únicamente con quimioterapia de inducción mostró un aumento de la supervivencia que fue estadísticamente significativo en el análisis multivariante (14,1 meses frente a 18 meses, $p=0,004$) (184). En nuestra serie, la gran mayoría de los pacientes que recibieron quimio-radioterapia de inducción obtuvo una respuesta pN0 (>80%) y esto impide la comparación estadística de los que no la obtuvieron con este método de inducción (sólo 3 pacientes frente a 13).

En una encuesta publicada recientemente realizada a 513 cirujanos torácicos de EEUU sobre su actitud terapéutica ante el estadio IIIA-N2, se puede ver como el impacto clínico del *downstaging* ganglionar va cobrando importancia en la práctica asistencial. Así, por ejemplo, en aquellos pacientes estadio IIIA₃ como hemos definido al inicio de esta sección de discusión, el 62% de los cirujanos sólo planteaba el abordaje quirúrgico en caso de constatarse un *downstaging* previamente, y únicamente un 12% eran partidarios de intervenir en aquellos pacientes estadio IIIA₄, independientemente de la respuesta de la enfermedad al tratamiento de inducción (179).

5.2.2. Impacto del *downstaging* sobre el tumor primario

El impacto de la disminución del estadio sobre el tumor primario ha sido menos estudiado por lo que existe una menor evidencia al respecto. En el artículo principal del estudio EORTC 08941 no se especifica ningún dato sobre este punto (184). Para el estudio IG 0134, sabemos que se obtuvo un 14% de pT0 pN0 y que estos pacientes presentaron una mediana de SG de 39,8 meses, cuando la mediana de la serie quirúrgica global fue de 26,6 meses, aunque desconocemos si esta diferencia alcanzó la significación estadística y tampoco disponemos de más datos sobre el resto de tumores en cuanto al valor de la T postinducción (110). En nuestra serie obtuvimos una tasa algo superior de pT0 (26,3%). Sin embargo, nuestro dato se encuentra entre los rangos publicados por Hehr y cols. y Cerfolio y cols. En ambos trabajos se reportaron tasas de pT0 del 25% entre los 32 pacientes operados tras quimio-radioterapia hiperfraccionada neoadyuvante hasta 45 Gy, en el primero de los casos (191), y del 33% de los 216 pacientes también tratados con quimio-radioterapia de inducción a altas dosis (60-72 Gy) (189).

En el estudio retrospectivo de Decaluwé y cols., sí se apreció un beneficio en supervivencia global a favor del grupo que presentó una respuesta pT0-1 (34%) frente a los que lograron una respuesta pT2-4 (66%), con una mediana de SG no alcanzada al finalizar el seguimiento, en el primer grupo, frente a los 31 meses de mediana de SG en los enfermos con peor respuesta del tumor primario a la inducción ($p < 0,01$) (211). En este estudio no se comunicaron resultados en cuanto a SLP.

En nuestra serie apreciamos un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SLP para los pacientes que alcanzan un estadio pT0 tras la inducción, frente al resto (pT1-4), con una mediana de SLP no alcanzada en el primer grupo frente a los 12 meses del segundo ($p=0,013$). Sin embargo, la diferencia observada en SG entre ambos grupos (de 43 meses en los pacientes que alcanzaron pT0 frente a 42 meses en el resto), no alcanzó la significación estadística ($p=0,377$). Hay que destacar nuevamente en este punto, como ya se ha apuntado en la sección de resultados, que la explicación más razonable de la diferencia entre lo observado en la SLP y la SG radica en que varios de estos pacientes que obtuvieron un pT0 fallecieron durante el seguimiento por otras causas. Por este motivo, para el cálculo de la SG estos enfermos fallecidos por otras causas sí contabilizan como eventos de mortalidad, mientras que en el cálculo de la SLP éstos enfermos contabilizan como datos censurados y son excluidos del análisis.

5.3. Efecto de la respuesta al tratamiento en el brazo de quimio-radioterapia

En el presente estudio analizamos el efecto pronóstico que pudiera tener la respuesta alcanzada tras el tratamiento de quimio-radioterapia en el brazo no quirúrgico. Como resultados más destacables, se alcanzó un 9% de respuestas completas y un 70% de respuestas parciales, con un 17% de estabilizaciones de la enfermedad y tan sólo un 3% de pacientes cuya enfermedad progresó. Desafortunadamente, en la literatura no se reportan los datos referentes a la tasa de respuestas en los principales estudios fase 3 para pacientes estadio III-N2 comentados previamente, dado que suelen focalizarse más en el papel de la

cirugía y en los subgrupos de pacientes intervenidos. Sin embargo el estudio fase 3 GILT, podría servir como elemento comparador con nuestros resultados. En él se trataron 279 pacientes con CNMP en estadios IIIA (17,6%) y IIIB (82,4%) incluyendo enfermos con afectación nodal N3, con quimio-radioterapia radical utilizando dos ciclos de cisplatino (días 1-4) y vinorelbina oral (días 1, 8 y 15), cada 28 días, por dos ciclos concomitantemente a la administración de 66 Gy de radioterapia mediante un fraccionamiento convencional (2 Gy/sesión) (212). En este estudio, se analizaba posteriormente la administración de dos ciclos de consolidación de quimioterapia frente al tratamiento de soporte. Este estudio fue negativo para su objetivo principal de demostrar un beneficio del tratamiento de consolidación con quimioterapia. Sin embargo, sí se recogieron los datos de respuesta al tratamiento inicial de quimio-radioterapia alcanzando una tasa de respuestas completas del 2,4%, 61,5% de respuestas parciales, 24,2% de estabilizaciones y un 12% de progresiones de la enfermedad. Es probable que nuestra tasa de respuestas haya sido algo más elevada debido a que nuestra serie no incluía pacientes N3 (212).

Nuestra serie tiene la limitación de tener un tamaño muestral algo reducido, lo que hace que no sea posible realizar otros análisis por subgrupos. Afortunadamente, en la literatura existen otras series retrospectivas que incluyen a un mayor número de pacientes, lo que ha permitido analizar otros factores pronósticos. Por ejemplo, en un estudio reciente, Fernandes y cols. han analizado de forma retrospectiva los factores pronósticos relacionados con la afectación ganglionar en 106 pacientes consecutivos con CNMP estadio III (N2/N3) tratados con radioterapia (213). En su serie, el uso de quimioterapia

(secuencial o concomitante) fue un factor pronóstico favorable para la SG, con una HR=0,21 [IC 95%: 0,07-0,63]. Sin embargo, el incremento en la captación de glucosa marcada con 18-FDG del tumor primario (HR=1,11; IC 95%: 1,06-1,19) y la afectación subcarinal (HR=2,29; IC 95% 1,11-4,73) resultaron factores pronósticos negativos. Curiosamente sin embargo, ni la afectación ganglionar contralateral (N3) (HR=0,7; IC 95%: 0,33-1,47), la afectación supraclavicular (N3) (HR=0,78; IC 95%: 0,38-1,67), la afectación de varios niveles ganglionares (HR=0,97; IC 95%: 0,38-1,67) ni el tamaño tumoral (HR=1,04; IC 95%: 0,94-1,14) mostraron un impacto negativo sobre la SG, lo que lleva a los autores a concluir que los factores pronósticos en los pacientes que reciben radioterapia radical son distintos a los que se tratan mediante cirugía, si bien esto podría deberse a la potencia estadística del estudio.

En cuanto al impacto de la respuesta al tratamiento de quimio-radioterapia radical sobre el pronóstico de los pacientes de nuestra serie, se dividió la cohorte entera en dos grupos para tener suficiente número de individuos en ambos grupos que permitiera su comparación: los pacientes cuyos tumores respondieron al tratamiento (respuesta completa o parcial) y los enfermos en los que se observó estabilización o progresión tras el tratamiento. En este análisis sí obtuvimos un claro beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SLP (30 meses frente a 4 meses, $p=0,027$) y SG (43 meses frente a 17 meses, $p=0,011$), siempre en favor de los enfermos que presentaron respuesta de la enfermedad al tratamiento de quimio-radioterapia radical. Este dato, que ha sido igualmente descrito por otros autores previamente, convierte la respuesta radiológica por TAC y por PET en un factor pronóstico bien conocido (214,215). Aunque algunos

autores promulgan una mayor precisión de la PET sobre la TAC a este respecto (214), la disponibilidad y el coste de la técnica hace que su uso no esté todavía ampliamente implementado en nuestro entorno, y más especialmente en el contexto económico actual.

5.4. Patrón de recaída loco-regional y a distancia

Para obtener unos buenos resultados a largo plazo en los pacientes con CNMP estadio III es muy importante alcanzar un buen control de la enfermedad tanto loco-regional como a distancia.

En el estudio IG 0139 se apreció un menor número de recaídas locales en el grupo tratado con cirugía frente al grupo de quimio-radioterapia exclusiva (10% frente al 22%), mientras que los fallos a distancia fueron más frecuentes en general y algo más abundantes entre los pacientes tratados con quimio-radioterapia (48% frente a 57%), aunque sin que dicha diferencia alcanzara la significación estadística (110).

En el estudio EORTC 08941 por su parte, también el fallo loco-regional fue menos frecuente en el grupo tratado con cirugía como parte del tratamiento multimodal (32% frente a 55%), pero en este caso el fallo a distancia fue algo mayor para el grupo quirúrgico (61% frente a 39%). No obstante, en la publicación de este estudio tampoco se especifica si estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (184).

Los resultados apreciados en nuestra serie discurren en la misma línea que los publicados en estos otros trabajos dado que también observamos una tendencia a un menor fallo local en el grupo quirúrgico (13% frente a 29,5%, $p=0,057$) y escasas y no significativas diferencias en cuanto a las tasas de fallo a distancia para ambos grupos (38,2% frente a 36,8%, $p=0,381$). En una serie de pacientes operados previamente tratados con quimioterapia o con quimio-radioterapia de inducción, se apreció una tasa de fallo loco-regional del 23% cuando la inducción se realizó con quimioterapia exclusivamente frente a un 9% de fallo loco-regional en los que la inducción se llevó a cabo con quimio-radioterapia. Igualmente, la tasa de fallo a distancia en los enfermos tratados con quimioterapia neoadyuvante fue del 44% frente a un 26% de fallo a distancia en los que recibieron quimio-radioterapia en la fase de inducción (196). Estos dos abordajes fueron utilizados en nuestra serie como se ha recogido previamente, encontrándose los resultados en cuanto al patrón de fallo del grupo quirúrgico dentro de estos márgenes (13% de fallo loco-regional y un 38,2% de fallo a distancia).

Por último, hay que destacar igualmente que el fallo loco-regional puede ser más difícil de asegurar en el subgrupo de pacientes no tratados quirúrgicamente, dado que a menudo resulta difícil de valorar la actividad de las lesiones residuales tras el tratamiento de quimio-radioterapia. Recientemente Machtay y cols. han analizado los resultados en cuanto al control loco-regional de la enfermedad en 7 estudios de la RTOG que engloban un total de 1.390 pacientes tratados con quimio-radioterapia. El estudio mostró que el control loco-regional se asociaba estrechamente con la SG (a mayor control, mayor SG; $p<0,0001$) y

que el estado general del paciente, la administración de quimioterapia de forma concomitante a la radioterapia y la intensidad de dosis de radioterapia eran factores pronósticos para un mejor control loco-regional (216). En cualquier caso, los autores también recomendaban un nuevo consenso en la definición del fallo loco-regional, incorporando en dicha valoración la información de técnicas de imagen funcional (como podría ser la PET) o una revisión centralizada de las imágenes (dentro de los ensayos clínicos).

5.5. Mortalidad y perfil de toxicidad de la cirugía y del tratamiento con quimio-radioterapia concomitante

Como se ha expuesto previamente, en la presente serie hemos objetivado una mortalidad post-operatoria del 7,8% en el brazo quirúrgico, sin observarse ninguna muerte tóxica en el brazo de quimio-radioterapia. Este dato es similar al apreciado en los grandes estudios realizados previamente. Así, en el estudio IG 0139, se apreció un 8% (16 casos) de muertes en el grupo que incluyó cirugía en su abordaje, mientras que la mortalidad en el brazo de quimio-radioterapia exclusiva fue del 2% (4 casos) (110). Por su parte, en el estudio EORTC 08941 se apreció una mortalidad en el brazo quirúrgico del 4% (6 pacientes), frente al 0,5% (1 caso) del brazo de radioterapia (184).

Si analizamos otras series retrospectivas, podemos apreciar que en la experiencia recogida previamente por el GECP en 136 pacientes con CNMP tratados quirúrgicamente, se observó igualmente una mortalidad del 7,8% (7 casos), si bien todos estos casos se produjeron en pacientes que habían

requerido una neumonectomía (188). Datos muy similares a este último trabajo fueron comunicados de forma retrospectiva por la *University Health Network* de Canadá, con una mortalidad operatoria del 7,5% (3 casos) en su serie de 40 pacientes IIIA-N2 (T1-3N2), relacionándose también todas ellas con el tipo de cirugía practicada (todas ellas neumonectomías) (190). En nuestra serie, 2 de las muertes se produjeron en pacientes con lobectomía y 1 muerte en otro paciente sometido a neumonectomía. Recientemente, un grupo alemán ha publicado de forma similar su experiencia quirúrgica centrándose en los pacientes que requirieron neumonectomía, objetivando una mortalidad hospitalaria del 4,8-6,4% (según el protocolo neoadyuvante que recibieron), y concluyendo que la neumonectomía es segura y con una mortalidad aceptable (217). Otros grupos tampoco han encontrado diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre un esquema de inducción con quimioterapia frente a quimio-radioterapia, con tasas de mortalidad quirúrgica del 3% y 4% respectivamente ($p=0,6$) (196).

En cuanto a la mortalidad por la quimio-radioterapia concomitante como tratamiento exclusivo, el meta-análisis de la base de datos Cochrane muestra una mortalidad del 4% (207), similar al dato aportado recientemente por Minami-Shimmyo y cols. que observaron una tasa de mortalidad del 4,9% en los pacientes tratados con quimio-radioterapia concomitante (11 enfermos por neumonitis radica y otro por una neumonía) (218). Estos últimos autores han observado que la coexistencia de fibrosis pulmonar es el principal factor de riesgo asociado con esta mortalidad (OR: 22,2, CI: 5,61-87,8) (218). Así mismo, Moreno y cols. estudiaron en una muestra de 80 pacientes tratados con quimio-radioterapia radical para CNMP localmente avanzado en nuestra institución los

factores predictivos de toxicidad a la radioterapia 3-D conformada (199). En este estudio identificaron la pre-existencia de EPOC así como un valor >30% del índice de probabilidad de complicación del tejido normal (NTCP, del inglés *Normal Tissue Complication Probability*) como factores predictores de toxicidad pulmonar tardía severa al tratamiento. Estos datos podrían explicar por qué en los estudios aleatorizados fase 3 se ha recogido una menor toxicidad a la esperada, dado que en ellos se excluyen los pacientes con fibrosis pulmonar de base o EPOC avanzado (puesto que tendrían pruebas funcionales respiratorias alteradas que contraindicarían la cirugía y excluirían por tanto a estos pacientes del ensayo). En nuestra experiencia es posible que no hayamos tenido problemas con estas comorbilidades y por este motivo no hayamos observado mortalidad por este tratamiento.

En cualquier caso, en base a la evidencia publicada sí podemos considerar que la mortalidad post-operatoria en estos pacientes suele estar entorno al 4-8%, mientras que la quimio-radioterapia suele asociarse a una mortalidad algo menor de entorno al 0,5-4%.

5.6. Papel de la expresión de Id1 e Id3 como factores pronósticos en pacientes tratados con quimio-radioterapia radical

Recientemente, nuestro grupo ha mostrado que la expresión de Id1 es un biomarcador pronóstico independiente en pacientes con CNMP de histología adenocarcinoma, para todos los estadios (172). Sin embargo, no se pudo definir este marcador como factor pronóstico para histologías escamosas. Así mismo,

se observó mediante experimentos *in vitro*, que el nivel de expresión de Id1 condicionaba la sensibilidad de las células tumorales a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia. De esta forma, al silenciar la expresión de Id1 en líneas celulares de adenocarcinoma de pulmón se lograba revertir dicha resistencia a la quimioterapia y la radioterapia de estas células (172).

Por este motivo, en el presente trabajo nos propusimos analizar el papel de la expresión de Id1 en un grupo de pacientes que han recibido ambos tratamientos oncológicos concomitantemente. Así mismo, ampliamos el estudio también a la expresión de la proteína Id3, dada la sinergia funcional existente entre Id1 e Id3 en cáncer y a que hasta la fecha no existe ningún trabajo que haya analizado previamente su expresión en CNMP. A pesar de algunas limitaciones como la naturaleza retrospectiva y el pequeño tamaño muestral, hemos podido identificar en primer lugar que la expresión de Id1 e Id3 se puede determinar en todo tipo de muestras tumorales, incluyendo biopsias pulmonares y bronquiales, así como bloques celulares y citologías. Este es un aspecto importante para su aplicación en la práctica clínica, donde la muestra tumoral disponible sigue siendo una limitación en muchas ocasiones en este tipo de cáncer (219).

Hay estudios en neuroblastoma donde se ha visto que los genes Id se sobreexpresan en hipoxia tumoral (220,221). Por otra parte, la hipoxia tumoral ha sido bien caracterizada como un factor clave para la inducción de radioresistencia (222,223). Por estos motivos, parece plausible biológicamente que mayores niveles de expresión de Id1 e Id3 puedan reflejar un mayor estado

hipóxico de la neoplasia y por tanto explicaría la radio-resistencia observada en estos pacientes.

Otros autores también han observado la expresión de Id1 en un patrón nuclear en la mayoría de tumores escamosos (70%) y no escamosos (50%) de CNMP (170). Niveles elevados de proteína Id1 se han encontrado *in vitro* por inmunohistoquímica en muestras de distintos tipos de carcinoma apoyando el papel de Id1 en la carcinogénesis (153).

A pesar de que la correlación entre Id1 e Id3 y sus implicaciones funcionales han sido estudiadas en otros cánceres, la expresión y el papel potencial de Id3 no había sido previamente estudiado en pacientes con CNMP. En nuestro estudio hemos observado que Id3 sólo se expresaba en combinación con Id1. Sin embargo teniendo en consideración el limitado tamaño de nuestra muestra no podemos concluir que sea siempre necesario expresar Id1 para poder expresar Id3, aunque es una posibilidad. Por este motivo hemos preferido hablar de la co-expresión ambas proteínas y no tan sólo de la expresión de Id3. La inexistencia de datos publicados hasta el momento acerca de la expresión de Id3 en cáncer de pulmón hace imposible comparar nuestros resultados con los de otros autores y obliga a la precaución en la valoración de nuestros resultados, pendientes de validación. Existen datos sin embargo en otras patologías oncológicas. Así, se ha visto que en ratones deficientes para Id1 (-/-) e Id3 (+/-), los tumores mamarios pierden la capacidad de crecer y/o metastatizar (224). En este mismo estudio, cuando Id1 e Id3 son ambos interferidos por Id1/3-PA7, un efecto antiproliferativo y pro-apoptótico puede observarse en estas células de cáncer de mama (224).

Además, estudios funcionales han mostrado que Id1 e Id3 son necesarios para la iniciación tumoral, tanto en la formación de los tumores primarios como durante la colonización metastásica del pulmón por parte de las células tumorales de cáncer de mama (225). Recientemente, la co-expresión de Id1 e Id3 (pero no su expresión individual) se ha demostrado como un nuevo mecanismo de regulación de la capacidad de auto-renovación de las células iniciadoras del cáncer de colon en humanos (226). Hay que remarcar que el silenciamiento de Id1 e Id3 en la línea celular de cáncer de colon LS174T en este mismo estudio, fue capaz de incrementar la sensibilidad de estas células iniciadoras al oxaliplatino, ligando la iniciación tumoral con la resistencia a la quimioterapia y subrayando las propiedades sinérgicas entre Id1 e Id3 (226).

Así mismo, en un estudio realizado por Perry y cols., Id1 parecía tener un papel en la repoblación a largo plazo de células madre hematopoyéticas y en el desarrollo hematopoyético, y aún más interesante, era capaz funcionalmente de compensar la pérdida de Id3 presumiblemente por sus propiedades biológicas similares (227).

En el estudio realizado en nuestro proyecto de tesis, una mayor expresión (tanto en intensidad como en proporción) de Id1 frente a Id3 fue observada en las muestras analizadas. Esto representa un nuevo hallazgo dado que no hay ningún otro estudio previo analizando la expresión de ambas proteínas en muestras de pacientes con CNMP. No podemos asegurar sin embargo que esta mayor intensidad y porcentaje de expresión de Id1 sea capaz de compensar funcionalmente una menor expresión de Id3 y se requiere de más estudios en

este sentido *in vitro* e *in vivo*. Nuestros resultados indican que la expresión de Id3 tiene un impacto en el pronóstico de estos pacientes en el subgrupo de pacientes con estadio cT4N2, aunque, como hemos discutido previamente, no podemos determinar si es debido a la co-expresión de Id1/Id3 o tan sólo a la expresión de Id3 (dado que en nuestra serie ambas descripciones corresponden al mismo grupo). El hecho de no apreciar un impacto pronóstico para la expresión aislada de Id1 podría explicarse por la mayor proporción en nuestra serie de histologías escamosas, donde ya previamente nuestro grupo ha mostrado que Id1 no es un marcador pronóstico independiente. Un aspecto de relevancia que plantean por lo tanto nuestros resultados es si la expresión de Id1 pudiera constituir un buen marcador para histologías no escamosas (adenocarcinoma principalmente) e Id3 para histologías escamosas. Así mismo, también sería interesante analizar en futuros estudios si la expresión de Id3 puede ayudar a definir aún mejor los grupos de riesgo en histologías no escamosas.

Sin duda, estos hallazgos garantizan nuevos experimentos y estudios, dado que pueden llevar a definir en primer lugar un nuevo marcador pronóstico molecular para el CNMP y al mismo tiempo, puede conllevar que Id1 e Id3 sean nuevas posibles dianas terapéuticas potencialmente bloqueables, dado que los tejidos sanos adultos raramente expresan esta molécula y por, tanto, su inhibición permitiría atacar de una forma dirigida y personalizada a las células tumorales en un futuro. En la actualidad, nuestro grupo está intentando validar estos resultados preliminares en una serie más larga de pacientes para lo que se está valorando la colaboración con otros centros que permita analizar una mayor casuística.

6. Conclusiones

1. En nuestra cohorte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG ni SLP entre la cohorte de pacientes con CNMP en estadio III-N2 tratados con cirugía como parte del abordaje multimodal frente a la cohorte de pacientes tratados con quimio-radioterapia radical.
2. Los pacientes en cuyo manejo se incluyó el abordaje quirúrgico presentan, de forma significativa, estadios más precoces que los pacientes tratados con quimio-radioterapia radical en cuanto al estadio cT inicial.
3. En los pacientes con estadio cT1-cT2 inicial se obtienen mejores resultados en SLP y SG en los que reciben, dentro de su abordaje multidisciplinar, un tratamiento quirúrgico frente a los que reciben quimio-radioterapia radical. Por el contrario, los pacientes con tumores más localmente avanzados (cT3-cT4) la quimio-radioterapia radical es superior al abordaje quirúrgico en SLP, pero sin alcanzar significación estadística en SG.
4. Se apreciaron mayores tasas de *downstaging* tumoral patológico en aquellos pacientes que recibieron tratamiento de inducción consistente en radioterapia pre-quirúrgica. Sin embargo, esta respuesta no se tradujo en unos mejores resultados en SG ni SLP en los pacientes de nuestra serie.

5. Aquellos pacientes que presentaron respuesta al tratamiento de quimio-radioterapia radical tuvieron mejor pronóstico en SLP y SG que aquellos que presentaron estabilización o progresión al mismo.
6. El grupo quirúrgico presentó mayor mortalidad (8%) que el grupo tratado con quimio-radioterapia definitiva (0%) en nuestro estudio.
7. En la cohorte de pacientes tratados con quimio-radioterapia radical se observó una expresión tumoral de Id1 en el 82,4% y de Id3 en el 41,2% de los 17 pacientes evaluables. Todos los tumores que expresaron Id3 presentaron co-expresión de Id1.
8. Se objetivó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la expresión de Id1 e Id3. La co-expresión de Id1 e Id3 se identificó como un marcador pronóstico para SG, aunque solo se apreció una tendencia para SLP. Dado el limitado número de muestras disponibles para su análisis en nuestro estudio, estos datos requieren una validación posterior en una muestra mayor de pacientes.

9. Bibliografía

(1) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010 Mar;46(4):765-781.

(2) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. 2009; Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/500809webpdf.pdf>. Visitado el: 28/10/2012.

(3) SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). El cáncer en España.com. 2010; Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom>. Visitado el: 28/10/2012.

(4) Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C, et al. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. Ann Oncol 2010 May;21 Suppl 3:iii52-60.

(5) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009 Jul-Aug;59(4):225-249.

(6) Bernal M, Gomez FJ, Gomez G. Trends in cancer mortality in Spain: 1975-2004. Tumori 2009 Nov-Dec;95(6):669-674.

(7) Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009 Feb;15(1):4-9.

(8) Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer Staging Manual. 5^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.

(9) Sobin LH WC. International Union Against Cancer (UICC), TNM Classification of Malignant Tumours. 5ª ed. New York: Wiley-Liss; 1997.

(10) Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997 Jun;111(6):1710-1717.

(11) Goldstraw P (editor). Staging handbook in thoracic oncology. 1a ed. FL, USA: Rx Press; 2009.

(12) Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009 May;4(5):568-577.

(13) Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): A review. Respir Med 2010 Dec;104(12):1767-1774.

(14) Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. 2005; Disponible en:

http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatia/CANCER/opsc_est2.pdf.pdf. Visitado el: 28/10/2012.

(15) Nakajima T, Sekine Y, Yamada Y, Suzuki H, Yasufuku K, Yoshida S, et al. Long-term surgical outcome in patients with lung cancer and coexisting severe COPD. Thorac Cardiovasc Surg 2009 Sep;57(6):339-342.

(16) Volpino P, Cangemi R, Fiori E, Cangemi B, De Cesare A, Corsi N, et al. Risk of mortality from cardiovascular and respiratory causes in patients with chronic

obstructive pulmonary disease submitted to follow-up after lung resection for non-small cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007 Jun;48(3):375-383.

(17) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3543-3551.

(18) D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, Riely GJ, Miller VA, Sima CS, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2011 May 20;29(15):2066-2070.

(19) Soria JC, Mok TS, Cappuzzo F, Janne PA. EGFR-mutated oncogene-addicted non-small cell lung cancer: current trends and future prospects. *Cancer Treat Rev* 2012 Aug;38(5):416-430.

(20) Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta nacional de salud 2006. 2006; Disponible en:

<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>. Visitado el: 28/10/2012.

(21) Ruiz-Torrejon A, Ramos-Monserrat M, Llobera-Canaves J. Family practice and diagnosis of cancer. *Aten Primaria* 2006 Jan;37(1):16-21.

(22) Mazzone PJ. Lung cancer screening: an update, discussion, and look ahead. *Curr Oncol Rep* 2010 Jul;12(4):226-234.

(23) International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006 Oct 26;355(17):1763-1771.

(24) Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM, Gordis L, Gotzsche PC, Harris R, et al. Overstating the evidence for lung cancer screening: the International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) study. Arch Intern Med 2007 Nov 26;167(21):2289-2295.

(25) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011 Aug 4;365(5):395-409.

(26) Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). J Med Screen 2011;18(3):109-111.

(27) Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. J Natl Compr Canc Netw 2012 Feb 1;10(2):267-275.

(28) Reddy C, Chilla D, Boltax J. Lung cancer screening: a review of available data and current guidelines. Hosp Pract (Minneap) 2011 Oct;39(4):107-112.

(29) Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. J Thorac Dis 2011 Sep;3(3):183-188.

(30) Aragoneses FG, Moreno N, Leon P, Fontan EG, Folque E, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and

Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 2002 Apr;36(1):59-63.

(31) Pita-Fernandez S, Montero-Martinez C, Pertega-Diaz S, Vereza-Hernando H. Relationship between delayed diagnosis and the degree of invasion and survival in lung cancer. *J Clin Epidemiol* 2003 Sep;56(9):820-825.

(32) de Hoop B, Schaefer-Prokop C, Gietema HA, de Jong PA, van Ginneken B, van Klaveren RJ, et al. Screening for lung cancer with digital chest radiography: sensitivity and number of secondary work-up CT examinations. *Radiology* 2010 May;255(2):629-637.

(33) Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, et al. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2009 Sep;88(3):886-93; discussion 894-5.

(34) Juan O, Esteban E, Sotillo J, Alberola V. Atrial flutter and myocardial infarction-like ECG changes as manifestations of left ventricle involvement from lung carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2008 Feb;10(2):125-127.

(35) Ortega-Carnicer J, Benezet J, Porrás L. Lung cancer presenting as cardiac tamponade associated with transmural myocardial ischaemia. *Resuscitation* 2001 Dec;51(3):317-320.

(36) Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010 Feb;4(1):97-113.

(37) Charloux A, Brunelli A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. Lung function evaluation before surgery in lung cancer patients: how are recent

advances put into practice? A survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) and of the Thoracic Oncology Section of the European Respiratory Society (ERS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 Dec;9(6):925-931.

(38) Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009 Jul;34(1):17-41.

(39) Kaneko M. Changes and current state of diagnosis of lung cancer after development of the flexible bronchofiberscope. *Jpn J Clin Oncol* 2010 Sep;40(9):838-845.

(40) Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med* 2008 Mar;29(1):39-57, v.

(41) Ventura E, Islam T, Gee MS, Mahmood U, Braschi M, Harisinghani MG. Detection of nodal metastatic disease in patients with non-small cell lung cancer: comparison of positron emission tomography (PET), contrast-enhanced computed tomography (CT), and combined PET-CT. *Clin Imaging* 2010 Jan-Feb;34(1):20-28.

(42) Benitah N, Yeh BM, Qayyum A, Williams G, Breiman RS, Coakley FV. Minor morphologic abnormalities of adrenal glands at CT: prognostic importance in patients with lung cancer. *Radiology* 2005 May;235(2):517-522.

(43) D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v116-9.

- (44) Priola AM, Priola SM, Cataldi A, Di Franco M, Paze F, Marci V, et al. Diagnostic accuracy and complication rate of CT-guided fine needle aspiration biopsy of lung lesions: a study based on the experience of the cytopathologist. *Acta Radiol* 2010 Jun;51(5):527-533.
- (45) Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005 Nov 20;23(33):8357-8361.
- (46) Lee BE, Kletsman E, Rutledge JR, Korst RJ. Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Mar;143(3):585-590.
- (47) Matsuno Y, Asano F, Shindoh J, Abe T, Shiraki A, Ando M, et al. CT-guided ultrathin bronchoscopy: bioptic approach and factors in predicting diagnosis. *Intern Med* 2011;50(19):2143-2148.
- (48) Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, Bastarrika G, Alcaide AB, Lacunza MM, et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest* 2010 Dec;138(6):1316-1321.
- (49) Kruger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: ^{99m}Tc-MDP planar bone scintigraphy, ¹⁸F-fluoride PET or ¹⁸F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Nov;36(11):1807-1812.

(50) Kim SY, Kim JS, Park HS, Cho MJ, Kim JO, Kim JW, et al. Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI): clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. J Korean Med Sci 2005 Feb;20(1):121-126.

(51) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. v2.2012 ed. Fort Washington, PA: NCCN; 2012.

(52) Reck M, Barlesi F, Crino L, Henschke CI, Isla D, Stiebler S, et al. Predicting and managing the risk of pulmonary haemorrhage in patients with NSCLC treated with bevacizumab: a consensus report from a panel of experts. Ann Oncol 2012 May;23(5):1111-1120.

(53) Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997 Jun;111(6):1718-1723.

(54) De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007 Jul;32(1):1-8.

(55) Mouroux J, Venissac N, Alifano M. Combined video-assisted mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy in the management of lung cancer. Ann Thorac Surg 2001 Nov;72(5):1698-1704.

(56) Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, Ris HB. Postinduction video-mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2003 Apr;75(4):1102-1106.

- (57) Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2008 Oct 4;8 Spec No A:S27-31.
- (58) 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 Dec 2;139(11):879-892.
- (59) Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2008 Jan;13(1):5-20.
- (60) Spector M, Pollak JS. Management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2008 Aug;29(4):405-413.
- (61) Attar S, Krasna MJ, Sonett JR, Hankins JR, Slawson RG, Suter CM, et al. Superior sulcus (Pancoast) tumor: experience with 105 patients. *Ann Thorac Surg* 1998 Jul;66(1):193-198.
- (62) Lado Castro-Rial M, Morano Amado LE. Pancoast tumor with acropaquia and Claude-Bernard-Horner syndrome. *Med Clin (Barc)* 2008 Oct 25;131(14):560.
- (63) Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR. *Cancer Medicine*. Capítulo 92. 6ª edición. Editorial Hamilton (ON) EEUU: Hamilton; 2003.
- (64) Hauber HP. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Pneumologie* 2011 Jun;65(6):347-358.
- (65) Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010 Sep;85(9):838-854.

(66) Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003 Jul;9(4):313-320.

(67) McClelland MT. Paraneoplastic syndromes related to lung cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2010 Jun;14(3):357-364.

(68) Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001 Nov 15;58 Suppl 3:S4-7.

(69) Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011 Dec;18(6):339-346.

(70) Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010 Apr;68(1):111-114.

(71) Guabello G, Brunetti L, Palladini G, Musumeci S, Lovati E, Perfetti V. Paraneoplastic Cushing's syndrome and nephrotic syndrome in a patient with disseminated small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2008 Feb;31(1):102-103.

(72) Goldner B, Milosevic Z, Sadikovic S, Stojanovic M. Clinical and radiological manifestations of paraneoplastic syndrome of bronchogenic carcinoma. *Srp Arh Celok Lek* 2005 May-Jun;133(5-6):248-253.

(73) Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H, Abe K, Nakanishi Y. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology* 2010 Jul;15(5):809-812.

- (74) Ito T, Goto K, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Kubota K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010 Jul;5(7):976-980.
- (75) Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005 Oct;18(5):598-603.
- (76) Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998 Mar;50(3):764-767.
- (77) Marasini B, Conciato L, Belloli L, Massarotti M. Systemic sclerosis and cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009 Jul-Sep;22(3):573-578.
- (78) Harrison AC, Breslin AB. Recurrent venous thrombosis (thrombophlebitis migrans) and carcinoma of the lung. *Med J Aust* 1977 Jun 18;1(25):927-929.
- (79) Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v103-15.
- (80) 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 Aug 19;363(8):733-742.
- (81) Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012 Mar 10;30(8):880-887.

(82) Trigo Perez JM, Garrido Lopez P, Felip Font E, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: an updated edition. Clin Transl Oncol 2010 Nov;12(11):735-741.

(83) Bolliger CT. Evaluation of operability before lung resection. Curr Opin Pulm Med 2003 Jul;9(4):321-326.

(84) Martin J. Lung resection in the pulmonary-compromised patient. Thorac Surg Clin 2004 May;14(2):157-162.

(85) Kaza AK, Mitchell JD. Preoperative pulmonary evaluation of the thoracic surgical patient. Thorac Surg Clin 2005 May;15(2):297-304.

(86) Bosch-Barrera J, Arnaiz M, Rosell R, Carcereny E, Rosello A, Garcia-Velasco A, et al. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón célula no pequeña. Primera edición. Barcelona: Instituto Catalán de Oncología; 2011.

(87) Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005 Jan 25;(1)(1):CD004699.

(88) Zheng H, Hu XF, Jiang GN, Gao W, Jiang S, Xie HK, et al. Define relative incomplete resection by highest mediastinal lymph node metastasis for non-small cell lung cancers: Rationale based on prognosis analysis. Lung Cancer 2010 Nov 12.

(89) Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995 Sep;60(3):615-22; discussion 622-3.

- (90) Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer ≤ 1 cm in size: a review of SEER data. *Chest* 2011 Mar;139(3):491-496.
- (91) Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, Yankelevitz DF, Zulueta J, Marcus S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. *Ann Surg* 2010 Mar;251(3):550-554.
- (92) Deslauriers J, Gregoire J. Surgical therapy of early non-small cell lung cancer. *Chest* 2000 Apr;117(4 Suppl 1):104S-109S.
- (93) Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1-27.
- (94) Moretti L, Yu DS, Chen H, Carbone DP, Johnson DH, Keedy VL, et al. Prognostic factors for resected non-small cell lung cancer with pN2 status: implications for use of postoperative radiotherapy. *Oncologist* 2009 Nov;14(11):1106-1115.
- (95) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 Jan 22;350(4):351-360.
- (96) Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 Jun 23;352(25):2589-2597.

(97) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 Sep;7(9):719-727.

(98) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3552-3559.

(99) Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008 Nov 1;26(31):5043-5051.

(100) Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007 Dec 1;25(34):5506-5518.

(101) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998 Jul 25;352(9124):257-263.

- (102) PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2)(2):CD002142.
- (103) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Nov 1;72(3):695-701.
- (104) Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006 Sep;1(7):611-621.
- (105) 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 Jun 9;369(9577):1929-1937.
- (106) Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran 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 Jul 1;28(19):3138-3145.
- (107) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, 3rd, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995 Aug;13(8):1880-1892.

(108) 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 lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007 Jan 20;25(3):313-318.

(109) Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008 Feb 1;26(4):644-649.

(110) 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 Aug 1;374(9687):379-386.

(111) Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. 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 Mar;17(3):473-483.

(112) Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995 Aug 15;76(4):593-601.

(113) Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000 Feb;117(2):358-364.

- (114) Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007 Dec 10;25(35):5557-5561.
- (115) Schallier D, Bral S, Ilse B, Neyns B, Fontaine C, Decoster L, et al. Final overall results of a study with a novel triplet induction chemotherapy regimen (PACCAGE) followed by consolidation radiotherapy in locally advanced inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2009 Jun;4(6):728-735.
- (116) 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 Sep 3;361(10):958-967.
- (117) Sandler A. Clinical experience with the HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Oncology (Williston Park)* 2003 Nov;17(11 Suppl 12):17-22.
- (118) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 May 20;350(21):2129-2139.
- (119) 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 Sep 3;361(10):947-957.
- (120) 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 the epidermal growth factor receptor

(WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):121-128.

(121) 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 Mar;13(3):239-246.

(122) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010 Jun 24;362(25):2380-2388.

(123) Slatore CG, Gould MK, Au DH, Deffebach ME, White E. Lung cancer stage at diagnosis: Individual associations in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) cohort. *BMC Cancer* 2011 Jun 7;11:228.

(124) Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994 Sep;106(3):861-865.

(125) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995 Oct 7;311(7010):899-909.

(126) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 Jan 10;346(2):92-98.

- (127) Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007 Sep;57(3):348-358.
- (128) Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. 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 Jun 6;99(11):847-857.
- (129) 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 Dec 14;355(24):2542-2550.
- (130) 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 nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010 Sep;21(9):1804-1809.
- (131) 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 May 2;373(9674):1525-1531.
- (132) 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 the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012 Jan;13(1):33-42.

(133) Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009 Aug 5;101(15):1044-1048.

(134) Bosch-Barrera J, Quer N, Brunet J. Costs and ethical issues related to first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: considerations from a public healthcare system perspective. *Clin Lung Cancer* 2011 Nov;12(6):335-340.

(135) Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2191-2197.

(136) Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavole A, et al. 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 Sep 17;378(9796):1079-1088.

(137) 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 Oct 24;374(9699):1432-1440.

(138) Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juzasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010 Jun;11(6):521-529.

(139) Perol M, Chouaid C, Milleron B, Gervais R, Barlesi F, Westeel V, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with

predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(15s):(suppl; abstr 7507).

(140) Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 Mar;13(3):247-255.

(141) Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced non-squamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30:(suppl; abstr LBA7507).

(142) 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 May;18(10):2095-2103.

(143) 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 Jun;18(12):2354-2362.

(144) 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 May 1;22(9):1589-1597.

(145) 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 Oct 29-Nov 4;366(9496):1527-1537.

(146) 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 Jul 14;353(2):123-132.

(147) Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 Mar;13(3):300-308.

(148) Garassino MC, Martelli O, Bettini A, Floriani I, Copreni E, Lauricella C, et al. TAILOR: A phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild-type (wt) EGFR. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl):abstr LBA7501.

(149) Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS

from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011 Nov 1;29(31):4113-4120.

(150) Metro G, Chiari R, Duranti S, Siggillino A, Fischer MJ, Giannarelli D, et al. Impact of specific mutant KRAS on clinical outcome of EGFR-TKI-treated advanced non-small cell lung cancer patients with an EGFR wild type genotype. *Lung Cancer* 2012 Jul 4.

(151) Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters 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 Apr 10;27(11):1836-1843.

(152) Benezra R, Davis RL, Lockshon D, Turner DL, Weintraub H. The protein Id: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins. *Cell* 1990 Apr 6;61(1):49-59.

(153) Perk J, Iavarone A, Benezra R. Id family of helix-loop-helix proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2005 Aug;5(8):603-614.

(154) Lyden D, Young AZ, Zagzag D, Yan W, Gerald W, O'Reilly R, et al. Id1 and Id3 are required for neurogenesis, angiogenesis and vascularization of tumour xenografts. *Nature* 1999 Oct 14;401(6754):670-677.

(155) Redrado M, Bodegas E, Villaro A, Nguewa P, Gil-Bazo I, Calvo A. Spatial-temporal protein expression of Inhibitor of Differentiation-1 (Id1) during embryogenesis and in different mouse and human cancer types. *Histol Histopathol* 2012;In press.

(156) Kreider BL, Benezra R, Rovera G, Kadesch T. Inhibition of myeloid differentiation by the helix-loop-helix protein Id. *Science* 1992 Mar 27;255(5052):1700-1702.

(157) Cai L, Morrow EM, Cepko CL. Misexpression of basic helix-loop-helix genes in the murine cerebral cortex affects cell fate choices and neuronal survival. *Development* 2000 Jul;127(14):3021-3030.

(158) Hara E, Yamaguchi T, Nojima H, Ide T, Campisi J, Okayama H, et al. Id-related genes encoding helix-loop-helix proteins are required for G1 progression and are repressed in senescent human fibroblasts. *J Biol Chem* 1994 Jan 21;269(3):2139-2145.

(159) Norton JD, Deed RW, Craggs G, Sablitzky F. Id helix-loop-helix proteins in cell growth and differentiation. *Trends Cell Biol* 1998 Feb;8(2):58-65.

(160) Fong S, Itahana Y, Sumida T, Singh J, Coppe JP, Liu Y, et al. Id-1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Nov 11;100(23):13543-13548.

(161) Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005 Jul 28;436(7050):518-524.

(162) Mellick AS, Plummer PN, Nolan DJ, Gao D, Bambino K, Hahn M, et al. Using the transcription factor inhibitor of DNA binding 1 to selectively target endothelial progenitor cells offers novel strategies to inhibit tumor angiogenesis and growth. *Cancer Res* 2010 Sep 15;70(18):7273-7282.

- (163) Fong S, Debs RJ, Desprez PY. Id genes and proteins as promising targets in cancer therapy. *Trends Mol Med* 2004 Aug;10(8):387-392.
- (164) Anido J, Saez-Borderias A, Gonzalez-Junca A, Rodon L, Folch G, Carmona MA, et al. TGF-beta Receptor Inhibitors Target the CD44(high)/Id1(high) Glioma-Initiating Cell Population in Human Glioblastoma. *Cancer Cell* 2010 Dec 14;18(6):655-668.
- (165) Lin JC, Chang SY, Hsieh DS, Lee CF, Yu DS. The association of Id-1, MIF and GSTpi with acquired drug resistance in hormone independent prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2005 May;13(5):983-988.
- (166) Yang HY, Liu HL, Liu GY, Zhu H, Meng QW, Qu LD, et al. Expression and prognostic values of Id-1 and Id-3 in gastric adenocarcinoma. *J Surg Res* 2011 May 15;167(2):258-266.
- (167) Luo KJ, Wen J, Xie X, Fu JH, Luo RZ, Wu QL, et al. Prognostic relevance of Id-1 expression in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2012 May;93(5):1682-1688.
- (168) Yang HY, Liu HL, Ke J, Wu H, Zhu H, Liu JR, et al. Expression and prognostic value of Id protein family in human breast carcinoma. *Oncol Rep* 2010 Feb;23(2):321-328.
- (169) Kamalian L, Gosney JR, Forootan SS, Foster CS, Bao ZZ, Beesley C, et al. Increased expression of Id family proteins in small cell lung cancer and its prognostic significance. *Clin Cancer Res* 2008 Apr 15;14(8):2318-2325.

(170) Rothschild SI, Kappeler A, Ratschiller D, Betticher DC, Tschan MP, Gugger M, et al. The stem cell gene "inhibitor of differentiation 1" (ID1) is frequently expressed in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011 Mar;71(3):306-311.

(171) Bhattacharya R, Kowalski J, Larson AR, Brock M, Alani RM. Id1 promotes tumor cell migration in nonsmall cell lung cancers. *J Oncol* 2010;2010:856105.

(172) Ponz-Sarvise M, Nguewa PA, Pajares MJ, Agorreta J, Lozano MD, Redrado M, et al. Inhibitor of differentiation-1 as a novel prognostic factor in NSCLC patients with adenocarcinoma histology and its potential contribution to therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2011 Jun 15;17(12):4155-4166.

(173) Kamalian L, Forootan SS, Bao ZZ, Zhang Y, Gosney JR, Foster CS, et al. Inhibition of tumourigenicity of small cell lung cancer cells by suppressing Id3 expression. *Int J Oncol* 2010 Sep;37(3):595-603.

(174) Mern DS, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F, Hasskarl J, Burwinkel B. Targeting Id1 and Id3 by a specific peptide aptamer induces E-box promoter activity, cell cycle arrest, and apoptosis in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Dec;124(3):623-633.

(175) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-247.

(176) Thomas PA. Stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: current controversies in combined-modality therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Sep;36(3):431-432.

(177) Ratto GB, Costa R, Maineri P, Alloisio A, Bruzzi P, Dozin B. Is there a subset of patients with preoperatively diagnosed N2 non-small cell lung cancer

who might benefit from surgical resection? J Thorac Cardiovasc Surg 2009 Oct;138(4):849-858.

(178) van Meerbeeck JP, Surmont VF. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments. Lung Cancer 2009 Sep;65(3):257-267.

(179) Veeramachaneni NK, Feins RH, Stephenson BJ, Edwards LJ, Fernandez FG. Management of Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer by Thoracic Surgeons in North America. Ann Thorac Surg 2012 Jun 26.

(180) Vandembroucke E, De Ryck F, Surmont V, van Meerbeeck JP. What is the role for surgery in patients with stage III non-small cell lung cancer? Curr Opin Pulm Med 2009 Jul;15(4):295-302.

(181) Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1997 Aug;24(4):429-439.

(182) Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000 Aug;18(16):2981-2989.

(183) Cerfolio RJ, Bryant AS, Minnich DJ. Complete Thoracic Mediastinal Lymphadenectomy Leads to a Higher Rate of Pathologically Proven N2 Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2012 Sep;94(3):902-6.

(184) van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy

after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Mar 21;99(6):442-450.

(185) Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012 Jun 6. doi: 10.1002/cncr.26689.

(186) Tanner NT, Gomez M, Rainwater C, Nietert PJ, Simon GR, Green MR, et al. Physician preferences for management of patients with stage IIIA NSCLC: impact of bulk of nodal disease on therapy selection. *J Thorac Oncol* 2012 Feb;7(2):365-369.

(187) Steger V, Walles T, Kosan B, Walker T, Kyriss T, Veit S, et al. Trimodal therapy for histologically proven N2/3 non-small cell lung cancer: mid-term results and indicators for survival. *Ann Thorac Surg* 2009 Jun;87(6):1676-1683.

(188) Garrido P, Gonzalez-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 lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007 Oct 20;25(30):4736-4742.

(189) 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 Apr;35(4):718-23; discussion 723.

(190) Uy KL, Darling G, Xu W, Yi QL, De Perrot M, Pierre AF, et al. Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Jul;134(1):188-193.

(191) Hehr T, Friedel G, Steger V, Spengler W, Eschmann SM, Bamberg M, et al. Neoadjuvant chemoradiation with paclitaxel/carboplatin for selected Stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of a trimodality Phase II protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Apr;76(5):1376-1381.

(192) Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann SM, Pfannenberger C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010 Feb 20;28(6):942-948.

(193) Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. A commentary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 Jan;99(1):48-53.

(194) Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico TA, Clough RW, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Dec 1;75(5):1462-1467.

(195) Mansour Z, Kochetkova EA, Santelmo N, Ducrocq X, Quoix E, Wihlm JM, et al. Persistent N2 disease after induction therapy does not jeopardize early and

medium term outcomes of pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2008 Jul;86(1):228-233.

(196) Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, Guillou L, Taffe P, von Briel C, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Jun;27(6):1092-1098.

(197) Lopez-Picazo JM, Azinovic I, Aristu JJ, Martinez Monge R, Moreno Jimenez M, Calvo Aller E, et al. Induction platinum-based chemotherapy followed by radical hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in the treatment of locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 1999 Apr;22(2):203-208.

(198) Moreno-Jimenez M, Aristu J, Lopez-Picazo JM, Ramos LI, Gurrpide A, Gomez-Iturriaga A, et al. Dosimetric analysis of the patterns of local failure observed in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and concurrent conformal (3D-CRT) chemoradiation. *Radiother Oncol* 2008 Sep;88(3):342-350.

(199) Moreno M, Aristu J, Ramos LI, Arbea L, Lopez-Picazo JM, Cambeiro M, et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional conformal chemoradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2007 Sep;9(9):596-602.

(200) Gottfried M, Ramlau R, Krzakowski M, Ziolo G, Olechnowicz H, Koubkova L, et al. Cisplatin-based three drugs combination (NIP) as induction and adjuvant

treatment in locally advanced non-small cell lung cancer: final results. *J Thorac Oncol* 2008 Feb;3(2):152-157.

(201) Perry MC, Kohman LJ, Bonner JA, Gu L, Wang X, Vokes EE, et al. A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734. *Clin Lung Cancer* 2007 Jan;8(4):268-272.

(202) Eberhardt WE, Stamatidis G, Stuschke M. Surgery in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2009 Aug 1;374(9687):359-360.

(203) Curran WJ, Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011 Oct 5;103(19):1452-1460.

(204) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010 Aug 10;28(23):3739-3745.

(205) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010 Jul 10;28(20):3299-3306.

(206) Bradley JD, Bae K, Graham MV, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010 May 10;28(14):2475-2480.

(207) O'Rourke N, Roque I Figuls M, Farre Bernado N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6)(6):CD002140.

(208) Bosch-Barrera J, Garcia-Franco C, Guillen-Grima F, Moreno-Jimenez M, Lopez-Picazo JM, Gurrpide A, et al. The multimodal management of locally advanced N2 non-small cell lung cancer: is there a role for surgical resection? A single institution's experience. *Clin Transl Oncol* 2012 Jul 20.

(209) Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoriu M, Jouni R, Magdeleinat P, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010 Aug;140(2):356-363.

(210) Shumway D, Corbin K, Salgia R, Hoffman P, Villaflor V, Malik RM, et al. Pathologic response rates following definitive dose image-guided chemoradiotherapy and resection for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011 Dec;74(3):446-450.

(211) Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Doooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node

involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 Sep;36(3):433-439.

(212) Huber R, Engel-Riedel W, Kollmeier J, Andreas S, Staar S, Klautke G, et al. GILT study: Oral vinorelbine (NVBo) and cisplatin (P) with concomitant radiotherapy (RT) followed by either consolidation (C) with NVBo plus P plus best supportive care (BSC) or BSC alone in stage (st) III non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results of a phase (ph) III study. *J Clin Oncol* 2012;30:(suppl; abstr 7001).

(213) Fernandes AT, Mitra N, Xanthopoulos E, Evans T, Stevenson J, Langer C, et al. The impact of extent and location of mediastinal lymph node involvement on survival in Stage III non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 May 1;83(1):340-347.

(214) Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, Rischin D, Salminen EK, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 Apr 1;21(7):1285-1292.

(215) Zhang HQ, Yu JM, Meng X, Yue JB, Feng R, Ma L. Prognostic value of serial [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT uptake in stage III patients with non-small cell lung cancer treated by concurrent chemoradiotherapy. *Eur J Radiol* 2011 Jan;77(1):92-96.

(216) Machtay M, Paulus R, Moughan J, Komaki R, Bradley JE, Choy H, et al. Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 2012 Apr;7(4):716-722.

(217) Steger V, Spengler W, Hetzel J, Veit S, Walker T, Mustafi M, et al. Pneumonectomy: calculable or non-tolerable risk factor in trimodal therapy for Stage III non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Apr;41(4):880-5; discussion 885.

(218) Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, et al. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 Jan;7(1):177-182.

(219) Gil-Bazo I, Castanon E, Fusco JP. EGFR mutation testing in nonsmall cell lung cancer patients by using cytology specimens: when the tissue is no longer the issue. *Cancer Cytopathol* 2011 Oct 25;119(5):354.

(220) Poomthavorn P, Wong SH, Higgins S, Werther GA, Russo VC. Activation of a prometastatic gene expression program in hypoxic neuroblastoma cells. *Endocr Relat Cancer* 2009 Sep;16(3):991-1004.

(221) Lofstedt T, Jogi A, Sigvardsson M, Gradin K, Poellinger L, Pahlman S, et al. Induction of ID2 expression by hypoxia-inducible factor-1: a role in dedifferentiation of hypoxic neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2004 Sep 17;279(38):39223-39231.

(222) Bollineni VR, Wiegman EM, Pruij J, Groen HJ, Langendijk JA. Hypoxia imaging using Positron Emission Tomography in non-small cell lung cancer: Implications for radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 2012 Dec;38(8):1027-32.

- (223) Choi N, Baumann M, Flentjie M, Kellokumpu-Lehtinen P, Senan S, Zamboglou N, et al. Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer: present status. *Lung Cancer* 2001 Jan;31(1):43-56.
- (224) Mern DS, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F, Hasskarl J, Burwinkel B. Targeting Id1 and Id3 by a specific peptide aptamer induces E-box promoter activity, cell cycle arrest, and apoptosis in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Dec;124(3):623-633.
- (225) Gupta GP, Perk J, Acharyya S, de Candia P, Mittal V, Todorova-Manova K, et al. ID genes mediate tumor reinitiation during breast cancer lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Dec 4;104(49):19506-19511.
- (226) O'Brien CA, Kreso A, Ryan P, Hermans KG, Gibson L, Wang Y, et al. ID1 and ID3 regulate the self-renewal capacity of human colon cancer-initiating cells through p21. *Cancer Cell* 2012 Jun 12;21(6):777-792.
- (227) Perry SS, Zhao Y, Nie L, Cochrane SW, Huang Z, Sun XH. Id1, but not Id3, directs long-term repopulating hematopoietic stem-cell maintenance. *Blood* 2007 Oct 1;110(7):2351-2360.

Anexo 1: Escalas validadas para evaluar el estado funcional

ESTADO	KARNOFSKY	ECOG	ESTADO
Normal, sin sintomatología	100	0	Actividad normal
Capaz de continuar sus actividades habituales. Signos o síntomas leves de enfermedad	90	1	Síntomas, pero totalmente ambulatorio
Actividad normal con esfuerzo	80		
Se vale por sí mismo. Incapaz de actividades normales o para trabajos activos	70	2	Sintomático, pero en cama <50% del día
Requiere ayuda ocasional, pero es capaz de atender casi todas sus necesidades	60		
Requiere ayuda considerable y cuidados médicos frecuentes	50	3	Necesita estar en cama >50% del día, pero no está encamado
Incapacitado. Requiere cuidados y ayuda especial	40		
Gravemente incapacitado. Hospitalización indicada aunque sin muerte inminente	30	4	Incapaz de levantarse de la cama
Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Tratamiento activo de asistencia necesario	20		
Moribundo	10		
Muerto	0	5	Muerto

Anexo 2: Criterios RECIST versión 1.1

La respuesta y la progresión se han evaluado retrospectivamente en este estudio mediante los criterios internacionales propuestos por los nuevos Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) revisados en 2009 (versión 1.1) (175). Se ha realizado esta valoración a través de la revisión de las imágenes de TAC disponibles en el centro. Concretamente para este estudio se han seguido las recomendaciones que se indican a continuación:

Mensurabilidad del tumor en el período basal

Las lesiones tumorales/ganglios linfáticos se clasificarán en el período basal (antes del tratamiento) como mensurables o no mensurables. La enfermedad mensurable se define por la presencia de al menos una lesión mensurable.

Mensurables

Lesiones tumorales: medidas en al menos una dimensión (se registrará el diámetro mayor en el plano de medición) con un tamaño mínimo de:

- 10 mm en una tomografía computarizada (TC) (grosor de corte ≤ 5 mm)

Ganglios linfáticos malignos: para poder considerar que un ganglio linfático presenta un agrandamiento patológico (adenopatía) y es mensurable, debe tener ≥ 15 mm en el eje corto cuando se evalúe mediante TC (se recomienda que el grosor de corte de TC sea ≤ 5 mm).

No mensurables

Resto de lesiones, incluidas las lesiones pequeñas (diámetro mayor < 10 mm o ganglios linfáticos patológicos con un eje corto ≥ 10 a < 15 mm), así como lesiones realmente no mensurables. Las lesiones consideradas realmente no mensurables comprenden: afectación leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, linfangitis cutánea o pulmonar, afectación inflamatoria de la mama, y afectación linfangítica de la piel o el pulmón.

Documentación basal de lesiones diana y no diana

Lesiones diana

Cuando haya más de una lesión mensurable presente en el período basal, todas las lesiones hasta un máximo de 5 en total (y un máximo de 2 por órgano) representativas de todos los órganos afectados deben identificarse como lesiones diana y se registrarán y medirán en el período basal. Las lesiones diana no ganglionares deben seleccionarse en función de su tamaño (lesiones con el diámetro mayor), ser representativas de todos los órganos afectados y poder reproducirse en mediciones repetidas. Los ganglios linfáticos mensurables son lesiones diana en caso de cumplir los criterios de un eje corto ≥ 15 mm mediante TC.

Lesiones no diana

El resto de lesiones (o focos de enfermedad) se identifican como lesiones no diana (elegidas en función de su representatividad de los órganos afectados y la capacidad de ser reproducidas en mediciones repetidas) y deben registrarse en el período basal. Los ganglios linfáticos con un eje corto > 10 mm pero < 15 mm

deben considerarse lesiones no diana. Los ganglios con un eje corto < 10 mm se consideran no patológicos y no deben registrarse ni ser objeto de seguimiento.

Especificaciones según los métodos de medición

Todas las mediciones deben registrarse en notación métrica. Debe utilizarse el mismo método de evaluación y la misma técnica para definir cada lesión identificada y comunicada en el período basal y durante el seguimiento.

Criterios de respuesta

Evaluación de lesiones diana

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de todas las lesiones diana. Todos los ganglios linfáticos patológicos (sean diana o no diana) deben mostrar una reducción del eje corto a < 10 mm. Los marcadores tumorales deben haberse normalizado.
- **Respuesta parcial (RP):** disminución de un 30%, como mínimo, de la suma de los diámetros de las lesiones diana, teniendo como referencia la suma basal de los diámetros.
- **Progresión de la enfermedad (PE):** aumento de un 20%, como mínimo, de la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña durante el estudio (esto incluye la suma basal en caso de ser la más pequeña). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de, como mínimo, 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.

- **Enfermedad estable (EE):** ni una disminución suficiente para clasificarla como RP ni un aumento suficiente para clasificarlo como PE, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros durante el estudio.
- **No evaluable:** cuando se realiza una evaluación radiológica incompleta de lesiones diana o se produce un cambio en el método de medición con respecto al período basal.

Evaluación de lesiones no diana

- **Respuesta completa:** desaparición de todas las lesiones no diana y normalización de la concentración de marcadores tumorales. Todos los ganglios linfáticos deben tener un tamaño no patológico o normal (eje corto < 10 mm).
- **Ausencia de RC/ausencia de PE:** persistencia de una o más lesiones no diana o mantenimiento de la concentración de marcadores tumorales por encima de los límites normales.
- **Progresión de la enfermedad:** progresión inequívoca de lesiones no diana existentes. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión.
- **No evaluable:** cuando se produce un cambio en el método de medición con respecto al período basal.

Anexo 3: Comunicaciones y publicaciones derivadas del trabajo de tesis doctoral

1. Comunicaciones

1. **J. Bosch-Barrera**, C. García-Franco, F. Guillén-Grima, M. Moreno-Jiménez, J.M. López-Picazo, A. Gúrpide, J.L. Pérez-Gracia, J. Aristu, J. Garcia-Foncillas, I. Gil-Bazo. The role of surgical resection in the multimodal management of locally advanced N2 non-small cell lung cancer. A single institution's experience. Presentado en formato póster en el congreso European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO), Lugano, Suiza, 24-26 de febrero de 2011. Lung Cancer 71 Suppl. 2 (2011) S40. (Abstract 79PD).
2. **J. Bosch-Barrera**, C. García-Franco, F. Guillén-Grima, M. Moreno-Jiménez, J.M. López-Picazo, A. Gúrpide, J.L. Pérez-Gracia, J. Aristu, J. Garcia-Foncillas, I. Gil-Bazo. Multimodal management of locally advanced (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Is there a role for surgical resection? A single institution experience. Presentado en formato póster en el congreso ASCO 2010 annual meeting. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7064).

2. Publicaciones

1. **Bosch-Barrera J**, García-Franco C, Guillén-Grima F, Moreno-Jiménez M, López-Picazo JM, Gúrpide A, Pérez-Gracia JL, Aristu J, Torre W, García-Foncillas J, Gil-Bazo I. The multimodal management of locally advanced N2 non-small cell lung cancer: is there a role for surgical resection? A single institution's experience. Clin Transl Oncol. 2012 Nov;14(11):835-41.

2. Castañón E, **Bosch-Barrera J**, López I, Collado V, Moreno M, López-Picazo JM, Arbea L, Lozano MD, Calvo A, Gil-Bazo I. Id1 and Id3 co-expression correlates with clinical outcome in stage III-N2 NSCLC patients treated with definitive chemoradiotherapy. *J Transl Med.* 2013 Jan 11;11(1):13.