

## REVISIÓN

## Cáncer de pulmón: ¿qué hay de nuevo?

N. Hoyos<sup>1\*</sup>, F.J. Montoro<sup>2\*</sup>, J.J. García<sup>3</sup>, B. Morales<sup>4</sup>, M.J. Pavón<sup>5</sup><sup>1</sup>Hospital Universitario del Henares (Coslada, Madrid). <sup>2</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Madrid).<sup>3</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. <sup>4</sup>Hospital Universitario Clínico San Carlos. <sup>5</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés, Madrid).

Rev Patol Respir. 2017; 20(2): 47-59

**Resumen**

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Esta revisión profundiza en aspectos novedosos en el diagnóstico-*screening*, el tratamiento y la estadificación: los cambios introducidos en la TNM, la última clasificación de tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tratamientos dirigidos, la inmunoterapia y los ensayos que se están haciendo en la actualidad sobre radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).

**Palabras clave:** *Screening*; Clasificación TNM; Tratamientos dirigidos; SBRT.

**Abstract**

Bronchogenic carcinoma is the leading cause of cancer death worldwide. This review explores new aspects about diagnosis-*screening*, treatment, and staging: the changes introduced in TNM classification, the 2015 World Health Organization classification of lung tumors, targeted treatments, immunotherapy, and current trials about stereotactic body radiation therapy (SBRT).

**Key words:** *Screening*; TNM classification; Targeted treatments; SBRT.

**Introducción**

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Solo un 15% de los casos se diagnostican en etapas iniciales, lo que hace que la supervivencia de la mayoría de los pacientes sea muy pobre.

En 2012 desde Neumomadrid se publicó una completa actualización en carcinoma broncogénico. El objetivo de esta revisión es profundizar en los aspectos más novedosos que han surgido desde esa publicación<sup>1</sup>. Para ello la hemos dividido en los siguientes apartados:

- Diagnóstico:
  - a. *Screening*.
  - b. Clasificación de los tumores pulmonares OMS 2015.
- Estadificación: nueva TNM (8ª edición).
- Tratamiento:
  - a. Terapias dirigidas. Inmunoterapia. Fármacos antiangiogénicos.
  - b. Radioterapia estereotáxica extracraneal (*stereotactic body radiation therapy*: SBRT).

**Diagnóstico****a. *Screening* en cáncer de pulmón**

El cáncer de pulmón es una enfermedad de gran impacto social, a la que se le atribuyen 1,37 millones de muertos al año en el mundo (un 18% de las muertes por cáncer, superando en Europa el 20%)<sup>2</sup>. La mayoría de estos pacientes se diagnostican en estadios avanzados, pero la supervivencia mejora enormemente en estadios iniciales, por lo que resulta muy atractiva la idea de un *screening* para esta enfermedad. La detección precoz o *screening* del cáncer de pulmón es por tanto una preocupación recurrente desde hace más de 40 años. Los primeros estudios realizados con radiología simple fueron descorazonadores<sup>3,4</sup>, y tuvieron mucho impacto en cierto descrédito posterior del *screening* en cáncer de pulmón, a diferencia de otros tumores (mama, colon). Sin embargo, con el desarrollo de la tomografía computarizada (TC) a partir de los años 70 se produjeron nuevas tentativas para utilizar esta herramienta en un potencial programa de *screening* de cáncer de pulmón. Es en los años 90 cuando

\*Tanto Javier Montoro como Nieves Hoyos son coautores como primeros firmantes.

Correspondencia: Nieves Hoyos Vázquez. Sección de Neumología. Hospital Universitario del Henares (Coslada, Madrid).

E-mail: nievesh78@hotmail.com

Recibido: 12 de marzo de 2017; Aceptado: 9 de julio de 2017

el estudio multicéntrico ELCAP sienta las bases para la realización del *screening* con TC de baja dosis en pacientes de riesgo<sup>5</sup>. Esto abre el camino a los posteriores macroestudios auspiciados por las principales sociedades científicas y organismos oficiales de los países desarrollados, que se inician en la primera década del presente siglo (NLST en estados unidos, NELSON en Bélgica y Holanda, entre otros)<sup>6,7</sup>. Varios de ellos están en curso. Los resultados favorables de estos ensayos han generado evidencia creciente acerca de la utilidad del *screening* con TC de baja dosis, demostrando finalmente reducción de la mortalidad (*US National Lung Screening Trial*, 2011, 20% reducción riesgo relativo de mortalidad por cáncer de pulmón y del 6,7% por cualquier causa<sup>6</sup>).

Esta evidencia creciente ha llevado a las principales sociedades científicas a establecer recomendaciones directas para la realización del *screening* de cáncer de pulmón, con ligeras variaciones en las poblaciones de riesgo hacia quienes van dirigidos. En este sentido son muy importantes los estudios realizados por distintos grupos para acotar población específica de mayor riesgo (como por ejemplo el *Liverpool Lung Project risk model*, o bien el COPD-LUCSS score desarrollado en España por el grupo del Dr. De Torres para pacientes con EPOC<sup>8</sup>).

Además de la selección pre-test de la población de alto riesgo, existen una serie de consideraciones básicas en la realización del *screening* de cáncer de pulmón, como son el intervalo entre los TC de baja dosis, la posible toxicidad de la radiación administrada o la definición de hallazgo positivo o nódulo sospechoso. En este sentido, el estudio MILD mostró similar eficacia para el *screening* bianual y el anual<sup>9</sup> siendo probado en el NELSON que el intervalo de 2,5 años era claramente inferior<sup>10</sup>, por lo que parece claro que los intervalos a considerar en ausencia de hallazgos serán entre uno y dos años. Referido a la valoración de la progresión, es muy interesante la aportación del estudio NELSON, que introduce la medición volumétrica, considerando el tiempo de duplicación del nódulo para establecer la progresión<sup>7</sup>. Con respecto a la radiación, los avances tecnológicos permiten que los actuales 1-1,3 mSv en TC de baja dosis puedan bajar incluso a 0,2 mSv en un futuro próximo. Ya en este momento existe una relación de riesgo/beneficio muy favorable a la realización del *screening* en grupos de alto riesgo. Asimismo, los estudios realizados en el ensayo NLST en Estados Unidos mostraron coste-efectividad (81.000 \$ por QALY), siendo más coste-efectivo aún en mujeres que en hombres<sup>11</sup>. El libro blanco sobre *screening* en cáncer de pulmón de la *European Respiratory Society* (ERS) junto con la Sociedad Europea de Radiología<sup>2</sup> realiza una exhaustiva puesta al día de la evidencia acumulada hasta la fecha sobre este tema. Recomienda la realización de *screening* tanto en el contexto de investigación como en la práctica clínica, siempre que se realice en centros multidisciplinares, con neumólogos, radiólogos, patólogos, oncólogos y cirujanos torácicos. Debe realizarse de forma continuada en el tiempo, siguiendo un protocolo específico. Aconseja incluir personas de 55 a 80 años, con un índice acumulado de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año, exceptuando a quienes hayan dejado de fumar 15 años antes o más. Respecto a los aspectos

técnicos, aconseja mediciones volumétricas, cortes de TC de 1 mm y una dosis máxima de 1 a 3 mSv. Asimismo, es conveniente remitir los datos a un registro para poder recogerlos y optimizar en el futuro la calidad y el rendimiento del *screening*. Por otra parte, es creciente la evidencia de que estos programas pueden ser útiles en la detección de otras patologías (como la EPOC o la detección de calcio coronario). Es muy importante asociar cualquier programa de *screening* a una actuación decidida en deshabituación tabáquica, sin duda la medida más eficaz en la prevención del cáncer de pulmón.

Las perspectivas de futuro incluyen la adición de otros factores además de las pruebas de imagen, especialmente biomarcadores<sup>12</sup>, que puedan mejorar esta herramienta que en un futuro se implementará progresivamente en grupos de alto riesgo cada vez mejor definidos.

### **b. Clasificación de tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud de 2015**

Durante la década posterior a la clasificación de tumores pulmonares de la OMS de 2004 se produjeron avances importantes en el conocimiento de los tumores pulmonares. La OMS publicó en 2015 una nueva clasificación que recoge dichos avances<sup>13</sup>. La tabla 1 recoge la clasificación de los tumores epiteliales más frecuentes. La nueva clasificación hace hincapié en el uso de técnicas inmunohistoquímicas para tipificar adecuadamente los tumores, no solo en caso de muestras no quirúrgicas, sino también en el estudio de las muestras de resección. También destaca la importancia de subtipificar el carcinoma de célula no pequeña y caracterizar molecularmente los tumores dadas las implicaciones terapéuticas, aspectos no desarrollados en la clasificación de 2004. En línea con este nuevo paradigma de medicina personalizada, la clasificación de 2015 incluye por primera vez criterios y terminología para el diagnóstico del adenocarcinoma, carcinoma de célula escamosa y carcinoma de célula no pequeña sin otra especificación (en inglés *non-small cell carcinoma not otherwise specified* o NSCC-NOS). La clasificación se basa y recoge con escasos cambios los criterios y terminología a este respecto publicados en 2011 por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), *American Thoracic Society* (ATS) y ERS, incluyendo también recomendaciones sobre las técnicas inmunocitoquímicas más apropiadas para la correcta tipificación de los tumores y la secuencia más adecuada para realizar los estudios necesarios con la muestra disponible<sup>14</sup>. La tabla 2 recoge la terminología recomendada y el equivalente en muestras de resección. Es destacable la recomendación de utilizar el término carcinoma de célula no pequeña (*non-small cell carcinoma* o NSCC –sin el añadido pulmonar– en lugar de *non-small cell lung carcinoma* o NSCLC) en caso de no poder subtipificar el tumor, ya que en este contexto no es posible, desde un punto de vista patológico, descartar un origen metastásico.

Además de incluir la clasificación basada en muestras no quirúrgicas, la clasificación de 2015 incluye cambios mayores en la clasificación del adenocarcinoma, recogiendo los propuestos por la IASLC, ATS y ERS en 2011<sup>15</sup>. Así, elimina y

**Tabla 1.** Clasificación de los tumores pulmonares epiteliales más frecuentes (OMS 2015).

### Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma lepidico
- Adenocarcinoma acinar
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma micropapilar
- Adenocarcinoma sólido
- Adenocarcinoma invasivo mucinoso
- Adenocarcinoma coloide
- Adenocarcinoma fetal
- Adenocarcinoma entérico
- Adenocarcinoma mínimamente invasivo
  - Mucinoso
  - No mucinoso
- Lesiones preinvasivas
  - Hiperplasia adenomatosa atípica
  - Adenocarcinoma *in situ*
    - Mucinoso
    - No mucinoso

### Carcinoma de célula escamosa

- Carcinoma de célula escamosa queratinizante
- Carcinoma de célula escamosa no queratinizante
- Carcinoma de célula escamosa basaloide
- Lesión preinvasiva
  - Carcinoma de célula escamosa *in situ*

### Tumores neuroendocrinos

- Carcinoma de célula pequeña
  - Carcinoma de célula pequeña combinado
- Carcinoma neuroendocrino de célula grande
  - Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado
- Tumor carcinoide
  - Tumor carcinoide típico
  - Tumor carcinoide atípico
  - Lesión preinvasiva
    - Hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares

### Carcinoma de célula grande

### Carcinoma adenoescamoso

### Carcinoma sarcomatoide

- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma de célula fusiforme
- Carcinoma de célula gigante
- Carcinosarcoma
- Blastoma pulmonar

desaconseja el uso del término bronquioloalveolar. También el de adenocarcinoma mixto aconsejando clasificar este tipo tumoral de una forma más sistemática basada en el patrón de crecimiento. Además, desaconseja añadir el uso del término *predominante* al clasificar el adenocarcinoma, aunque resalta la importancia de recoger en el informe el porcentaje de cada patrón de crecimiento medido de forma semicuantitativa en incrementos del 5%. Se recomienda que si en un área de crecimiento lepidico o acinar se identifican rasgos de crecimiento micropapilar en los espacios aéreos, se clasifique como micropapilar dado el valor pronóstico de este patrón de crecimiento. Por otro lado, se incluye el adenocarcinoma *in situ* como lesión premaligna y el adenocarcinoma mínimamente invasivo con los mismos criterios que en 2011. Es de destacar también la inclusión del concepto extensión a

través de los espacios alveolares, en inglés *spread through air spaces* (STAS), como un patrón de invasión similar a la invasión pleural y la invasión vascular, y que debe ser recogido si se identifica. Se define como la presencia de racimos micropapilares, nidos sólidos o células sueltas en espacios aéreos del parénquima pulmonar más allá del borde tumoral, y es considerado un factor pronóstico negativo<sup>15,16</sup>.

Respecto a la clasificación del carcinoma de célula escamosa, se han desechado los subtipos de célula pequeña (por la confusión que producía el término con el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña) y de célula clara, y se ha añadido la variante basaloide que en realidad se ha trasladado desde la categoría de carcinoma de célula grande por haberse reconocido que expresa marcadores escamosos. Se hace hincapié en la utilización, en ausencia de queratinización inequívoca, de técnicas inmunohistoquímicas para el diagnóstico de tumores resecados, al igual que en el estudio de muestras no quirúrgicas. El carcinoma de célula escamosa se subclasifica, por tanto, en queratinizante, no queratinizante y basaloide, aunque se reconoce que en la actualidad no hay una clara implicación clínica en esta subtipificación.

El carcinoma de célula grande, que agrupaba en la clasificación del 2004 varios subtipos (basaloide, neuroendocrino, linfopitelioma-*like* y otros), se ha reducido en gran medida a aquellos tumores resecados que no muestran ninguna diferenciación ni por métodos inmunohistoquímicos ni por el estudio de su perfil genético. Los subtipos referidos se han desechado o trasladado a otra categoría, como, por ejemplo, el basaloide al carcinoma de célula escamosa o el neuroendocrino al grupo de tumores neuroendocrinos. Respecto a estos últimos, la clasificación de 2015 los ha agrupado en una misma categoría, a diferencia de la de 2004 en la que el carcinoma de célula pequeña, los tumores carcinoide y el carcinoma neuroendocrino de célula grande se clasificaban separados, este último, como ya se ha mencionado, como un subtipo del carcinoma de célula grande. Además, en el libro de 2015 se describe con más detalle el método para contar mitosis, esencial para diferenciar el tumor carcinoide típico del atípico, y estos de los carcinomas neuroendocrinos de alto grado (ver Tabla 1).

La clasificación de 2015 introduce otros cambios menores como la introducción del muy infrecuente y agresivo carcinoma NUT (carcinoma pobremente diferenciado y genéticamente definido por la presencia de un reordenamiento genético en el gen NUT-proteína nuclear en los testículos). Para una revisión más profunda y detallada de estos cambios y de los anteriormente expuestos se remite al lector al libro de la clasificación y a la revisión publicada por los propios autores<sup>13,17</sup>.

## Estadificación. TNM 8ª edición

### Introducción

La séptima edición de la clasificación TNM para el cáncer de pulmón se basó en un análisis retrospectivo de una amplia base de datos (81.495 pacientes) recogida por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) y

**Tabla 2.** Criterios y terminología en biopsias pequeñas y muestras citológicas comparadas con los términos en especímenes de resección en la clasificación de 2015 de la OMS\*.

Biopsias pequeñas/muestras citológicas	Clasificación de 2015 para especímenes de resección
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico de adenocarcinoma inequívoco: Adenocarcinoma (se debe describir el patrón)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma: lepidico, acinar, papilar, sólido y micropapilar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma con patrón lepidico (si es puro, añadir nota: no se puede descartar un componente invasivo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma <i>in situ</i>, adenocarcinoma mínimamente invasivo o adenocarcinoma invasivo con componente lepidico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma invasivo mucinoso (se deben describir los patrones presentes; se debe usar el término adenocarcinoma mucinoso con patrón lepidico si este es el único patrón presente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma invasivo mucinoso</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma con características coloides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma coloide</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma con características fetales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma fetal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma con características entéricas<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma entérico</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico de adenocarcinoma no presente pero sí tinciones a su favor (p.e. TTF-1 positivo): CCNP, más probablemente adenocarcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma (el patrón sólido puede ser solo uno de los componentes del tumor)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico escamoso inequívoco: carcinoma de célula escamosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de célula escamosa</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico escamoso no presente pero sí tinciones a su favor (p.e. p40 positivo): CCNP, más probablemente carcinoma de célula escamosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de célula escamosa (el patrón no queratinizante puede ser solo un componente del tumor)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico de adenocarcinoma, escamoso ni neuroendocrino presente ni apoyado por tinciones: CCNP no especificado (NSCC-NOS)<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de célula grande</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de célula pequeña</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de célula pequeña</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCNP con morfología neuroendocrina y marcadores neuroendocrinos positivos, posible carcinoma neuroendocrino de célula grande</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma neuroendocrino de célula grande</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCNP con morfología neuroendocrina y marcadores neuroendocrinos negativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de célula grande con morfología neuroendocrina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico de adenocarcinoma y escamoso presentes: CCNP no especificado comentando que podría tratarse de un carcinoma adenoescamoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma adenoescamoso (si ambos componentes son <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón morfológico de adenocarcinoma o escamoso no presentes pero tinciones favorables a un componente glandular: CCNP no especificado (NSCC-NOS) comentando que podría tratarse de un carcinoma adenoescamoso especificando los resultados de las tinciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma, carcinoma de célula escamosa, carcinoma adenoescamoso y carcinoma de célula grande con características inmunohistoquímicas no aclaratorias</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCNP con célula fusiforme y/o carcinoma de célula gigante (mencionando si hay adenocarcinoma o carcinoma escamoso)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma pleomórfico, de célula fusiforme y/o de célula gigante</li> </ul>

\*Adaptado de Travis WD et al<sup>5</sup>.

<sup>a</sup>Se debe excluir la metástasis de cáncer colorrectal por técnicas inmunohistoquímicas y evaluación clínica.

<sup>b</sup>CCNP no especificado puede verse no solo al biopsiar un carcinoma de célula grande sino también al biopsiar adenocarcinoma o carcinoma escamoso poco diferenciado que no expresa marcadores inmunohistoquímicos.

CCNP: carcinoma de célula no pequeña; NSCC-NOS: non-small cell carcinoma not otherwise specified.

analizada por el *Cancer Research And Biostatistics* (CRAB)<sup>18</sup>. Este análisis retrospectivo tenía sus limitaciones por lo que la IASLC propuso en 1999 una nueva base de datos internacional prospectiva para el estudio de la estadificación y los factores pronósticos del cáncer de pulmón que finalizó en 2010 y que ha servido para la elaboración de la octava edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

En esta nueva base de datos procedente de 16 países se registraron inicialmente 94.708 pacientes con cáncer de pulmón y tras las exclusiones realizadas por el CRAB se estudiaron finalmente 77.156 pacientes, de los cuales 70.967 tenían

un cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y 6.189 tenían un cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP)<sup>19</sup>.

Los cambios propuestos para los descriptores TNM se muestran en la Tabla 3 e incluye también las recomendaciones de la IASLC para la clasificación del adenocarcinoma mínimamente invasivo.

### Componente T

De los 70.967 pacientes con CPCNP, 33.115 cumplían los requisitos exigidos por el subcomité de expertos para el estudio del componente T: CPCNP M0, conocer el tamaño

**Tabla 3.** 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.**T: tumor primario**

Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado o se demuestra el tumor por la presencia de células malignas en la citología de esputo o en el lavado broncoalveolar pero no se visualiza en las imágenes, ni en la broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (no en el bronquio principal)
----T1a (mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
----T1a	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor
----T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor
----T1c	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 3 cm <b>pero ≤ 5 cm</b> o tumor con cualquiera de las siguientes características: – <b>Invasión del bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin invasión de la misma</b> – Invade la pleura visceral – Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando a parte o a la totalidad del pulmón
----T2a	<b>Tumor &gt; 3 cm pero ≤ 4 cm en su diámetro mayor</b>
----T2b	<b>Tumor &gt; 4 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor</b>
T3	<b>Tumor &gt; 5 cm pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor</b> o asociado a nódulo(s) tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal
T4	<b>Tumor &gt; 7 cm en su diámetro mayor</b> o asociado a nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o que invade cualquiera de las siguientes estructuras: <b>diafragma</b> , mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina

**N: ganglios linfáticos regionales**

Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, en los escalenos ipsilaterales o contralaterales o ganglios linfáticos supraclaviculares

**M: metástasis a distancia**

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
----M1a	Nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame maligno pleural o pericárdico
----M1b	<b>Metástasis extratorácica única</b>
----M1c	<b>Múltiples metástasis extratorácicas en uno o más órganos</b>

Los cambios respecto a la 7ª edición TNM aparecen en negrita.

tumoral, tener una estadificación clínica (c) o patológica (p) y tener información detallada de los descriptores T<sup>20</sup>. La supervivencia se midió desde la fecha del diagnóstico o desde la fecha de la intervención quirúrgica según fuese la estadificación clínica o patológica. El punto de corte para el tamaño tumoral se evaluó con el test estadístico *log rank* y para los descriptores T se utilizó una regresión de Cox multivariante ajustada por edad, sexo, tipo histológico y región geográfica (esta última por el predominio de pacientes asiáticos). Se compararon los resultados de supervivencia de cada descriptor con los descriptores de la misma categoría o de categorías adyacentes y en función de los mismos se mantuvo la categoría o se propuso el cambio.

A continuación se comentaran los principales cambios en el componente T.

- Respecto al tamaño tumoral el punto de corte de 3 cm sigue siendo válido para separar T1 de T2. De 1 a 5 cm se observó que por cada cm que aumentó el tamaño tumoral empeoró la supervivencia, lo que generó una nueva clasificación. Los tumores T1 se subdividieron en 3 grupos: T1a: ≤ 1 cm; T1b: > 1 cm y ≤ 2 cm y T1c: > 2 cm y ≤ 3 cm. Los tumores T2, a su vez se subdividieron en: T2a: > 3 cm y ≤ 4 cm y T2b: > 4 cm y ≤ 5 cm. Los tumores > 5 cm pero ≤ 7 cm (antiguo T2b) fueron reclasificados como T3 al ser su pronóstico similar a otros T3 y los tumores > 7 cm (antiguo T3) fueron reclasificados como T4 al ser su supervivencia similar a otros T4. La importancia del tamaño radica en que el 60-70% de los cánceres de pulmón detectados en los programas de *screening* tienen un estadio I, con un tamaño tumoral ≤ 1



cm en el 56% de los casos<sup>21</sup>. Estos tumores pequeños podrían constituir un grupo especial a estudio en cuanto a su tasa de crecimiento, densidad tumoral (sólido, mixto o vidrio deslustrado puro), intensidad de la actividad del radiotrazador en la tomografía de emisión de positrones (PET), tipo de resección, alternativas terapéuticas no quirúrgicas y caracterización molecular.

El análisis de esta base de datos no pudo abordar como medir el tamaño de la parte sólida de un adenocarcinoma con componente lepidico. Para ello se creó un subcomité de la IASLC que actualmente está preparando unas recomendaciones sobre este tema. Mientras tanto la recomendación de la *Union for International Cancer Control* es medir el componente invasivo del tumor para definir su categoría T. Existe evidencia de que esta medida predice mejor el pronóstico que el tamaño total del tumor en los tumores predominantemente lepidicos<sup>22</sup>.

2. La invasión del bronquio principal a 2 o más cm de carina principal se mantiene como T2 ya que no hay diferencias estadísticamente significativas con la supervivencia de otros descriptores T2. Sin embargo, la invasión del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina pero sin invasión de esta (antiguo descriptor T3) tiene mejor pronóstico que otros descriptores T3 y similar pronóstico a la invasión del bronquio principal a más de 2 cm de carina por lo que en la nueva clasificación desciende de categoría de T3 a T2.
3. Con la atelectasia/neumonitis ocurre algo parecido. La atelectasia parcial/neumonitis mantiene su categoría T2, mientras que la atelectasia total/neumonitis (antiguo T3) muestra mejor pronóstico que otros descriptores T3, motivo por el cual desciende de categoría de T3 a T2, aunque solo se observó en 7 casos de estadificación patológica lo que excluyó la realización de otros análisis.
4. La invasión de la pleura visceral en sus diferentes extensiones (PL0: tumor subpleural dentro del parénquima pulmonar o que invade superficialmente el tejido conectivo pleural por debajo de la capa elástica; PL1: tumor que invade más allá de la capa elástica de la pleura visceral y PL2: tumor que invade la superficie de la pleura visceral<sup>23</sup>) confiere peor pronóstico incluso cuando se ajusta por el tamaño tumoral. También existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico entre PL1 y PL2, siendo peor la invasión PL2. Con estas premisas la invasión de la pleura visceral podría ascender de categoría y, aunque la IASLC reconoce su valor pronóstico, decidió no modificar su actual posición como descriptor T2 ya que los resultados no se reproducían en los pacientes con estadificación clínica, aun reconociendo la invasión de la pleura visceral como un descriptor patológico.
5. El pronóstico de los tumores que invaden el diafragma (antiguo descriptor T3) es peor que el de otros descriptores pT3 ( $p = 0,004$ ) e incluso que otros pT4 ( $p = 0,02$ ). Aunque en la estadificación clínica el pronóstico de la invasión del diafragma es similar al pronóstico de otros cT3 ( $p=0,121$ ) y cT4 ( $p= 0,09$ ), la *hazard ratio* se inclina en la misma dirección que los análisis patológicos.

Por este motivo la invasión del diafragma asciende de categoría de T3 a T4.

6. El pronóstico de otros descriptores T3 como son la invasión del pericardio parietal, la pared costal (incluyendo el tumor de Pancoast y la invasión de la pleura parietal) y la presencia de nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario no difiere del pronóstico de otros descriptores T3. En el subgrupo de pacientes con tumores que invaden la pared costal no hubo diferencias en la supervivencia entre aquellos con invasión de la pleura parietal y aquellos con una mayor participación de la pared torácica tanto en la estadificación clínica como en la patológica. Los miembros del comité de la IASLC proponen eliminar la invasión de la pleura mediastínica como descriptor T ya que en la estadificación clínica es difícil de valorar y en la patológica casi siempre se acompaña de invasión del mediastino (descriptor T4).
7. No se pudo realizar un análisis exhaustivo de los descriptores T4 por el pequeño número de pacientes de cada grupo. De las gráficas de supervivencia se puede deducir que la invasión del mediastino y del cuerpo vertebral parece bien posicionada como T4, que la invasión de los grandes vasos tiene un ligero mejor pronóstico que otros tumores T4 y que la invasión del corazón tiene el peor pronóstico. En los pacientes seleccionados con resección completa T4N0 la supervivencia fue similar a la de pacientes con resección completa T3N0. La presencia de nódulos tumorales ipsilaterales en un lóbulo diferente al del tumor primario parece tener un ligero peor pronóstico que otros descriptores T4. También tener más de un nódulo tumoral parece empeorar el pronóstico pero el número tan escaso de pacientes en cada grupo impide sacar conclusiones más sólidas.

Con la nueva organización de las categorías de los descriptores T las gráficas de supervivencia se separan más (como se aprecia en especial en los tumores T3 y T4) y las diferencias en los pronósticos son más significativas que las observadas en la 7ª edición. El pronóstico de los descriptores T puede diferir en función de la terapia aplicada<sup>24</sup> y puesto que en esta base de datos hubo pocos pacientes tratados solo con quimioterapia o radioterapia no se pueden generalizar estas nuevas recomendaciones a los tratamientos no quirúrgicos. Finalmente, el ascenso de categoría de la invasión del diafragma y de los tumores > 7 cm no implica que estos tumores no puedan ser resecados siempre y cuando la resección completa sea posible.

### **Componente N**

La correcta identificación de la afectación ganglionar es indispensable para la estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón, puesto que, en ausencia de metástasis, marcará el pronóstico.

El primer mapa utilizado para definir la afectación ganglionar fue desarrollado por Naruke en los 60. Posteriormente ha sido revisado por la ATS en tres ocasiones, la primera en 1983<sup>25</sup>, la segunda en 1997: *Mountain-Dresler modification* (MD-ATS)<sup>26</sup> y la tercera por la IASLC tras analizar los datos recogidos para la 7ª edición de la TNM, con el fin de proponer

una clasificación que fuera admitida por todos los países de cara a la recogida de datos en las sucesivas ediciones<sup>27</sup>. Sin embargo, a la hora de realizar el análisis para la 8ª edición, se ha visto que se han seguido utilizando revisiones anteriores, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

El análisis de datos para el componente N en esta 8ª edición se realizó en 70.976 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico. Para la estadificación clínica se dispuso de 38.910 (54,8%) pacientes y para la estadificación patológica se contó con 31.426 (44,3%) pacientes. Japón fue el país que más pacientes aportó: 23.012 (59,1%) para la estadificación clínica y 23.463 (74,7%) para la estadificación patológica utilizando el mapa ganglionar de Naruke<sup>28</sup> para determinar el estadio ganglionar. El resto de los países utilizó la clasificación de la ATS Mountain-Dresler modificada (MDATS)<sup>26</sup>. La principal diferencia entre los 2 mapas ganglionares utilizados (Naruke/MDATS) es que en el mapa de Naruke los ganglios subcarinales situados en el borde inferior del bronquio principal corresponden a una estación 10, y por tanto N1, mientras que se considera 7, y por tanto N2, en el mapa de la MDATS.

Se calculó la supervivencia para el estadio clínico (cN) y el patológico (pN). Este análisis se realizó de manera independiente de la T y también en relación de cada categoría T. Se objetivó una diferencia en el pronóstico especialmente entre categorías cN vecinas para los tumores T1 y T2. Para los T3 y T4 no había diferencias estadísticamente significativas entre el cN1 y el cN0, pero sí entre el cN1 y el cN2.

En cuanto a la categoría pN se comparó a los pacientes con resección completa (R0) con aquellos a los que se les había realizado una resección incompleta (cualquier R). Las diferencias entre categorías pN vecinas fueron todas estadísticamente significativas. Los resultados reflejaron que estas diferencias se mantenían independientemente del tipo de resección (R0 *versus* cualquier R). También se observaron diferencias en las curvas de supervivencia de acuerdo con el estadio pN en función de las 4 regiones geográficas que enviaron pacientes (Asia, Europa, América y Australia). Para pN0 y pN1 las diferencias en supervivencia según estas áreas geográficas fueron del 25% y del 20%, respectivamente, para pN más altos las diferencias se redujeron.

Se realizaron también análisis para valorar el pronóstico en función del número de ganglios afectados en cada estación (afectación única o múltiple) para pacientes con cualquier T pero M0. Así como la presencia de "skip" metástasis (drenaje directo a ganglios mediastínicos sin afectar a ganglios hiliares o interlobares). Este tipo de afectación ganglionar se ha visto en un 7-26% de los tumores resecaados y son más frecuentes en tumores de lóbulos superiores y adenocarcinomas<sup>29</sup>. Parece que se asocia a mejor pronóstico<sup>30</sup>.

En resumen, el análisis de los datos aportados con respecto al componente N muestra que la categorización que se utiliza en la actualidad sigue siendo útil. Plantea nuevas categorizaciones que tendrán que confirmarse con estudios prospectivos como el número de ganglios afectados en cada estación o la presencia de "skip" metástasis. Asimismo, se considera indispensable la aceptación de un mapa ganglionar único que permita un análisis de datos homogéneo.

## Componente M

La 7ª edición se enfocaba para diferenciar pacientes en estadio IIIB, sin metástasis, en los que era planteable un tratamiento con intención curativa, de aquellos con M1 (estadio IV) con escasas tasas de supervivencia a los 5 años en los que se indicaba un tratamiento sistémico paliativo<sup>18</sup>.

Desde que se publicó la 7ª edición de la TNM se han producido avances técnicos tanto en el diagnóstico por imagen como en la toma de muestras para análisis anatomopatológico (el uso de la PET se ha generalizado, técnicas escasamente invasivas tanto endoscópicas como quirúrgicas permiten la toma de muestras pleurales y pulmonares). También ha mejorado la precisión en la radioterapia y existen nuevos tratamientos quimioterápicos con dianas moleculares terapéuticas que mejoran el control sistémico de la enfermedad. Teniendo en cuenta todo esto se ha analizado el componente M para la 8ª edición.

Se recogieron 1.059 pacientes con carcinoma no microcítico con metástasis no resecaables. El seguimiento de estos pacientes se realizó durante 29,3 meses de media.

Tras el análisis de los datos para esta 8ª edición, se confirmó la validez del descriptor M1a, incluidos pacientes con derrame pleural o pericárdico, nódulos contralaterales o nódulos pericárdicos o pleurales<sup>31</sup>. Se realizaron estudios prospectivos que confirmaban que las metástasis extratorácicas únicas tenían un pronóstico similar a los pacientes con metástasis intratorácica (M1a) con una media de supervivencia de 11,4 meses<sup>32</sup>. Esto se había especulado anteriormente con estudios retrospectivos, aunque estos estudios carecían de un diseño apropiado por lo que no podían utilizarse como base de una nueva recomendación<sup>33,34</sup>.

En resumen, las recomendaciones para esta nueva edición con respecto a la M, serían:

- Mantener la categoría actual M1a.
- Reclasificar la categoría actual M1b para pacientes con una única metástasis en un único órgano.
- Introducir una nueva categoría M1c para pacientes con múltiples metástasis en un único órgano o múltiples metástasis en varios órganos. Sería deseable para las próximas ediciones registrar con detalle el número de lesiones metastásicas, el diámetro de estas lesiones y el número de órganos afectados<sup>35</sup>.

## Cambios en los grupos de estadiaje (Tabla 4)

La supervivencia media se correlaciona tanto con el estadio clínico como con el patológico.

Se ha objetivado una mejora en la supervivencia comparando los estadios de la 8ª edición con respecto a la 7ª, excepto en estadios avanzados, principalmente el estadio IIIB<sup>19</sup>.

Los tumores que invaden el diafragma son ahora T4 y por tanto estadio IIIA en lugar de IIB.

Los tumores mayores de 5 cm son ahora T3 en lugar de T2b, por lo que se asignan a un estadio mayor independientemente de la N. Cuando se asocian con N0 y N1 estos tumores pasan de estadio IIA a IIB y de IIB a IIIA, respectivamente. Cuando se asocian a N2 o N3, pasan de un estadio IIIA a un IIIB y de IIIB a IIIC.

**Tabla 4.** Agrupación por estadios en la 8ª EDICIÓN de la TNM.

Estadio	T	N	M
<b>Carcinoma oculto</b>	Tx	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA1</b>	<u>T1a(mi)/</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<b>IA2</b>	<u>T1a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
<b>IA3</b>	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T1c</u>		
<b>IB</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>IIB</b>	<u>T1a-c</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2b</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	<u>T1a-c</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>IIIB</b>	<u>T1a-c</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	<u>T3</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>		
<b>IVA</b>	<u>Cualquier T</u>	<u>Cualquier N</u>	<u>M1a/M1b</u>
<b>IVB</b>			<u>M1c</u>

TNM: Tumor primario, node (ganglios linfáticos regionales), metástasis.  
 Tis: carcinoma in situ; T1a(mi): adenocarcinoma mínimamente invasivo.  
 Los cambios de la 8ª edición con respecto a la 7ª aparecen subrayados.

Se ha creado una nueva categoría que es el estadio IIIC para pacientes con N3 y T3/T4. Estos tumores tienen un pronóstico peor que los IIIB, siendo muy similar al pronóstico del estadio IV pero se ha decidido mantener esta distinción por las posibilidades de tratamiento que tienen las metástasis únicas<sup>18</sup>.

Las principales diferencias entre la 7ª y la 8ª edición quedan reflejadas en la Tabla 5.

En cuanto al carcinoma microcítico: se recomienda utilizar la misma clasificación propuesta para los carcinomas no microcíticos. Aunque para la M quedan dudas de si las metástasis cerebrales únicas reflejan más bien una mejor opción de tratamiento que una mayor supervivencia<sup>36</sup>.

## Tratamiento

### a. Tratamientos dirigidos. Inmunoterapia. Fármacos antiangiogénicos

En los últimos años el tratamiento del cáncer de pulmón está experimentando grandes avances. A nivel del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) vamos a exponer las novedades terapéuticas recientemente incorporadas como es el caso de los tratamientos dirigidos o personalizados, la inmunoterapia y los fármacos llamados antiangiogénicos.

#### Tratamientos dirigidos

Son moléculas creadas para evitar el desarrollo y proliferación de las células cancerosas interfiriendo en los llamados

“blancos moleculares”. En la actualidad los biomarcadores más útiles para predecir la eficacia de un tratamiento dirigido son alteraciones genómicas somáticas, llamadas “mutaciones driver” o mutaciones conductoras. Son mutaciones que inician el proceso oncogénico y activan vías de señalización de las que el tumor depende para sobrevivir. Bloqueando esta señalización se puede inducir apoptosis y regresión tumoral.

Actualmente las diferentes guías de práctica clínica recomiendan la determinación rutinaria de dos biomarcadores en CPCNP, las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) y las traslocaciones del gen kinasa del linfoma anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK)<sup>37-39</sup>. Ambas mutaciones implican la activación oncogénica de tirosina kinasas (TK) específicas, para las que existen nuevas moléculas inhibidoras de TK (ITK), que mejoran la supervivencia.

Las mutaciones que presentan mayor relevancia clínica son las pequeñas deleciones en el exón 19, que suponen el 45% del total de las mutaciones y la mutación puntual L858R en el exón 21 que supone un 40%. Ambas alteraciones están asociadas a sensibilidad a ITK como erlotinib, gefitinib y afatinib<sup>40</sup>.

Las mutaciones del EGFR se observan más frecuentemente en pacientes asiáticos, en mujeres y en poco o nada fumadores. La mayoría de histología que encontramos es adenocarcinoma, aunque se ha encontrado en algunos de estirpe escamosa. Se observa aproximadamente en el 10-16% de pacientes caucásicos con CPCNP y hasta en el 50% de pacientes asiáticos<sup>40</sup>.

Varios estudios prospectivos y aleatorizados fase III han comparado la quimioterapia de primera línea basada en platino frente a ITK EGFR en pacientes con CPCNP avanzado con mutación EGFR, demostrando un claro beneficio de los ITK, obteniendo mayor tasa de respuesta (un 70% frente el 30% de la quimioterapia) y de supervivencia libre de progresión (9-15 meses frente a 5-7 meses). Los estudios se han realizado con gefitinib y erlotinib que son ITK orales de primera generación y con afatinib, de segunda generación. Los efectos secundarios suelen ser leves, y reversibles<sup>40-42</sup>.

No obstante, a pesar de la buena respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes adquieren resistencia a los ITK de EGFR tras 9-15 meses de tratamiento. En más de la mitad de los casos se produce una mutación de EGFR adicional, la T790M en el exón 20. Aquí cobra importancia la “rebiopsia” del tumor, que debe realizarse en situaciones de progresión con sospecha de resistencia a los ITK. Osimertinib es un inhibidor de tercera generación, oral potente e irreversible de la TK de EGFR activo frente a la mutación de resistencia T790M. Existen datos de ensayos clínicos en fase I y fase II que demuestran tasas de respuesta del 61% y supervivencia libre de enfermedad de alrededor de 10 meses en pacientes con dicha mutación que han progresado a un tratamiento previo con ITK de EGFR<sup>43</sup>. Actualmente se están realizando distintos ensayos que incluyen osimertinib en primera línea de tratamiento.

El gen ALK está en el cromosoma 2. Existen gran cantidad de alteraciones en dicho gen que se han visto implicadas en la carcinogénesis de algunos tumores. En el CPCNP la princi-



**Tabla 5.** Principales cambios de los componentes TNM entre la 7ª y 8ª clasificación del cáncer de pulmón.

Descriptor	7ª Edición	8ª Edición
<b>Componente T</b>		
0 cm (adenocarcinoma puramente lepidico ≤ 3 cm)	T1a si ≤ 2 cm T1b si > 2-3 cm	Tis (AIS)
0,5 cm tamaño invasivo (adenocarcinoma predominantemente lepidico ≤ 3 cm)	T1a si ≤ 2 cm T1b si > 2-3 cm	T1mi
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Invasión de bronquio a < 2 cm de carina	T3	T2
Atelectasia completa/neumonitis	T3	T2
Invasión de diafragma	T3	T4
Invasión de pleura mediastínica	T3	-
<b>Componente N</b>		
No evaluación, no afectación o afectación ganglionar regional	Nx, N0, N1-N2- N3	Sin cambios
<b>Componente M</b>		
Metástasis intratorácicas	M1a	M1a
Metástasis extratorácica única	M1b	M1b
Metástasis extratorácica múltiples	M1b	M1c

TNM: Tumor primario, node (ganglios linfáticos regionales), metástasis. Tis: carcinoma in situ. AIS: adenocarcinoma in situ.

pal activación de ALK se produce por la formación de genes de fusión. El gen que con más frecuencia se fusiona con ALK es EML4 (*Echinoderm Microtubule-Associated protein-like 4*). Esta fusión se produce mediante una pequeña inversión intracromosómica en el brazo corto del cromosoma 2 [Inv (2)(p21p23)] que une los exones 1-13 de EML4 a los exones 20-29 de ALK, donde está incluido el dominio intracelular con actividad TK de ALK. La fusión lleva a la expresión de una TK quimérica con potente actividad oncogénica.

Esta translocación se observa aproximadamente en 1-5% de pacientes con CPCNP. Suelen ser pacientes más jóvenes, no fumadores, con tipo histológico de adenocarcinoma más concretamente histología acinar o en anillo de sello<sup>44</sup>.

Crizotinib es un inhibidor selectivo de pequeña molécula del receptor ALK. En la actualidad se ha aprobado como tratamiento de primera línea frente al tratamiento quimioterápico en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico. Con crizotinib se consiguen respuestas del 74% frente al 45% con la quimioterapia con platino y pemetrexed. La supervivencia libre de progresión también aumenta (10,9 frente a 7 meses). También se consigue mejor calidad de vida y control de los síntomas<sup>45</sup>.

La mayoría de los pacientes con CPCNP ALK-positivo que responde inicialmente a crizotinib presenta posteriormente progresión de su enfermedad. Estos pacientes pueden ser tratados con ceritinib y alectinib, inhibidores de ALK de segunda generación.

Existe otra translocación en el gen ROS1 que se da hasta en el 1-2% de los pacientes con CPCNP. Al igual que ocurría

con ALK, suelen ser pacientes más jóvenes, no fumadores y casi siempre con adenocarcinomas. Los ensayos realizados en fase I con crizotinib muestran respuestas del 70% y una supervivencia libre de progresión de 19 meses en estos pacientes. Aunque todavía no está estipulado, podría ser recomendable la determinación de la translocación de ROS1 en aquellos enfermos con características clínicas sugestivas en los que se haya descartado la presencia de mutaciones de EGFR o traslocación de ALK<sup>46</sup>.

#### Inmunoterapia en CPCNP

La inmunoterapia puede suponer todo un abanico de posibilidades terapéuticas, al utilizar al sistema inmune para combatir las células tumorales. Ya se han aprobado varios fármacos para CPCNP avanzado y metastásico, y existen en la actualidad numerosos ensayos abiertos.

PD-1 (receptor de muerte programada 1) es un correceptor inhibidor expresado en células de respuesta inmune como células T, células B y células *Natural Killer* (NK) que regula predominantemente la actividad efectora de las células T en los tejidos y tumores en el momento de una respuesta inflamatoria. Cuando PD1 se une a uno de sus ligandos (L1y L2), inhibe kinasas implicadas en la activación de las células T. El bloqueo de la vía PD1 puede aumentar las respuestas inmunes antitumorales, disminuyendo el número y/o la actividad supresora de las células T reguladoras intratumorales.

Los fármacos con actividad anti-PD1 aprobados hasta la fecha en cáncer de pulmón son nivolumab y pembrolizumab. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4

antiPD1. Los estudios realizados han mostrado una mejora en la tasa de respuesta en pacientes previamente tratados, y una mediana de supervivencia de 9,9 meses, independientemente de la histología escamosa o no escamosa. Dos ensayos realizados en fase III separando la histología también demostraron una mejoría en la supervivencia global: 9,2 vs 6 meses en escamosos y 12,2 vs 9,4 meses en no escamosos<sup>47</sup>.

Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado que ha mostrado actividad significativa, alcanzando una tasa de respuesta objetiva (RO) del 19,4% y una mediana de supervivencia global de 12 meses. Esta mejora se observa en pacientes que presentan un alto porcentaje de expresión de PDL1 en células tumorales. En la actualidad está aprobado en pacientes que han progresado tras una primera línea de quimioterapia, pero se está evaluando como tratamiento de primera línea en monoterapia<sup>47</sup>.

Atezolizumab y durvalumab son otros anticuerpos monoclonales que se encuentran en ensayos clínicos.<sup>47</sup>

CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), es un receptor de membrana que se expresa en células T, donde regula la amplitud de la activación de células T en las etapas iniciales de la respuesta inmune. La expresión de CTL4 está sobrerregulada en los pacientes con cáncer de pulmón y esto podría ser uno de los mecanismos que el cáncer utiliza para evadir la respuesta inmune<sup>48</sup>.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a CTL4 impidiendo que se una a sus ligandos. Inicialmente se ha utilizado en pacientes con melanoma avanzado prolongando la supervivencia. En la actualidad se están desarrollando varios ensayos en CPCNP en combinación con quimioterapia.

Dado que los efectos adversos de estas terapias no son desdeñables, es importante que el manejo sea realizado en unidades entrenadas con especialistas bien formados, y que la comunicación médico-paciente sea fluida para evitar complicaciones graves.

#### *Fármacos antiangiogénicos*

Bevacizumab, en combinación con paclitaxel y carboplatino, o con cisplatino y gemcitabina, se ha aprobado en primera línea de CPCNP no escamoso, avanzado, en pacientes jóvenes y sin criterios de riesgo de hemorragia (hemoptisis, invasión de grandes vasos, tumor central).<sup>39</sup>

Nintedanib se aprobó en Europa para usar en combinación con docetaxel en pacientes con CPCNP tipo adenocarcinoma localmente avanzado, metastásico, o con recurrencia local, después de una primera línea de quimioterapia. Un estudio con 1.314 pacientes demostró que comparado con docetaxel solo, al añadir nintedanib, la mediana de supervivencia aumentaba de 10,3 a 12,6 meses, y que hasta un 25% de los pacientes con la combinación, sobrevivían 24 meses<sup>49</sup>.

Necitumumab acaba de ser autorizado por la Comisión Europea en combinación con gemcitabina y cisplatino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas escamosas que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) y que no han recibido

previamente quimioterapia. Necitumumab es un anticuerpo monoclonal IGG1 humanizado recombinante que bloquea la interacción del ligando del EGFR.

Se realizó un ensayo dirigido por 184 investigadores de 26 países e incluyó a 1.093 pacientes con CPCNP escamoso en estadio IV, de los cuales el 91% tenía metástasis en dos o más zonas, lo que indica una alta carga de enfermedad metastásica en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente el 90% de los pacientes eran evaluables en relación a la expresión de la proteína EGFR por inmunocitoquímica. De ellos, más del 95% presentaban expresión tumoral del EGFR. Se demostró un aumento de la supervivencia global en el grupo con necitumumab del 11,5% mientras que en el grupo que utilizó solo gemcitabina y cisplatino fue del 9,9%<sup>50</sup>.

#### ***b. Radioterapia estereotáxica extracraneal (stereotactic body radiation therapy: SBRT)***

La radioterapia estereotáxica es una técnica de irradiación que consiste en administrar una dosis eficaz de radiación sobre un volumen bien definido, con gran precisión y alto gradiente de dosis, empleando haces finos y conformados que permite que estructuras y tejidos normales adyacentes reciban la menor dosis de radiación posible. El término estereotaxia se refiere a la utilización de un dispositivo, marco o guía estereotáxica, que permite mediante un sistema de coordenadas localizar el tumor y los órganos de riesgo. Comenzó a utilizarse en tumores cerebrales debido a que la rigidez del cráneo asegura que su contenido permanezca inmóvil. A principios de los años 90 se comenzó a aplicar con intención ablativa en otras localizaciones, utilizando sistemas de radioterapia guiada por imagen, altas dosis de irradiación en no más de 5 fracciones, con muy buena tolerancia y mínima toxicidad<sup>51</sup>. Desde entonces su utilización ha aumentado significativamente fruto de los resultados favorables, incluyendo el tratamiento del cáncer de pulmón.

La mayoría de los estudios publicados sobre el tratamiento del cáncer de pulmón con SBRT son series retrospectivas de un mismo centro. Los estudios presentan variaciones significativas, tanto técnicas (dosis de radiación, algoritmo de planificación y otras) como en la selección de pacientes (confirmación patológica del diagnóstico o no, estadificación mediastínica invasiva o no), por lo que la interpretación de los resultados debe tener en cuenta estas limitaciones. Aun así, estos son prometedores. Una revisión sistemática sobre estudios de carcinoma de célula no pequeña periféricos en estadio I tratados con SBRT encontró una tasa de control local de la enfermedad a los 2 años del 91% y una supervivencia a los 2 años del 70%<sup>52</sup>. La evidencia de su eficacia es más sólida en pacientes inoperables. La revisión sistemática publicada recientemente por Falkson et al de 4 revisiones sistemáticas y 52 estudios observacionales concluyó que la SBRT comparada con la observación y otras formas de radioterapia presenta resultados similares o mejores con los mismos o menos efectos adversos<sup>53</sup>. Evidencia aún más sólida proviene del ensayo SPACE que comparó la radioterapia convencional (3D, 70 Gy en 7 semanas) con la SBRT (66 Gy en 3 fracciones)<sup>54</sup>. No se encontraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia glo-

bal. Sin embargo, el grupo tratado con SBRT sufrió menos neumonitis y esofagitis de forma significativa, y presentó mejor tolerancia y puntuación en las medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Los autores concluyeron que la SBRT debería ser el cuidado estándar en pacientes inoperables con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio I. Hay otros 2 ensayos clínicos en proceso, el ensayo CHISEL (NCT01014130 en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) y el ensayo LUSTRE (NCT01968941), que añadirán conocimiento, aunque con la evidencia disponible varias sociedades científicas ya recomiendan la SBRT en esta población<sup>55,56</sup>. Varias cuestiones están todavía por aclarar, como son la dosis y fraccionamiento más adecuados, así como su aplicación en tumores centrales<sup>57</sup>. En estos, la toxicidad observada llevó inicialmente a limitar su uso pero experiencias posteriores demuestran que se puede utilizar con seguridad, y ensayos en proceso como el *LungTech trial* (NCT01795521) añadirán conocimiento<sup>57,5</sup>.

Los resultados obtenidos en pacientes inoperables llevaron a plantear la SBRT en pacientes operables y a su comparación con la resección quirúrgica. Desafortunadamente, tres ensayos clínicos diseñados para estudiar esta cuestión tuvieron que suspenderse por reclutamiento insuficiente<sup>50,56</sup>. Un análisis reciente de los pacientes reclutados en dos de ellos (el ensayo Dutch ROSEL y el ensayo US STARS) comparando la SBRT con la lobectomía encontró una diferencia significativa en la supervivencia a 3 años a favor de la SBRT con un menor número de complicaciones y una mejor tolerancia del tratamiento<sup>58</sup>. Los autores concluyeron que la SBRT debe considerarse, como mínimo, no inferior a la resección quirúrgica en pacientes operables con enfermedad en estadio I. El análisis ha recibido, sin embargo, varias críticas, entre ellas que la mortalidad en el grupo quirúrgico fue demasiado alta<sup>56</sup>. La cuestión, por tanto, está por resolver. En un intento de resolverla, se ha diseñado un nuevo ensayo controlado y aleatorizado, el ensayo VALOR (NCT02984761), que empezará a reclutar pacientes en 2017. Por otro lado, existe gran interés en dilucidar la utilidad de la SBRT en pacientes operables pero con alto riesgo quirúrgico, en los que esta modalidad de tratamiento podría tener un papel más claro. Varios ensayos clínicos están reclutando pacientes para comparar la resección sublobar frente a la SBRT en este grupo de pacientes<sup>56</sup>.

## Bibliografía

- Río MT, Jiménez L. Actualización en el carcinoma broncogénico. Monografía NEUMOMADRID. 2012. Volumen XIX.
- Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Respiratory Society (ERS) ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2015; 25: 2519-31.
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Hallerman ET, Martini N. Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. *Mayo lung Project Cancer.* 1981; 47(5 Suppl): 1182-7.
- Kubík A, Polák J. Lung cancer detection results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer.* 1986; 57: 2427-37.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet.* 1999; 354: 99-105.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365: 395-409.
- Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, Vliegenthart R, van Ooijen PM, Peters RB, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 907-16.
- de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, Weissfeld JL, Berto J, Campo A, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 285-91.
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21: 308-15.
- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax.* 2017; 72: 48-56.
- Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1793-802.
- Hubers AJ, Heideman DA, Duin S, Witte BI, de Koning HJ, Groen HJ, et al. DNA hypermethylation analysis in sputum of asymptomatic subjects at risk for lung cancer participating in the NELSON trial: argument for maximum screening interval of 2 years. *J Clin Pathol.* 2017; 70: 250-4.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 244-85.
- Warth A, Muley T, Kossakowski Ca et al. Prognostic impact of intra-alveolar tumor spread in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39: 793-801.
- Kadota K, Nidatori J, Sima CS et al. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 806-14.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1243-60.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007; 2: 706-14.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39-51.
- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the

- revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 990-1003.
21. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 848-54.
  22. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Modern Pathol.* 2011; 24: 653-64.
  23. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallieres E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1384-90.
  24. Ball D, Mitchell A, Giroux D, Rami-Porta R, Committee IS, Participating I. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2013; 8: 315-21.
  25. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. Clinical staging of primary lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127: 659-64.
  26. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997; 111: 1718-23.
  27. 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; 4: 568-77.
  28. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978; 76: 832-9.
  29. Libshitz HI, McKenna RJ, Jr., Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1986; 90: 229-32.
  30. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vans-teenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675-84.
  31. Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, Memon A, Lee SK, Nam HS, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 960-7.
  32. Gray PJ, Mak RH, Yeap BY, Cryer SK, Pinnell NE, Christianson LW, et al. Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival. *Lung Cancer.* 2014; 85: 239-44.
  33. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1142-7.
  34. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans AM, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012; 7: 1547-55.
  35. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3<sup>rd</sup>, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1515-22.
  36. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 300-11.
  37. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, et al; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 (Suppl 3): iii27-39.
  38. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17: 1020-9.
  39. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52 (Supl 1): 2-62.
  40. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: a Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 595-605.
  41. 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; 11: 121-8.
  42. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of afatinib or cisplatin Plus pemetrexed in Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutations. *J Clin Oncol.* 31: 3327-34.
  43. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1689-99.
  44. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbour EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4247-53.
  45. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167-77.
  46. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1681-90.
  47. Muguruza I, Reguera P, Martínez O, et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Tratamientos dirigidos. Inmunoterapia. En: SEPAR, ed. Clínicas Respiratorias SEPAR. Monografía 4. Madrid: Respira; 2016.
  48. Seetharamu N, Budman DR, Sullivan KM. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: past, present and future. *Future Oncol.* 2016; 12: 1151-63.
  49. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nivolumab versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 143-55.
  50. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 763-74.

51. White A, Swanson SJ. Surgery versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) in early stage non-small cell lung cancer: less is not more. *J Thorac Dis.* 2016; 8: S399-405.
52. Soldá F, Lodge M, Ashley S, Whittington A, Goldstraw P, Brada M. Stereotactic radiotherapy (SABR) for the treatment of primary non-small cell lung cancer; systematic review and comparison with a surgical cohort. *Radiother Oncol.* 2013; 109: 1-7.
53. Falkson CB, Vella ET, Yu E, El-Mallah M, Mackenzie R, Ellis PM, et al. Radiotherapy with curative intent in patients with early-stage, medically inoperable, non-small cell lung cancer: A systematic review. *Clin Lung Cancer.* 2017; 18: 105-21.
54. Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, Brustugun OT, Bergman B, Bergström P, et al. SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radioter Oncol.* 2016; 121: 1-8.
55. Vansteenkiste J, De-Ruysscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24: vi89-98.
56. NCCN clinical practice guidelines on non-small cell lung cancer. Version 4.2017-January 18, 2017. Disponible en [www.nccn.org](http://www.nccn.org) [consultado el 27/2/17].
57. McDonald F, De Waele M, Hendriks LE, Faivre-Finn C, Dingemans AC, Van Schil PE. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1600764.
58. Chang JY, Berjak A, Mornex F; IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 577-85.
59. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 630-7.