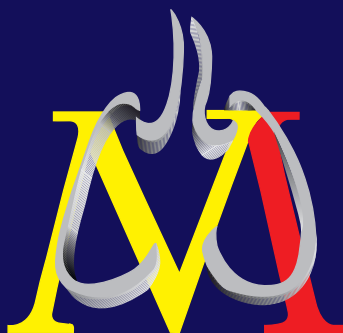


**Monografías NEUMOMADRID**

**VOLUMEN XIX / 2012**

# **Actualización en el carcinoma broncogénico**

**M<sup>a</sup> TERESA RÍO RAMÍREZ  
LUIS JIMÉNEZ HISCOCK**



ergon

Monografía NEUMOMADRID

VOLUMEN XIX/2012

# ACTUALIZACIÓN EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez  
Luis Jiménez Hiscock



“La información contenida en este documento no debe considerarse como recomendación de uso de los productos farmacéuticos y sus indicaciones. Por favor, antes de prescribir cualquier medicamento, consulte la Ficha Técnica vigente”

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© NEUMOMADRID. C/ CEA BERMÚDEZ 46-1 derecha. 28003 Madrid

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-15351-28-3

Depósito Legal: M-25056-2012

Monografías de la Sociedad Madrileña  
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XIX/2012

# ACTUALIZACIÓN EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

**M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez**  
**Luis Jiménez Hiscock**

## **Junta Directiva**

*Presidente:* Dr. José M. Rodríguez González-Moro  
*Vicepresidente Neumólogo:* Dr. Francisco Javier García Pérez  
*Vicepresidente Cirujano Torácico:* Dra. Ana M<sup>a</sup> Gómez Martínez  
*Secretaría:* Dra. Belén López-Muñiz Ballesteros  
*Tesorero:* Dr. Sergio Alcolea Batres  
*Vocal Congresos:* Dra. M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto  
*Vocal Científico:* Dra. Dolores Álvaro Álvarez  
*Vocal Grupos de Trabajo:* Dr. Luis Gómez Carrera  
*Vocal Pediatría:* Dra. M<sup>a</sup> Carmen Luna Paredes  
*Vocal M.I.R.:* Dra. Ana María González Salazar  
*Expresidente en ejercicio:* Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

## **Comité Científico**

*Presidente:*  
Dra. Dolores Álvaro Álvarez

*Vocales:*  
Dra. Eva Arias Arias  
Dra. Mercedes García-Salmones Martín  
Dra. M<sup>a</sup> Antonia Gómez Mendieta  
Dr. Luis Jiménez Hiscock  
Dra. Eva Mañas Baena  
Dra. M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez  
Dr. Felipe Villar Álvarez



# Índice de capítulos

<b>Prólogo</b> .....	7
<i>Ángel López Encuentra</i>	
<b>Prólogo</b> .....	9
<i>M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez, Luis Jiménez Hiscock</i>	
<b>Epidemiología. Etiopatogenia y biología del cáncer de pulmón</b> .....	11
<i>Dolores Álvaro Álvarez, Teresa Bilbao-Goyoaga Arenas, Natividad Quílez Ruiz-Rico</i>	
<b>Clasificación patológica de tumores pulmonares. Características histológicas, inmunocitoquímicas y moleculares</b> .....	25
<i>F. Javier Montoro Zulueta, Isabel Esteban Rodríguez, Raúl Moreno Zabaleta</i>	
<b>Lesiones premalignas, histología, detección y tratamientos</b> .....	41
<i>M<sup>a</sup> José Pavón Fernández, Raquel López Vime, Diego Tomás Vázquez Guil</i>	
<b>Detección precoz de cáncer de pulmón</b> .....	53
<i>Javier J. Zulueta Francés, Juan Bertó Botella</i>	
<b>Clínica y síndromes paraneoplásicos</b> .....	63
<i>Mercedes García-Salmones Martín, Ángela Ramos Pinedo, Eva Belén de Higes Martínez</i>	
<b>Técnicas de imagen</b> .....	71
<i>Paloma Caballero Sánchez-Robles, Paloma Rosado Caracena</i>	
<b>Técnicas diagnósticas endoscópicas y quirúrgicas</b> .....	87
<i>Ricardo García Luján, José Carlos Meneses Pardo, Eduardo de Miguel Poch</i>	
<b>Estadificación. Otros factores pronósticos</b> .....	99
<i>Luis Jiménez Hiscock, Beatriz de Olaiz Navarro, José Luis Bravo Bravo</i>	
<b>Evaluación preoperatoria</b> .....	125
<i>Felipe Villar Álvarez, María Jesús Rodríguez Nieto, María Belén Gallegos Carrera</i>	
<b>Tratamientos quirúrgicos. Morbimortalidad postoperatoria</b> .....	141
<i>Ana María Gómez Martínez, Lucía Milla Collado, Isabel Cal Vázquez</i>	
<b>Quimioterapia. Nuevas terapias diana</b> .....	159
<i>Ignacio Manuel Sánchez Hernández, María Pilar Resano Barrio</i>	
<b>Radioterapia en el cáncer de pulmón</b> .....	179
<i>Aurora Rodríguez Pérez, Jesús Ángel Escobar Sacristán, Eva María Arias Arias</i>	

<b>Otros tratamientos: manejo terapéutico endobronquial, radiofrecuencia</b> . . . . .	195
<i>Prudencio Díaz-Agero Álvarez, José Marcelo Galbis Caravajal, Delia Romera Cano</i>	
<b>Índice de autores</b> . . . . .	219
<b>Índice de materias</b> . . . . .	221
<b>Láminas color</b> . . . . .	225

# PRÓLOGO

---

Desde la anterior Monografía Neumomadrid dedicada al carcinoma broncogénico (CB), hace 10 años se han producido numerosos cambios en los datos epidemiológicos, en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos así como en una mejor comprensión de su propia biología. El presente volumen contiene una actualización a 2012 del presente conocimiento de todos esos aspectos. Editada por Neumomadrid y dirigida por la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez y por el Dr. D. Luis Jiménez Hiscock, los diferentes autores, expertos en su área, describen esos avances en los diferentes capítulos.

El lector podrá aquí encontrar un resumen actualizado del nivel de tabaquismo en nuestra sociedad que, aunque algo mejor que hace unas décadas, aún obliga a mantener políticas activas para su erradicación definitiva, dado que es la política más costo-efectiva para disminuir la mortalidad por el carcinoma broncogénico y la mortalidad global. Ya es obvio que seguimos, por desgracia, la pauta de países más desarrollados en cuanto al incremento de esta neoplasia en el sexo femenino. Los datos mostrados así lo aseguran.

La patología molecular en el CB ha tenido un desarrollo exponencial en esta última década. Ya sea para el diagnóstico diferencial de esta patología en relación con la patología tumoral metastásica en pulmón como para la ya necesaria diferenciación, no sólo entre células pequeñas y el resto, sino también entre las estirpes escamosa y adenocarcinoma. La biología molecular también se considera de utilidad clínica para la decisión terapéutica, para detectar “dianas” de tratamiento. También para la estimación pronóstica. Todo ello queda reflejado en los capítulos de esta Monografía.

Los últimos datos de los ensayos randomizados de detección precoz del CB en poblaciones de riesgo mediante TC, aquí recogidos junto con otros, han puesto de manifiesto la necesidad de enfrentarse al tema, aún pendiente, de las políticas de cribado poblacional, considerando todos los componentes de decisión.

Los nuevos procedimientos de imagen (últimas generaciones de TC, PET-TC), la extensión de las nuevas técnicas endoscópicas (ecobroncoscopia-esofagoscopia con punción cito-histológica en tiempo real, navegación electromagnética) y las actualizadas clasificaciones TNM-estadios (2009) y del adenocarcinoma pulmonar (2011) están recogidas en diferentes capítulos, lo que confiere a este libro un material de consulta obligado para esta patología.

También se contemplan las técnicas quirúrgicas útiles para el diagnóstico de enfermedad, para la estadificación tumoral pre-toracotomía y todos los procedimientos quirúrgicos con la

intención de control de la enfermedad, tras una adecuada valoración preoperatoria en cuanto a la operabilidad del paciente y a la resecabilidad del tumor.

Por desgracia, sólo alrededor de un 20% de los pacientes con CB pueden acceder a la cirugía con intentos “curativos”. Para algunos de estos casos, y para el 80% restante, la quimioterapia, la radioterapia o la combinación entre ellas han probado su utilidad en mejorar la supervivencia y la calidad de vida. Se detallan los nuevos medicamentos y las nuevas técnicas radioterápicas aparecidas en los últimos años.

En conclusión, el conjunto de capítulos que se han agrupado en esta Monografía componen un cuerpo de conocimiento actualizado sobre carcinoma broncogénico de utilidad para todos los niveles de atención y especialistas relacionados con esta frecuente, letal y prevenible neoplasia.

**Ángel López Encuentra**

*Profesor titular de Medicina.*

*Universidad Complutense de Madrid*

*Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre*

# PRÓLOGO

---

Los coordinadores de esta monografía, “Actualización en el Carcinoma Broncogénico”, queremos agradecer a la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica (Neumomadríd) la oportunidad de dirigir este trabajo, que pretende actualizar los conocimientos sobre el estudio, diagnóstico y tratamiento del carcinoma broncogénico, haciendo especial hincapié en los progresos más novedosos de esta enfermedad. Asimismo, queremos destacar la importante labor y dedicación de todos los autores que han participado en el desarrollo de cada uno de los 13 capítulos. Por otra parte, nos gustaría agradecer la generosa colaboración del laboratorio farmacéutico AstraZeneca, que permite la impresión y edición de esta monografía, incluyendo por primera vez láminas con fotografías en color que facilitan y mejoran la calidad docente de cada capítulo.

También queremos hacer una mención muy especial al autor del prólogo, el *Dr. D. Ángel López Encuentra*, una referencia en este campo para todos nosotros. Sus aportaciones al conocimiento del carcinoma broncogénico han permitido optimizar el manejo médico-quirúrgico de esta enfermedad y su trayectoria profesional está repleta de reconocimientos científicos tanto dentro como fuera de nuestras fronteras, extensibles a otras disciplinas, como son la Oncología, la Biología molecular o la Epidemiología.

Esperamos que esta monografía sea de gran utilidad a todos los que la consulten.

**M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez**  
**Luis Jiménez Hiscock**  
*Coordinadores*



# EPIDEMIOLOGÍA. ETIOPATOGENIA Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

*Dolores Álvaro Álvarez, Teresa Bilbao-Goyoaga Arenas, Natividad Quílez Ruiz-Rico*

## EPIDEMIOLOGÍA. ETIOPATOGENIA. FACTORES BIOLÓGICOS INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que causa más mortalidad. Se prevé un incremento de la tendencia del CP hasta el 2030, de ahí la importancia de la intensificación de las medidas de control del tabaquismo, principal factor de riesgo. Aunque en las últimas décadas se observan algunas variaciones en la epidemiología del cáncer, como la distribución por sexo, edad y estirpe histológica, otros aspectos, como la presentación clínica, actitud terapéutica, riesgos quirúrgicos, tiempos de espera y supervivencia global han mejorado mínimamente, a pesar de los continuos avances con técnicas diagnósticas más precisas, nuevos protocolos de tratamiento y conocimientos en la biología del tumor.

La tasa de supervivencia global a los cinco años para el carcinoma no microcítico es del 13-14%, ello es debido a que se diagnostica en fase avanzada. Si se diagnostica en fase temprana, la supervivencia global oscila entre el 50 y 70%, pero tan sólo el 15% de los pacientes se diagnostica en esta fase. El carcinoma indiferenciado de célula pequeña es el de peor pronóstico, con una supervivencia a los cinco años del 4,5%.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón (CP) es el cáncer más común en el mundo desde hace varias décadas y, en el momento actual, ocupa la segunda causa de muerte en los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo, después

de las enfermedades vasculares, que siguen ocupando el primer lugar, siendo la primera causa neoplásica de muerte en el mundo. Se estima que en el 2008 hubo 1,61 millones de nuevos casos de CP, representando el 12,7% de todos los nuevos cánceres. También fue la causa más común de muerte por cáncer, con 1,38 millones de muertes (18,2% del total). La mayoría de los casos se producen actualmente en los países en desarrollo (55%). El CP sigue siendo el cáncer más común en varones en Centro y Sur de Europa, así como en Europa del Este, América del Norte y Asia Oriental, las tasas más bajas se registran en África Central y Occidental. (2,8 y 3,1 por 100.000), respectivamente. En las mujeres, en general las tasas de incidencia son más bajas pero, a nivel mundial, el CP es actualmente el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres (516.000 casos, 8,5% de todos los cánceres) y la segunda causa más común de muerte por cáncer (427.000 muertes, el 12,8% del total), la tasa de incidencia más alta se observa en América del Norte donde el CP es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, y la más baja en África Central<sup>(1)</sup>.

El CP representa la primera causa de muerte por cáncer en varones, en las mujeres el primero sería la mama, ocupando el CP el cuarto puesto aunque con tendencia creciente, siendo en el caso de EE.UU., la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En España se viene registrando, desde mitad del siglo pasado, un aumento progresivo del número de defunciones por CP. Sigue predominando en el sexo masculino, pero se observa que la diferencia entre ambos ha disminuido en los últimos años.

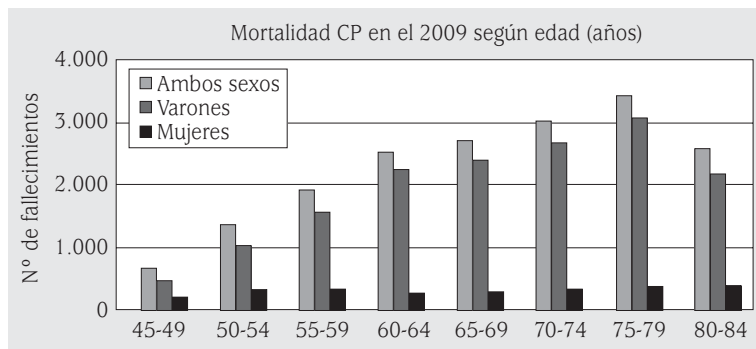


FIGURA 1. Mortalidad en España por CP 2009 (INE).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2009, en nuestro país, las causas de muerte por grandes grupos de enfermedades mantuvo el mismo patrón de mortalidad que en años anteriores. Las tres causas principales de defunción fueron, las enfermedades del sistema circulatorio (31,2%), los tumores (27,3%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,2%). Se produjeron 384.933 muertes, de las cuales por tumores fueron 105.133 (27,3%), siendo el de pulmón el de mayor mortalidad, 20.401 (5,3%) del total de fallecidos, representando la tercera causa de muerte, tras las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares. El número de defunciones por CP fue 17.279 varones y 3.120 mujeres (el 84,7 y 15,3%, respectivamente). Respecto al año anterior continuó la tendencia ascendente por cáncer (un 1% más). Por sexo, en los varones la primera causa de muerte es la enfermedad isquémica y la segunda el cáncer, siendo el CP la primera causa de muerte por cáncer, en las mujeres el cáncer supone la quinta causa de muerte y el CP ocupa la tercera causa de muerte por cáncer, después de la mama y el colon. Dentro de las enfermedades más frecuentes, el CP destacó como la causa de muerte con mayor sobremortalidad masculina (5,7 veces la de las mujeres). Por edad, el grupo que mayor mortalidad presenta por tumores es el comprendido entre 45 y 74 años (46,5%) (Fig. 1). En los mayores de 74 años es por enfermedad del sistema circulatorio.

Por comunidades autónomas, las tasas más elevadas de fallecidos por cada 100.000 habitantes en el año 2009 correspondieron al Principado de Asturias (1.206,9), Galicia (1.102,7) y Castilla y León (1.081,3). El que estas comunidades tengan tasas elevadas se debe en parte a que tienen una población más envejecida. De hecho, las tasas brutas de mortalidad están afectadas por la estructura de edad de cada comunidad, de tal forma que una región muy envejecida tendrá más fallecimientos que otra con una estructura de edad más joven. Por el contrario, las tasas de mortalidad más bajas se presentaron en Canarias (618,2), la Comunidad de Madrid (655,0) y en la ciudad autónoma de Melilla (569,2)<sup>(2)</sup>. Y, si comparamos la mortalidad a lo largo de diez años (Fig. 2), observamos que se mantiene la misma estructura de mortalidad en las diferentes comunidades, aunque con un aumento en el número de defunciones.

### Incidencia y mortalidad

A nivel global, se observan diferencias en la evolución de la mortalidad por CP entre los diferentes países y lo que traduce son las diferentes fases de la epidemia del tumor que, a su vez, está relacionado con los patrones de consumo tabáquico que se observa en los diferentes países desde varias décadas antes. Así, en países en que tenían unas tasas muy elevadas de mortalidad como en Reino Unido y algunos países del Norte de Europa, han experimentado una disminución progresiva a partir

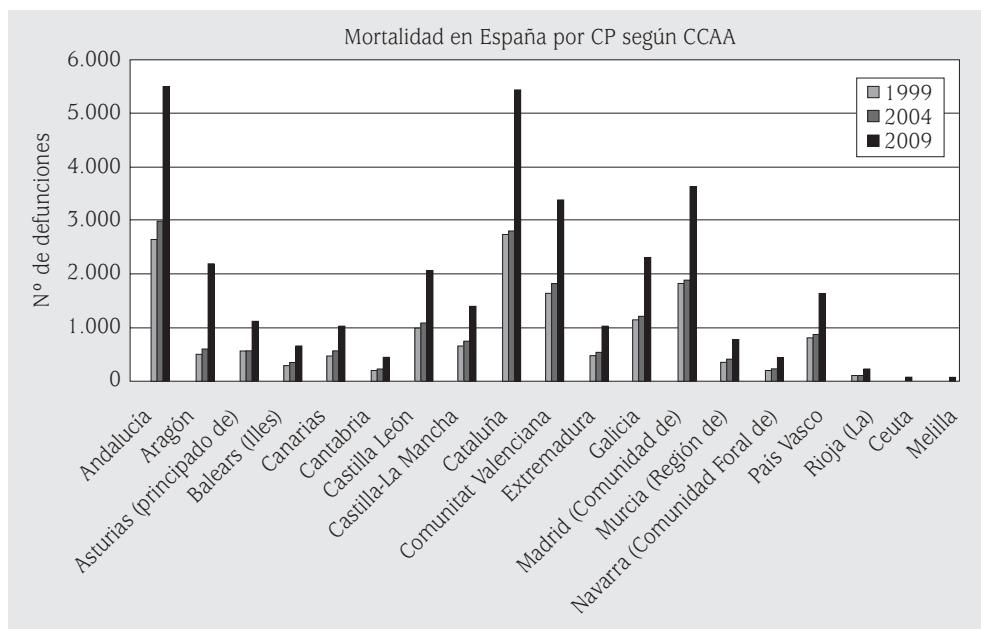


FIGURA 2. Comparación de mortalidad en España por CCAA en los años 1999, 2004 y 2009 (INE).

de las últimas décadas del siglo pasado, que se inició primero en los varones y, posteriormente, en las mujeres<sup>(5)</sup>. En estos países ya se había iniciado, más de 30 años antes, un declive en la prevalencia del tabaquismo, especialmente en varones, aunque también en las mujeres. Por el contrario, en los países del Este y Sur de Europa, la disminución en el consumo de tabaco se inició más tarde, como en el caso de los varones, o todavía no se ha iniciado, como sucede en las mujeres.

De los casos nuevos en el momento del diagnóstico sólo el 30% es operable, el 70% restante no lo es, debido a que presentan metástasis en el momento del diagnóstico<sup>(4)</sup>. La supervivencia de los pacientes con un CP es muy baja, tienen una elevada tasa de mortalidad, es por ello, que la proporción de mortalidad con la incidencia mantienen una relación estable y próxima a la unidad en todos los países (0,86) (Fig. 3). La mortalidad en España no ha dejado de aumentar desde 1980 tanto en varones como en mujeres, aunque en estudios recientes se observa una ligera disminución de la mortalidad en varones.

En los estudios realizados de incidencia en nuestro país, la mayoría de ámbito regional o provincial, salvo un estudio multicéntrico a nivel nacional en el que participaron centros de nueve regiones, el Epiclip CP-2003<sup>(5)</sup>, se observan diferencias entre las distintas regiones que pueden atribuirse a diferencias en las características de los estudios, incluso cuando los métodos empleados son los mismos, a pequeñas variaciones temporales y a la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco; tales estudios demuestran el aumento del CP en mujeres.

### Sexo y edad

Como ya se ha comentado previamente, desde el comienzo de la epidemia de CP, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque en los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, así en EE.UU., el cociente se acerca a la unidad. En nuestro país la relación varón/mujer, aunque menos acusada que hace años, sigue siendo elevada. Entre la población no fumadora, la incidencia de CP

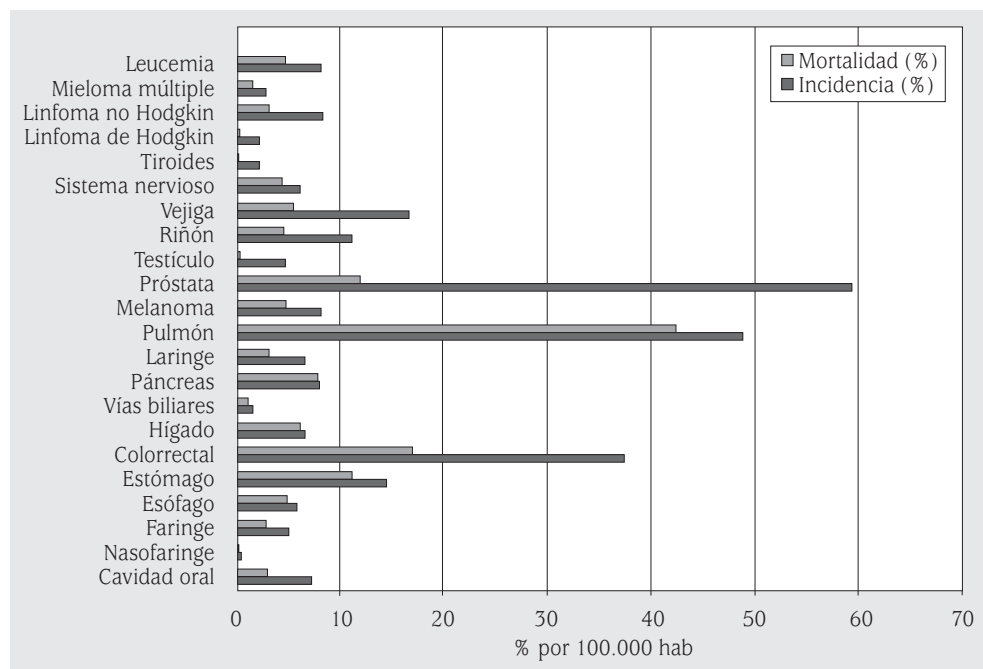


FIGURA 3. Incidencia y mortalidad por cáncer en Europa.

es más elevada en la mujer. Además, parece ser que la mujer podría ser más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco, si bien existe controversia al respecto.

En cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia a aparecer en edades avanzadas y, en nuestro país, más de la mitad de los casos de CP se diagnostican en mayores de 70 años. Estos datos en parte reflejan el envejecimiento de la población. En España, la epidemia del CP se inició, más tarde, que en los países del Centro y Norte de Europa, debido a la incorporación, más tarde, de la población al hábito tabáquico. Sin embargo, desde los años ochenta del siglo pasado, se observa una ligera disminución del consumo en los varones de forma mantenida; por el contrario, en las mujeres ha aumentado el consumo.

El desfase temporal entre la disminución del consumo y el descenso en la tasa de incidencia en la aparición del CP, se debe a que los componentes tóxicos de los cigarrillos tienen un efecto carcinogénico muy lento, de modo que el intervalo que transcurre desde el

inicio del consumo hasta la detección clínica del tumor puede ser hasta de 40 años. Como consecuencia de este largo intervalo y teniendo en cuenta los últimos datos en el consumo de cigarrillos, se prevé una estabilización en las tasas de incidencia en los varones en los próximos años y, posteriormente, una disminución lenta; por el contrario, en las mujeres es de esperar un aumento en dichas tasas.

### Distribución según la estirpe histológica

Existen diferencias en el tiempo según las zonas geográficas en la estirpe histológica, ésta es muy variable y depende de factores externos (tipo de tabaco consumido, exposición laboral a otros agentes carcinógenos) y de factores biológicos como el sexo, también influyen los cambios ocurridos en los criterios seguidos por las diferentes clasificaciones por los patólogos. Clásicamente se ha considerado el carcinoma epidermoide como el más frecuente, aunque esta situación va cambiando a favor del adenocarcinoma. Se observa una tendencia universal al aumento de la variedad

del adenocarcinoma y una disminución del epidermoide, tendencia que ya se registró a partir de los años 70 en EE.UU., donde actualmente el adenocarcinoma es la variedad más común. Las estirpes que más se relacionan con el consumo de cigarrillos son el microcítico y el epidermoide. El adenocarcinoma, que predomina en las mujeres y tiene una menor asociación con el consumo de tabaco, ha experimentado un aumento importante en casi todo el mundo, de tal forma que en EE.UU.<sup>(6)</sup> y en países asiáticos, es la estirpe más frecuente, siendo en bastantes países la estirpe predominante incluso entre los varones. En España y en otros países del sur de Europa, pese a que el epidermoide ha disminuido, todavía sigue siendo el más frecuente, con porcentajes entre el 35 y el 60%. Un factor importante para desarrollar el tipo microcítico, es tener un consumo tabáquico acumulado elevado. En EE.UU., los microcíticos han disminuido desde el 17,3% en 1986 hasta el 12,9% en 2002, y puede ser debido al menor consumo de tabaco, menor concentración de alquitrán y al mayor uso de filtros, aunque no se puede descartar algún factor de confusión debido a cambios en los criterios en la clasificación, de forma que algunos tumores con diferenciación neuroendocrina que antes eran una variedad de microcítico, actualmente se consideran de estirpe no microcítica.

En varios países europeos, la estirpe epidermoide aunque ha presentado una disminución porcentual en las últimas décadas, todavía es la más frecuente en varones. En nuestro país, la estirpe predominante sigue siendo el epidermoide: un 37,7% en el estudio Epiclip-2003 y porcentajes que varían entre 24-50,5% en registros locales o regionales<sup>(7)</sup>. Por otro lado, el microcítico todavía representa aproximadamente el 20% en la mayoría de los registros de nuestro país.

En cuanto al grado de extensión del tumor en el momento del diagnóstico, generalmente se encuentran en un estadio avanzado, hasta el 40% de los casos en muchas series tienen ya metástasis a distancia. Tan sólo el 20% se

encuentra en estadios tempranos (estadios I - II de la clasificación TNM).

A nivel global y a diferencia de lo que ocurre en otros tumores como el de próstata, mama y colon, en el CP la supervivencia no ha mejorado significativamente (Fig. 3), a pesar de un mayor desarrollo en las técnicas diagnósticas y terapéuticas que incluyen nuevas líneas terapéuticas, introducción de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas del tumor, nuevas combinaciones en los tratamientos clásicos (cirugía, quimioterapia y radioterapia), éstos apenas han tenido impacto en la supervivencia global del CP. Aunque dicha supervivencia ha mejorado ligeramente, los pacientes que sobreviven a los 5 años representan menos del 15%<sup>(8)</sup>. En España, si analizamos la evolución de la mortalidad en un periodo de 10 años<sup>(2)</sup>, se mantiene la misma tendencia observada a nivel global en cuanto a mínimos cambios en la supervivencia global por CP (Figs. 4 y 5).

## ETIOPATOGENIA

### Introducción

El tabaco continúa siendo el principal factor de riesgo relacionado con el CP. Existen otros factores de riesgo, algunos exógenos además del tabaco como la contaminación atmosférica y la urbana, la exposición laboral a carcinógenos etc., y factores endógenos como sexo, raza, antecedentes personales o familiares<sup>(9)</sup>.

### Factores exógenos

#### Tabaco

La relación entre el consumo del tabaco y el CP es indiscutible y, como ya hemos dicho, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer<sup>(10)</sup>. La mayoría se dan en fumadores y se estima que la media de años de vida perdidos en España, debido al consumo de tabaco, es de 15 años<sup>(11)</sup>. Todos los tipos histológicos de CP están relacionados con el humo del tabaco, aunque la asociación crece en el epidermoide y en el microcítico, siendo menor, clásicamente, en los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes. Recientes estudios han demostrado que la incidencia de

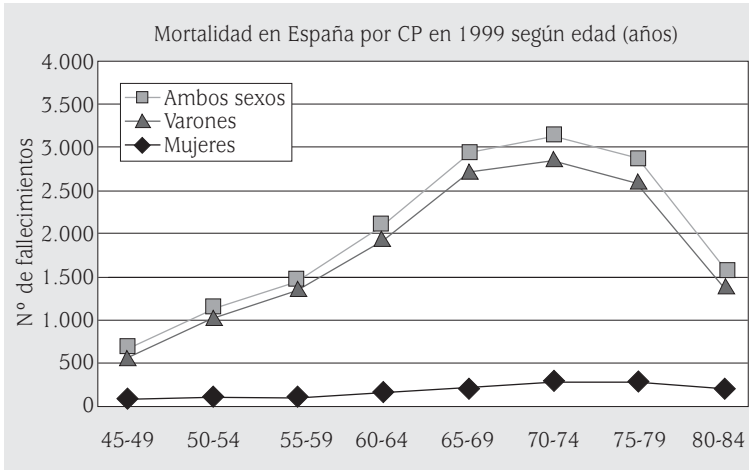


FIGURA 4. Comparación de la mortalidad en España por CP en 1999.

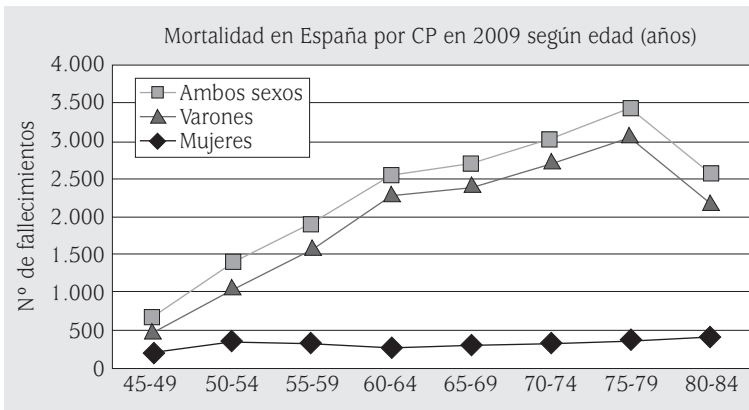


FIGURA 5. Comparación de la mortalidad en España por CP en 2009.

adenocarcinoma pulmonar en fumadores ha aumentado, mientras que la de cáncer epidermoide está disminuyendo y esto podría ser atribuido, entre otras cosas, a los cambios sustanciales en los componentes de los cigarrillos. Estos cambios provocan variaciones en la dosis de los carcinógenos inhalados como el nitrato, cuyos niveles en el humo del tabaco están aumentando, contribuyendo a elevar la dosis de nitrosaminas específicas del tabaco que se postulan como inductoras del desarrollo de adenocarcinomas<sup>(12)</sup>. El riesgo a desarrollar CP aumenta en función de la cantidad de cigarrillos fumados cada día y de los años de hábito tabáquico, ya que la dosis de cancerígenos es acumulativa. En el humo del tabaco se han encontrado más de 3.000 sustancias

diferentes, muchas de las cuales son carcinógenos como el alfabenzopireno (hidrocarburo policíclico aromático), derivados del fenol y elementos radiactivos como el polonio 210, carbono 14, potasio 40.

La patogenia del tabaco sobre el pulmón, se desarrolla con la llegada del humo a los alvéolos donde no se pueden absorber los hidrocarburos policíclicos aromáticos por ser sustancias liposolubles. Estas sustancias cancerígenas son fagocitadas por los macrófagos alveolares, que se eliminan con la expectoración. En muchas ocasiones, los macrófagos se rompen liberando las sustancias fagocitadas a nivel de la superficie bronquial que irrita la mucosa obligando a la membrana basal a proliferar. Finalmente, el epitelio se termina estratificando, produciendo

metaplasia de células escamosas que evolucionará a displasia y, posteriormente, a carcinoma *in situ* y a carcinoma invasor.

### ***Humo de tabaco de segunda mano***

En los últimos 20 años se ha documentado repetidamente que la exposición a humo de tabaco de segunda mano causa cáncer de pulmón en no fumadores. La asociación causal del tabaquismo involuntario con el cáncer de pulmón es biológicamente plausible, por la presencia de carcinógenos con demostrada actividad genotóxica en el humo secundario. También se ha demostrado la excreción urinaria de una nitrosamina (4-metilnitrosamina-1- $\beta$ -pyridyl-1-butanona), un potente carcinógeno específico del tabaco, en no fumadores expuestos al humo de tabaco de segunda mano<sup>(15)</sup>.

### ***Contaminación atmosférica***

La exposición a partículas contaminantes ambientales como el dióxido de sulfuro producido por los humos de los coches y calefacciones, está en relación con el desarrollo de CP. Según varios estudios prospectivos multicéntricos, un aumento en la concentración de estas partículas de polución está asociado a un aumento de la mortalidad por CP<sup>(14)</sup>.

### ***Contaminación urbana***

Las partículas de alquitrán o brea, presentes en el pavimento de las calles, contienen hidrocarburos policíclicos aromáticos cancerígenos que contribuyen al aumento de la incidencia de CP en el medio urbano sobre el rural.

### ***Contaminación laboral***

#### ***Radón***

El radón es un gas radiactivo que se produce al descomponerse el uranio de forma natural. El radón y sus isótopos (sobre todo el polonio-218 y el polonio-214) emiten partículas alfa que causan mutaciones en las bases del DNA y roturas cromosómicas. Estos radioisótopos al ser inhalados, se depositan en el pulmón y dañan las células que recubren la vía aérea, pudiendo provocar cáncer en el tracto

respiratorio<sup>(15)</sup>. A finales del siglo XIX, antes del inicio del consumo de tabaco manufacturado, el radón fue el primer factor de riesgo descrito en relación con el CP debido al aumento de esta enfermedad en mineros que trabajaban en minas subterráneas de uranio. Desde 1970 se sabe que el radón, un gas invisible, inodoro y sin sabor, también se encuentra en el ambiente doméstico<sup>(16)</sup>.

#### ***Asbesto***

La relación de la exposición a asbesto con el aumento de riesgo de padecer CP ha sido ampliamente estudiada. Se ha encontrado diferente riesgo según el nivel de exposición y el tipo de fibras que se utilizaban para la creación de materiales ignífugos, materiales aislantes, uralitas y otros productos utilizados, fundamentalmente, en la construcción. Actualmente su uso está prácticamente eliminado en muchos países.

#### ***Arsénico***

Estudios en cohortes en fundidores de cobre y mineros de estaño, expuestos al arsénico, demostraron una mayor incidencia en CP. También se ha demostrado esta relación, en expuestos a agua para consumo doméstico con elevados niveles de arsénico.

#### ***Sílice***

Parece demostrada una mayor incidencia de CP entre las personas con silicosis, incluso en ausencia de hábito tabáquico.

### ***Contaminación doméstica***

#### ***Combustión de carbón y biomasa***

La mitad de la población mundial utiliza combustibles sólidos para cocinar y calentarse, a menudo en espacios poco ventilados. La combustión incompleta de estos productos contiene partículas respirables y componentes orgánicos carcinógenos, como benzopireno, formaldehído y benceno. Está demostrada que la exposición ocupacional a productos de la combustión del carbón inhalados produce CP y, actualmente, estudios recientes demuestran

efectos similares con el uso doméstico del carbón<sup>(17)</sup>. Sin embargo, de momento, es limitada la evidencia científica de riesgo aumentado de padecer CP con la exposición a humo procedente de combustión de biomasa (fundamentalmente, madera y paja) y vapores de cocina.

### **Factores endógenos**

#### **Sexo**

Existen estudios prospectivos de cohortes que han demostrado de forma fehaciente que la frecuencia de muerte CP es mayor en hombres que en mujeres, tanto en ausencia como en presencia del hábito tabáquico<sup>(18)</sup>. De cualquier manera, la relación con el sexo es menos clara para la incidencia que para la mortalidad<sup>(19)</sup>. De hecho, existen hipótesis que afirman que la incidencia puede ser mayor en fumadoras que en fumadores, aunque la mortalidad sea mayor en fumadores que en fumadoras. Esto se explicaría ya que se ha observado que, en los *screening* con TAC torácico helicoidal, es más frecuente detectar el CP en mujeres, porque en ellas progresa más lentamente que en los hombres. Por lo tanto, en realidad, existiría una mayor prevalencia de cáncer de pulmón en mujeres en vez de una mayor incidencia<sup>(20,21)</sup>.

#### **Raza y/o etnia**

Se ha postulado que existe mayor riesgo de CP en no fumadores afroamericanos y asiáticos que en blancos, esto únicamente ha podido ser demostrado en hombres afroamericanos de entre 40 a 54 años<sup>(22)</sup>.

#### **Antecedentes familiares**

El riesgo de padecer CP está aumentado en los familiares (hermanos, hijos y nietos) de un paciente que lo haya padecido.

#### **Antecedentes personales**

El riesgo de padecer un segundo CP está aumentado en un paciente que ya lo haya padecido previamente. Además, es conocido el *scar-carcinoma* o cáncer que aparece sobre una cicatriz, más frecuentemente adenocarcinoma. Por lo tanto, enfermedades como la tuberculo-

sis, las bronquiectasias, los infartos pulmonares, los cuerpos extraños, la fibrosis pulmonar idiopática, etc., al causar cicatriz o irritación crónica sobre el parénquima pulmonar, pueden ser el origen de un *scar-carcinoma*.

### **BIOLOGÍA MOLECULAR**

#### **SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA. OBJETIVOS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR**

El cáncer de pulmón (CP) es el resultado de un proceso escalonado que incluye múltiples alteraciones genéticas, como resultado de la acción carcinogénica de numerosos agentes, fundamentalmente, del tabaco. En individuos fumadores, se ha observado que las células del epitelio pulmonar están siendo agredidas constantemente por la acción de los compuestos carcinógenos que contiene el tabaco, los cuales producen las alteraciones genéticas y los consecuentes cambios en los niveles de ciertos mRNAs y proteínas, diferenciando las células normales de las tumorales. Surge así el concepto de “campo de cancerización”: ataque difuso a un órgano como resultados de la exposición mantenida a un cancerígeno<sup>(23)</sup>.

Existe una susceptibilidad genética para presentar esta enfermedad, que puede presentarse en líneas celulares germinales y ser transmitida hereditariamente, o puede aparecer *de novo* por azar, por mutaciones esporádicas, favoreciendo la enfermedad solo en el individuo portador y no en sus descendientes. Si la susceptibilidad genética es heredada, se podrían implementar medidas de seguimiento en familiares que la presentasen. Si es esporádica, las mutaciones podrían detectarse de forma rentable con *screening* en población de riesgo.

A diferencia de otros tipos de neoplasias sólidas, en el CP, pese a su elevada incidencia y a los innumerables ensayos clínicos realizados, no se han obtenido grandes progresos terapéuticos<sup>(24)</sup>. Salvo la pequeña proporción de pacientes diagnosticados en etapas tempranas que son susceptibles de resección quirúrgica, la mortalidad a corto plazo es aún muy elevada. El objetivo de la investigación molecular es identificar el mayor número posible de genes

implicados en el desarrollo tumoral. En las últimas dos décadas, los avances en biología molecular son una base sólida para nuevas estrategias en el diagnóstico precoz, como detectar alteraciones genéticas en pacientes de riesgo e identificar aquellas moléculas que se encuentran alteradas en los tumores pulmonares, aunque hasta el momento se conocen tan sólo unos pocos.

### ALTERACIONES GENÉTICO-MOLECULARES

En las primeras etapas de cáncer se dan un acúmulo de alteraciones en determinados genes, que provocan una pérdida de control en el mecanismo de crecimiento celular que conduce a una proliferación clonal de poblaciones celulares anormales. Estas alteraciones afectan a diferentes tipos de genes: **protooncogenes, genes supresores y genes reparadores del ADN**. Todas estas alteraciones hacen que la célula neoplásica adquiera características que la diferencian de la normal, adquiriendo las llamadas *marcas o rasgos moleculares del CP (Hallmarks of Cancer)* como son: a) inestabilidad genómica, b) insensibilidad frente a señales linfoproliferativas, c) autonomía frente a señales de crecimiento, d) resistencia a la apoptosis, e) potencial ilimitado de replicación, f) capacidad de invasión y metástasis, g) otro rasgo que se ha ido conociendo cada vez mejor es la capacidad para inducir la *angiogénesis*: se ha visto la trascendencia que el microambiente tisular supone en el desarrollo tumoral, especialmente de los tumores sólidos. Ya Folkman sugirió, en 1971, la necesidad de la formación de nuevos vasos a partir de los esbozos endoteliales preexistentes; y diversos estudios experimentales en modelos animales y en clínica humana han confirmado la importancia de la angiogénesis en el crecimiento tumoral<sup>(25)</sup>. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) son los más importantes en la inducción de la angiogénesis. Y, recientemente, Hanahan y Weinberg han añadido otros dos nuevos rasgos: h) la reprogramación del metabolismo energético celular, e i) la capacidad

TABLA 1. Cambios moleculares en el CP

Alteraciones génicas	SCLC	NSCLC
Mutaciones en ras	< 1 %	15-20 %
Amplificación de myc	15-30 %	80 %
Sobreexpresión de bcl-2	75-90 %	10-35 %
Mutación en p53	75-100 %	50 %
Expresión anormal de p53	40-70 %	40-60 %
Baja o nula expresión de Rb	> 90 %	15-30 %
Mutación en p16	< 1 %	10-40 %
Ausencia de expresión de p16	0-10 %	30-70 %
Hipermetilación del promotor	ACLC	NSCLC
CDHI (E-cadherina)	60 %	18-33 %
CDHI (H-cadherina)	15 %	43-45 %
p16	5 %	25-40 %
APC	15 %	46-96 %
RARβ	45 %	40-43 %
FHIT	64 %	37 %
RASSF1A	79-85 %	30-40 %
TIMP-3	/	20-26 %
DAPK	/	16-44 %
MGMT	16 %	16-27 %

para evadir la destrucción por el sistema inmunológico<sup>(26)</sup>.

Cada vez hay una identificación más detallada de oncogenes y genes supresores implicados en la transformación neoplásica, lo que nos permite así conocer las diferentes mutaciones en dichos genes. A pesar de esto, los genes que se han descrito alterados hasta ahora, seguramente sean una pequeña parte del conjunto de genes que participan en el desarrollo del CP. Algunos estudios muestran que cromosomas diferentes presentan pérdidas y ganancias de material genético, por lo que deben existir oncogenes y genes supresores tumorales todavía por identificar.

Los cambios moleculares más estudiados en el CP quedan reflejados en la tabla 1<sup>(27)</sup>.

## Protooncogenes

Los protooncogenes dirigen la producción de proteínas como ciclinas, factores de crecimiento, transductoras de señal, receptores, etcétera, que estimulan la proliferación celular. Cuando éstos mutan se transforman en oncogenes, los cuales son capaces de dirigir la multiplicación anárquica de las células. La activación de los oncogenes suele ser por mutación, amplificación o reordenamiento<sup>(28)</sup>. La mutación de los protooncogenes es *dominante*: es suficiente con un alelo.

- **K-RAS**: gen de la familia RAS implicado en señales de control de la transcripción al unirse la proteína G de membrana a una molécula específica (GPT). Las alteraciones en el gen RAS puede alterar su proteína RAS y provocar una sobreexpresión y amplificación de la misma, dando lugar a la proliferación celular continua, gran etapa en el desarrollo del cáncer. Es una de las mutaciones iniciales en el desarrollo de CP (se ha observado su mutación en más del 20-30 % de los no microcíticos, principalmente en los adenocarcinomas, rara vez ocurre en los microcíticos) y, además, se asocia a peor pronóstico de los tratados quirúrgicamente, lo cual hace pensar en la necesidad de tratamientos complementarios a este tipo de pacientes<sup>(29)</sup>. Las mutaciones K-RAS se relacionan con el hábito de fumar y suelen consistir en *transversiones* G-T (bases guanina-tiamina).
- **MYC**: los productos de los genes de la familia MYC regulan la transcripción de genes implicados en la proliferación celular. Una translocación entre cromosomas 8 y 14 provoca sobreexpresión del MYC. Ocurre hasta en el 40 % de los CP microcíticos, asociándose a peor pronóstico<sup>(30)</sup>.
- **C-ERB-B2**: gen localizado en el cromosoma 17 que codifica una proteína con gran homología con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (familia EGF). Al activarse, hace la célula independiente de las señales normales del crecimiento. El c-erb B2 puede ser un marcador tumoral de

interés en neoplasias mamarias, ováricas, prostáticas y pulmonares. En el CP se sobreexpresa en el 25 % de los no microcíticos. En el adenocarcinoma se correlaciona con menor supervivencia.

- **BCL-2**: inhibe la apoptosis. Su sobreexpresión puede afectar al éxito del tratamiento, y se encuentra en el 75-95 % de los no microcíticos.

## Genes supresores

Otros genes son los **genes supresores o recesivos** de la proliferación celular y, por tanto, su mutación permite la proliferación celular. La inactivación de éstos, suele ocurrir por pérdida de la región cromosómica que incluye un alelo y mutación en el segundo alelo, este proceso se denomina “pérdida de heterocigosidad” (necesitan la mutación de dos alelos). La hipermetilación del promotor como mecanismo de inactivación de los genes supresores, parece ser la más importante alteración como mecanismo precoz en la carcinogénesis. Inhiben la división celular en respuesta a un daño en el ADN hasta su reparación.

- **P53**: es el más estudiado, se trata del gen que codifica una proteína que preserva la integridad del genoma (inhibe la función de gen MYC y RAS, activa la transcripción, controla la iniciación de la síntesis del ADN, activa los genes reparadores del ADN,...), conociéndose delecciones, reordenamientos y mutaciones que hacen que pierda dicha función supresora. Es considerado *el guardián del genoma*. Se localiza en el cromosoma 17p y su alteración es la más frecuente de los cánceres humanos. El tipo de CP donde más frecuentemente se encuentra alterado es en el epidermoide.
- **RB** (proteína del retinoblastoma): gen supresor que bloquea la progresión G1/S del ciclo celular; los individuos con mutación germinal en RB que no desarrollan retinoblastoma tienen un riesgo 15 veces mayor de desarrollar CP<sup>(31)</sup>, la inactivación de ambos alelos se detecta en casi el 90 % de los CP microcíticos.

- **P16:** se localiza en una región del genoma frecuentemente delecionada en el CP (10-20% de los no microcíticos). Además, la hipermetilación de su promotor es una situación bastante común<sup>(52)</sup>.

### Genes reparadores

Además, también se producen alteraciones en los **genes reparadores del ADN**. En condiciones normales, las mutaciones habituales ocurridas durante los procesos de replicación del ADN (el ADN tiene secuencias repetidas de microsatélites que, por su carácter repetitivo, añaden susceptibilidad a las mutaciones) son corregidas por unas enzimas, que son codificadas por unos genes (hMSH2, hMLH1,...).

### AVANCES TECNOLÓGICOS PARA LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES

Durante los últimos años se ha producido una revolución tecnológica para intentar descubrir nuevos marcadores moleculares, analizando las alteraciones genéticas de forma individualizada, para definir perfiles de expresión o patrones genéticos característicos de cada tumor.

La expresión “estadificación molecular” se refiere a la determinación de marcadores tumorales en el tejido linfático como indicador de la presencia de células neoplásicas. Recientemente, el desarrollo de técnicas como las basadas en la **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR) han permitido detectar marcadores tumorales y determinadas mutaciones o alteraciones epigenéticas en el ADN de la muestra obtenida, que pueden ser de gran valor pronóstico<sup>(53)</sup>. Además, se ha estudiado el ADN libre en el suero de los pacientes con CP, y se han detectado las mismas alteraciones moleculares que el tumor primario, como mutaciones del p53<sup>(54)</sup>, hipermetilación del promotor de algunos genes<sup>(55)</sup> o aumento de la actividad de la telomerasa<sup>(56)</sup>. Estas alteraciones pueden ser útiles para detectar enfermedad residual tras el tratamiento del tumor o recidivas.

Los notables avances de análisis genético, como las técnicas de **microarrays tisulares**, añaden interés en su utilidad diagnóstica, pronóstica, predictiva y terapéutica en el CP. Se basa en la obtención de biopsias cilíndricas de tejidos tumorales (se fijan en formol y se incluyen en parafina) que permiten analizar simultáneamente el grado de expresión de multitud de genes con un mínimo de requerimiento tisular, explorando así sus posibles mutaciones o analizando sus polimorfismos. Se utilizan técnicas de hibridación *in situ* fluorescente o inmunohistoquímica. Los **arrays** tisulares se han empleado, fundamentalmente, como forma de validación rápida de nuevos marcadores moleculares detectados por otros métodos.

Otra área de interés en el campo de los biomarcadores, sobre todo en detección precoz es la de la **proteómica**, intentando definir el patrón global de expresión proteica de las células tumorales, para lo que se utilizan geles bidimensionales de alta resolución que resuelven los extractos proteicos<sup>(57)</sup>.

### APLICACIÓN DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La ampliación en el conocimiento de todas estas alteraciones moleculares nos permite utilizar nuevas estrategias en el diagnóstico precoz en individuos de alto riesgo, además de la posibilidad de identificar a individuos con susceptibilidad de padecer cáncer. El objetivo sigue siendo la búsqueda de buenos biomarcadores detectables en muestras pequeñas y mínimamente invasivas, tanto en sangre como en biopsias tumorales, BAL, cepillado bronquial, punción con aguja fina o esputo inducido, que sean útiles en el diagnóstico precoz o en la identificación de lesiones preneoplásicas. Por ejemplo, tanto en biopsias bronquiales obtenidas por fibrobroncoscopia como en esputo de pacientes sin evidencia de carcinoma se ha detectado la presencia de mutaciones de K-RAS y p53<sup>(58)</sup>. También se han publicado trabajos que examinan firmas genéticas en

muestras de ganglios hilio-mediastínicos obtenidos mediante ecobroncoscopia<sup>(39)</sup>. Desde el punto de vista del diagnóstico precoz, hay muchas esperanzas puestas en biomarcadores en esputo, por su facilidad de obtención. Y el análisis de biomarcadores en aire exhalado se ha propuesto recientemente como nueva estrategia de futuro<sup>(40)</sup>.

La ampliación de conocimientos biológicos está permitiendo la identificación de una multitud de nuevas dianas moleculares terapéuticas mucho más específicas de la célula tumoral, de potencial utilidad clínica, dado el fracaso relativo de los citotóxicos convencionales. En pacientes con CP en estadios avanzados tradicionalmente candidatos a quimioterapia (QT) y/o radioterapia, el examen de determinadas mutaciones únicas es ya una realidad en la clínica, lo que supone un valor práctico indiscutible, ya que se dispone de fármacos eficaces dirigidos contra esas alteraciones moleculares específicas de algunos tumores, consideradas como nuevas dianas terapéuticas (gefitinib, erlotinib, etc.)<sup>(41,42)</sup>. El conocimiento de las funciones biológicas de la célula neoplásica ha permitido ensayos con nuevos fármacos antineoplásicos, como inhibidores de la angiogénesis tumoral, *inhibidores de señales de proliferación e inhibidores de transmisión de señales*, entre otros<sup>(24)</sup>.

La potencial utilidad práctica de estos marcadores es clara ya que, además del valor pronóstico implícito, se espera que puedan ser de especial ayuda en la toma de decisiones terapéuticas. En los pacientes candidatos a QT, además de factores clínicos e histológicos, se han estudiado numerosos factores inmunohistoquímicos con el intento de seleccionar tumores con mayor probabilidad de recidiva, y otros asociados a respuesta favorable de la QT<sup>(43)</sup>.

El CP no microcítico, que representa prácticamente el 80 % de los CP, es altamente quimiorresistente, metastásico de origen y de mal pronóstico. La mayor parte de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la QT presentan recaídas en su evolución. La investigación en mecanismos de resistencia bacteriana y las técnicas con DNA recombi-

nante han permitido conocer los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales. La capacidad de mutación genética de las células que desarrollan resistencia determinaron dos conceptos: *resistencia intrínseca* (el tumor presenta mecanismos de resistencia a las drogas) y *adquirida* (los desarrolla una vez comenzado el tratamiento)<sup>(44)</sup>. Actualmente, hay estudios dirigidos a la búsqueda de marcadores genéticos como factores de resistencia a los distintos agentes de QT (factores de quimiorresistencia) que permitan la individualización de los tratamientos y la mejora en el tiempo de supervivencia. Muchos de éstos se centran en los factores genéticos y epigenéticos relacionados con la respuesta a cisplatino y carboplatino, los más utilizados. Por ejemplo, existen diferentes vías de reparación del ADN entre la que cabe destacar la vía *Nucleotide Excision Repair* (NER), dentro de las cuales hay genes cruciales en dicha reparación y en la respuesta a tratamientos platinados (ERCCI, XPD, BRCA1, ...). El análisis de la expresión de estos genes en biopsias tumorales, previas a QT o tras QT neoadyuvante según los diversos estudios, mediante diferentes técnicas permite discriminar los mecanismos genéticos relacionados con la quimiorresistencia<sup>(45,46)</sup>. El desarrollo del análisis de expresión de otros múltiples genes será fundamental para diferenciar los mecanismos genéticos relacionados con la quimiorresistencia.

Con respecto a la **inmunoterapia**, los avances en este campo intentan conseguir tratamientos que apoyen la respuesta inmunológica del cuerpo contra el cáncer. La alteración en los mecanismos reguladores de la actividad celular en el proceso de carcinogénesis origina cambios en la expresión de algunas proteínas, que permiten que las células tumorales puedan ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune y ser atacadas, aunque estas respuestas del sistema inmune sean insuficientes. Hay cuatro tipos de modificadores de la respuesta biológica: interferones, interleucinas, factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales. Mención especial merece el anticuerpo mono-

clonal, cuya utilización en terapia antitumoral es incuestionable, y su utilidad se debe a que puede unirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico de las células cancerosas y bloquearlos, neutralizando así la proliferación celular. Los avances en las vacunas antitumorales incluyen la nueva **BEC2**, en fase avanzada del desarrollo clínico (en estudios administrada en combinación con vacuna de BCG<sup>(47)</sup>), que imita a las moléculas presentes en las células tumorales, estimulando al sistema inmunológico para que ataque el cáncer. Se trata de un anticuerpo monoclonal anti-idiotípico que imita a un gangliósido GD3, e induce una respuesta antitumoral a dicha molécula GD3 que se encuentra en la superficie de células cancerosas como las del CP<sup>(48)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). IARC 2010. [www.globocan.es](http://www.globocan.es)
- Instituto Nacional de Estadística (INE). De-funciones según causa de muerte en España. [www.ine.es](http://www.ine.es)
- Arch International Agency for Research on Cancer. [www.IARC.org](http://www.IARC.org)
- Grupo Español de cáncer de pulmón. [www.geocp.org](http://www.geocp.org)
- Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Albal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio Epi-clip CP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 446-52.
- Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Chest. 2007; 132: 29S-55S.
- Sánchez de Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (7): 341-8.
- Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JM. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 268-74.
- Takkouche B, Gestal-Otero JJ. The epidemiology of lung cancer: review of risk factors and Spanish data *Eur UJ Epidemiol*. 1996; 12 (4): 341-9.
- Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 1995; 1: 1-17.
- Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992; 339:1268-78.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1194-210.
- Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1543-6.
- Turner MC, Krewski D, Pope CA 3rd, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (12): 1374-81.
- National Research Council (NRC), Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research and Commission on Life Sciences. Health effects of exposure to radon. (BEIR IV). En: NRC, ed. Washington: National Academy Press; 1999.
- Samet JM, Ávila-Tang E, Boffeta P et al. Lung cancer in never smoker: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 5626-45.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 95: Household use of solid fuels and high-temperature frying. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- Prescott E, Osler M, Hein HO et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. *Epidemiology*. 1998; 9: 79-85.
- Wakelee HA, Chang ET, Gómez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 472-8.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 952: 124-34.
- Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer*. 2004; 43: 1-5.
- Schwartz AG, Swanson GM. Lung carcinoma in African Americans and whites. A populationba-

- sed study in metropolitan Detroit, Michigan. *Cancer*. 1997; 79: 45-52.
23. Palacios J. Marcadores tumorales y biología molecular. Estado actual en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Monografías Neumomadrid Cáncer de pulmón*. 2002; III: 58-70.
  24. Sánchez J. Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38 (8): 386-91.
  25. Angiogenesis and metastasis growth (written in consultation with Judah Folkman) [editorial]. *Advances in Oncology*. 1996; 12: 2-7.
  26. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144: 646-74.
  27. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 73-87.
  28. Hernández M. Los genes supresores de tumores y el cáncer. *Rev Cubana Oncol*. 2001; 17 (1): 65-71.
  29. Sommers V. A detection of K-Ras point mutation in sputum from patient with adenocarcinoma of the lung by point-exact. *J Clin Oncology*. 1998; 42: 567.
  30. Volm M. Prognosis relevance of c-Myc for patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2000; 7: 95-8.
  31. Sanders BM, Jay M, Draper GJ, Roberts EM. Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. *Br J Cancer*. 1989; 60: 358-65.
  32. Gazzeri S, Gouyer V, Vour'ch C, Brambilla C, Brambilla E. Mechanisms of p16INK4A inactivation in non small-cell lung cancers. *Oncogene*. 1998; 16: 497-504.
  33. Sánchez de Cos Escuin J. Estadificación y pronóstico molecular del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (11): 539-40.
  34. González R, Silva JM, Sánchez A, Domínguez G, García JM, Chen XQ et al. Microsatellite alterations and Tp53 mutations in plasma DNA of small-cell lung cancer patients: follow-up study and prognostic significance. *Ann Oncol*. 2000; 11: 1097-104.
  35. Esteller M, Sánchez-Céspedes M, Rosell R, Sidransky D, Baylin SB, Herman JG. Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor in serum DNA from non small-cell cancer patients. *Cancer Res*. 1999; 59: 67-70.
  36. Gauthier LR, Granotier C, Soria JC, Faivre S, Boige V, Raymond E et al. Detection of circulating carcinoma cells by telomerase activity. *Br J Cancer*. 2001; 84: 631-5.
  37. Banks RE, Dunn MJ, Hochstrasser DF, Sánchez JC, Blackstock W, Pappin DJ et al. Proteomics: new perspective, new biomedical opportunities. *Lancet*. 2000; 356: 1749-56.
  38. Mao L, Lee JS, Kurie JM, Fan YH, Lippman SM, Lee JJ et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 857-62.
  39. Baty F, Facompré M, Kaiser S, Schumacher M, Pless M, Bubendorf L et al. Gene profiling of clinical routine biopsies and prediction of survival in Non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 181-8.
  40. Gessner C, Kuhn H, Toepfer K, Hammerschmidt S, Schauer J, Wirtz H. Detection of p53 gene mutation in exhaled breath condensate of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2004; 43: 215-22.
  41. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Eng J Med*. 2011; 364: 947-55.
  42. Tianhong Li. Patient selection in non-small cell lung cancer: Histologic versus molecular subtypes? *J Thorac Dis*. 2010; 2: 189-219.
  43. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepko G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Eng J Med*. 2007; 356: 800-8.
  44. Astudillo de la Vega H. The role of chemoresistance in solid tumors. *GAMO*. 2010; 9 (3).
  45. Taron M. Factores de resistencia a quimioterapia en cáncer de pulmón. *Cáncer de pulmón Madrid: CNIO*; 2005. p. 197-9.
  46. Rosell R, Taron M, Barnadas A, Scagliotti G, Sarries C, Roig B. Nucleotide excision repair pathways involved in cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer. *Cancer Control*. 2003; 10 (4): 297-305.
  47. Bottomley A, Debruyne C, Felip E, Millward M, Thiberville L, D'Addario G et al. Symptom and quality of life results of an international randomized phase III study of adjuvant vaccination with BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (15): 2178-84.
  48. Carretero M. Bioterapias innovadoras contra el cáncer. *Offarm: Farmacia y Sociedad*; 2001; 20: 10.

# CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE TUMORES PULMONARES. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS, INMUNOCITOQUÍMICAS Y MOLECULARES

F. Javier Montoro Zulueta, Isabel Esteban Rodríguez, Raúl Moreno Zabaleta

## RESUMEN

El diagnóstico del cáncer de pulmón se basa en la clasificación patológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1967. La edición vigente actualmente es la de 2004, año en que se revisó por última vez. Recientemente, la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS), han propuesto una nueva clasificación para el adenocarcinoma publicada en 2011. En la misma se incluye por primera vez una clasificación para el diagnóstico basado en muestras pequeñas no quirúrgicas aplicable a todos los tumores, no solo a los adenocarcinomas. En los últimos años, avances importantes en el tratamiento del carcinoma de célula no pequeña han convertido en crucial la diferenciación entre adenocarcinoma, carcinoma de célula escamosa y otros tipos histológicos. Al presentarse la enfermedad en una mayoría de casos en fase avanzada irreseccable, con mucha frecuencia esta diferenciación se debe realizar utilizando biopsias pequeñas y muestras citológicas, con las dificultades que ello supone, lo que ha obligado a un esfuerzo por desarrollar técnicas de apoyo al análisis morfológico tradicional, especialmente la inmunohistoquímica (IHQ). Además, en un mismo tipo tumoral, se han detectado alteraciones genéticas con importantes implicaciones terapéuticas, con lo que no sólo ha cobrado importancia diferenciar el tipo de carcinoma de célula no pequeña, si no también realizar el análisis genético del tumor. En el presente capítulo se revisa la clasificación patológica de la OMS de 2004 y la

de la IASLC, ATS y ERS de 2011, con especial énfasis en los avances que ayudan a diferenciar los tumores, y en el análisis genético con implicaciones clínicas. Se incluye la clasificación para el diagnóstico realizado con biopsias pequeñas y muestras citológicas.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del cáncer de pulmón se basa en la clasificación patológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1967, año en que se publica la primera edición<sup>(1)</sup>. La clasificación se revisó en el año 1981, 1999 y 2004, siendo esta última la actualmente en vigor<sup>(2-4)</sup>. Durante estas décadas, la diferenciación entre el carcinoma de célula pequeña y el resto era el objetivo más importante al identificar pacientes a con pronóstico y manejo completamente diferentes. Las implicaciones clínicas de precisar el tipo de carcinoma de célula no pequeña eran menores. En los últimos años, avances importantes en el tratamiento del carcinoma de célula no pequeña han convertido en crucial la diferenciación entre adenocarcinoma, carcinoma de célula escamosa y otros tipos histológicos<sup>(5-9)</sup>. Al presentarse la enfermedad en una mayoría de casos en fase avanzada irreseccable, con mucha frecuencia esta diferenciación se debe realizar utilizando biopsias pequeñas y muestras citológicas, con las dificultades que ello supone, lo que ha obligado a un esfuerzo por desarrollar técnicas de apoyo al análisis morfológico tradicional, especialmente la inmunohistoquímica<sup>(10)</sup>. Además, en un mismo tipo tumoral, se han detectado alteraciones genéticas con importantes

implicaciones terapéuticas, con lo que no sólo ha cobrado importancia diferenciar el tipo de carcinoma de célula no pequeña, sino también realizar el análisis genético del tumor<sup>(11-16)</sup>.

### CLASIFICACIÓN DE TUMORES DE LA OMS (2004): CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, INMUNOCITOQUÍMICAS Y MOLECULARES

La tabla 1 recoge la clasificación de tumores de la OMS vigente actualmente<sup>(4)</sup>. Se repasan a continuación las características de los 4 tipos principales que agrupan la mayoría de los casos de cáncer de pulmón.

#### Carcinoma de célula escamosa

Las características citológicas de las células escamosas tumorales son un tamaño grande con núcleos centrales hiper cromáticos, uno o más nucléolos pequeños y un citoplasma abundante. Generalmente se presentan aisladas y pueden tener formas abigarradas. También se pueden presentar en agredados cohesionados. En tumores bien diferenciados se puede identificar un citoplasma queratinizado que aparece naranja con la tinción de Papanicolau. Histopatológicamente el carcinoma de célula escamosa se caracteriza por mostrar queratinización, formación de perlas y/o puentes intercelulares. El grado de diferenciación condiciona la presencia de los mismos, siendo prominentes en los tumores bien diferenciados y focales en los poco diferenciados. Se reconocen cuatro variantes:

1. *Papilar*: el tumor crece con un patrón papilar, con frecuencia es endobronquial exofítico; su diferenciación del papiloma puede ser difícil si no se identifica claramente invasión del estroma.
2. *De célula clara*: predominan o se compone en su totalidad de células claras.
3. *De célula pequeña*: se trata de un carcinoma de célula escamosa con células pequeñas y diferenciación escamosa focal.
4. *Basaloide*: se caracteriza porque los nidos están formados en su periferia por células más pequeñas con disposición en empalizada.

El carcinoma de célula escamosa se caracteriza inmunohistoquímicamente por expresar queratina de alto peso molecular (34βE12) y antígeno carcinoembrionario (CEA). Además, puede expresar, aunque en escaso porcentaje factor de transcripción tiroideo (TTF-1) y citoqueratina 7 (CK7). No obstante, el marcador más reconocido de carcinoma escamoso es el p63, aunque su especificidad es limitada, dado que lo pueden expresar hasta el 30 % de los adenocarcinomas. No obstante, su expresión difusa favorece fuertemente el carcinoma escamoso<sup>(17,18)</sup>. De la misma forma la expresión de citoqueratinas 5/6 (CK5/6), que suele coexistir con la anterior, sugiere este tipo histológico<sup>(14)</sup>.

Ninguna alteración molecular relevante se ha descrito en este tipo de tumor. En algunos estudios se menciona la presencia de mutación del gen del *epidermal growth factor receptor* (EGFR) pero en ninguno la frecuencia es mayor del 1 %<sup>(13)</sup>. Otros muestran resultados prometedores en aquellos con mutación del DDR2 y amplificación del *fibroblastic growth factor receptor 1* (FGFR1) que se han descrito en el 4 y 20 %, respectivamente<sup>(13,18)</sup>.

#### Carcinoma de célula pequeña

Se caracteriza por células con escaso citoplasma, moldeado nuclear, cromatina finamente granular y ausencia de nucléolo. La cromatina finamente granular distribuida de forma uniforme se ha denominado clásicamente como patrón en sal y pimienta. En las preparaciones citológicas, debido a la fragilidad de los núcleos, es frecuente el fenómeno de arrastre cromatínico, especialmente en muestras de aspirado y cepillado. El fondo suele contener cuerpos apoptóticos y detritus necróticos granulares. Histopatológicamente, al igual que otros tumores neuroendocrinos, puede adoptar varios patrones arquitectónicos como la formación de nidos, trabéculas, empalizadas y rosetas. Los bordes celulares no se identifican y los núcleos se amoldan. Las mitosis son numerosas. La variante combinada consiste en la mezcla con elementos de carcinoma de célula no pequeña incluyendo carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma de célula grande.

**TABLA 1. Clasificación histológica de tumores pulmonares de la OMS (2004)**

**A. Tumores epiteliales malignos**

- Carcinoma de célula escamosa
  - Papilar
    - De célula clara
    - De célula pequeña
  - Basaloide
- Carcinoma de célula pequeña
  - Carcinoma de célula pequeña combinado
- Adenocarcinoma
  - Mixto
  - Acinar
  - Papilar
  - Bronquioloalveolar
    - No mucinoso
    - Mucinoso
    - Mixto o indeterminado
  - Sólido con producción de mucina
    - Fetal
      - Carcinoma mucinoso (coloide)
      - Cistoadenocarcinoma mucinoso
      - De célula en anillo de sello
      - De célula clara
- Carcinoma de célula grande
  - Carcinoma neuroendocrino de célula grande
    - Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado
  - Carcinoma basaloide
  - Carcinoma “linfoepitelioma-like”
  - Carcinoma de célula clara
  - Carcinoma de célula grande con fenotipo rabdoide
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma sarcomatoide
  - Pleomórfico
    - De célula fusiforme
    - De célula gigante
  - Carcinosarcoma
  - Blastoma pulmonar
- Tumor carcinoide
  - Típico
  - Atípico
- Tumores de glándula salival
  - Carcinoma mucoepidermoide
  - Carcinoma adenoide quístico
  - Carcinoma epitelial-mioepitelial
- Lesiones preinvasivas
  - Carcinoma escamoso *in situ*

- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Hiperplasia difusa idiopática de célula neuroendocrina pulmonar
- Tumores mesenquimales
  - Hemangioendotelioma epitelioides
  - Angiosarcoma
  - Blastoma pleuropulmonar
  - Condroma
  - Tumor miofibroblástico difuso pulmonar
  - Linfangiomatosis pulmonar difusa
  - Tumor miofibroblástico inflamatorio
  - Linfangioleiomiomatosis
  - Sarcoma sinovial
    - Monofásico
    - Bifásico
  - Sarcoma de la arteria pulmonar
  - Sarcoma de la vena pulmonar

**B. Tumores epiteliales benignos**

- Papilomas
  - Papiloma de célula escamosa
    - Exofítico
    - Invertido
  - Papiloma glandular
  - Papiloma mixto
- Adenomas
  - Alveolar
  - Papilar
  - Adenomas de glándula salival
    - Adenoma de glándula mucosa
    - Adenoma pleomórfico
  - Otros
    - Cistoadenoma mucinoso

**C. Tumores linfoproliferativos**

- Linfoma B tipo MALT de la zona marginal
- Linfoma difuso de célula B grande
- Granulomatosis linfomatoide
- Histiocitosis de célula de Langerhans

**D. Otros tumores**

- Hamartoma
- Hemangioma esclerosante
- Tumor de célula clara
- Tumor de célula germinal
  - Teratoma maduro
  - Inmaduro
  - Otros tumores de célula germinal
- Timoma intrapulmonar
- Melanoma

**E. Tumores metastásicos**

Expresa marcadores neuroendocrinos como son la cromogranina, la sinaptofisina y CD56. Solo un 10% de los casos no expresan ninguno de los anteriores. Por otro lado, el 90% expresan TTF-1.

Se han identificado múltiples alteraciones genéticas moleculares (mutaciones en el p53, Ras, etc.) pero ninguna con relevancia clínica actualmente<sup>(18)</sup>. La mutación del EGFR es excepcional y únicamente se ha descrito en la variante combinada con un componente de adenocarcinoma<sup>(13)</sup>.

### Adenocarcinoma

En muestras citológicas, las células se disponen formando grupos tridimensionales, acinos, seudopapilas o papilas con centro fibrovascular. Los bordes de los grupos celulares son nítidos. El tamaño citoplasmático varía pero suele ser abundante. En la mayoría de las células es homogéneo o granular pero en otras es espumoso por la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas. A veces hay una vacuola única citoplasmática que desplaza el núcleo a la periferia dando una morfología en anillo de sello. Los núcleos suelen ser únicos, excéntricos y de redondos a ovalados, con contorno liso, mínimas irregularidades nucleares y uno o varios nucléolos prominentes.

Histopatológicamente, el adenocarcinoma es un tumor heterogéneo que refleja los diferentes patrones de crecimiento que puede presentar. Estos son:

1. *Lepídico*: crecimiento de las células tumorales a lo largo de los espacios alveolares manteniendo la arquitectura, sin evidencia de invasión estromal, pleural o vascular.
2. *Acinar*: formación de acinos compuestos por células cúbicas o columnares que pueden producir mucina recordando a la glándula bronquial normal. Puede incluir células de Clara.
3. *Papilar*: papilas con eje conectivovascular y estructuras papilares secundarias y terciarias que reemplaza la arquitectura pulmonar subyacente. Puede darse invasión y necrosis. Las células pueden ser cúbicas

o columnares, mucinosas o no, y a veces simulan un carcinoma papilar de tiroides.

4. *Micropapilar*: papilas sin eje fibrovascular. En la clasificación de 2004 ya se mencionaba este patrón como una variedad del papilar con peor pronóstico según algunas evidencias no suficientemente sólidas como para reconocerlo entonces formalmente como un subtipo.
5. *Sólido*: nidos sólidos de células poligonales sin formación de acinos, papilas ni túbulos, con presencia de mucina.

La clasificación de la OMS de 2004 incluyó un subtipo denominado adenocarcinoma mixto que englobaba el 80-90% de los tumores, con unas características clínicas y patológicas muy heterogéneas. También incluía un subtipo denominado bronquioloalveolar con un patrón de crecimiento lepidico como característica principal en el que se incluían también tumores con características y pronóstico muy variables, sin discriminar la presencia de invasión u otros factores biológicos<sup>(4)</sup>. Desde 2004 el conocimiento acerca de las características clínicas, radiológicas y patológicas, incluyendo rasgos moleculares, se ha desarrollado significativamente, obligando a mejorar la caracterización de los tumores. Como consecuencia, recientemente la IASLC, ATS y ERS han desarrollado una nueva clasificación para el adenocarcinoma publicada en 2011 (Tabla 2)<sup>(11)</sup>. La nueva clasificación mantiene la continuidad y progresividad desde la lesión preinvasiva a la invasiva, clasificando los tumores en función del grado de invasión, y subclasificándolos en función del patrón de crecimiento. De esta forma se consigue una mejor correlación clínico-patológica y predicción pronóstica. Una consecuencia reseñable es la desaparición del término bronquioloalveolar que ha dado lugar a múltiples confusiones al agrupar tumores con un patrón de crecimiento lepidico pero diferentes grados de invasividad.

Se describen a continuación las características principales de los tipos incluidos en la nueva clasificación:

**TABLA 2. Clasificación de la IASLC, ATS y ERS del adenocarcinoma pulmonar en piezas de resección (2011)**

**Lesiones preinvasivas**

- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Adenocarcinoma *in situ*
  - No mucinoso
  - Mucinoso
  - Mixto

**Adenocarcinoma mínimamente invasivo**

- No mucinoso
- Mucinoso
- Mixto

**Adenocarcinoma invasivo**

- De predominio lepidico
- De predominio acinar
- De predominio papilar
- De predominio micropapilar
- De predominio sólido con producción de mucina

**Variantes del adenocarcinoma invasivo**

- Adenocarcinoma invasivo mucinoso
- Coloide
- Fetal
- Entérico

*IASLC*: International Association for the Study of Lung Cancer; *ATS*: American Thoracic Society; *ERS*: European Respiratory Society.

1. *Lesiones preinvasivas*:
  - a. Hiperplasia adenomatosa atípica: proliferación local, pequeña (menor o igual a 0,5 cm) de neumocitos tipo II y/o células de Clara alineadas a lo largo del tabique alveolar y, a veces, del bronquiolo respiratorio, con un espectro variable de atipia celular.
  - b. Adenocarcinoma *in situ* (AIS): es una de las lesiones que se clasificaría como adenocarcinoma bronquioloalveolar usando la clasificación de 2004. Se caracteriza por el crecimiento lepidico puro sin invasión estromal, ni pleural ni vascular y, por defini-

ción, es menor o igual a 3 cm. Se subdivide en mucinoso y no mucinoso, pero todos son virtualmente no mucinosos. Múltiples estudios observacionales de casos reseca- dos documentan una supervivencia libre de enfermedad del 100%<sup>(19-21)</sup>.

2. *Adenocarcinoma mínimamente invasivo* (AMI): adenocarcinoma menor o igual a 3 cm con un patrón de crecimiento lepidico y al menos un foco de invasión menor o igual a 5 mm. Suele ser no mucinoso. La invasión se define como presencia de: a) un patrón de crecimiento diferente al lepidico (acinar, papilar, micropapilar y/o sólido); o b) células tumorales invadiendo el estroma fibrovascular. El AMI se excluye si hay invasión vascular, linfática o pleural, y si existe necrosis. Los casos reseca- dos muestran también un pronóstico muy favorable cercano al 100% de supervivencia libre de enfermedad<sup>(22,23)</sup>. Tanto el AIS como el AMI solo pueden diagnosticarse sobre el estudio completo del tumor reseca- do y la seguridad de que su tamaño no excede los 3 cm. Una supervivencia de 100% en tumores con las mismas características histológicas pero un tamaño superior a 3 cm no se ha validado, por lo que en estos casos la recomen- dación es clasificarlos como *adenocarcinoma de predominio lepidico, posible AIS o AMI*.
3. *Adenocarcinoma invasivo* (AI): en años recientes, varios grupos independientes han venido clasificando el adenocarcinoma de acuerdo al patrón de crecimiento predomi- nante<sup>(24,25)</sup>. Este enfoque proporciona una mejor caracterización del denominado en la clasificación de 2004 adenocarcinoma mixto. La recomendación actual es evaluar los tumores semicuantitativamente y elegir el patrón predominante para clasificarlo. El porcentaje de los otros patrones presen- tes debe también recogerse y especificarse para permitir la comparación. Por tanto, según el patrón predominante, el AI se subclasifica en:
  - a. De predominio lepidico: se diferencia del AMI por la presencia de al menos

- un foco de invasión mayor de 5 mm (definida como la presencia de: 1) un patrón de crecimiento diferente al lepidico (acinar, papilar, micropapilar y/o sólido); 2) células tumorales en el estroma fibrovascular) o la presencia de necrosis y/o invasión vascular, linfática o pleural. Trabajos recientes demuestran que el predominio lepidico se asocia a mejor pronóstico<sup>(20,22,25,26)</sup>.
- b. De predominio acinar.
  - c. De predominio papilar: algunas observaciones reflejan que su comportamiento es diferente, implicando un peor pronóstico<sup>(27)</sup>.
  - d. De predominio micropapilar: evidencias posteriores a la clasificación de 2004 confirman que el patrón de crecimiento micropapilar implica un pronóstico desfavorable, incluso frente al papilar, motivo por el que se ha incluido como un subtipo independiente<sup>(25,28,29)</sup>.
  - e. De predominio sólido: presenta como componente mayoritario nidos sólidos de células poligonales sin un patrón de crecimiento reconocible (lepidico, acinar, papilar, o micropapilar). Si el tumor es 100% sólido, se debe detectar mucina intracelular en al menos 5 células en 1 de cada 2 campos, confirmándose por tinción histoquímica para mucina. De esta forma se diferencia del carcinoma de célula escamosa y del carcinoma de célula grande que pueden presentar esporádicamente células con mucina.
4. *Variantes*: la nueva clasificación incluye varias variantes nuevas y desaparecen algunas de las incluidas en 2004.
    - a. Adenocarcinoma invasivo mucinoso: existe actualmente evidencia consistente de que el denominado en la clasificación de 2004 adenocarcinoma bronquioloalveolar mucinoso presenta características clínicas, radiológicas, patológicas y genéticas diferentes a las del no mucinoso. Por ello, en la clasificación de 2011 se ha separado del resto de tumores con crecimiento lepidico (AIS y AMI no mucinosos, y AI de predominio lepidico) para clasificarlo como una variante independiente. Histológicamente se caracteriza por células cilíndricas o columnares con abundante mucina intracelular. La atipia es mínima o está ausente, excepto cuando existe invasión del estroma en cuyo caso las células tumorales presentan menos citoplasma y mayor atipia. Puede presentar la misma mezcla heterogénea de patrones de crecimiento. Es decir, el adenocarcinoma bronquioloalveolar mucinoso se ha dividido en AIS mucinoso, AMI mucinoso y AI mucinoso en función de la extensión del crecimiento lepidico y el grado de invasión. Los dos primeros son tumores muy raros, siendo el AIS y el AMI no mucinosos en prácticamente todos los casos, como se ha mencionado previamente.
      - b. Adenocarcinoma coloide: presenta abundante mucina extracelular formando lagos mucosos que distienden los espacios alveolares.
      - c. Adenocarcinoma fetal: elementos glandulares con túbulos compuestos por células no ciliadas ricas en glucógeno que recuerdan a los túbulos pulmonares fetales.
      - d. Adenocarcinoma entérico: el adenocarcinoma pulmonar puede presentar diferenciación entérica y, cuando ésta se da en más del 50% del tumor, se debe clasificar como adenocarcinoma entérico. Se diferencia del adenocarcinoma colorectal por presentar áreas con los otros patrones de crecimiento, especialmente el lepidico.
 

Inmunohistoquímicamente, el adenocarcinoma se caracteriza por la expresión de TTF-1 que ha resultado ser el marcador con mejor valor diagnóstico independientemente del tipo de muestra, incluso en caso de positividad también del p63<sup>(14,18)</sup>. Suele expresar también CK7 y, en menor medida, CK20 y otros marcadores epiteliales (AE1/AE3, CEA). La napsina A también es un marcador útil. A

pesar de su baja sensibilidad, su especificidad para adenocarcinoma es alta al ser negativo en todos los carcinomas escamosos y en los neuroendocrinos de célula pequeña y grande<sup>(14)</sup>.

Actualmente se conocen varias alteraciones moleculares relevantes con implicaciones en la práctica clínica<sup>(12-14)</sup>. Se presentan con una frecuencia variable en el adenocarcinoma. La más importante es la mutación del gen del *epidermal growth factor receptor* (EGFR), que predice sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib)<sup>(7-9)</sup>. Es más frecuente en mujeres, pacientes sin antecedentes de tabaquismo y en la raza asiática, en la que se ha descrito en un 20-60% de los casos frente a un 10-18% en las cohortes caucásicas. En el 90% de los casos se trata de una delección en el exón 19 (E746-A750del) o una mutación puntual en el 21 (L858R). Se han descrito también mutaciones que confieren resistencia a dichos fármacos, primaria o adquirida, siendo la más reconocida la T790M en el exón 20 que se ha descrito hasta en el 50% de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa y respuesta favorable inicial<sup>(15,16)</sup>.

La mutación del KRAS se presenta en algunas series hasta en el 40% de los adenocarcinomas y ha demostrado empeorar el pronóstico<sup>(14)</sup>. Terapias dirigidas a esta diana están en estudio<sup>(15)</sup>. Menos frecuentes son las translocaciones del EML4-ALK que se han descrito en el 1-4% de los casos, cuya importancia radica en predecir respuesta a crizotinib<sup>(29,31)</sup>.

Por último, mutaciones BRAF y HER2 se detectan en el 3 y 2%, respectivamente, y varios inhibidores de las mismas están en desarrollo<sup>(14)</sup>.

Es importante resaltar que, según la evidencia disponible, salvo muy raras excepciones, estas mutaciones son mutuamente excluyentes; es decir, la presencia de una de ellas excluye las demás.

### **Carcinoma de célula grande**

Se trata de un carcinoma de célula no pequeña sin las características citológicas y morfológicas de la diferenciación escamosa y de

la glandular. Sus células no presentan rasgos discriminatorios específicos. En la mayoría de las muestras se dan agregados celulares con bordes celulares poco definidos. Los núcleos varían de redondeados a extremadamente irregulares con una distribución irregular de la cromatina y nucléolos muy prominentes de morfología también irregular. Las células poligonales con una moderada cantidad de citoplasma forman sábanas o nidos. Al ser un tumor indiferenciado, tampoco presenta rasgos histopatológicos definitorios por lo que su diagnóstico es por exclusión tras descartar la presencia de componente escamoso, glandular o de carcinoma de célula pequeña. Se reconocen los siguientes subtipos:

1. *Carcinoma neuroendocrino de célula grande*: presenta características histológicas como nidos organoides, crecimiento trabecular, rosetas y patrones en empalizada que sugieren diferenciación neuroendocrina. Los nucléolos son prominentes y su presencia lo diferencia del carcinoma de célula pequeña. Son frecuentes extensas áreas de necrosis. La diferenciación neuroendocrina se confirma mediante estudios inmunohistoquímicos (cromogranina, sinaptofisina y CD56).
2. *Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado*: al igual que el carcinoma de célula pequeña, el carcinoma neuroendocrino de célula grande puede presentar componentes de carcinoma de célula escamosa, adenocarcinoma, carcinoma de célula gigante y/o carcinoma sarcomatoide.
3. *Carcinoma basaloide*: caracterizado por la empalizada periférica.
4. *Carcinoma linfoepitelioma-like*: caracterizado por una infiltración linfocítica intensa formada por linfocitos maduros mezclados con células plasmáticas, histiocitos y ocasionales neutrófilos o eosinófilos.
5. *Carcinoma de célula clara*: células grandes poligonales con citoplasma claro o espumoso que puede contener glucógeno.
6. *Carcinoma de célula grande con fenotipo rabdoide*: presenta al menos un 10% de células con glóbulos citoplasmáticos eosinófilos

constituidos por filamentos intermedios que pueden ser positivos para vimentina y citoqueratina.

La mutación del gen del EGFR se ha descrito también en este tipo histológico pero nunca en la variante con diferenciación neuroendocrina<sup>(13)</sup>.

### **Carcinoma adenoescamoso**

Presenta componentes de carcinoma de célula escamosa y de adenocarcinoma, representando cada uno al menos el 10 % del tumor.

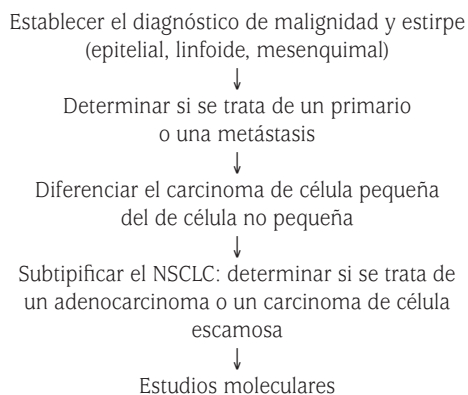
### **CLASIFICACIÓN DE LA IASLC, ATS Y ERS PARA BIOPSIAS PEQUEÑAS Y MUESTRAS CITOLÓGICAS (2011)**

La clasificación de la OMS se desarrolló desde su primera edición en 1967 sobre el estudio de piezas de resección y es únicamente aplicable al diagnóstico de tumores resecados. Sin embargo, solo en torno al 15-20% de los pacientes es sometido a una resección quirúrgica, de forma que el diagnóstico en la mayoría de los pacientes se basa en el estudio de muestras pequeñas y/o citológicas. En ninguna de las ediciones de la clasificación de la OMS se hace referencia al diagnóstico basado en dichas muestras. Dada la importancia actual de precisar al máximo el tipo histológico por las implicaciones terapéuticas, la IASLC, ATS y ERS incluyen en su clasificación para el adenocarcinoma de 2011, una clasificación para el diagnóstico basado en muestras no quirúrgicas, que se muestra en la tabla 3, y una lista de recomendaciones al respecto<sup>(11)</sup>. Entre ellas destaca que se debe evitar el término carcinoma de célula grande en el diagnóstico basado en este tipo de muestras, y limitarlo a piezas de resección cuyo estudio exhaustivo descarte un componente diferenciado. En el caso de que el estudio de la biopsia o citología muestre un tumor de célula no pequeña poco diferenciado se deben realizar estudios adicionales inmunocitoquímicos con la intención de caracterizar mejor el tumor. Si estos orientan al adenocarcinoma, el tumor se clasificará como *carcinoma de célula no pequeña, probable adenocarcinoma*. Si orientan a escamoso se clasificará

como *carcinoma de célula no pequeña, probable carcinoma de célula escamosa*. En el caso de que los estudios adicionales no permitan orientar el tumor se debe clasificar como *carcinoma de célula no pequeña sin otra especificación (non-small cell lung carcinoma not otherwise specified, NSCLC-NOS)*. El uso de las técnicas inmunocitoquímicas ha permitido reducir el uso de este último término en gran medida como demuestran estudios recientes<sup>(51-55)</sup>. Por otro lado, y como se ha mencionado anteriormente, el AIS y el AMI no se pueden diagnosticar sobre la base de muestras no quirúrgicas, y la presencia de crecimiento lepidico sin invasión en una muestra pequeña debe describirse simplemente como adenocarcinoma con patrón de crecimiento lepidico, añadiendo el comentario de que un componente invasivo no se puede descartar (Tabla 3).

### **ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA PATOLÓGICA**

Un diagnóstico patológico preciso debe basarse en un método de trabajo ordenado que empiece por la información clínica relevante. El patólogo debe recibir como mínimo la siguiente información: historia de tabaquismo del paciente, tratamientos oncológicos previos, sospecha clínica de metástasis o de primario, y el origen anatómico de la muestra. Esta información permitirá planificar el proceso y anticipar la necesidad de estudios IHQ y moleculares y, de esta forma, preservar el tejido necesario para ello. Esquemáticamente, la estrategia se puede resumir en los siguientes pasos:



**TABLA 3. Clasificación de la IASLC, ATS y ERS de tumores pulmonares en biopsias pequeñas y muestras citológicas (2011)**

Clasificación de la OMS de 2004	Biopsias/citología (IASLC/ATS/ERS 2011)
<b>Adenocarcinoma</b>	<i>Rasgos morfológicos de adenocarcinoma presentes claramente:</i> adenocarcinoma, describir rasgos identificables presentes (incluyendo el patrón micropapilar no incluido en la clasificación de 2004)
Mixto	Comentario: si hay crecimiento lepidico puro, mencionar que un componente invasivo no se puede descartar en esta muestra pequeña
Acinar	
Papilar	
Sólido	
Carcinoma bronquioloalveolar (mucinoso)	
Fetal	Adenocarcinoma con patrón fetal
Mucinoso (coloide)	Adenocarcinoma con patrón coloide
Anillo de sello	Adenocarcinoma con (describir el patrón presente) y rasgos de anillo de sello
De célula clara	Adenocarcinoma con (describir el patrón presente) y rasgos de célula clara
<i>Ningún homólogo en la OMS 2004 – la mayoría serán adenocarcinomas sólidos</i>	Patrones morfológicos de adenocarcinoma no presentes: carcinoma de célula no pequeña, a favor del adenocarcinoma
<b>Carcinoma de células escamosas</b>	<i>Rasgos morfológicos de célula escamosa presentes claramente:</i> carcinoma de célula escamosa
Papilar	
De célula clara	
De célula pequeña	
Basaloide	
<i>Ningún homólogo en la OMS 2004</i>	<i>Rasgos morfológicos de célula escamosa no presentes:</i> carcinoma de célula no pequeña, a favor de célula escamosa
<b>Carcinoma de célula pequeña</b>	Carcinoma de célula pequeña
<b>Carcinoma de célula grande</b>	Carcinoma de célula no pequeña, no especificado
Carcinoma neuroendocrino de célula grande (CNECG)	Carcinoma de célula no pequeña con morfología neuroendocrina (marcadores NE positivos), posible CNECG
Carcinoma de célula grande con morfología neuroendocrina (CCGMNE)	Carcinoma de célula no pequeña con morfología neuroendocrina (marcadores NE negativos) – comentario: este es un carcinoma de célula no pequeña en el que se sospecha CNECG pero las tinciones no demuestran diferenciación NE
<b>Carcinoma adenoescamoso</b>	<i>Rasgos morfológicos de célula escamosa y de adenocarcinoma presentes:</i> carcinoma de célula no pequeña con patrón de célula escamosa y adenocarcinoma – comentario: puede representar carcinoma adenoescamoso
<i>Ningún homólogo en la OMS 2004</i>	<i>Rasgos morfológicos de célula escamosa y de adenocarcinoma no presentes pero las tinciones apoyan un componente glandular y de adenocarcinoma:</i> carcinoma de célula no pequeña, no especificado (especificar el resultado de las tinciones y su interpretación) – comentario: puede representar carcinoma adenoescamoso
<b>Carcinoma sarcomatoide</b>	Carcinoma de célula no pequeña poco diferenciado con células fusiformes y/o gigantes (mencionar si adenocarcinoma o carcinoma de célula escamosa están presentes)

La técnica de inmunohistoquímica (si se aplica en tejido) o de inmunocitoquímica (si se aplica en citología) es un método para localizar antígenos específicos en las células basado en el reconocimiento antígeno-anticuerpo. Se usa un anticuerpo primario que se une al antígeno en estudio y un sistema de detección mediante unión directa al anticuerpo primario o con un anticuerpo secundario. Los marcadores que se seleccionan para el estudio de cada caso dependen del diagnóstico diferencial que se plantea según la morfología del tumor. Por ello es imprescindible la evaluación inicial del mismo con técnicas convencionales.

### DIFERENCIACIÓN DEL CARCINOMA PRIMARIO Y LA METÁSTASIS

No siempre es necesaria y únicamente se debe plantear cuando la sospecha clínica así lo indique o en el caso, poco frecuente, de que la morfología sugiera dicha posibilidad. La estrategia a seguir depende de ambos factores.

En el caso del carcinoma escamoso, la diferenciación con un origen metastásico es difícil. Este diagnóstico diferencial se plantea con mayor frecuencia con tumores de cabeza y cuello; en un 4,5-14 % de tumores de cabeza y cuello se plantea, y en un 30 % de estos por lesiones sincrónicas. Morfológicamente los tumores son indistinguibles y la utilidad de la IHQ es muy limitada. Únicamente la positividad de TTF-1 sugeriría un origen pulmonar pero lo expresan menos del 10 % de los carcinomas escamosos de origen pulmonar, por lo que su sensibilidad es muy baja. La diferenciación debe basarse en la mayoría de los casos en datos clínicos<sup>(56)</sup>.

La IHQ tampoco es útil en la diferenciación del origen de un carcinoma de célula pequeña. El TTF-1 se expresa en el 44-80 % de los carcinomas extrapulmonares y no hay otros marcadores válidos<sup>(18)</sup>. No obstante, este es un problema muy infrecuente y suele ser sencillo de resolver clínicamente.

El problema del origen se plantea con mayor frecuencia en caso de adenocarcinoma. En este caso se recomienda la utilización de

un panel de citoqueratinas (CK7 y CK20) para realizar una aproximación inicial y, posteriormente, estudiar distintos marcadores específicos de origen como TTF-1, tiroglobulina, *gross cystic disease fluid protein 15* (GCDFP-15) u otros según el esquema reflejado en la tabla 4. En caso de sospecha de origen mamario, es útil la detección de receptores de estrógenos que se expresan hasta en el 72 % de los casos de origen mamario frente a <5 % de los de origen pulmonar<sup>(56)</sup>. Trabajos recientes demuestran la utilidad de la napsina-A para confirmar el origen pulmonar primario<sup>(17,37,38)</sup>. En el caso del adenocarcinoma pulmonar con diferenciación entérica, el tumor tiene tendencia a expresar marcadores colónicos (CDX-2 y MUC3) aunque la mayoría siguen expresando TTF-1 y/o CK7, lo que permite diferenciarlo de la metástasis<sup>(56)</sup>.

### DIFERENCIACIÓN ENTRE CARCINOMA DE CÉLULA PEQUEÑA Y NO PEQUEÑA

En la mayoría de los casos, las características morfológicas en una tinción de HE adecuada son suficientes, tanto en biopsias como en muestras citológicas, siendo estas últimas en muchos casos más útiles al no presentar artefactos de arrastre. No obstante, el desacuerdo entre patólogos expertos se puede dar hasta en un 5-7 % de los casos<sup>(18)</sup>. Se puede demostrar la diferenciación neuroendocrina con IHQ (cromogranina, sinaptofisina, CD56) o con microscopía electrónica (gránulos neuroendocrinos de 100 nm diámetro en 2/3). Sin embargo, en el 10 % los marcadores neuroendocrinos son todos negativos, planteándose el diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas pequeñas como el linfoma, las variantes basaloideas del carcinoma de célula grande y del carcinoma escamoso, y la variante de célula pequeña del carcinoma escamoso, entre otros. Los marcadores más útiles en este contexto son las panqueratinas (AE1/AE3), que serán negativas en caso de linfoma, el LCA (antígeno leucocitario común) y el CD45 que se expresan por el linfoma, y citoqueratinas

**TABLA 4. Expresión diferencial de marcadores inmunohistoquímicos en la mayoría de tumores primarios y metastásicos del pulmón**

**CK 20+ y CK 7 +**

- Carcinoma urotelial: uroplaquina +, p63 +-, trombomodulina +-, CK 5 -/6 + (1/2)
- Adenocarcinoma de páncreas (2/3): CEA +, CA 19.9 +, MUC5-AC +, MUC-2-, CDX2 (variable)
- Carcinoma mucinoso de ovario: MUC5-AC +, MUC-2-, CDX2 (variable)
- Adenocarcinoma de vesícula biliar: trombomodulina +, CDX2 (variable)
- Adenocarcinoma gástrico (subconjunto)
- Colangiocarcinoma (subconjunto menor)

**CK 20 - y CK7 +**

- Adenocarcinoma endometrial: CEA-, vimentina +, RE +, RP +
- Adenocarcinoma endocervical: CEA +, vimentina-, RE-, RP-
- Carcinoma de mama: CEA +, RE +, RP +, GCDPF-15 +
- Adenocarcinoma seroso de ovario: RE y RP +, WT1 +, mesotelina +, CEA-
- Carcinoma de cél. pequeña de pulmón: TTF-1 +, marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, CD56) +, p63-
- Adenocarcinoma de pulmón: TTF-1 +, p63-, CEA +, CK5/6-
- Colangiocarcinoma: CEA +, CK19 +, MOC 31 +, HepPar1-, CDX2 variable
- Mesotelioma (2/3): calretinina +, WT-1 +, D2-40 +, trombomodulina +, CK5/6 +, TTF-1-, p63-, CEA-, Ber-EP4-, MOC-31-
- Carcinoma de tiroides: TTF-1 +, tiroglobulina +, CEA- (excepto ca medular). (El ca anaplásico puede ser negativo para TTF-1 y tiroglobulina)
- Otros: carcinoma escamoso de cérvix, tumores de gl. salivar, adenocarcinoma pancreático y gástrico (subgrupo), carcinoma urotelial (subgrupo)

**CK 20+ y CK 7-**

- Carcinoma de colon: CEA +, MUC-2 +, CDX2 +
- Carcinoma de Merkel: marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, CD56)
- Adenocarcinoma gástrico (subgrupo)

**CK 20- y CK 7-**

- Adenocarcinoma de próstata: PSA +, PAP +, CEA-, uroplaquina-, p63-, trombomodulina-, CK 5/6-
- Carcinoma escamoso: p63 +, trombomodulina +, CK 5-/6 +
- Carcinoma renal: vimentina +, marcados RCC +, CD10 +, CEA-
- Hepatocarcinoma: HepPar1 +, CD10 y pCEA + (patrón canalicular), CK19-, MOC 31-
- Carcinoma adrenal: vimentina +, calretinina +, Melan A +, Inhibina +, CEA
- Tumores de c. germinales no seminomatosos: PLAP +, EMA- (t. seno endodérmico: AFP +, Ca embrionario: CD30 +)
- Mesotelioma (1/3)

de alto peso (34βE12), que se expresan en los carcinomas de célula no pequeña. El antígeno Ki67 ayuda a diferenciar un carcinoma de célula pequeña (tumor neuroendocrino de

alto grado) de los carcinoides (bajo grado), sobre todo en casos en los que existe intenso artefacto de arrastre que puede dificultar la interpretación.

## SUBTIPIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE CÉLULA NO PEQUEÑA

Entre un 10 a 40% de los tumores evaluados en muestras no quirúrgicas se clasifican tras la evaluación morfológica como carcinoma de célula no pequeña. Trabajos recientes han conseguido reducir esta proporción a menos del 5% usando técnicas IHQ<sup>(32-35)</sup>. Los marcadores más útiles para esta diferenciación son:

- TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*): es positivo en el 75% de los adenocarcinomas (en menor proporción en los mucinosos y en los pobremente diferenciados). Por el contrario, solo lo expresan el 10% de los carcinomas escamosos.
- p63 (miembro de la familia de p53): lo expresan el 96% de los carcinomas escamosos y el 30% de los adenocarcinomas.
- Citoqueratina 7 (CK7): generalmente positivo en los adenocarcinomas y en el 20-30% de los carcinomas escamosos.
- Citoqueratina 5/6 (CK 5/6): suele ser positivo en el carcinoma escamoso.
- Napsina-A: se expresa en el 58% de los adenocarcinomas. A pesar de su baja sensibilidad tiene una excelente especificidad ya que no se expresa en los carcinomas escamosos ni en los carcinomas neuroendocrinos.

Por tanto, la expresión de TTF-1 por un carcinoma de célula no pequeña favorecería el adenocarcinoma (Fig. 1). La positividad del p63 sin expresión de TTF-1 favorecería el carcinoma escamoso (Fig. 2). Si la expresión de estos marcadores no es concluyente, se debe recurrir a otros como napsina-A o CK 5/6. En un trabajo reciente, Mukhopadhyay y Katzenstein utilizan un panel con TTF-1, p63, napsina A y CK5/6 para subclasificar un 75% de los carcinoma de célula no pequeña indiferenciados y proponen el algoritmo reflejado en la tabla 5<sup>(18,39)</sup>. Proponen que los tumores TTF-1 que expresen p63 focalmente se clasifiquen como adenocarcinomas. Una expresión más difusa de p63 sugeriría un carcinoma adenoescamoso. Otros autores coinciden con esta pauta diagnóstica<sup>(13)</sup>.

Habiéndose descrito en el carcinoma escamoso la mutación del EGFR solo excepcio-

nalmente, la presencia de esta se considera diagnóstica de adenocarcinoma<sup>(11)</sup>.

## ALGORITMO PARA EL MANEJO DE BIOPSIAS PEQUEÑAS Y MUESTRAS CITOLÓGICAS

La necesidad de realizar en muchos casos estudios adicionales a la evaluación morfológica tradicional obliga a planificar adecuadamente el manejo de la muestra de forma que se preserve tejido suficiente y en las condiciones apropiadas para realizarlos. El número de marcadores inmunohistoquímicos y alteraciones genéticas útiles ha crecido rápidamente y continuará haciéndolo en los próximos años, lo que convierte la gestión del tejido disponible en una cuestión fundamental.

El manejo de la muestra comienza por decidir el lugar de muestreo. Los resultados de trabajos iniciales que sugerían heterogeneidad entre el tumor primario y las metástasis respecto a la mutación del EGFR no se han confirmado<sup>(13)</sup>. Incluso se ha sugerido heterogeneidad intratumoral pero estudios recientes comparando el estado del EGFR en biopsias y en el tumor resecado no han revelado discrepancias<sup>(13,40)</sup>. Por todo ello, se considera actualmente que biopsias y muestras citológicas obtenidas tanto del tumor primario como de la metástasis son representativos del genotipo del tumor. No obstante, algunos autores argumentan que, siendo el tumor un proceso evolutivo, sería más apropiado muestrear la metástasis, especialmente si es metacrónica<sup>(39)</sup>. La IASLC, ATS y ERS recomiendan que la cuestión se discuta en cada caso en un equipo multidisciplinario que, antes de realizar ningún procedimiento, plantee qué estudios van a ser necesarios y qué localización permitirá obtener una muestra de tejido adecuada y suficiente para ellos<sup>(11)</sup>.

Otra cuestión importante es en qué casos se debe realizar el análisis del gen del EGFR. Existe consenso en que se debe determinar su estado en todos los casos de adenocarcinoma y carcinoma de célula no pequeña sin otra especificación (*NSCLC-NOS*)<sup>(11-15)</sup>.

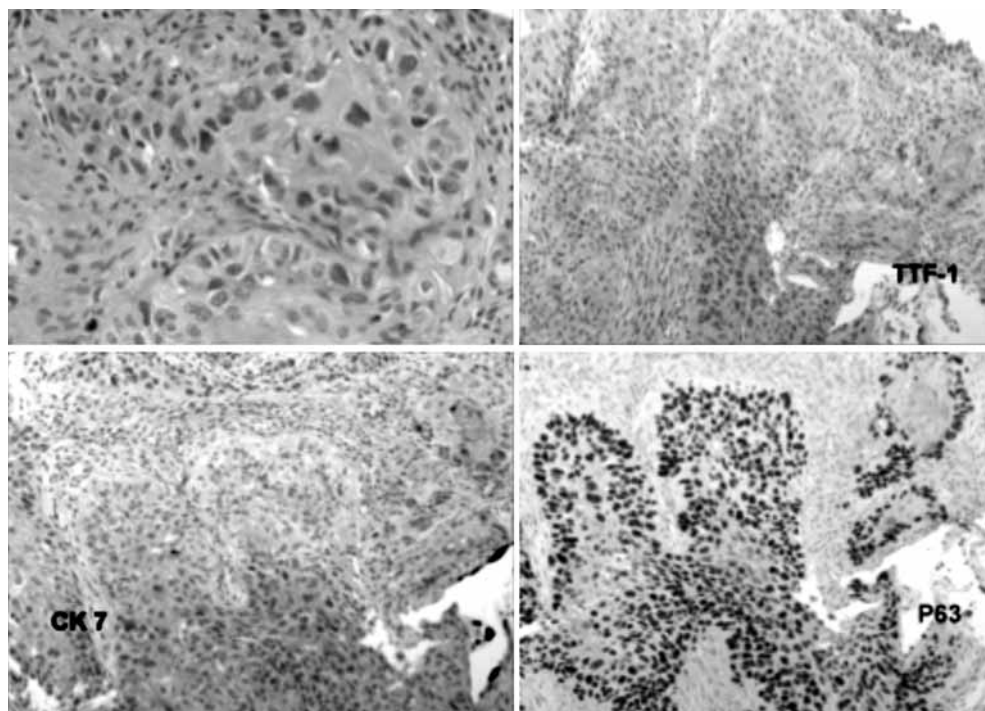


FIGURA 1. Carcinoma escamoso. Hematoxilina-eosina. TTF-1-, CK7-, p63 + difuso (ver en color en págs. finales).

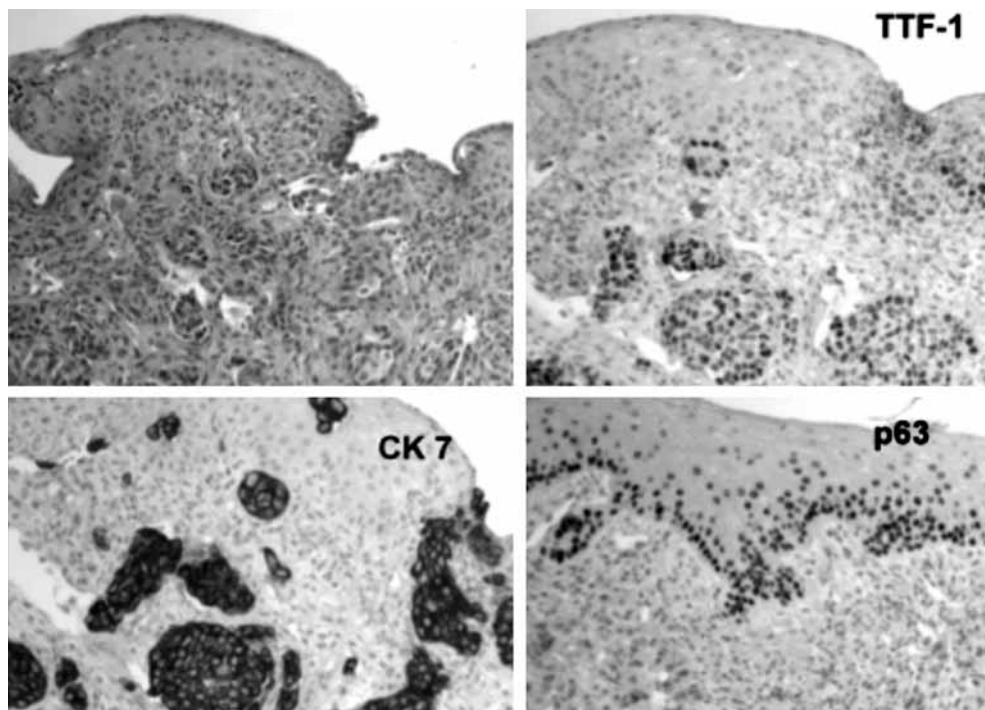
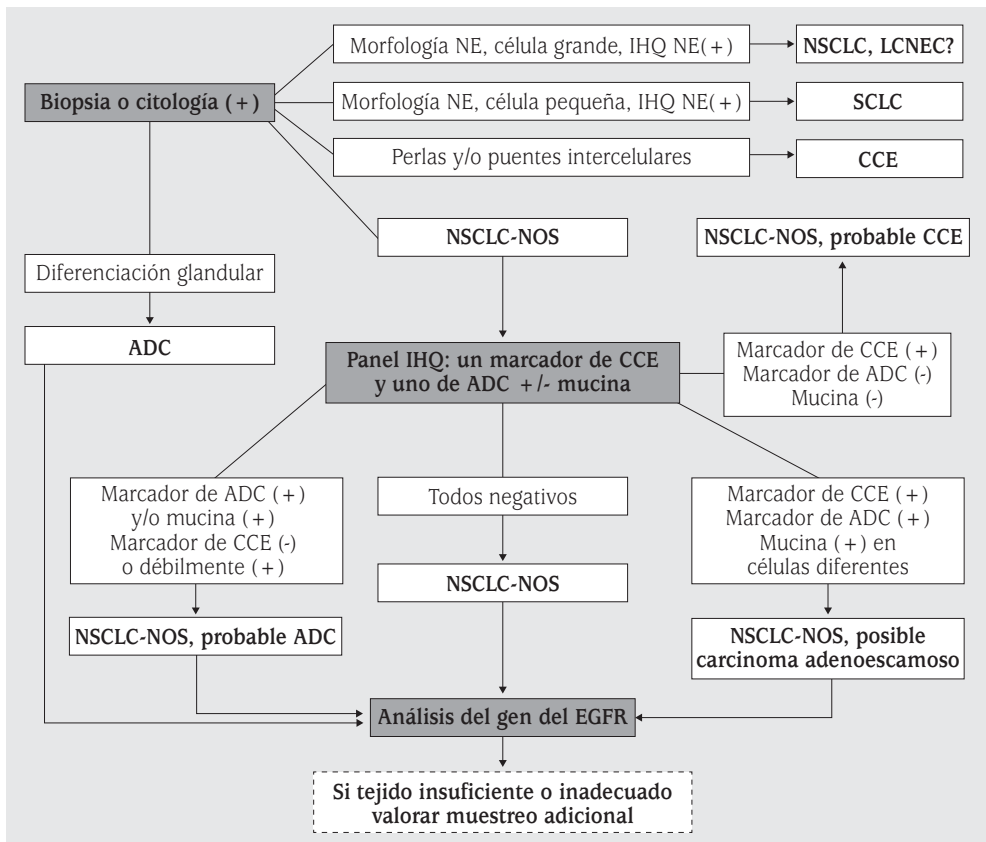


FIGURA 2. Adenocarcinoma. Hematoxilina-eosina. TTF-1 +, CK7 +, p63 + focal (ver en color en págs. finales).

**TABLA 5. Algoritmo para la subclasificación del carcinoma de célula no pequeña pobremente diferenciado utilizando marcadores inmunohistoquímicos en biopsias**

Marcadores de ADC (TTF-1 y napsina A)	Marcadores de CCE (p63 y CK5/6)	Diagnóstico
TTF-1 o napsina A o ambos (+)	Ambos (-)	ADC
TTF-1 o napsina A o ambos (+)	P63 (+), CK5/6 (-)	ADC
Ambos (-)	Ambos (+)	CCE
Ambos (-)	p63 (+) difuso, CK5/6 (-)	CCE
Ambos (-)	p63 (+) focal, CK5/6 (-)	NSCLC-NOS*
Ambos (-)	Ambos (-)	NSCLC-NOS*
TTF-1 y napsina A (+) en una población de células y p63 y CK5/6 (+) en una población diferente		CADE

\*Término alternativo: carcinoma de célula no pequeña pobremente diferenciado; revisar la morfología y considerar diagnósticos diferentes al carcinoma. ADC: adenocarcinoma; CCE: carcinoma de célula escamosa; NSCLC-NOS: non-small cell lung cancer not otherwise specified; CADE: carcinoma adenoescamoso. Adaptado de la referencia (39).



**FIGURA 3.** Algoritmo diagnóstico en biopsia y citología. NE: neuroendocrina; IHQ: inmunohistoquímica; NSCLC: non-small cell lung cancer; LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma; SCLC: small cell lung cancer; CCE: carcinoma de célula escamosa; NSCLC-NOS: non-small cell lung cancer not otherwise specified; ADC: adenocarcinoma.

Respecto a qué otros análisis genéticos realizar y en qué secuencia, no existe consenso actualmente. Horn y Pao recomendaron inicialmente la secuencia KRAS, EGFR y EML4-ALK<sup>(52)</sup>. Tanner et al recomiendan actualmente analizar simultáneamente el estado del KRAS y del EGFR<sup>(15)</sup>. La misma recomendación realiza un importante grupo de trabajo europeo<sup>(15)</sup>. Ambos grupos recomiendan estudiar la traslocación del ALK en caso de KRAS y EGFR nativos y, secuencialmente, otras alteraciones en caso de ausencia de traslocación (BRAF, HER2). No obstante, la IASLC, ATS y ERS reflejan en su documento acerca de la clasificación del adenocarcinoma que los datos disponibles sobre análisis moleculares más allá del estado del gen del EGFR son insuficientes como para realizar una recomendación al respecto. Por tanto, dichos análisis se deben limitar a los casos que puedan ser incluidos en ensayos clínicos con terapias dirigidas a estas dianas<sup>(11)</sup>. El documento de la IASLC, ATS y ERS incluye un algoritmo que se refleja en la figura 3.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO; 1967.
- World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO; 1981.
- Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. 3<sup>rd</sup> ed. WHO international histological classification of tumours. Berlin: Springer; 1999.
- Gosney J, Travis WD. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. En: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris CC, eds. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004. p. 76-7.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-51.
- Johnson DF, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2184-91.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefinitib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Eng J Med*. 2009; 361: 947-57.
- Rossell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Eng J Med*. 2009; 361: 958-67.
- Taus A, Vollmer I, Arriola E. Mutaciones de sensibilidad y resistencia del gen *epidermal growth factor receptor* (EGFR) en el cáncer de pulmón de célula no pequeña. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 103-5.
- Travis WD, Rekhman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology. A paradigm shift. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 411-4.
- Travis WD, Brambilla E, Masayuki N, et al. IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol*. 2011; 6: 244-85.
- Pirker R, Herth FJF, Kerr KM, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. Results from a European workshop. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 1706-13.
- Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJF, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer*. (2011), doi: 10.1016/j.lungcan.2011.10.017.
- Kerr M. Personalized medicine for lung cancer: new challenges for pathology. *Histopathology* (2011), doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03854.x.
- Tanner NT, Pastis NJ, Sherman C, et al. The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC. *Lung Cancer* (2011), doi: 10.1016/j.lungcan.2011.11.013.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Eng J Med*. 2010; 362: 2380-8.
- Stoll LM, Johnson MW, Gabrielson E, et al. The utility of napsin-A in the identification of primary and metastatic lung adenocarcinoma among cytologically poorly differentiated carcinomas. *Cancer Cytopathol*. 2010; 118: 441-9.
- Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol*. 2012; 25 (Suppl 1): S18-30. doi: 10.1038/modpathol.2011.150.

19. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, et al. Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 1071-5.
20. Vázquez M, Carter D, Brambilla E, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer.* 2009; 64: 148-54.
21. Koike T, Togashi K, Shirato T, et al. Limited resection for noninvasive bronchioloalveolar carcinoma diagnosed by intraoperative pathologic examination. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 1106-11.
22. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 462-9.
23. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, et al. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2007; 20: 233-41.
24. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 1155-62.
25. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Prognostic significance of the proposed IASLC/ATS/ERS revised classification of lung adenocarcinoma in 514 stage I tumors. *Mod Pathol.* 2011; 24: 653-64.
26. Lin DM, Ma Y, Zheng S, et al. Prognostic value of bronchioloalveolar carcinoma component in lung adenocarcinoma. *Histol Histopathol.* 2006; 21: 627-32.
27. Silver SA, Askin FB. True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 43-51.
28. De Oliveira Duarte Achcar R, Nikiforova MN, Yousem SA. Micropapillary lung adenocarcinoma: EGFR, K-ras and BRAF mutational profile. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131: 694-700.
29. Sánchez-Mora N, Presmanes MC, Monroy V, et al. Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. *Hum Pathol.* 2008; 39: 324-30.
30. Mukhopadhyay S, Katzenstein A. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimen: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsina A, p63 y CK 5/6. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 15-25.
31. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2010; 363: 947-57.
32. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4232-5.
33. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, et al. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 442-7.
34. Nicholson AG, González D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and p63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 436-41.
35. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol.* 2011; 24: 1348-59.
36. Righi L, Graziano P, Fornari A, et al. Immunohistochemical subtyping of non-small cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology. A retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer.* 2011; 117: 3416-23.
37. Jardigar J. Immunohistochemical diagnosis of lung carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 384-96.
38. Ye J, Findeis-Hosey JJ, Yang Q, et al. Combination of napsin-A and TTF-1 immunohistochemistry helps in differentiating primary lung adenocarcinoma from metastatic carcinoma in the lung. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011; 19: 313-7.
39. Mukhopadhyay S. Utility of small biopsies for diagnosis of lung nodules: doing more with less. *Mod Pathol.* 2012; 25 (Suppl 1): S43-57. doi: 10.1038/modpathol.2011.153.
40. Yousem SA. Role of molecular studies in the diagnosis of lung adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2012; 25 (Suppl 1): S11-7. doi: 10.1038/modpathol.2011.156.

# LESIONES PREMALIGNAS, HISTOLOGÍA, DETECCIÓN Y TRATAMIENTOS

M<sup>a</sup> José Pavón Fernández, Raquel López Vime, Diego Tomás Vázquez Guil

## RESUMEN

Las lesiones preneoplásicas de extirpe escamosa son la displasia leve, moderada y severa y el carcinoma *in situ*, las del adenocarcinoma son: hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y adenocarcinoma *in situ* (no-mucinoso, mucinoso y mixto) y la del tumor carcinoide sería la hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática (HPNDI). No se conoce qué lesión preneoplásica precede al carcinoma de células pequeñas. Hoy en día se considera que el hallazgo de una lesión preneoplásica puede ser un marcador de riesgo elevado de cáncer en cualquier otra localización. Para detectar las lesiones de localización central sería útil la citología de esputo y la broncoscopia de autofluorescencia y para diagnosticar las lesiones periféricas estaría indicada la TAC. Las técnicas de inmunohistoquímica permiten estudiar alteraciones genéticas y moleculares que determinan qué lesiones tienen más posibilidad de progresar a malignidad. La historia natural de las lesiones premalignas no es bien conocida y la mayoría de estas lesiones no evolucionan a carcinomas invasivos, aunque en pacientes con historia previa de tumores y lesiones de alto grado se ha comprobado mayor riesgo de progresión, así como la aparición de tumores pulmonares en otras localizaciones. Dado su carácter multifocal se recomienda tratamiento conservador en la displasia severa y carcinoma *in situ* con broncoscopia intervencionista. En las lesiones no accesibles a broncoscopia, como la hiperplasia adenomatosa quística, se recomienda seguimiento mediante TAC torácico, a la espera del desarrollo de terapias sistémicas, que demuestren eficacia con un perfil bajo de toxicidad en estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

Se considera que las lesiones premalignas son cambios morfológicos celulares que pueden conducir a pasos intermedios previos al desarrollo de la neoplasia maligna. Este concepto se mezcla con el de lesiones preinvasiva y preneoplásica, siendo todos ellos sinónimos, desde el punto de vista morfológico. Los cambios moleculares o genéticos no se hallan del todo definidos, si bien hay alteraciones morfológicas que pueden demostrarse microscópicamente. Estos cambios morfológicos se dividen según el origen sea en, vía aérea, parénquima pulmonar o en las células neuroendocrinas<sup>(1,2)</sup>.

El concepto de lesión preinvasiva ha evolucionado en las últimas décadas. Estas lesiones no se mencionaban en la clasificación de tumores pulmonares de la OMS del 1967, y en la clasificación histológica de la OMS del 1981 sólo se menciona la displasia escamosa y el carcinoma *in situ*. En el año 1999, la clasificación de la OMS describe 2 nuevas lesiones: hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) y la hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática (HPNDI), sin existir nuevas aportaciones en la clasificación del año 2004<sup>(2)</sup>. En la nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón del 2011 de la IASLC/ATS/ERS se añade el adenocarcinoma *in situ* (AIS) que se subdivide en 3 tipos: no mucinoso, mucinoso y mixto como una lesión preinvasiva del adenocarcinoma<sup>(3)</sup> (Tabla 1).

## CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

### Lesiones preinvasivas de células escamosas

Los cambios morfológicos en el epitelio bronquial incluyen<sup>(4)</sup>:

- Hiperplasia, que se caracteriza por incremento en el número de células basales,

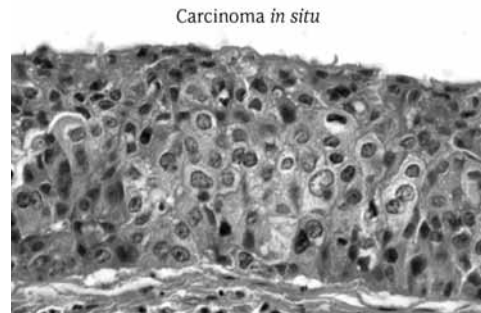
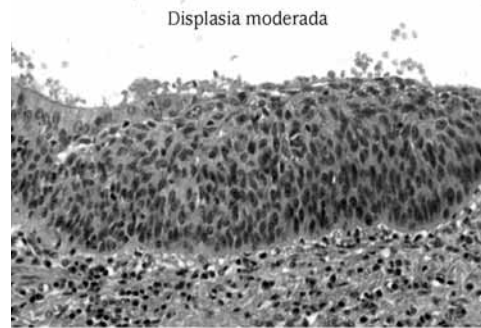
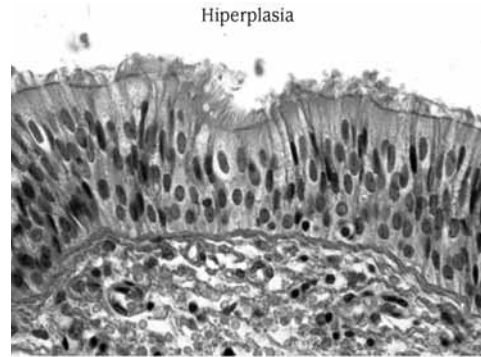
**TABLA 1. Clasificación de las lesiones preneoplásicas\***

Extirpe tumoral	Lesión preneoplásica
Carcinoma epidermoide	-Displasia escamosa -Carcinoma <i>in situ</i>
Adenocarcinoma	-HAA -Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS): -No mucinoso -Mucinoso -Mixto (mucinoso/no mucinoso)
Tumor carcinoide	HPNDI

\*Basada en la clasificación de la OMS del 2004 y de la clasificación del adenocarcinoma de pulmón de la IASLC/ATS/ERS del 2011. HAA: hiperplasia adenomatosa atípica; HPNDI: hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática.

células caliciformes o de ambas que condiciona engrosamiento y desequilibrio del epitelio, con predominio del componente proliferativo sobre el maduro ciliado superficial.

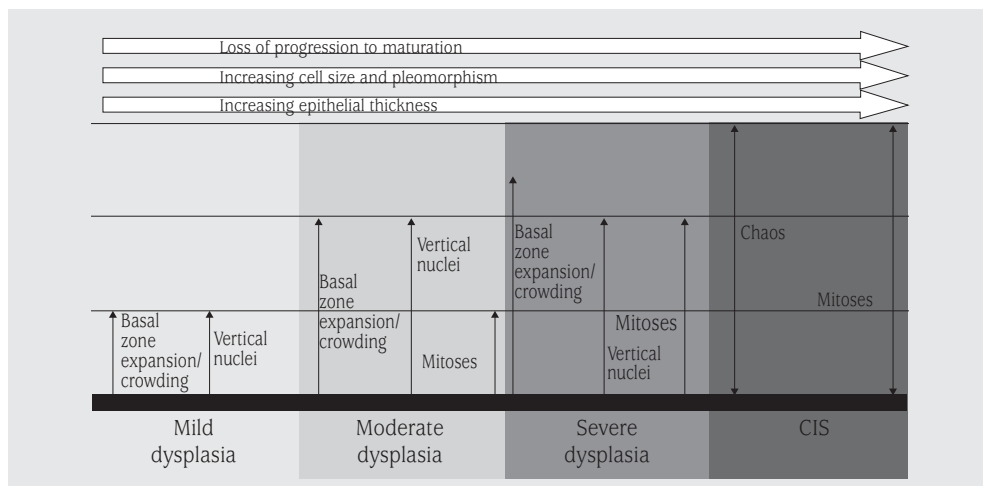
- Metaplasia escamosa, proceso que se desarrolla sobre el anterior, con sustitución del epitelio superficial pseudoestratificado ciliado, por un epitelio más resistente como es el escamoso poliestratificado. Si bien este epitelio es anómalo, su morfología no muestra rasgos atípicos.
- Displasia. Cuando el epitelio escamoso metaplásico comienza a sufrir alteraciones citológicas se habla de cambios displásicos que, según la extensión del “desorden tisular”, será de carácter (Figs. 1 y 2):
  - Leve: grado inicial de displasia, que consiste en una simple distorsión epitelial del área metaplásica
  - Moderada: la OMS no define de forma exacta esta fase intermedia, dejando a una evidente subjetividad su diagnóstico. En otras áreas diferentes a la oncología del pulmón se clasifican apenas displasia



**FIGURA 1.** Lesiones preinvasivas de células escamosas (tomado de referencia 4) (ver en color en págs. finales).

de bajo o alto grado, con el objetivo de unificar la interpretación entre los diferentes patólogos.

- Severa: esta lesión muestra cambios histológicos de evidente proliferación, con marcado engrosamiento del espesor epitelial e incremento del tamaño celular, con anisocitosis y pleomorfismo. Aumento nuclear que se dispone



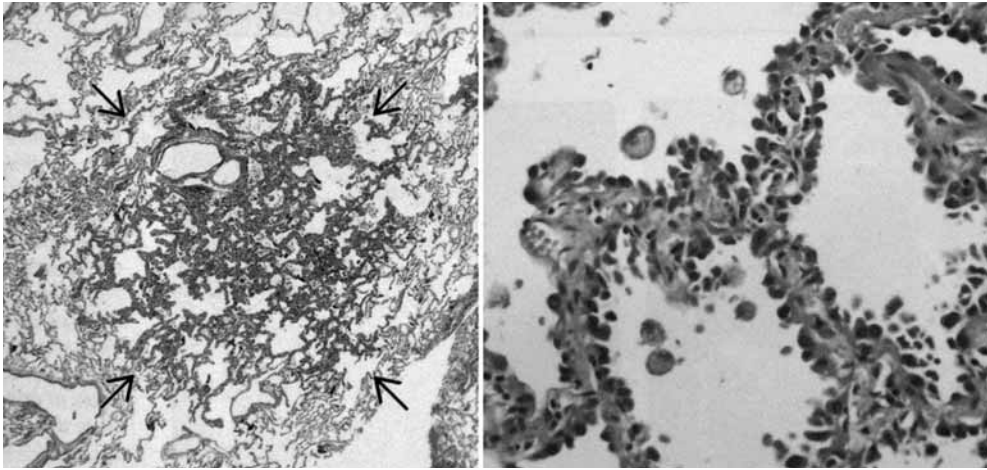
**FIGURA 2.** Resumen gráfico de los criterios utilizados por la OMS para la displasia/carcinoma *in situ* (CIS). La distribución de los diferentes cambios histológicos según la afectación en las diferentes capas del epitelio bronquial; inferior, media o superior (tomado de Travis WD, Colby TV, Corrin B et al., eds. *Histological typing of lung and pleural tumours*. WHO international histological classification of tumours, 3<sup>rd</sup> ed. Berlin: Springer; 1999).

- verticalmente en las capas profundas con atipia e imágenes de mitosis.
- **Carcinoma *in situ*.** Las alteraciones citológicas e histológicas mencionadas alcanzan su máxima expresión, siendo la lesión preneoplásica de mayor alteración epitelial escamosa. Todo el espesor del epitelio está reemplazado por células atípicas y mitosis, habitualmente es un foco pequeño, con irregularidades y discontinuidades evidentes de la membrana basal, aunque sin traspasarla, es decir, sin objetivarse invasión. En la mucosa adyacente al carcinoma *in situ* hay frecuentemente signos de displasia y metaplasia. Tanto la hiperplasia como la metaplasia escamosa representan cambios reactivos comunes y no son considerados cambios que progresen a la malignidad. En cambio, la displasia de carácter moderado-severo son verdaderas lesiones preneoplásicas, considerándose de alto grado de futura malignidad, aunque no existen todavía parámetros patognomónicos e incuestionables que predigan su transformación y, por tanto, no son sinónimo de segura malignización.

### Lesiones preinvasivas de adenocarcinoma **Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)**

Consiste en una proliferación focal y localizada de células con ligera a moderada atipia que tapizan los alvéolos y, ocasionalmente, los bronquiolos respiratorios. La proliferación celular generalmente cubre los septos alveolares con células cuboideas monótonas, levemente atípicas, con núcleo hipercrómico y citoplasma escaso, formando áreas sutiles, de difícil visualización microscópicas, con diámetro aproximado de 5 mm. Su variable atipia y el carácter multicéntrico ocasional, le confieren una gran dificultad diagnóstica (Fig. 3).

En vista del carácter inespecífico de los hallazgos semiológicos mencionados con dificultad en establecer el diagnóstico de esta entidad por medios no invasivos y formar parte del diagnóstico diferencial junto con patologías malignas como el carcinoma bronquioloalveolar y el adenocarcinoma, el diagnóstico se realiza generalmente con el análisis de muestras quirúrgicas<sup>(2)</sup>. Con todo, en los pulmones resecaos por carcinomas, sobre todo por adenocarcinomas primarios



**FIGURA 3.** Cambios histológicos de la hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) (Suster, Moran. Diagnostic pathology thoracic. Lung neoplasms. Atypical Adenomatous Hyperplasia. I-2-232) (ver en color en págs. finales).

de pulmón, esta entidad se presenta como hallazgo incidental.

### **Adenocarcinoma in situ (AIS)**

Esta lesión se define como una proliferación glandular de 3 cm o menos que tiene un crecimiento puro lepidico y ausencia de invasión. En la mayoría de los casos, las células tumorales son *no mucinosas*, con una proliferación de neumocitos tipo 2 o de células claras, en raras ocasiones son *mucinosas* con columnas altas de células caliciformes con abundante mucina atípica<sup>(6)</sup>.

### **Proliferación de células neuroendocrinas**

Son lesiones que se han relacionado con la aparición de carcinomas neuroendocrinos. Desde el punto de vista morfológico, se encuadran como hiperplasia neuroendocrina difusa idiopática, y generalmente cuando aparece, está asociada a otros tumores neuroendocrinos, siendo raro su aparición de manera aislada. Presenta proliferación de células localizadas, pequeños nódulos (cuerpos neuroendocrinos) o proliferación lineal de células neuroendocrinas del epitelio bronquial y bronquiolar; cuando sobrepasa la membrana basal, se considera un carcinoma *tumorlet*. De ser mayor a 5 mm de diámetro se diagnosticaría de tumor carcinoide típico<sup>(6)</sup> (Fig. 4).

### **DIAGNÓSTICO**

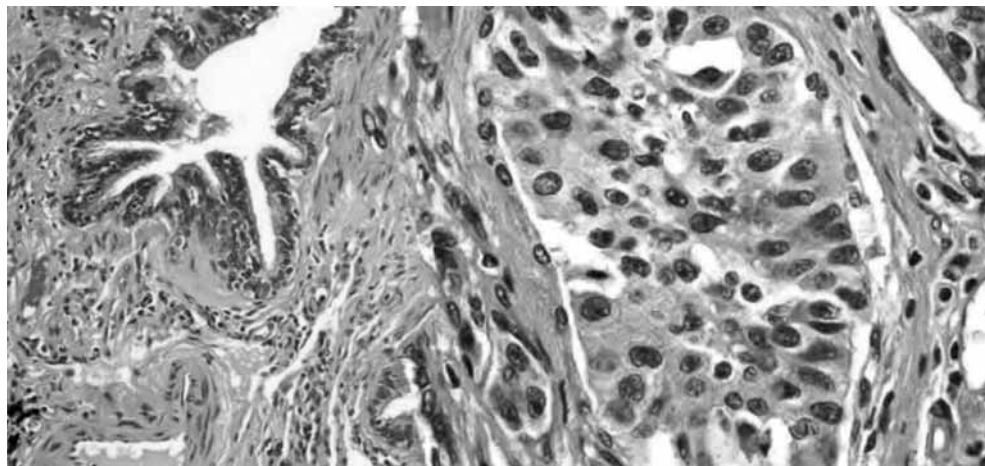
Para diagnosticar estas lesiones preinvasivas se nos plantean dos inconvenientes. El primero es que no se ha desarrollado una estrategia de *screening* propia para el cáncer de pulmón, a pesar de que sí existen para la mayoría de los otros tumores sólidos (colon, mama y próstata)<sup>(7)</sup>. El segundo es decidir qué técnica diagnóstica es la más apropiada. A continuación revisaremos los métodos diagnósticos disponibles.

### **Citología del esputo**

Se trata de un método no invasivo de diagnóstico aunque tiene una sensibilidad limitada debido en parte a la dificultad para obtener muestras de calidad y a la necesidad de disponer de personal altamente cualificado.

Hace más de 30 años se publicaron estudios sobre el examen seriado de la citología del esputo en pacientes fumadores y trabajadores expuestos a polvo inorgánico, en aquel momento se consideraba que existía una progresión de estadios desde displasia leve, moderada, severa y carcinoma *in situ*<sup>(8,9)</sup>.

Para mejorar la rentabilidad de esta prueba se han desarrollado distintas técnicas como la citometría cuantitativa asistida por ordenador (AQC) que aumenta la sensibilidad para el diag-



**FIGURA 4.** Hiperplasia de células neuroendocrinas y *tumorlet* carcinoides (HE  $\times$  400) y (HE  $\times$  100) [tomado de Revista Española de Patología 2009; 42 (2)] (ver en color en págs. finales).

nóstico de cáncer de pulmón<sup>(10)</sup> o la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) para detectar aneusomias cromosómicas en muestras de esputo<sup>(11)</sup>.

La realización de citología del esputo en pacientes de alto riesgo perdió interés tras publicarse por el Instituto Nacional de Cáncer Norteamericano 3 estudios realizados entre los años 70 y 80 en los que no se demostró beneficio en cuanto a mortalidad en la realización de *screening* a pacientes fumadores<sup>(7)</sup>.

Otro inconveniente de esta técnica es que las células recogidas mediante esputo pertenecen al árbol bronquial central, lo que detectaría sólo tumores en esa localización, fundamentalmente extirpe escamosa.

### Broncoscopia

La visualización del árbol bronquial mediante broncoscopia de luz blanca para detectar anomalías endobronquiales, así como la realización de BAL, cepillado y biopsia diagnóstica son procedimientos habituales. En los últimos 10 años se han presentado numerosos avances técnicos que han transformado esta prueba expandiendo sus aplicaciones en la evaluación de las alteraciones pulmonares.

Uno de estos avances es la broncoscopia de autofluorescencia (AFB), que se desarro-

lló como una nueva estrategia de *screening* para identificar displasia moderada o severa, carcinoma *in situ* (CIS) o neoplasia microinvasiva en pacientes de riesgo para cáncer de pulmón. Es capaz de localizar estas lesiones preinvasivas con mayor sensibilidad que la broncoscopia de luz blanca<sup>(12)</sup>, si bien estudios prospectivos longitudinales han demostrado que algunas de estas lesiones pueden regresar o resolverse de forma espontánea<sup>(13)</sup>. El desconocimiento de la historia natural de las lesiones preinvasivas, unido al incremento de la incidencia de adenocarcinomas periféricos que no son accesibles a la visualización por broncoscopia, hace poco probable que la AFB se utilice como técnica rutinaria de *screening* en grandes poblaciones.

Otro inconveniente de la AFB es la dificultad para diferenciar lesiones preinvasivas de otros cambios epiteliales benignos. Por eso se desarrolló un sistema de videobroncoscopia de imagen por autofluorescencia (AFI) que comprende un análisis del color según 3 longitudes de onda, lo que mejora la diferenciación entre lesiones preinvasivas e inflamación<sup>(14)</sup>.

Una nueva técnica endoscópica de imagen de banda estrecha (*Narrow-band Imaging-NBI*) que utiliza una banda azul con una longitud

de onda de 390 a 445 nm, está diseñada para simplificar la visualización de capilares mucosos y submucosos, consiguiendo una mayor diferenciación entre tejido maligno y no maligno. En un estudio reciente parece demostrarse que la NBI tiene una sensibilidad similar a la AFB pero mejora la especificidad para detectar lesiones preinvasivas<sup>(15)</sup>. Hasta la fecha no existen aplicaciones clínicas para la AFB y NBI en la población general, pero pueden tener un papel importante en el estudio de pacientes de alto riesgo.

### TAC

*The National Lung Screening Trial Research Team* ha publicado recientemente los resultados de un estudio en el que se demostraba que el uso de la TAC helicoidal como *screening* reduce la mortalidad por cáncer de pulmón. Esta técnica detecta, fundamentalmente, lesiones en el parénquima, por eso el predominio histológico de los tumores diagnosticados en este estudio era el adenocarcinoma incluido el bronquioloalveolar<sup>(16)</sup>. La hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) y el adenocarcinoma *in situ* (AIS) no mucinoso se observan en la TAC como un nódulo subsólido con opacidad en vidrio deslustrado que, por lo general, mide menos de 5 mm de tamaño. En el AIS mucinoso la imagen es de un nódulo sólido<sup>(3)</sup>.

### PET

El valor de esta prueba para este tipo de lesiones es cuestionable, dada la escasa sensibilidad que tiene en hallazgos de menos de 1 cm. En el 2005 Pasic y cols. publicaron un estudio piloto en el que evaluaban la utilidad del PET en lesiones preinvasivas que no eran visibles por TAC. Concluyeron que el PET captaba en aquellas lesiones diagnosticadas de carcinoma escamoso y no captaba en las lesiones histológicamente clasificadas como displasia severa, moderada o leve<sup>(17)</sup>.

### Alteraciones moleculares carcinogénicas

Simultáneamente a los cambios desde el epitelio normal a lesión preneoplásica y neo-

plasia, ocurren de 10 a 20 alteraciones genéticas que controlan la iniciación, desarrollo y mantenimiento de un cáncer de pulmón<sup>(18)</sup> (Tabla 2). La transformación a malignidad y la progresión se caracterizan por una *inestabilidad genómica* y la acumulación de varios eventos clave, que dan ventaja a las células malignas para su crecimiento o supervivencia: 1) activación de protooncogenes; 2) inactivación de supresores oncogénicos; 3) resistencia a la apoptosis; 4) alteración de la reparación de DNA e inmortalidad celular; 5) angiogénesis y migración celular.

### Inestabilidad genómica

Muchas alteraciones genéticas se observan en epitelio normal, y su número y severidad aumentan paralelamente a la severidad de las lesiones preneoplásicas. La pérdida de alelos en la región 3p es una de las alteraciones más tempranas que se observa en el 78% de las lesiones preinvasivas y que se asocia a progresión de estas lesiones. Esta alteración se sigue de la pérdida de heterocigosidad (LOH) en 9p21 (p16), 8p21-23, 13q14 (Rb) y 17p13 (p53), mientras que LOH en 3p, 9p y 17p se observan en AAH en el 18, 13 y 6% de los casos, respectivamente<sup>(19)</sup>.

La región 3p contiene genes supresores de tumor como: RASSF1A, FUS1, LIMD1 y SEMA3B y SEMA3F, que se localizan en 3p21.3, FHIT en 3p14.2 y RARβ en 3p24. De todos ellos, SEMA3F está inactivado de forma temprana en las lesiones preneoplásicas, lo que parece potenciar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que está implicado en el desarrollo de tumor (20) y RARβ (receptor para el ácido retinoico) se pierde en más del 40% de los NSCLC, y esto ocurre en fases tempranas de la carcinogénesis<sup>(21)</sup>.

La aneusomía cromosómica detectada por el análisis de fluorescencia de hibridación *in situ* (FISH) que abarca las secuencias del centrómero 6, 5p15.2, 7p12 (EFGR) y 8q (MYC), se observa en el 85% de las displasias bronquiales<sup>(22)</sup>.

No existen marcadores moleculares o genéticos para distinguir HPNDI de proliferación

**TABLA 2. Alteraciones que implican progresión de las lesiones preinvasivas**

Histología	Alteración genética y molecular
Displasia escamosa	Pérdida de alelos en 3p LOH en 9p21, 8p21-23, 13q14, 17p13 Inactivación de SEMA3F Pérdida de RARβ Sobreexpresión c-Myc Amplificación de PIK3CA y sobreexpresión de AKT fosforilada Sobreexpresión de p53 Inhibición de p16 y/o la sobreexpresión de cyclin D1 Bax/Bcl-2 < 1 Sobreexpresión de hTERT
Hiperplasia adenomatosa atípica (AAH)	LOH en 3p, 9p y 17p Mutaciones en EFGR y K-ras (mutuamente excluyentes) Sobreexpresión de hTERT
Hiperplasia pulmonar neuroendocrina difusa idiopática (HPNDI)	Disbalance alélico en 11q13

*LOH: loss of heterozygosity.*

neuroendocrina reactiva, pero se observa un desbalance alélico en 11q13 (donde se localiza el gen supresor MEN1) en el 0-50% de los carcinoides típicos y en el 50-70% de los carcinoides atípicos<sup>(23)</sup>.

**Oncogenes**

Se han identificado más de 100 oncogenes hasta la fecha y muchos de ellos están implicados en la carcinogénesis del cáncer de pulmón como Ras, c-myc, EFGR y c-erb-B2 (HER-2/neu):

- EFGR (receptores transmembrana de tirosina cinasa): las mutaciones de este gen ocurren en un 5-25% de la AAH y en el 10-50% del BAC (carcinoma bronquioloalveolar)<sup>(24)</sup>. En contraste, el hallazgo de mutaciones de EFGR en el carcinoma de células escamosas (< 10%) hace dudar de su implicación en la carcinogénesis bronquial<sup>(25)</sup>.
- RAS: pueden observarse mutaciones en un 15-30% de las AAH, en cerca del 10% de los adenocarcinomas *in situ* o mínima-

mente invasivos<sup>(26)</sup>, en un 20-30% de los adenocarcinomas y por encima del 70% de los BAC mucinosos. Se dice que las mutaciones de K-ras y EFGR son mutuamente excluyentes y la aparición de mutaciones en Ras es anecdótico en displasia bronquial.

- C-MYC: niveles elevados de este oncogén se encuentran en los márgenes quirúrgicos alterados y en el tejido adyacente al tumor histológicamente normal, lo que sugiere que la expresión de c-myc ocurre en fases tempranas de la carcinogénesis<sup>(27)</sup>.
- PI3 Kinasa/AKT: en lesiones preinvasivas, la amplificación de PIK3CA y la sobreexpresión de AKT fosforilada se asocia con displasia severa<sup>(28)</sup>.

**Genes supresores del tumor**

La inactivación de estos genes puede deberse a mutación, pérdida de material cromosómico o fenómenos epigenéticos como la metilación.

- p53: en las lesiones preinvasivas se encuentra sobreexpresión de p53 desde displasia leve (19%), displasia moderada (36%) hasta CIS (59%)<sup>(29)</sup>. Por el contrario, la sobreexpresión de este gen ocurre en fases tardías del adenocarcinoma<sup>(30)</sup>.
- Rb: la función de esta proteína puede estar invalidada a través de una alteración en la fosforilación, en la que interviene la inhibición de p16 y/o la sobreexpresión de cyclin D1, provocando la progresión desde lesión preinvasiva a carcinoma invasivo<sup>(31)</sup>.
- Balance Bax/Bcl-2: Bax es un gen apoptótico, mientras que Bcl-2 es un gen antiapoptótico. La sobreexpresión de Bcl-2 y la pérdida de Bax aumenta con la severidad de las lesiones preneoplásicas<sup>(29)</sup>.
- Inmortalidad celular: los telómeros son complejos de nucleoproteínas localizados al final de los cromosomas eucarióticos, representan unas estructuras críticas para la estabilización del extremo del cromosoma. La telomerasa es un complejo de RNA-proteína responsable de la síntesis repetida del telómero. Entre sus componentes se encuentra una proteína catalítica (hTERT), que representa el factor limitante para la actividad de la telomerasa. Ésta se re-expresa en las células tumorales, perdiendo los receptores para p53 y Rb, lo que les hace escapar del estadio 1 de mortalidad y proliferar hasta el estadio 2 de mortalidad (M2) o crisis, donde sufren inestabilidad genética, lo que favorece la progresión del tumor en las células supervivientes. El mecanismo de la re-expresión de la telomerasa durante la carcinogénesis no se conoce de forma completa, aunque parece ocurrir al nivel de hTERT. Se observa sobreexpresión de hTERT en AAH (77%) y en BAC no mucinoso (97%)<sup>(32)</sup>. En las lesiones preinvasivas bronquiales aumenta su expresión paralelamente a la severidad de la lesión<sup>(33)</sup>. Se correlaciona con la acumulación de p53 y la resistencia a la apoptosis.

### **Angiogénesis y migración celular**

Se trata de la formación de un nuevo lecho capilar desde los vasos preexistentes. La neovascularización implica proliferación de células endoteliales y supervivencia, y está mediada por varios factores angiogénicos producidos por células tumorales y del estroma como VEGF, angiopoyetina, IL-8 y fosfato-timidina. VEGF y sus receptores NP1 y NP2 favorecen la proliferación tumoral y la migración en las lesiones bronquiales preneoplásicas<sup>(4)</sup>.

Es preciso continuar con el estudio de técnicas de detección de estas lesiones preinvasivas y en la caracterización de todas las alteraciones genéticas que provocan su progresión a carcinoma invasivo, para plantear un protocolo de seguimiento y abordaje terapéutico adecuado.

### **HISTORIA NATURAL**

Las lesiones preinvasivas del epitelio bronquial se consideran precursoras del carcinoma broncogénico de tipo escamoso. Aunque su historia natural no es bien conocida, estudios longitudinales demuestran una alta prevalencia de estas lesiones en pacientes de riesgo<sup>(34,35)</sup>; en cambio, la incidencia de carcinoma broncogénico es mucho menor. Esto confirmaría que la mayoría de estas lesiones no evolucionan a carcinomas invasivos. Por tanto, aunque con las técnicas de broncoscopia actuales se pueden diagnosticar de forma precoz, su manejo sigue siendo un dilema.

Varios estudios intentan demostrar cuál sería la evolución de estas lesiones. Bota y cols.<sup>(13)</sup> en un estudio prospectivo durante dos años en el que incluyen 104 pacientes, observan progresión solo en un 3,5% de las lesiones de bajo grado por lo que proponen solo seguimiento. En cambio, realizan tratamiento endobronquial en las displasias severas y en el carcinoma *in situ*. Las terapias utilizadas fueron crioterapia, electrocauterio y terapia fotodinámica. Otros autores proponen realizar seguimiento de todas las lesiones sin intervención, basándose en estudios *post mortem* que sugieren que la mayoría de los carcinomas *in situ* no progresan

a carcinomas invasivos<sup>(56)</sup>. Es el caso de Philip J y cols.<sup>(57)</sup>, que realizan seguimiento a 22 pacientes con 53 lesiones durante un periodo de 12 a 85 meses. De las 36 lesiones de alto grado (displasia severa y carcinoma *in situ*), 6 progresaron a carcinomas invasivos y se diagnosticaron en total 11 tumores, 5 de ellos a distancia. Ellos concluyen que el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón en pacientes con lesiones de alto grado fue del 33 % al año y del 54 % a los dos años. En cambio, de las 17 lesiones de bajo grado (displasia leve y moderada), ninguna progresó a carcinomas invasivos. Anindo K y cols.<sup>(58)</sup> incluyen 22 pacientes y realizan seguimiento durante 22 meses. Encontraron lesiones de alto grado en 16 pacientes y cinco progresaron en un periodo de 2 a 19 meses. Durante el seguimiento se diagnosticaron tres carcinomas a distancia de forma incidental, 7 nuevas lesiones de alto grado y dos de bajo grado. Ninguna de las lesiones de bajo grado progresó a carcinomas invasivos y algunas de ellas regresaron de forma espontánea. En cambio, Breuer y cols.<sup>(59)</sup> observan progresión en 6 pacientes (9 %) con displasia leve y moderada, así como en todos los carcinomas *in situ* durante un seguimiento de 21 meses.

La mayoría de estudios coinciden en que solo una pequeña proporción de las lesiones de alto grado progresan a carcinomas invasivos, en cambio aparecen nuevas lesiones durante el seguimiento y el tiempo de progresión puede variar desde 2 meses a varios años. Lo que pone de manifiesto la naturaleza impredecible y la distribución multifocal de las lesiones. Por otro lado, se observa un mayor riesgo de progresión, así como la aparición de carcinomas en otras localizaciones, en los pacientes con lesiones de alto grado, pacientes con otro tumor sincrónico y/o historia previa de tumores de cabeza y cuello<sup>(40)</sup>. No obstante, es difícil establecer comparaciones entre los estudios. El número de pacientes es escaso, la toma de biopsias y su repetición en la misma localización es difícil y algunos consideran que la toma de biopsias puede modificar la evolución de las lesiones. Por otro lado, la mayoría de

los estudios hace referencia a las lesiones del epitelio bronquial, precursoras del carcinoma epidermoide, que representa solo una parte de los tumores pulmonares.

La AAH como lesión preinvasiva del adenocarcinoma se observa en la TAC como un nódulo subsólido con opacidad en vidrio deslustrado que, por lo general, mide menos de 5 mm de tamaño. En estos casos es extremadamente raro que la lesión progrese a un adenocarcinoma invasivo; esto, unido al prolongado tiempo de duplicación, hace que no sea necesario realizar TAC de control, especialmente en pacientes de edad avanzada. Para lesiones entre 5-10 mm se aconseja seguimiento por un periodo no inferior a 3 años. En el caso de lesiones mayores de 10 mm se aconseja resección. Y, si el hallazgo es de múltiples nódulos subsólidos de entre 5 y 10 mm, también se aconseja seguimiento<sup>(41)</sup>.

## TRATAMIENTO

El conocimiento de los factores moleculares y genéticos que determinan la capacidad de progresión de estas lesiones es fundamental para determinar su tratamiento. Por el momento, un tratamiento conservador para las lesiones premalignas de alto grado, así como el seguimiento en determinados pacientes, es lo más apropiado. En la actualidad, la ACCP recomienda el uso de broncoscopia de autofluorescencia en tres situaciones: a) pacientes con radiografía normal y citología de esputo con displasia severa, CIS o carcinoma; b) pacientes con CIS candidatos a tratamiento endobronquial; c) seguimiento de pacientes con diagnóstico de displasia severa o CIS en vía aérea central. La terapia fotodinámica y la crioterapia son los tratamientos endobronquiales más utilizados. Aunque, probablemente, el uso de terapias sistémicas que evite la progresión y las recurrencias de estas lesiones sería más eficaz.

Distintos agentes se han investigado en este sentido (Tabla 3). Ensayos clínicos en fase II con corticoides inhalados, en pacientes con factores de riesgo, no han demostrado modificaciones de las lesiones premalignas en epite-

**TABLA 3. Tratamientos en lesiones preinvasivas**

Agentes ensayados en el tratamiento de lesiones premalignas

- Inhibidores de la COX-2
- Retinoides
- Inhibidores de la lipoxigenasa
- Inhibidores de la angiogénesis
- Inhibidores del ciclo celular
- Análogos de la prostaciclina
- Agonistas del receptor PPAR $\gamma$
- Budesonida y fluticasona
- Selenio
- AAS
- N-acetilcisteína
- $\beta$ -carotenos
- Ácido fólico
- Vitamina B<sub>12</sub>

lio bronquial<sup>(42,43)</sup>. También se han investigado, por su efecto antioxidante N-acetil cisteína y otras vitaminas, entre ellas la vitamina A, cuyo déficit en roedores causa metaplasia escamosa en tráquea y otros epitelios. En cambio, el tratamiento con estas sustancias en pacientes de riesgo no ha demostrado beneficios y no deben usarse fuera de ensayos clínicos, siendo el grado de recomendación D<sup>(44)</sup>. Por otro lado, altas concentraciones de  $\beta$ -carotenos podrían tener efectos oxidantes, inducir daños en el DNA e inestabilidad de la membrana celular<sup>(45)</sup>.

Otro fármaco prometedor que se ha ensayado en modelos animales es la rosiglitazona<sup>(46)</sup>, antidiabético oral indicado en el tratamiento de la diabetes tipo II. Se trata de un agonista selectivo del receptor nuclear PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma) que actúa en la transcripción de genes, en la diferenciación y apoptosis celular. Su uso en modelos de ratones expuestos a agentes carcinogénicos parece inhibir la progresión de lesiones hiperplásicas y adenomas. Sin embargo, un reciente meta-análisis ha re-

lacionado el uso crónico de este fármaco con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes.

También se han investigado antiinflamatorios, análogos de prostaciclina, selenio y organosulfurados utilizando biomarcadores de proliferación celular y marcadores morfológicos implicados en la carcinogénesis, sin objetivarse modificaciones. Por otro lado, algunos de estos fármacos presentan efectos secundarios importantes y no son bien tolerados, por lo que, en la actualidad, no existe ningún tratamiento que haya demostrado efectividad con un perfil bajo de toxicidad para su uso sistémico en pacientes con lesiones premalignas y riesgo elevado de carcinoma broncogénico<sup>(47)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez J. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Cáncer de pulmón. Curso de la ESO en Español. European School of Oncology. 2005.
2. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon (France): IARC; 2004.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The New IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification. *J Thoracic Oncol.* 2011; 6: 244-85.
4. Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Department of Pathology and Lung Cancer Research Group, INSERM, Grenoble, France. Pulmonary preneoplasia-sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology.* 2009; 54 (1): 43-54.
5. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011; 32 (4): 669-92.
6. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol.* 2001; 54 (4): 257-71.
7. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high-risk group. *Chest.* 2000; 117: 72S-9.
8. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer.* 1974; 33: 256-70.
9. Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockman, MS, Erozan YS, Gupta PK, et al. Sputum cyto-

- pathology: Use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. *J Occup Med*. 1986; 28: 692-705.
10. Johnson FL, Turic B, Kemp R, Palcic B, Sussman R, Voelker KG, et al. Improved diagnostic sensitivity for lung cancer using an automated quantitative cytology system and uridine 5'-triphosphate-induced sputum specimens. *Chest*. 2004; 125: 157S-8S.
  11. Varella-García M, Schulte AP, Wolf HJ, Feser WJ, Zeng C, Braudrick S, et al. The detection of chromosomal aneusomy by fluorescence in situ hybridization in sputum predicts lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3 (4): 447-53. Epub 2010 Mar 23.
  12. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax*. 2005; 60: 496-503.
  13. Bota S, Auliac JB, Paris C, Metayer J, Sesboue R, Nouvet G, et al. Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1688-93.
  14. Chiyo M, Shibuya K, Hoshino H, Yasufuku K, Sekine Y, Iizasa T, et al. Effective detection of bronchial preinvasive lesions by a new autofluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung Cancer*. 2005; 48 (3): 307-13.
  15. Herth FJ, Eberhardt R, Anantham D, Gompelmann D, Zakaria MW, Ernst A. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol*. 2009; 4 (9): 1060-5.
  16. 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 (5): 395-409. Epub 2011 Jun 29.
  17. Pasic A, Brokx HA, Comans EF, Herder GJ, Risse EK, Hoekstra OS, et al. Detection and staging of preinvasive lesions and occult lung cancer in the central airways with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a pilot study. *Clin Cancer Res*. 2005; 11 (17): 6186-9.
  18. Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 73-87. Epub 2001 Dec 3.
  19. Takamochi K, Ogura T, Suzuki K, Kawasaki H, Kurashima Y, Yokose T, et al. Loss of heterozygosity on chromosomes 9q and 16p in atypical adenomatous hyperplasia concomitant with adenocarcinoma of the lung. *Am J Pathol*. 2001; 159 (5): 1941-8.
  20. Lantuéjoul S, Constantin B, Drabkin H, Brambilla C, Roche J, Brambilla E. Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F, and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. *J Pathol*. 2003; 200 (3): 336-47.
  21. Martinet N, Alla F, Farré G, Labib T, Drouot H, Vidili R, et al. Retinoic acid receptor and retinoid X receptor alterations in lung cancer precursor lesions. *Cancer Res*. 2000; 60 (11): 2869-75.
  22. Jonsson S, Varella-García M, Miller YE, Wolf HJ, Byers T, Braudrick S, et al. Chromosomal aneusomy in bronchial high-grade lesions is associated with invasive lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 342-7.
  23. Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM, Mattis AE, Bauchinger M, Candidus S, et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol*. 1998; 153 (4): 1089-98.
  24. Yoshida Y, Shibata T, Kokubu A, Tsuta K, Matsuno Y, Kanai Y, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2005; 50 (1): 1-8.
  25. Merrick DT, Kittelson J, Winterhalder R, Kotantoulas G, Ingeberg S, Keith RL, et al. Analysis of c-ErbB1/epidermal growth factor receptor and c-ErbB2/HER-2 expression in bronchial dysplasia: evaluation of potential targets for chemoprevention of lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (7 Pt 1): 2281-8.
  26. Sakamoto H, Shimizu J, Horio Y, Ueda R, Takahashi T, Mitsudomi T, et al. Disproportionate representation of KRAS gene mutation in atypical adenomatous hyperplasia, but even distribution of EGFR gene mutation from preinvasive to invasive adenocarcinomas. *J Pathol*. 2007; 212 (3): 287-94.
  27. Gazzeri S, Brambilla E, Caron de Fromental C, Gouyer V, Moro D, Perron P, et al. p53 genetic abnormalities and myc activation in human lung carcinoma. *Int J Cancer*. 1994; 58 (1): 24-32.
  28. Massion PP, Taflan PM, Shyr Y, Rahman SM, Yildiz P, Shakhour B, et al. Early involvement of

- the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in lung cancer progression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (10): 1088-94. Epub 2004 Aug 18.
29. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll JL, Moro D, Negoescu A, et al. p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl2, Bax, and Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1998; 4 (7): 1609-18.
  30. Yoo SB, Chung JH, Lee HJ, Lee CT, Jheon S, Sung SW. Epidermal growth factor receptor mutation and p53 overexpression during the multistage progression of small adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (7): 964-9.
  31. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Lantuejoul S, Veyrenc S, Brambilla C. Alterations of Rb pathway (Rb-p16INK4-cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 1999; 5 (2): 243-50.
  32. Nakanishi K, Kawai T, Kumaki F, et al. Expression of human telomerase RNA component and telomerase reverse transcriptase mRNA in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Hum Pathol.* 2002; 33: 697-702.
  33. Lantuejoul S, Soria JC, Morat L, et al. Telomere shortening and telomerase reverse transcriptase expression in preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 2074-82.
  34. Lam S, LeRiche JC, Zheng Y, Coldman A, Macaulay C, Hawk E, et al. Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (8): 691-6.
  35. Paris C, Thiberville L, Ebran B, Huong D, Metayer J, Nouvet G, et al. Prevalence of bronchial preneoplasia after occupational exposure to asbestos. A preliminary study using autofluorescence endoscopy. Ninth International conference on occupational Respiratory Diseases, Kyoto, Japan. *Experta Medica International Congress Series*, 1153, 1998.
  36. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and lung cancer. *N Engl J Med.* 1961; 265: 253-67.
  37. Jeremy Gerorge P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F, et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax.* 2007; 62 (1): 43-50.
  38. Banerjee AK, Rabbitts PH, George PJ. Preinvasive bronchial lesions: surveillance or intervention? *Chest.* 2004; 125 (5 Suppl): 95S-6S.
  39. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van Vliet E, Vonk Noordegraaf A, Risse EJ, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (2 Pt 1): 537-43.
  40. Moro-Sibilot D, Fievet F, Jeanmart M, Lantuejoul S, Arbib F, Laverribe MH, et al. Clinical prognostic indicators of high-grade pre-invasive bronchial lesions. *Eur Respir J.* 2004; 24 (1): 24-9.
  41. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology.* 2009; 253 (3): 606-22.
  42. Van den Berg RM, van Tinteren H, van Zandwijk N, Visser C, Pasic A, Kooi C, et al. The influence of fluticasone inhalation on markers of carcinogenesis in bronchial epithelium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 (10): 1061-5.
  43. Lam S, LeRiche JC, McWilliams A, Macaulay C, Dyachkova Y, Szabo E, et al. A randomized phase IIb trial of pulmicort turbuhaler (budesonide) in people with dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (19): 6502-11.
  44. Dragnev KH, Stover D, Dmitrovsky E; American College of Chest Physicians. Lung cancer prevention: the guidelines. *Chest.* 2003; 123 (1 Suppl): 60S-71S.
  45. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* 2003; 123 (1 Suppl): 50S-9.
  46. Lyon CM, Klinge DM, Do KC, Grimes MJ, Thomas CL, Damiani LA, et al. Rosiglitazone prevents the progression of preinvasive lung cancer in a murine model. *Carcinogenesis.* 2009; 30 (12): 2095-9.
  47. Gray J, Mao JT, Szabo E, Kelley M, Kurie J, Bepko G; American College of Chest Physicians. Lung cancer chemoprevention: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, 2<sup>nd</sup> edition. *Chest.* 2007; 132 (3 Suppl): 56S-68S.

# DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PULMÓN

Javier J. Zulueta Francés, Juan Bertó Botella

## INTRODUCCIÓN

En el mundo mueren más de un millón de personas al año por cáncer de pulmón, siendo una de las causas más comunes de mortalidad y la causa más frecuente de muerte por cáncer<sup>(1)</sup>. El pronóstico de más del 80 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón es pésimo, en parte porque el avanzado estadio en el momento del diagnóstico imposibilita la cirugía curativa y, en parte, porque los tratamientos médicos son inefectivos<sup>(2,3)</sup>. En 2005, las tasas de supervivencia a 5 años en hombres y mujeres diagnosticados con cáncer de pulmón fueron 14 y 17 %, respectivamente, y no han cambiado de forma significativa en las últimas décadas<sup>(3,4)</sup>. Aunque existen programas de cribado para cánceres de mama, colon y próstata, el cribado del cáncer de pulmón ha sido muy cuestionado durante décadas<sup>(5)</sup>. Pero la reciente publicación de los resultados del estudio NLST (*National Lung Screening Trial*), patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EE.UU., puede cambiar la percepción negativa actualmente predominante sobre el cribado del cáncer de pulmón<sup>(6)</sup>. Este estudio es el primero que demuestra que el cribado mediante tomografía axial computarizada de baja dosis de radiación (TCBD) anual, resulta en una disminución significativa de la mortalidad por cáncer de pulmón. Con estos resultados se ha reavivado el interés en la detección precoz del cáncer de pulmón. En este capítulo se revisa la bibliografía que investiga los potenciales beneficios de la detección precoz del cáncer de pulmón mediante TCBD de tórax en individuos de alto riesgo, y se abordan los puntos más controvertidos y las líneas de investigación que es preciso desarrollar en el futuro.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

### Ensayos de cribado con radiografía de tórax

El NCI estadounidense patrocinó tres estudios de cribado de cáncer de pulmón en los años 70<sup>(7,8)</sup>. Dos de estos, llevados a cabo en el Hospital Johns Hopkins y en el centro oncológico *Memorial Sloan Kettering* (MSKCC), fueron diseñados para comparar el cribado anual mediante radiografía de tórax con el cribado más frecuente, es decir, cada 4 meses, usando radiografía de tórax y citología de esputo. Un tercer estudio, conocido como el *Mayo Lung Project* (MLP), de la Mayo Clinic, se diseñó para comparar el cribado cada 3 meses mediante radiografía de tórax y citología de esputo, con la recomendación habitual de aquella época, que consistía en una revisión anual. El MLP fue el más importante de los 3 puesto que fue el único que realmente estudiaba la efectividad de la radiografía de tórax para el cribado de cáncer de pulmón. Sorprendentemente, en el grupo de cribado se detectó un mayor número de cánceres que, además, se encontraban en estadios más precoces y tenían mayores probabilidades de ser resecaados. A pesar de ello, no se produjo una disminución en el número de muertes por cáncer en el grupo de cribado. La combinación de estos resultados (más cánceres en el grupo de cribado, mayor número de diagnósticos en estadios más precoces y con una mayor tasa de resecaabilidad, pero la misma tasa de mortalidad), sólo puede explicarse por uno de dos mecanismos. Por un lado, que se hayan producido errores en la aleatorización, resultando en grupos heterogéneos. O alternativamente, que el cribado facilitó la detección de cánceres menos agresivos que no causarían

la muerte del individuo en el caso de no ser diagnosticados. Este último mecanismo, conocido como sesgo de exceso de diagnóstico, ha sido aceptado por la gran mayoría de autores como la causa de los resultados negativos del estudio de la Mayo Clinic<sup>(9)</sup>. No obstante, hay autores, incluyendo investigadores que participaron en el estudio, que han planteado diversos problemas en el diseño del MLP<sup>(9-11)</sup>. Destacan la alta tasa de contaminación del grupo control (el 75 % de los participantes en este grupo se hicieron radiografías de tórax de cribado en los dos últimos años del estudio), un seguimiento limitado y la significativa falta de cumplimiento con el protocolo en el grupo de cribado. El autor principal del MLP reconoció que los problemas mencionados podrían haber limitado la capacidad del estudio de detectar beneficios significativos del cribado<sup>(12)</sup>. Otro coautor del estudio coincidió, en un análisis independiente, que el diseño del estudio pudo limitar su poder estadístico<sup>(11)</sup>. Investigadores no relacionados con el estudio han planteado que el exceso de diagnóstico no puede explicar los resultados, atribuyéndolos a una falta de homogeneidad en los grupos debido a fallos en el proceso de aleatorización<sup>(9)</sup>. Dominioni y cols. han sugerido recientemente que otro sesgo, el llamado “efecto voluntario”, podría explicar la heterogeneidad entre los grupos del estudio y, como consecuencia, la mayor tasa de detección de cáncer en el grupo de cribado<sup>(13,14)</sup>. Dominioni señala que los participantes en el MLP no fueron informados de su participación hasta después del proceso de aleatorización y, además, tan sólo fueron informados los participantes del grupo de cribado. Es decir, los participantes del grupo control nunca supieron que participaban en un estudio y no firmaron ningún consentimiento informado<sup>(14)</sup>. En cambio, más de 600 participantes asignados al grupo de cribado rehusaron firmar el consentimiento y fueron excluidos del estudio<sup>(15)</sup>. En definitiva, en el grupo de cribado se produjo un efecto de autoselección al violarse uno de los principios básicos en el diseño de estudios clínicos, es decir, que el proceso de selección

debe completarse antes de la aleatorización<sup>(15)</sup>. Dominioni y cols. demostraron en un estudio propio que la tasa de incidencia de cáncer de pulmón es mayor en voluntarios participantes en estudios de cribado debido a que acumulan más factores de riesgo (tabaquismo y antecedentes familiares y ocupacionales)<sup>(14)</sup>. La autoselección podría explicar la mayor tasa de incidencia de cáncer de pulmón en el grupo de cribado del estudio de la Mayo Clinic, y esto podría haber mitigado los efectos favorables del cribado sobre la mortalidad por cáncer.

### **Estudios de cribado con TAC torácica de baja dosis de radiación (TCBD)**

En 1999 se publicaron los primeros resultados del estudio ELCAP (*Early Lung Cancer Action Program*), un estudio de detección precoz de cáncer de pulmón usando TCBD anual en individuos de alto riesgo<sup>(16)</sup>. Mil fumadores y exfumadores de más de 60 años de edad del área de Nueva York se hicieron un TCBD anual durante 2 años. Los hallazgos positivos en la TAC se evaluaron mediante un protocolo diseñado para detectar crecimiento de nódulos pulmonares no calcificados mediante TCBD de control. En el cribado basal (primer TCBD), un 23 % de los participantes tenían nódulos no calcificados que fueron controlados mediante uno o más TCBD de control a los 3, 6 y 12 meses. Como resultado del seguimiento, se biopsiaron 28 nódulos, 27 de los cuales resultaron ser cáncer de pulmón (prevalencia del 2,7 %). El 81 % (21 cánceres) fueron diagnosticados en estadio IA<sup>(16)</sup>. Ante estos resultados tan prometedores, en la siguiente década se llevaron a cabo numerosos trabajos similares que confirmaron que el cribado mediante TCBD resulta en la detección de cáncer de pulmón en estadios precoces en una proporción muy elevada (Tabla 1)<sup>(17-21)</sup>. No obstante, debido al tamaño de las muestras y al diseño metodológico, ninguno de estos estudios pudo abordar la pregunta principal: ¿resulta el cribado de cáncer de pulmón en tasas de curación más altas y, como consecuencia, en una disminución de la mortalidad por esta enfermedad?

**TABLA 1. Proporción de diagnósticos de cáncer en Estadio I en estudios observacionales de cribado con TCBD**

	n	nº de cánceres	Estadio I
ELCAP <sup>(16)</sup>	1,000	27	85 %
Diedrich et al. <sup>(19)</sup>	817	22	73 %
Pastorino et al. <sup>(17)</sup>	1,035	22	77 %
Bastarrika et al. <sup>(18)</sup>	911	14	93 %
Swensen et al. <sup>(20)</sup>	1,520	64	66 %
Veronesi et al. <sup>(21)</sup>	5,201	92	66 %

### ESTUDIOS DE CRIBADO MEDIANTE TCBD

En vista de estos estudios preliminares, se diseñaron tres grandes estudios prospectivos con metodologías diferentes con el objetivo de determinar si el cribado con TCBD puede aumentar la curabilidad del cáncer de pulmón y reducir su tasa de mortalidad. IELCAP es un estudio prospectivo observacional y multicéntrico, llevado a cabo en centros de los EE.UU., Europa y Asia<sup>(22)</sup>. Los estudios NLST y NELSON son estudios prospectivos, aleatorizados con grupo control, llevados a cabo en los EE.UU. y en Europa, respectivamente. Los resultados del estudio NELSON son los únicos que aún no han sido publicados.

### IELCAP

IELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*) es un consorcio internacional dedicado al estudio prospectivo del cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD usando un protocolo consensuado y acumulando datos de cada centro en una base de datos común. Desde 2000 se han reclutado fumadores y exfumadores de al menos 40 años de edad y con un antecedente tabáquico de al menos 10 paquetes-año. Los hallazgos positivos de los TCBD se analizaron siguiendo un protocolo modificado del estudio ELCAP antes mencionado<sup>(23)</sup>. El protocolo diagnóstico es diferente según el tamaño de los nódulos detectados y según si son detectados en el TCBD basal o en años sucesivos (TCBD anuales). El TCBD basal se consideró positivo

si se detectó cualquier nódulo no calcificado sólido o parcialmente sólido con un diámetro de al menos 5 mm, o cualquier nódulo no sólido de al menos 8 mm de diámetro. En cambio, un TCBD anual se consideró positivo al detectarse cualquier nódulo nuevo, ya sea sólido o no sólido, variando el protocolo diagnóstico según el tamaño de los nuevos nódulos. La mayor parte de los hallazgos positivos se sometieron a control evolutivo no invasivo mediante TCBD adicionales. La recomendación de una biopsia se hizo para cualquier nódulo que estuviera creciendo y para aquellos mayores de 15 mm de diámetro. Los resultados del estudio demuestran que en más de 30.000 participantes con más de 60.000 TCBD realizados, el 85% de los 484 cánceres de pulmón diagnosticados se encontraban en estadio quirúrgico I<sup>(22)</sup>. La tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes con cáncer de pulmón superó el 80%, superando el 90% en el subgrupo de pacientes diagnosticados en estadio IA e intervenidos antes de que transcurriera un mes desde el momento del diagnóstico.

Los resultados de IELCAP han sido cuestionados por la ausencia de un grupo control que permitiera el estudio del efecto del cribado sobre la mortalidad por cáncer de pulmón<sup>(24,25)</sup>. En cambio, los otros dos estudios mencionados en esta sección, el NLST y el NELSON, sí fueron diseñados con un grupo control y asignación aleatoria para poder determinar el efecto sobre la mortalidad<sup>(6,26,27)</sup>.

## NLST

El NLST, que comenzó en 2002, reclutó a 53.000 fumadores severos de entre 55 y 74 años de edad y los asignó de forma aleatoria a dos grupos en los que se hizo cribado de cáncer de pulmón durante 3 años, pero con pruebas diferentes<sup>(6)</sup>. En uno se utilizó el TCBD, mientras que en el grupo control se utilizó la radiografía de tórax convencional. A diferencia del protocolo de IELCAP, en NLST un TCBD se consideró positivo si detectaba nódulos de al menos 4 mm de diámetro. El estudio estaba diseñado para hacer un seguimiento durante 10 años después de los 3 de cribado para ver el efecto sobre la mortalidad, pero tuvo que suspenderse prematuramente en 2010 después de que un comité de monitorización independiente revisara los datos y detectara una reducción del 20% en el número de muertes por cáncer de pulmón en el grupo de cribado con TCBD. Es importante señalar que ambos grupos de participantes, incluido el grupo control, fueron sometidos a cribado de cáncer de pulmón. Como se ha explicado previamente, es probable que el cribado con radiografía de tórax resultara en la detección de cánceres en estadios más precoces de lo habitual, lo cual podría haber reducido las diferencias entre los dos grupos del estudio. También es preciso tener en cuenta que la reducción del 20% en la mortalidad se consiguió después de tan sólo 3 años de cribado. Es posible que con un grupo control al que no se le hiciera cribado y/o más años de cribado, se obtuvieran unos resultados aún más favorables. En cualquier caso, el NLST demuestra que el cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD es efectivo y que, en una población de alto riesgo, reduce la mortalidad por esta enfermedad<sup>(6)</sup>.

## NELSON

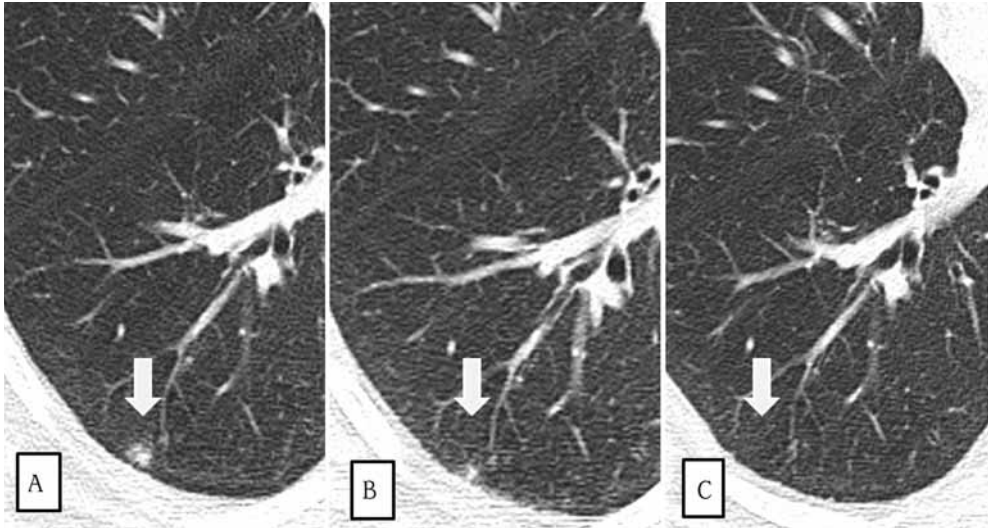
El estudio NELSON se inició en Bélgica y los Países Bajos en 2003, con un diseño para comparar un grupo de cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD con un grupo control en el que no se hiciera cribado de ningún tipo<sup>(26)</sup>. Una novedad interesante de este estu-

dio en comparación con los previos ya descritos es la incorporación del análisis volumétrico de los nódulos pulmonares no calcificados. El estudio ha reclutado a 16.000 personas y sus resultados se esperan en un futuro próximo. No obstante, resultados preliminares sugieren una tasa de contaminación del grupo control y una tasa de falsos positivos en el grupo de cribado muy bajos<sup>(28,29)</sup>.

## PUNTOS CLAVE EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE PULMÓN

### Falsos positivos

En el estudio NLST, el 21% de los TCBD fueron considerados positivos<sup>(6)</sup>. Casi la mitad de los participantes en el grupo de cribado mediante TCBD tuvieron al menos un resultado positivo, aunque el 96% fueron considerados falsos positivos. No obstante, las complicaciones relacionadas con pruebas diagnósticas ocurrieron raramente puesto que la mayor parte de los nódulos se controlaron evolutivamente mediante más TCBD. Menos de un 1% de las pruebas diagnósticas que no resultaron en el diagnóstico de cáncer se asociaron a una complicación por un procedimiento invasivo. La mortalidad por pruebas invasivas fue extremadamente rara<sup>(6)</sup>. El consorcio IELCAP y el estudio NELSON han informado de unas tasas de falsos positivos significativamente más bajas<sup>(22,29)</sup>. En ambos estudios la definición de cribado positivo fue notablemente diferente. Por ejemplo, el protocolo del estudio NELSON requiere pruebas diagnósticas adicionales para nódulos de al menos 500 mm<sup>3</sup> de volumen, lo que equivale a un diámetro medio de 9,8 mm. Esto contrasta con el umbral de diámetro de 4 mm del estudio NLST<sup>(29)</sup>. También se recomienda una biopsia de nódulos más pequeños que por análisis volumétrico presentaran crecimiento. Siguiendo estas pautas, tan sólo el 1% del total de cribados se consideraron falsos positivos. En el estudio IELCAP, el umbral para pruebas diagnósticas adicionales en la ronda basal de cribado se situó en 5 a 8 mm dependiendo de la consistencia del nódulo (sólido vs no sólido)<sup>(22)</sup>. El crecimiento de cualquier nódulo



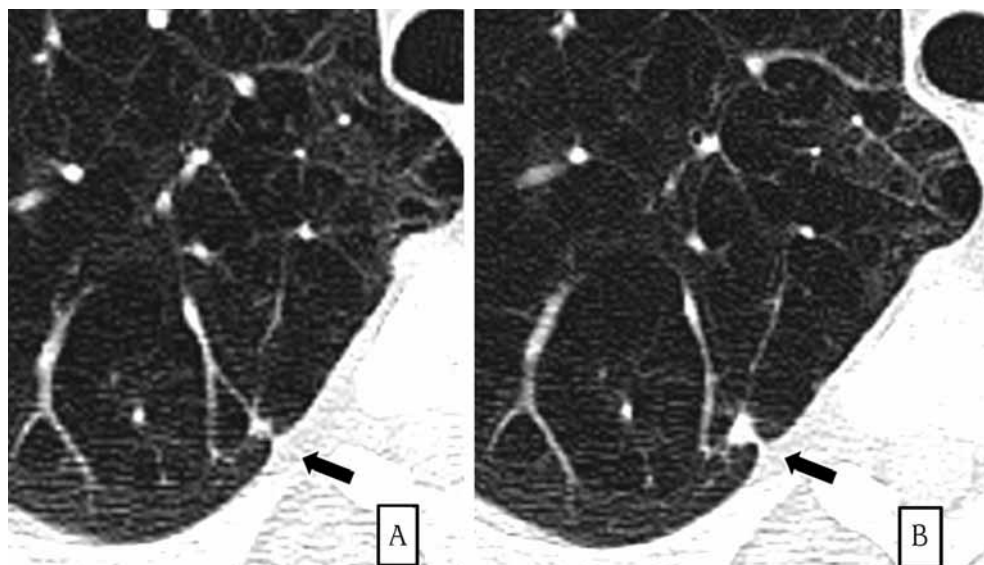
**FIGURA 1.** A) TCBD basal donde se observa un nódulo sólido de 8 mm de diámetro (flecha blanca) por lo que se recomienda control al mes. B) TCBD de control realizado un mes después en el que se observa una disminución significativa del nódulo, por lo que se recomienda TCBD anual. C) TCBD 17 meses después del primero en el que se observa resolución completa del nódulo.

también indicaba la necesidad de una biopsia. En total, se recomendó una biopsia a 535 participantes tras más de 59.000 rondas de cribado. El 92 % de de todas la biopsias resultaron ser positivas para cáncer. Por lo tanto, tan sólo el 0,1 % del total de cribados resultaron ser falsos positivos<sup>(22)</sup>. En opinión de los investigadores de estos dos últimos estudios, un nódulo que en TCBD sucesivos no presenta crecimiento no debe considerarse como un falso positivo. Estos investigadores defienden que el cribado mediante TCBD no debe considerarse como el cribado con una prueba radiológica, sino el cribado con un regimen de pruebas no invasivas que buscan el crecimiento de un nódulo. Un cribado se considera positivo o negativo una vez completadas todas las pruebas, incluyendo los TCBD de control evolutivo (generalmente, a los 3 meses). La evidencia de los estudios IELCAP y NELSON sugiere que los protocolos de evaluación de nódulos evitan pruebas invasivas innecesarias. Estos resultados superan incluso el cribado de cáncer de mama en el que, tras 10 mamografías, el 19% de mujeres tiene que someterse a una biopsia<sup>(50)</sup>. En las

figuras 1, 2 y 3 se presentan ejemplos de nódulos detectados mediante TCBD.

### Riesgos asociados a la radiación

Pese a informes recientes que estiman que el uso de tomografía computarizada convencional (TC) en los EE.UU. ha resultado en 4.100 más cánceres del tórax más de lo esperado, los riesgos asociados al uso de TCBD no se conocen<sup>(51)</sup>. La dosis de una TC convencional puede alcanzar 24 mSv (*milisierverts*), con una mediana de 8 mSv, mientras que un TCBD requiere, en la actualidad, entre 1 y 2 mSv. Hay que tener en cuenta que, en los EE.UU., se calcula que la radiación de fondo que recibe cualquier ciudadano es de unos 3 mSv de media anual<sup>(52)</sup>. Evidentemente, un TCBD resulta en una dosis de radiación menor que una TC convencional. Pero, aun asumiendo que las estimaciones en el exceso de cánceres provocados por la radiación de la TC fueran correctas, sólo explicarían un 2 % del total de cánceres que se producen en los EE.UU. al año (220.000 nuevos casos en 2009)<sup>(53)</sup>. Puesto que el cribado con TCBD resulta en una reducción de la mortalidad por



**FIGURA 2.** A) TCBD basal en el que se observa enfisema severo y un nódulo pequeño de aspecto cicatricial (flecha negra) por lo que se recomienda control anual. B) TCBD realizado 2 años después en el que se observa un crecimiento significativo del nódulo anterior (flecha negra). Se recomendó biopsia quirúrgica y el diagnóstico final fue adenocarcinoma, estadio patológico T1N0M0.

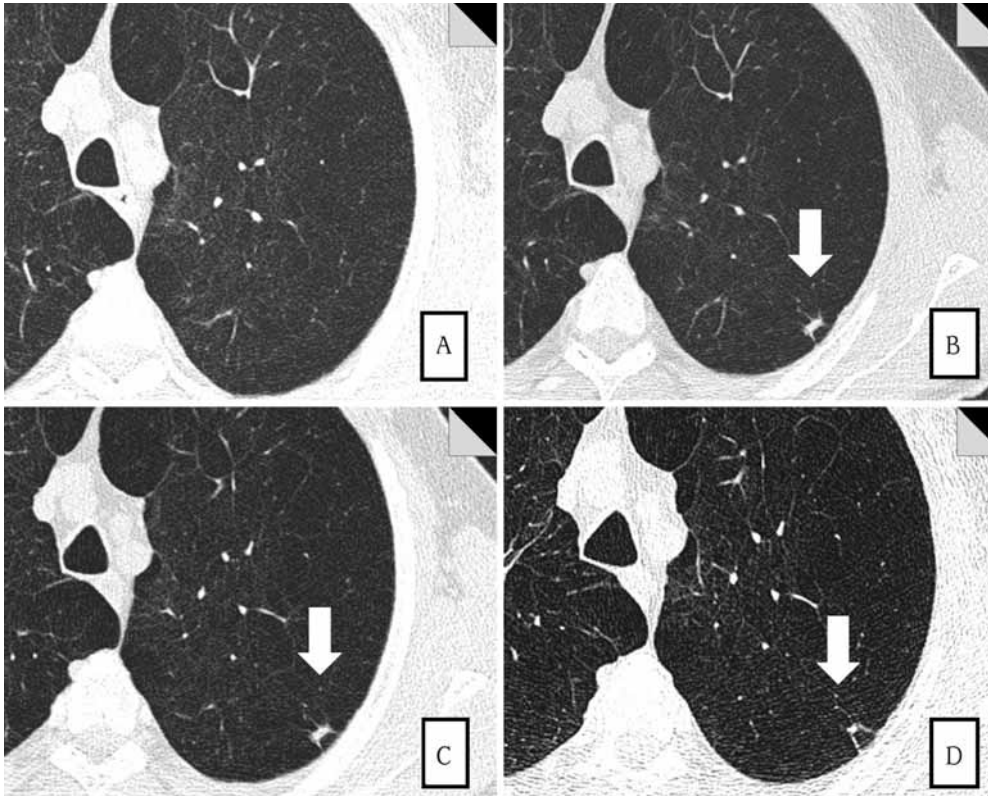
cáncer de pulmón de al menos un 20 %, parece evidente que los riesgos de la radiación son superados por los beneficios del cribado.

### Población diana

Para reducir los costes y aumentar la eficacia de cualquier programa de cribado, es fundamental seleccionar bien a la población diana. Cuanto mayor sea la prevalencia de la enfermedad a cribar en la población diana, mejor será la relación entre coste y efectividad<sup>(34)</sup>. Muchos recursos se están empleando en la actualidad en busca de marcadores biológicos y genéticos que puedan ayudar en la selección de las poblaciones con mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón. Ha habido intentos de determinar perfiles de riesgo utilizando variables como el tabaquismo, la edad, la presencia de enfermedades pulmonares y la citología de esputo, pero ninguno de estos modelos fueron diseñados para programas de cribado de cáncer de pulmón<sup>(35-38)</sup>.

De Torres et al. han observado que, en el contexto de un programa de cribado de cáncer de pulmón, la presencia de enfisema en

el TCBD se asocia de forma muy significativa e independientemente del tabaquismo, con el riesgo de cáncer de pulmón<sup>(18,39)</sup>. Estos resultados han sido posteriormente confirmados por Wilson et al. y por Li et al. en estudios similares<sup>(40,41)</sup>. A pesar de evidencias previas que sugieren que la incidencia de cáncer de pulmón está incrementada en pacientes con EPOC, en los estudios de de Torres y de Wilson, la obstrucción de la vía aérea por espirometría no se asoció a un aumento en el riesgo de cáncer<sup>(42,43)</sup>. Un metaanálisis reciente de 17 estudios sugiere que sí existe una asociación significativa entre la EPOC y el cáncer de pulmón, aunque en ninguno de los estudios del metaanálisis se incluyó el enfisema como variable independiente en los modelos de regresión múltiple<sup>(44)</sup>. Serán necesarios estudios con cohortes más amplias para aclarar definitivamente si la EPOC y el enfisema se comportan de forma diferente en cuanto al riesgo de cáncer de pulmón, así como la efectividad del cribado limitado a pacientes con estas enfermedades respiratorias<sup>(45,46)</sup>.



**FIGURA 3.** A) TCBD basal en el que se observa enfisema severo, pero no se aprecian nódulos pulmonares. B) En TCBD realizado un año después, se observa un nódulo espiculado de 6 mm de diámetro de nueva aparición. Se recomienda control un mes después tras administrar tratamiento antibiótico. C) TCBD de control un mes después en el que persiste el nódulo anterior sin cambios por lo que se recomienda control anual. En controles anuales posteriores, el nódulo disminuye de tamaño y cambia de forma. D) TCBD realizado 6 años después del mostrado en el panel C. Se observa una imagen cicatricial residual.

### Deshabitación tabáquica

Aproximadamente el 50% de las personas que hayan fumado alguna vez han conseguido abandonar el hábito<sup>(47)</sup>. Esto sugiere que la deshabitación tabáquica es posible y debe buscarse. Un programa de cribado de cáncer de pulmón ofrece una oportunidad para cambiar los patrones de comportamiento en relación con el tabaco, lo que se conoce como “oportunidad de educación”<sup>(48-50)</sup>. Diversos estudios han demostrado que los programas de cribado no resultan en una disminución de la motivación para dejar de fumar como algunos han sugerido<sup>(49-53)</sup>. De hecho, se ha demostrado que las personas

que voluntariamente participan en estudios de cribado consiguen tasas de deshabitación mayores que la población en general<sup>(54,55)</sup>. Por otro lado, se ha observado que una ronda de cribado negativa no disminuye la efectividad de la deshabitación tabáquica<sup>(49-53)</sup>. En definitiva, el cribado del cáncer de pulmón ofrece una oportunidad única para educar sobre deshabitación tabáquica.

### CONCLUSIONES

Trabajos recientes claramente demuestran que el cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD es efectivo en la detección de cánceres en estadios precoces y en la reducción de la

mortalidad por esta enfermedad. Estos resultados, junto con los de otros estudios aún no finalizados, supondrán, sin duda, un cambio en el paradigma del cribado del cáncer de pulmón y estimularán esfuerzos para iniciar programas de detección precoz en todo el mundo. La investigación futura deberá centrarse en la selección de las poblaciones de mayor riesgo y en el refinamiento de los protocolos para evitar al máximo los riesgos inherentes a los falsos positivos y a la radiación. Cualquier programa de detección precoz de cáncer de pulmón debe incorporar programas de deshabituación tabáquica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69-90.
- Wang T, Nelson RA, Bogardus A, Grannis FW, Jr. Five-year lung cancer survival: which advanced stage nonsmall cell lung cancer patients attain long-term survival? *Cancer.* 2010; 116 (6): 1518-25.
- Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer.* 2004; 101 (1): 3-27.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (4): 212-36.
- Sox HC. Better Evidence about Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365 (5): 455-7.
- Team TNLSTR. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 2011; 365 (5): 395-409.
- Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 545-9.
- Fleehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer.* 1993; 72: 1573-80.
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ, Caro JJ. Screening for Lung Cancer. Another Look; A Different View. *Chest.* 1997; 111: 754-68.
- Robert SF, David RS, Lewis BW, William FT, Miller WE, John RM, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo lung project. *Cancer.* 1991; 67 (S4): 1155-64.
- Fleehinger B, Kimmel M, Polyak T, Melamed M. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer.* 1993; 72 (5): 1573-80.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo lung project. *Cancer.* 1991; 67: 1155.
- Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Rotolo N, Imperatori A. Volunteer effect and compromised randomization in the Mayo Project of screening for lung cancer. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 (1): 79-80.
- Dominioni L, Rotolo N, Poli A, Paolucci M, Sessa F, D'Ambrosio V, et al. Self-selection effects in smokers attending lung cancer screening: a 9.5-year population-based cohort study in Varese, Italy. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 428-35.
- Woolner LB, Fontana RS, Sanderson DR, Miller WE, Muhm JR, Taylor WF, et al. Mayo Lung Project: evaluation of lung cancer screening through December 1979. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56: 544-55.
- 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 (9173): 99-105.
- Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *The Lancet.* 2003 2003/8/23;362(9384):593-7.
- Bastarrika G, García-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography and Positron Emission Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (12): 1378-83.
- Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology.* 2002; 222 (3): 773-81.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology.* 2003; 226 (3): 756-61.
- Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomogra-

- phy: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008; 61 (3): 340-9.
22. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355 (17): 1763-71.
  23. Henschke CI. International Early Lung Cancer Action Program: enrollment and screening protocol. [cited 2010 December 10]; Available from: <http://www.ielcap.org/professionals/protocols.html>.
  24. Silvestri GA. Screening for lung cancer in a high-risk group: but I still haven't found what I'm looking for... *European Respiratory Journal*. 2007; 29: 6-7.
  25. 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; 167 (21): 2289-95.
  26. van Lersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International Journal of Cancer*. 2007; 120 (4): 868-74.
  27. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline Findings of a Randomized Feasibility Trial of Lung Cancer Screening With Spiral CT Scan vs Chest Radiograph\*. *Chest*. 2004; 126 (1): 114-21.
  28. Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Lersel CA, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *Lung Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; 69 (1): 66-70.
  29. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med*. 2009; 361 (23): 2221-9.
  30. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-Year Risk of False Positive Screening Mammograms and Clinical Breast Examinations. *N Engl J Med*. 1998; 338 (16): 1089-96.
  31. Berrington de González A, Mahesh M, Kim K-P, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (22): 2071-7.
  32. IELCAP. CT Scans FAQs. [cited 2010 Dec. 14]; Available from: <http://www.ielcap.org/screening/ctfaqs.html>.
  33. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2008.
  34. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose ct screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest*. 2003; 124 (2): 614-21.
  35. Peto R, Darby S, Deo H, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Br Med J*. 2000; 321: 323-9.
  36. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95 (6): 470-8.
  37. Prindiville SA, Byers T, Hirsch FR, Franklin WA, Miller YE, Vu KO, et al. Sputum cytological atypia as a predictor of incident lung cancer in a cohort of heavy smokers with airflow obstruction. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2003; 12 (10): 987-93.
  38. Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, Duffy SW, Field JK. Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. *International Journal of Oncology*. 2006; 28: 1295-302.
  39. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the Chest. *Chest*. 2007; 132 (6): 1932-8.
  40. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of Radiographic Emphysema and Airflow Obstruction with Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (7): 738-44.
  41. Li Y, Swensen SJ, Karabekmez LG, Marks RS, Stoddard SM, Jiang R, et al. Effect of emphysema on lung cancer risk in smokers: a computed tomography-based assessment. *Cancer Prevention Research*. 2011; 4 (1): 43-50.
  42. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: Data From the First National Health and Nutrition Examination Survey

- Follow-up. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (12): 1475-80.
43. Eberly LE, Ockene J, Sherwin R, Yang L, Kuller L. Pulmonary function as a predictor of lung cancer mortality in continuing cigarette smokers and in quitters. *Int J Epidemiol.* 2003; 32 (4): 592-9.
  44. Brenner D, McLaughlin J, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011; 6 (3): art. n° e17479.
  45. Houghton AM, Mouded M, Shapiro SD. Common origins of lung cancer and COPD. *Nat Med.* 2008; 14 (10): 1023-4.
  46. Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (8): 554-9.
  47. Burns DM. Reducing tobacco use: what works in the population? *Journal of Dental Education.* 2002; 66 (9): 1051-60.
  48. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Education Research.* 2003; 18 (2): 156-70.
  49. Taylor KL, Cox LS, Zinckie N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer.* 2007; 56 (1): 125-34.
  50. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2009; 18 (12): 3476-83.
  51. Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. *Cancer.* 2003; 98 (11): 2495-501.
  52. Ostroff J, Buckshee N, CA M, Yankelevitz D, Henschke C. Smoking cessation following CT screening for early detection of lung cancer. *Preventive Medicine.* 2001; 33 (6): 613-21.
  53. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *European Respiratory Journal.* 2011; 37 (6): 1466-73.
  54. Ashraf H, Tonnesen P, Pedersen JH, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Smoking habits were unaffected by CT screening at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax.* 2009; 64 (5): 388-92.
  55. van der Aalst CM, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax.* 2010; 65 (7): 600-5.

# CLÍNICA Y SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

*Mercedes García-Salmones Martín, Ángela Ramos Pinedo, Eva Belén de Higes Martínez*

## RESUMEN

La clínica del cáncer de pulmón depende de factores como la localización inicial del tumor, el tamaño y el grado de afectación de estructuras por crecimiento local así como por metástasis o síndromes paraneoplásicos. En este capítulo se describen las posibles manifestaciones clínicas.

## INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón son muy variables, desde inexistentes a floridas dependiendo, fundamentalmente, de factores como la localización inicial del tumor, el tamaño y el grado de afectación de estructuras por crecimiento local así como de la aparición de metástasis a distancia o de síndromes paraneoplásicos. Todo ello va a depender, obviamente, del tipo histológico y de su conducta biológica así como del estadio de extensión en el cual se encuentre.

Es frecuente en la actualidad llegar a la sospecha diagnóstica por el hallazgo de una alteración radiológica en ausencia de síntomas achacables a la propia enfermedad, ya que hasta el 10% de los pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico, si bien la evolución espontánea de la enfermedad conducirá inexorablemente a la aparición de síntomas.

Los síntomas y signos iniciales más frecuentes del cáncer de pulmón son la tos, la molestia o el dolor torácico, la disnea, la hemoptisis, la astenia, la anorexia y la pérdida de peso. La aparición de uno o varios de estos síntomas en personas de riesgo (varón, mayor de 40 años, antecedentes de neoplasia, tabaquismo) debe alertar acerca de la posibilidad de padecer un cáncer de pulmón.

La extensión local puede dar lugar a un síndrome de Pancoast, disfonía por afectación del nervio recurrente, parálisis frénica o un síndrome de vena cava superior.

La extensión extratorácica puede originar un dolor óseo, adenopatías supraclaviculares o trastornos neurológicos focales o generales.

Por otra parte, aproximadamente un 10% de los enfermos desarrolla manifestaciones locales o sistémicas llamadas síndromes paraneoplásicos como la hipercalcemia, la hiponatremia, los síndromes de secreción inadecuada de la hormona antidiurética y de Cushing, la osteoartropatía hipertrófica néumica, las acropaquias, la polimiositis y la dermatomiositis.

## FORMA DE PRESENTACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES

Sólo de un 5 a un 10% de los enfermos no van a presentar ninguna manifestación clínica en el momento del diagnóstico. La aparición de síntomas no es nunca específica pero su presencia en pacientes de riesgo nos orientará a la realización de pruebas complementarias que nos lleven al diagnóstico<sup>(1)</sup>.

La frecuencia en que aparecen estos síntomas es muy variable<sup>(2,3)</sup> (Tabla 1).

Distinguiremos síntomas secundarios al crecimiento del tumor primario (síntomas producidos por el propio tumor, central o periférico, por extensión por contigüidad o por metástasis ganglionar), síntomas por metástasis a distancia, y síntomas por síndrome paraneoplásico (Tabla 2).

El dolor va a ser, en gran número de casos, el síntoma que más va a preocupar a los pacientes. Alrededor del 30% de los casos de

**TABLA 1. Formas de presentación y manifestaciones clínicas iniciales en el cáncer de pulmón**

Asintomático	5-15%
Tos	55%
Hemoptisis	15-30%
Dolor torácico	15-40%
Disnea	15-40%
Anorexia y pérdida de peso	20-30%
Dolor óseo	5-15%
Síndrome paraneoplásico	0-10%

*Modificado de: Sánchez de Cos Escuin J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas.*

carcinoma broncogénico en fases iniciales y del 72 % de los pacientes en casos más avanzados, presentan dolor.

En torno al 65-70 % de los casos, ese dolor estará causado por invasión local o metastásica por parte del tumor de estructuras, óseas o neurológicas fundamentalmente.

El 10 % de los pacientes tendrá dolor causado por procesos previos degenerativos ajenos a la neoplasia y hasta en un 25 % el dolor puede ser atribuido al propio tratamiento<sup>(4)</sup>. Así, puede aparecer dolor tras la cirugía (post-toracotomía, neuropático, costal), tras la radioterapia (por daños en la piel o tejidos subcutáneos, fibrosis del plexo braquial, mielopatía postradioterapia), o tras la quimioterapia (polineuropatía crónica tras cisplatino, vincristina o procarbazona).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEBIDAS AL CRECIMIENTO Y EXTENSIÓN REGIONAL DEL CÁNCER DE PULMÓN

Están causadas por el propio tumor o por la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño. Pueden aparecer de esta manera dolor torácico por invasión local de la pared torácica, síndrome de vena cava superior, etc. La posible sintomatología, lógicamente, varía en función de la localización y el tamaño del tumor.

**TABLA 2. Origen de los síntomas del cáncer de pulmón**

1. Síntomas debidos al crecimiento y extensión regional del tumor
  - 1.a. Por crecimiento endobronquial de un tumor central
  - 1.b. Por crecimiento del tumor periférico
  - 1.c. Por extensión por contigüidad o por metástasis ganglionar
2. Manifestaciones clínicas debidas a metástasis a distancia
3. Síndromes paraneoplásicos

En la tabla 3 se refleja el origen de los síntomas o signos iniciales del carcinoma broncogénico y sus patrones más frecuentes según el tipo histológico<sup>(5)</sup>.

### Síntomas por crecimiento endobronquial de un tumor central

Los síntomas más frecuentes son tos seca, hemoptisis, disnea, estridor o sibilancias, fiebre y tos productiva en relación con la aparición de una posible neumonía obstructiva, o dolor torácico inespecífico. La hemoptisis masiva es muy rara como forma de presentación, siendo mucho más típica la presencia de expectoración hemoptoica persistente. El crecimiento de los tumores endobronquiales frecuentemente da lugar a atelectasias o neumonías por obstrucción y abscesos.

### Síntomas por crecimiento del tumor periférico

Los síntomas más frecuentes son tos, disnea, dolor torácico localizado, pleurítico, absceso pulmonar por cavitación tumoral.

Si la pleura está afectada, bien por el tumor primario o por la infección asociada puede aparecer dolor pleurítico con o sin derrame pleural. La pérdida de pulmón funcionante se va a asociar con disnea, cuya severidad depende de la cantidad de pulmón afectado y de la reserva funcional previa del paciente.

**TABLA 3. Origen de síntomas y signos iniciales en el carcinoma broncogénico. Patrones orientativos según el tipo histológico**

	Tumor primario	Diseminación regional	Diseminación a distancia	Síndrome paraneoplásico
Carcinoma escamoso	+++	++	+	++
Adenocarcinoma	++	+	++	++
Carcinoma de células grandes	+++	++	++	++
Carcinoma microcítico	++++	+++	+++	+++

+ menos del 10% de los pacientes; ++ del 10% al 25% de los pacientes; +++ hasta el 50% de los pacientes; ++++ más del 50% de los pacientes. Modificado de: Hernández Hernández J. Neoplasias. Clínica, diagnóstico e indicaciones del tratamiento del carcinoma broncogénico.

### Por extensión, por contigüidad o por metástasis ganglionar

Los tumores centrales por extensión pueden dar lugar a síntomas variados dependiendo del órgano afectado por contigüidad, así pueden aparecer síntomas de obstrucción traqueal, parálisis diafragmática, síntomas derivados de la aparición de una fístula broncoesofágica, disfagia en caso de invasión o compresión de esófago o disfonía por afectación del nervio recurrente laríngeo en caso de tumor del lóbulo superior izquierdo. La invasión cardíaca es rara, pero lo es menos la pericarditis, que puede originar arritmias o derrame pericárdico.

El síndrome de vena cava superior se produce por compresión o invasión de dicho vaso en tumores del lóbulo superior derecho, produciendo dilataciones venosas en hombros y brazos, cefalea y edema cervical y facial, pudiendo constituir una urgencia médica.

Los tumores periféricos pueden afectar a la pared torácica con invasión de costillas y cuerpos vertebrales o derrame pleural (que puede aparecer, por otra parte, también en los centrales). Entre un 5 a un 8% de los casos de carcinoma pulmonar presentan de hecho invasión o extensión directa sobre la pared torácica<sup>(6)</sup>.

El tumor de Pancoast se origina periféricamente en el vértice de uno de los dos lóbulos superiores, en el surco pulmonar superior, que es la muesca que la arteria subclavia produce

en la cúpula pleural y en los vértices de ambos lóbulos superiores.

El tumor de Pancoast crece de manera relativamente lenta y metastatiza escasa y tardíamente, habitualmente es de estirpe epidermoide. Debido a su localización, el tumor puede invadir en su crecimiento y por extensión directa las raíces inferiores del plexo braquial, el ganglio estrellado, la cadena simpática, los nervios intercostales, los vasos linfáticos de la fascia endotorácica, las costillas y las vértebras vecinas. Por lo tanto, puede producir dolor en la cintura escapular, brazo y antebrazo, atrofia de los músculos de la mano, anhidrosis y síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis y enoftalmos)<sup>(7)</sup>. Puede aparecer destrucción radiológica de la primera y segunda costilla.

La aparición de linfangitis carcinomatosa dará lugar a síntomas como tos o disnea.

Además, el carcinoma bronquioloalveolar se puede diseminar por vía transbronquial, lo cual produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro de la transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de grandes cantidades de expectoración.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DEBIDAS A METÁSTASIS A DISTANCIA

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es, desgraciadamente, muy frecuente en el carcinoma broncogénico: alre-

**TABLA 4. Metástasis más frecuentes en el cáncer de pulmón**

Localización	Frecuencia
Óseas	20-30 %
Cerebrales	10-50 %
Hepáticas	10-25 %
Suprarrenales	25-45 %

dedor del 40 % de los pacientes con carcinoma no microcítico se presentan con metástasis, siendo aún mayor la incidencia en los microcíticos.

Las localizaciones más frecuentes son óseas, hígado, cerebro, glándulas suprarrenales, pleura y piel<sup>(8)</sup> (Tabla 4).

Las metástasis óseas aparecen en el 20 % de los casos al diagnóstico y hasta en un 30 % de los casos en su evolución. Suelen ser osteolíticas. Afectan predominantemente a los cuerpos vertebrales y a las costillas y suelen dar lugar a dolor intenso y a alteraciones bioquímicas como hipercalcemia y elevación de la fosfatasa alcalina.

Las metástasis cerebrales aparecen en un 10 % de los casos en el diagnóstico, y hasta en un 50 % en la evolución. De hecho, el carcinoma broncogénico es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central. El adenocarcinoma y el tumor microcítico son las estirpes que más frecuentemente lo producen. Pueden dar lugar a la aparición de síntomas inespecíficos (cefaleas, náuseas, vómitos) o focales (convulsiones, parexia de una extremidad, trastorno de conducta). No es excepcional que sea la primera manifestación clínica del carcinoma broncogénico<sup>(9)</sup>.

El hígado está afectado entre un 10 y un 25 % de los casos, generalmente en forma de metástasis múltiples, y suele ser silente hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, pudiendo manifestarse entonces como dolor abdominal y hepatomegalia, astenia, anorexia, ictericia y elevación de enzimas hepáticas. Son más frecuentes en el anaplásico de células pe-

queñas, en el que pueden aparecer hasta en un 60 % de los casos a lo largo de la evolución.

Las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas. Su afectación se describe hasta en un 25-45 % de las series de autopsia y se detecta habitualmente en los estudios radiológicos. La insuficiencia adrenal debida a metástasis bilateral puede ocurrir en muy raras ocasiones.

### SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

En ocasiones los síntomas del tumor se producen por efectos remotos debido a mecanismos diversos, tales como la producción de sustancias tumorales biológicamente activas: hormonas polipeptídicas, prostaglandinas, citocinas, inmunocomplejos o por mecanismos autoinmunes, sin relación directa con los efectos locorreionales o metastásicos del tumor. Estos son los llamados síndromes paraneoplásicos que pueden aparecer hasta en un 10 % de los casos, pueden preceder en meses o años a la detección del tumor y, excepcionalmente, pueden regresar si ha sido posible reseca el tumor. Son más frecuentes en el anaplásico de células pequeñas y en el carcinoide puesto que son tumores de origen endocrino. Su presencia no debe ser impedimento para llevar a cabo tratamientos potencialmente curativos cuando estén indicados.

Se han descrito una gran variedad de síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón<sup>(10)</sup>.

Los más frecuentes son anorexia y pérdida de peso, hipercalcemia no metastásica, hiponatremia, neuropatía periférica, anemia, tromboflebitis y acropaquias.

Los clasificaremos en: sistémicos, endocrino-metabólicos, osteoarticulares, neurológicos, hematológico-vasculares, renales y mucocutáneos.

El espectro de síndromes paraneoplásicos asociados a los tumores microcíticos difiere de los asociados a los no microcíticos. De este modo, el tumor microcítico es la histología de sólo un 5 % de los casos asociados con osteoartropatía hipertrófica. En los microcíticos, ade-

más, la hipercalcemia de mecanismo humoral es muy rara. Por otra parte, la gran mayoría de pacientes con cáncer de pulmón con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing o síntomas neurológicos de origen paraneoplásico tiene un tumor de estirpe microcítica<sup>(11)</sup>.

### Sistémicos

- *Astenia, anorexia, pérdida de peso, disminución de la masa muscular*: puede deberse a diversos mecanismos, se ha atribuido a la presencia de mediadores como el factor de necrosis tumoral, o a sustancias hormonales como la epinefrina, la corticotropina, o la insulina.
- *Fiebre*: puede deberse a neumonitis obstructiva o causa infecciosa, pero a veces puede ser persistente, no responder a antibióticos y ser de origen paraneoplásico.
- *Polimiositis, dermatomiositis.*
- *Lupus eritematoso disseminado.*
- *Endocarditis trombótica no bacteriana.*
- *Hipotensión ortostática.*
- *Hipertensión.*

### Endocrinológicos o metabólicos

Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término ectópico se refiere a la producción de hormonas en un tejido atípico que las sintetiza. Es posible que muchos casos de producción de hormonas ectópica se deba a la desdiferenciación celular. La propensión que tienen algunos cánceres en producir hormonas particulares sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desregulación de algunas vías selectivas. En el carcinoma microcítico se ha logrado definir la vía de diferenciación: el fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el homólogo-1 a quectecuto (hASH-1) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo, expresado en cantidades anormalmente altas, que muestra la producción ectópica de ACTH.

Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más frecuentes son la hipercalcemia por la producción excesiva del  $p\text{THrP}$  y de otros

factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica<sup>(12)</sup>.

- *Síndrome de Cushing*, más frecuente en el microcítico, en un 1-5%, típicamente con un comienzo rápido de los síntomas (hiperglucemia, poliuria, alcalosis hipocaliémica, debilidad muscular). También los carcinoides bronquiales pueden asociarse con este síndrome.
- *Hipercalcemia no metastásica*, más frecuente en el epidermoide, puede dar lugar a anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, confusión y coma.
- *Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.*

La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente en la neurohipófisis. Su producción ectópica de origen tumoral es causa frecuente del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Se asocia especialmente al microcítico; de hecho, en algunos estudios se han detectado concentraciones elevadas de dicha hormona hasta en el 50% de los pacientes con tumores microcíticos<sup>(13)</sup>, aunque el síndrome clínico solo se manifiesta en menos del 5% ya que sólo aparecen síntomas (disminución del nivel de conciencia e incluso convulsiones) cuando el sodio plasmático disminuye muy significativamente o de forma rápida. Puede también asociarse a diversas causas no tumorales.

- Otros: *ginecomastia, acromegalia, galactorrea, hiper o hipoglucemia, síndrome carcinóide, acidosis láctica, hipouricemia, hipertiroidismo, hiperamilasemia.*

### Hematológicas-vasculares

Las alteraciones hematológicas pueden ser la expresión de un síndrome paraneoplásico, aunque lo más habitual es que se deban a efectos directos o indirectos del tumor de otra naturaleza. La *anemia*, presente en más de un 20%, suele ser carencial o por invasión de médula ósea. La *reacción leucemoide o leucoeri-*

*troblástica* y la *eosinofilia* elevada y persistente sí son, más probablemente, paraneoplásicas. Se encuentra eosinofilia en un 3 % de los pacientes con cáncer de pulmón. Los pacientes con eosinofilia normalmente no presentan síntomas pero aquellos con cifras muy altas (> 5.000 células /μ) pueden tener infiltrados pulmonares y disnea sibilante, siendo preciso el tratamiento con glucocorticoides.

Otras manifestaciones son *trombocitosis*, *púrpura trombopénica* y *vasculitis*.

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las manifestaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con cáncer ya que se produce liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor y alteración en la agregación plaquetaria. *El síndrome de Trousseau* es la coexistencia de cáncer de órgano sólido con trombosis venosa profunda.

### Osteoarticulares

*Osteoartropatía hipertrófica*: es una de las más frecuentes, caracterizada por la hiperostosis de los huesos tubulares y una expansión del tejido blando periungueal (acropaquias). A veces se presentan las acropaquias de forma aislada y, aunque también pueden asociarse a otras patologías, el carcinoma broncogénico es responsable de más del 80 % de los casos. La causa es desconocida.

### Neurológicos

Son poco frecuentes y no guardan relación con el tamaño del tumor, se suelen asociar a los tumores microcíticos. En el 60 % de los casos con síntomas neurológicos paraneoplásicos estos preceden al diagnóstico de cáncer. Casi todos son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales)<sup>(14)</sup>.

Se han descrito las siguientes alteraciones:

- *Neuropatía periférica*.
- *Degeneración cerebelosa*: suele aparecer inicialmente mareo, oscilopsia, visión borrosa o diplopía, náusea y vómito. Días o

semanas después aparecen disartria, ataxia y disfagia variable. El trastorno se debe a la degeneración de las células de Purkinje, con afectación variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. Puede aparecer en el tumor microcítico, donde se pueden encontrar anticuerpos antiVGCC de tipo P/Q.

- *Encefalitis límbica*.
- *Mielopatía necrotizante*.
- *Síndrome opsoclonus-mioclonus*. El opsoclonus es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias en todas las direcciones de la mirada. Generalmente estará acompañado de mioclono y ataxia. Las causas paraneoplásicas más frecuentes son el carcinoma de pulmón y el de mama en el adulto y el neuroblastoma en el niño, también puede ser idiopático. Suele evolucionar, si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, hacia encefalopatía, coma y muerte. A veces se trata con inmunoterapia o plasmaféresis.
- *Pseudoobstrucción intestinal*.
- *Retinopatía*.
- *Síndrome de Lambert-Eaton* es un síndrome similar a la miastenia con rasgos clínicos y electroencefalógrafos peculiares que pueden preceder en años a la neoplasia. Se trata de un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede producir una debilidad muscular similar a la que se produce en la miastenia. La musculatura proximal de las extremidades inferiores se afecta con frecuencia. El 70 % tiene afectados los pares craneales con ptosis palpebral y diplopía, con alteración de los reflejos y del sistema nervioso autónomo con sequedad de boca e impotencia. Se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras. La mayoría de los pacientes presentan un tumor asociado, el más frecuente es el carcinoma pulmonar de células pequeñas<sup>(15)</sup>.

**Renales**

*Glomerulonefritis, síndrome nefrótico.*

**Mucocutáneos**

*Acantosis nigricans, melanosis generalizada, enfermedad de Bazex, eritema gyratum repens, hipertrichosis, prurito-urticaria, signo de Leser-Trelat.*

Como conclusión, las manifestaciones clínicas del carcinoma broncogénico son muy variables, pudiendo dar lugar a multitud de síntomas por muy diversos mecanismos. La presencia de estos síntomas en un paciente de riesgo debe hacernos siempre sospechar su existencia e iniciar estudio de despistaje.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Schrump DS, Altorki NK et al. Non small cell cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Lung cancer. Principles and practice. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 189-246.
- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estaficación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998; 34: 437-52.
- Scliotti GV. Symtoms, signs and staging of lung cancer. Eur Repir Mon. 2001; 17: 86-119.
- Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet. 1992; 339: 1026-31.
- Hernández Hernández J. Neoplasias. Clínica, diagnóstico e indicaciones del tratamiento del carcinoma broncogénico. En: Martín Escribano P et al. Manual de Medicina Respiratoria. 2006; p. 1091-111.
- McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 89: 836-41.
- Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. Ann Thorac Surg. 1987; 43: 32-80.
- Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Arbal Arca J, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 446-52.
- Sánchez de Cos Escuin J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas. En: Álvarez-Sala JL, et al. Neumología clínica. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 459-465.
- Beckes MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symtoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndroms. Chest. 2003; 123 (supple 1): 97-104.
- Murren JR, Turrissi AR, Pass HI. Small cell cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and Practise of Oncology. Lung cancer. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 246-72.
- Jameson JL, Johnson BR. Síndromes paraneoplásicos: hematológicos y endocrinológicos. En: Fauci AS, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 617-21.
- Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinical presentation of small cell cancer. En: Pass HI, Carbone DP, eds. Lung cancer. Principles and Practice. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 291-303.
- Dalmau J, Myrna R. Rosenfed. Síndromes neurológicos paraneoplásicos En: Fauci AS et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 623-8.
- Drachman DB. Miastenia gravis y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Fauci AS, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 2672-7.



# TÉCNICAS DE IMAGEN

Paloma Caballero Sánchez-Robles, Paloma Rosado Caracena

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón supone la causa más frecuente de cáncer en el mundo y la primera causa de muerte por cáncer en los EE.UU., tanto en hombres como en mujeres, con una supervivencia a los cinco años de sólo un 15%<sup>(1-3)</sup>. Los métodos de imagen desarrollan un papel fundamental en la detección, el diagnóstico y el estudio de extensión, así como en el seguimiento y la valoración de la respuesta al tratamiento de estos pacientes<sup>(2)</sup>. El diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el pronóstico de esta patología. Conocer las posibles manifestaciones radiológicas y la correcta clasificación mediante el sistema TNM es imprescindible para establecer un diagnóstico, tratamiento y pronóstico adecuados.

La clasificación según el sistema internacional TNM (del inglés *tumor-node-metastasis*) para la clasificación de diversos tipos de cáncer incluye la valoración del tamaño tumoral y la afectación loco-regional del tumor primario (T), la afectación de grupos ganglionares (N) y la existencia o no de metástasis intratorácicas o a distancia (M). La finalidad de esta clasificación es ayudar al clínico a establecer la terapia más adecuada, determinar el pronóstico, evaluar los resultados del tratamiento, facilitar el cambio de información entre los distintos centros y contribuir a la investigación sobre el cáncer de pulmón<sup>(4)</sup>.

En este sentido, la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) establece una serie de recomendaciones para la clasificación del cáncer, reconocidas por las sociedades: *International Union Against Cancer* (UICC) y por *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). De esta forma la reciente edición de

la séptima revisión, después de analizar una amplia base de datos extensamente validada, incorpora una serie de modificaciones para una mejor concordancia entre la clasificación y el pronóstico, así como, en algunos casos, para el tratamiento<sup>(5-10)</sup>.

## ESTUDIOS DE SCREENING

La mejora en el pronóstico del cáncer de pulmón requiere el diagnóstico de la lesión en fases iniciales, potencialmente susceptibles de extirpación. Se han desarrollado múltiples estudios de escrutinio de cáncer de pulmón. A partir de los años 90, varios trabajos han analizado los resultados de la detección precoz mediante tomografía computarizada (TC). Algunos han demostrado un aumento en la detección de cánceres en estadios precoces<sup>(11,12)</sup>. Henschke y cols.<sup>(12)</sup> incluyeron a 25.000 pacientes en un trabajo multicéntrico, detectando el 80% de los carcinomas en estadio I. Swensen y cols.<sup>(13)</sup>, sin embargo, no demostraron una reducción asociada de la mortalidad. En las investigaciones de detección precoz del carcinoma pulmonar la prevalencia de nódulos malignos osciló entre un 2 y un 13% de los que presentaron nódulos.

Se han propuesto los estudios con TC de baja dosis de radiación en pacientes de riesgo clínico elevado de cáncer. Ello tiene como contrapartida el número elevado de falsos positivos que también pueden originar morbimortalidad, debido a los procedimientos diagnósticos, algunos agresivos. Estos trabajos han originado guías consensuadas para el manejo de los pequeños nódulos pulmonares detectados en estudios de *screening*<sup>(14)</sup>.

El organismo americano *National Cancer Institute* ha llevado a cabo un extenso programa

ma llamado *The National Lung Screening Trial*, que ha incluido 53.454 personas con elevado riesgo de cáncer de pulmón en Estados Unidos. Se ha determinado la diferencia entre la detección con la radiografía de tórax frente a la TC de baja dosis, y se ha podido demostrar que el *screening* con TC de baja dosis permite una reducción tanto de la muerte por cáncer de pulmón como por otras causas<sup>(15)</sup>.

En los programas de detección de cáncer de pulmón han aparecido recientemente sistemas ayudados por ordenador para ayudar al radiólogo en la detección de nódulos pulmonares de pequeño tamaño o de escasa densidad que podrían pasar desapercibidos<sup>(16)</sup>.

## FORMAS DE PRESENTACIÓN RADIOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El diagnóstico inicial del carcinoma de pulmón se alcanza en un gran número de casos de forma casual, por una radiografía de tórax rutinaria realizada por distintos motivos en pacientes asintomáticos. En los que tienen algún síntoma asociado al carcinoma pulmonar el tumor suele ser de mayor tamaño y corresponder a fases más avanzadas o diseminadas<sup>(1)</sup>. El carcinoma puede aparecer como una lesión periférica o central.

### Lesiones periféricas

La manifestación radiológica inicial del tumor puede ser como un nódulo pulmonar solitario (NPS) (inferior a 3 cm) o una masa si es superior a este tamaño. La identificación de un NPS es importante porque representa, en general, una forma curable de cáncer y el pronóstico de estos pacientes es bueno. De aquí se deriva la importancia de los trabajos de detección precoz del cáncer de pulmón. Los nódulos pequeños y con poca densidad pueden, en algunos casos, pasar sin detectarse en la radiografía inicial incluso para radiólogos con experiencia. La TC demuestra una superior sensibilidad y especificidad para la detección de nódulos.

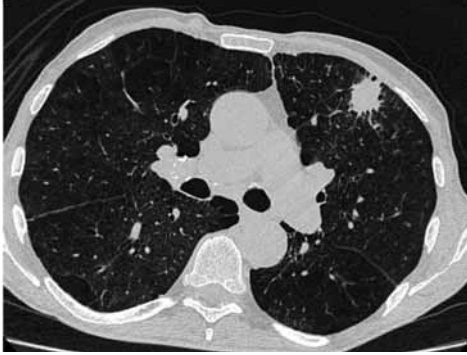
Para establecer un diagnóstico diferencial entre un NPS benigno y uno maligno, es básico

valorar el riesgo clínico pre-prueba del paciente considerando: la edad, hábito tabáquico, antecedentes de tumores en otras localizaciones y antecedentes familiares<sup>(14)</sup>. Desde el punto de vista radiológico, deben analizarse una serie de datos tanto mediante la radiografía como por TC<sup>(14,17)</sup>. Los estudios de PET cada vez se introducen más en la valoración del NPS, como se explicará más adelante.

El tamaño del nódulo guarda una relación directa con la probabilidad de malignidad. Un nódulo de más de 3 cm debe considerarse inicialmente maligno hasta demostrar lo contrario, los nódulos superiores a 2 cm son malignos en un 64 a 84 %<sup>(14)</sup>. En el estudio del nódulo pulmonar es fundamental comparar con los estudios radiológicos previos, ya que un nódulo estable en 24 meses es, en general, un buen criterio de benignidad. Cuando el tiempo de duplicación del volumen es menor de 20 días o superior a 300 deben considerarse benignos, requiriendo estudio histológico los que no se ajustan a estos criterios<sup>(14)</sup>. Algunos autores<sup>(18)</sup> consideran que el tiempo de duplicación del volumen mayor de 465 días puede darse hasta en un 20 % de casos de lesiones malignas.

La densidad de un NPS también ayuda para el diagnóstico diferencial. Las calcificaciones difusas, centrales, laminadas o en palomita de maíz se consideran benignas, sin embargo las formas de calcificación excéntricas no descartan malignidad<sup>(14,19)</sup>. El contenido graso es muy característico de un hamartoma. La presencia de un nódulo asociado a una densidad de vidrio deslustrado es muy sospechosa de malignidad<sup>(19)</sup>.

El contorno espiculado, lobulado o mal definido apoya la posibilidad de malignidad (Fig. 1)<sup>(1,14)</sup>. La cavitación de un carcinoma pulmonar aparece con mayor frecuencia en el tipo escamoso, las paredes gruesas e irregulares son un dato que sugiere malignidad<sup>(5)</sup>. Se considera que las paredes inferiores a 5 mm son benignas en el 95 % de los casos, las superiores a 15 mm indican malignidad en el 85 %<sup>(1,14)</sup>.



**FIGURA 1.** Paciente fumador de 70 años, asintomático. La TC muestra un nódulo de 2,5 cm, de bordes irregulares en el lóbulo superior izquierdo. Histológicamente demostró corresponder a un carcinoma epidermoide.

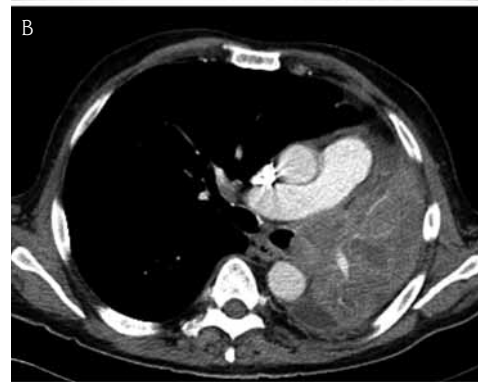
Algunos trabajos<sup>(20)</sup> han aplicado la TC dinámica para valorar la captación por parte del NPS del contraste intravenoso, y han demostrado que la falta de captación tiene un valor predictivo del 96 % para benignidad, y que un realce inferior a 15 UH demuestra benignidad con una sensibilidad y especificidad del 98 y 58 %, respectivamente.

Los tipos histológicos que aparecen en el NPS, en series de Estados Unidos, son adenocarcinoma (47 %), epidermoide (22 %), metástasis única (8 %), indiferenciado de células grandes (7 %), carcinoma microcítico (4 %) y carcinoma bronquioloalveolar (4 %)<sup>(14)</sup>.

Un grupo de expertos<sup>(14)</sup> barajando todo lo hasta aquí comentado ha establecido hasta 29 recomendaciones para el manejo de NPS.

### Lesiones centrales

Las masas de localización central producen, en el 50 % de los casos, una obstrucción de la vía aérea con neumonitis obstructiva o atelectasia distal. Por ello, una neumonía que no cura o recidiva obliga a buscar una lesión obstructiva<sup>(1)</sup>. La masa central puede no ser diferenciable de la neumonitis distal, en algunos casos una TC con contraste o bien una RM pueden ayudar a hacerlo (Fig. 2)<sup>(1,21)</sup>. En las masas centrales existe una tendencia a la invasión de estructuras bronquiales, vascula-

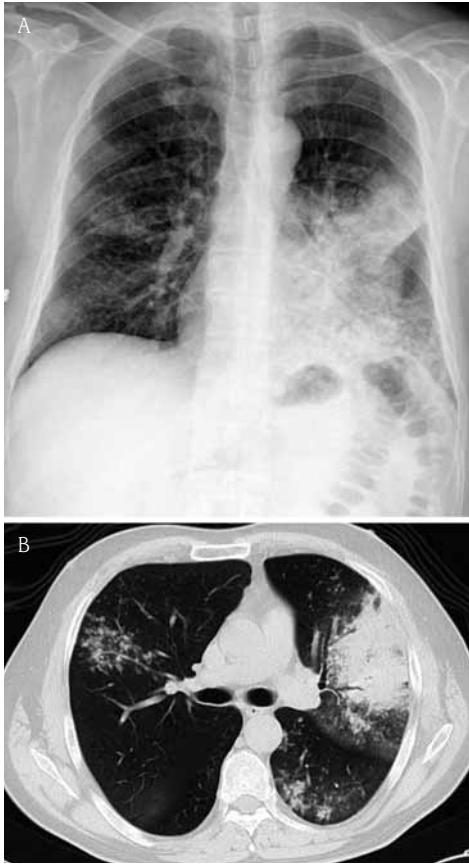


**FIGURA 2.** Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 60 años. A) La radiografía de tórax muestra una veladura completa del hemitórax izquierdo, con pérdida de volumen. B) La TC con contraste confirma la masa central con obstrucción bronquial y consolidación distal, siendo difícil discernir entre masa y neumonitis.

res u otras mediastínicas que condicionarán el tratamiento quirúrgico.

### TIPOS HISTOLÓGICOS Y RADIOLOGÍA

El cáncer de pulmón se clasifica como microcítico (CPM) y no-microcítico (CPNM), estos últimos constituyen el 87 % de todas las neoplasias pulmonares<sup>(22)</sup>. En relación al tipo histológico hay una serie de características radiológicas que conviene conocer para facilitar la orientación diagnóstica.



**FIGURA 3.** Carcinoma broncoalveolar en un hombre de 60 años con pérdida de peso y tos. A) La radiografía de tórax muestra una consolidación alveolar en la base del pulmón izquierdo y otra más tenue en el lado derecho. B) La TC revela una masa izquierda, con broncograma, y pequeños nódulos bilaterales por diseminación traqueobronquial del tumor.

### Adenocarcinoma

Es el tipo más frecuente de carcinoma de pulmón en Estados Unidos (50%), en especial en pacientes no fumadores<sup>(1,3)</sup>. Se manifiesta con frecuencia como un NPS y, por su localización periférica, suele ser asintomático. Puede asociarse a cicatrices o fibrosis pulmonar y se ha denominado “carcinoma de cicatriz”. La invasión pleural simula un mesotelioma, metástasis pleurales o diseminación pleural de un timoma<sup>(5)</sup>.

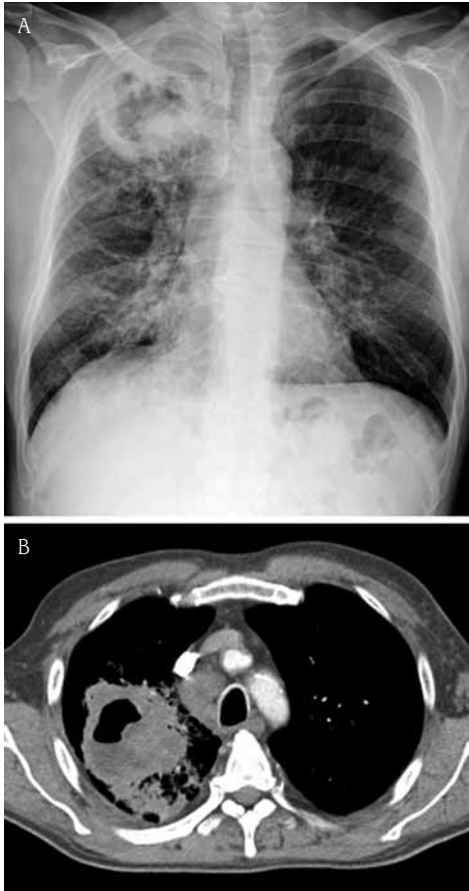
El subtipo **carcinoma broncoalveolar** constituye un 3-5% de los carcinomas de

pulmón<sup>(1,3,23)</sup> y puede presentarse de varias formas:

Como un nódulo en un 60-90% de los casos, similar al adenocarcinoma y que puede asociar broncograma aéreo en su interior. En ocasiones presenta un halo de vidrio deslustrado, hallazgo que se asocia a malignidad con alta probabilidad<sup>(5,19)</sup>. En un 20% de los casos, el carcinoma broncoalveolar se manifiesta como una masa y como una consolidación alveolar simulando una neumonía<sup>(1)</sup>. Puede diseminarse por el árbol bronquial dando lugar a nódulos pequeños asociados a la masa o a la consolidación tumoral (Fig. 3). El aspecto radiológico de este tipo histológico se ha relacionado con el pronóstico, que es mejor en el tipo no-mucinoso asociado a nódulo pulmonar y empeora en el tipo mucinoso asociado al vidrio deslustrado o a patrón multinodular. Las formas difusas y multicéntricas son más características de tumor mucinoso. El carcinoma broncoalveolar se clasifica también mediante el sistema TNM, lo mismo que todos los CPNM<sup>(1,23)</sup>.

### Carcinoma epidermoide

Representa un 30% de los carcinomas de pulmón en trabajos americanos y se asocia a un mejor pronóstico<sup>(1,3)</sup>. Localmente crece rápido, pero a distancia disemina de forma más tardía. Puede manifestarse como un nódulo o una cavidad de paredes irregulares (Fig. 4). Localizado en situación periférica puede alcanzar gran tamaño e infiltrar la pared torácica. La localización central se da en dos tercios de los pacientes y produce obstrucción bronquial, es visible en la endoscopia, originando una neumonía obstructiva y puede invadir las estructuras adyacentes. Por ello, toda neumonía en un adulto debe seguirse radiológicamente hasta asegurar su total curación. La obstrucción bronquial puede dar lugar a una atelectasia distal y, cuando se acompaña de una masa central, se observa la imagen de “S de Golden” (Fig. 5). También es frecuente su manifestación como masa hilar<sup>(5)</sup>. Cuando se extiende e invade la fosa supraclavicular, se denomina tumor de Pancoast o del sulcus superior, que se da con

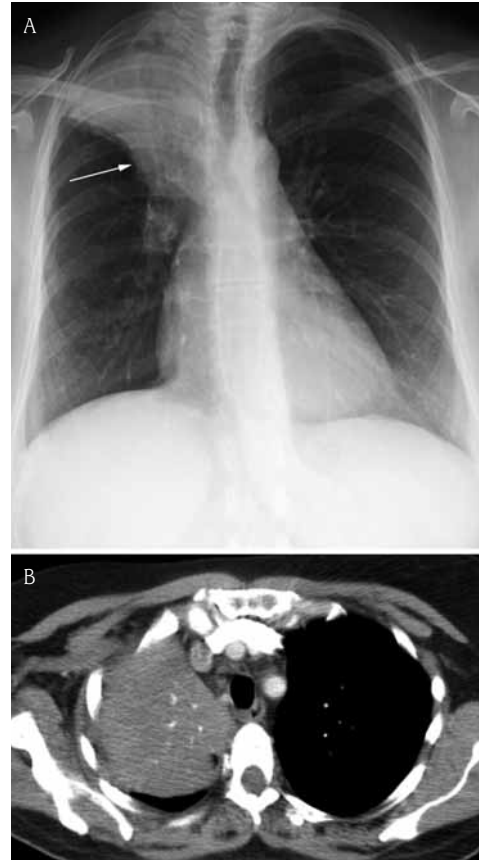


**FIGURA 4.** Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 65 años, con hemoptisis. A) La radiografía de tórax muestra una gran cavidad en el lóbulo superior derecho. B) La TC confirma la lesión, que presenta una pared gruesa e irregular. Existen adenopatías paratraqueales derechas.

mayor frecuencia en los tipos epidermoide y adenocarcinoma<sup>(1)</sup>. Se presenta como masas apicales, engrosamiento pleural apical asimétrico y se puede asociar a destrucción costal e invasión de tejidos de partes blandas, pudiendo llegar a afectar al plexo braquial, simpático cervical o estructuras vasculares<sup>(1,3)</sup>.

#### **Carcinoma indiferenciado de células grandes**

Representa el 5% de los carcinomas de pulmón y generalmente aparece como una masa periférica, con frecuencia mayor de 4 cm, es



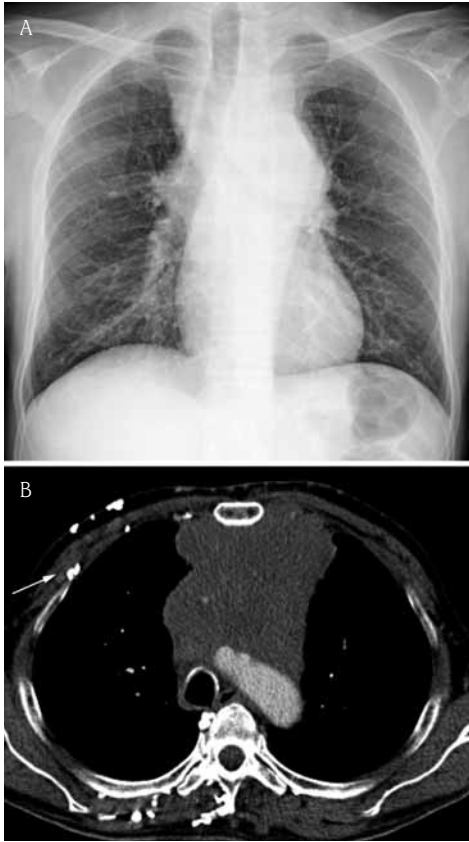
**FIGURA 5.** Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 50 años. A) La radiografía de tórax muestra una consolidación del lóbulo superior derecho con pérdida de volumen y masa hiliar que origina una "S de Golden" (flecha). B) La TC confirma la masa y consolidación. La fibrobroncoscopia reveló una masa endobronquial obstruyendo el bronquio del lóbulo superior derecho.

más inusual su aparición como masa central<sup>(1,5)</sup>. Muestra un crecimiento rápido, con metástasis al mediastino y a distancia<sup>(1,5)</sup>.

En ocasiones, la distinción entre los distintos tipos histológicos no está clara, y los tumores tienen zonas de histología distinta<sup>(1)</sup>.

#### **Carcinoma de células pequeñas o microcítico (CPM)**

Es un 15-20% de los cánceres de pulmón<sup>(1,5)</sup>. Es un tumor agresivo, que generalmente debuta con sintomatología general y metástasis a dis-



**FIGURA 6.** Carcinoma microcítico en un paciente de fumador de 55 años con edema de cuello, ligera disnea y pérdida de peso. A) La radiografía de tórax muestra un ensanchamiento del mediastino. B) La TC con contraste confirma una afectación del mediastino anterior por una gran masa, con obstrucción de la vena cava superior. Se observa circulación colateral en la pared torácica derecha (flecha).

tancia. La nueva séptima clasificación del cáncer de pulmón establece unas recomendaciones a la hora de clasificar este tumor<sup>(10)</sup>. El 90% se localizan centralmente en el pulmón dentro de los bronquios centrales y lobares. Invaden estructuras hiliares adyacentes, ganglios linfáticos y se extiende por las rutas linfáticas. La imagen radiológica característica de este tipo es la masa hilar o perihilar asociada a un ensanchamiento del mediastino. A veces el tumor primario no es visible en el pulmón y únicamente se detecta la diseminación ganglionar. Rara vez aparece

como nódulo pulmonar o masa periférica. Es el tumor primario de pulmón que con más frecuencia desencadena un síndrome de vena cava superior debido a la obstrucción o invasión del vaso (Fig. 6)<sup>(3)</sup>.

### Tumor carcinoide

Constituye un 1-2% y es relativamente raro. La séptima edición TNM recomienda su clasificación, ya que ello es útil a la hora de establecer el pronóstico<sup>(24)</sup>.

### Múltiples carcinomas

Se pueden encontrar lesiones sincrónicas que aparecen al mismo tiempo o muy próximos, o bien tumores metacrónicos que surgen en un intervalo de doce o más meses, en general con mayor incidencia entre 3 y 8 años. Entre un 10 y un 32% de los pacientes que sobreviven a la resección de un cáncer presentan un segundo tumor primario<sup>(1)</sup>.

### ESTUDIO DE EXTENSIÓN. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL SISTEMA TNM

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma de pulmón, es fundamental su clasificación según el sistema TNM (sistema internacional para la estadificación del carcinoma pulmonar) (Tabla 1). En 1998 la IASLC estableció el sistema de clasificación de extensión de este tumor que ha sido revisado y modificado en 2009, dando lugar a la séptima edición<sup>(4-9,25)</sup>. Para un conocimiento más extenso de este sistema de clasificación se recomienda consultar guías específicas<sup>(4,25)</sup>.

La clasificación según el sistema TNM debe hacerse para los carcinomas no microcíticos (CPNM), los carcinomas microcíticos (CPM) y tumor carcinoide de pulmón, siendo recomendado también por la SEPAR<sup>(4,25)</sup>.

La nueva edición de la clasificación incluye revisiones acerca del tamaño del tumor, y las metástasis según sean intra o extratorácicas, recategoriza la enfermedad maligna del pericardio, recategoriza los nódulos del mismo pulmón y mismo lóbulo de estadio T4 a T3, y los del mismo pulmón en otro lóbulo de M1 a

**TABLA 1. Sistema internacional de clasificación TNM para cáncer de pulmón. Séptima edición (2009)**

TX	Citología positiva
T1	≤3 cm
T1a	≤2 cm
T1b	> 2-3 cm
T2	Bronquio principal ≥2 cm de carina, invasión de pleura visceral, atelectasia parcial
T2a	> 3-5 cm
T2b	> 5 cm-7 cm
T3	> 7 cm; invasión de pared torácica, diafragma, pericardio, pleura mediastínica, bronquio principal < 2 cm de carina, atelectasia total, nódulo separado en el mismo lóbulo
T4	Invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, carina, tráquea, esófago, vértebra; nódulo tumoral separado en un lóbulo homolateral distinto
N1	Peribronquiales, o hiliares homolaterales
N2	Subcarinales, o mediastínicas homolaterales
N3	Mediastínicas o hiliares, contralaterales, escalénicas o supraclaviculares
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulo tumoral separado en un lóbulo contra-lateral; nódulos pleurales, derrame maligno pleural o pericárdico
M1b	Metástasis a distancia

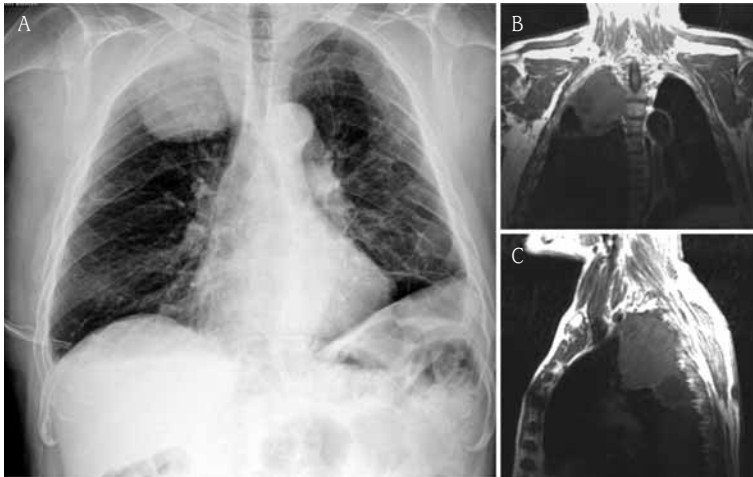
T4. Estos nuevos cambios consiguen ajustarse de forma más correcta al pronóstico y permiten un tratamiento más preciso<sup>(4,22,25)</sup>.

El sistema no es perfecto y presenta dificultades derivadas de las propias técnicas de diagnóstico o de la compleja anatomía torácica. En el caso de tumores sincrónicos de pulmón, se hace una clasificación por separado, y el pronós-

**TABLA 2. Estadios radiológicos TNM según la séptima clasificación (2009)**

Estadios	
Carcinoma oculto:	TX N0 M0
Estadio 0:	Tis N0 M0
Estadio IA:	T1a,b N0 M0
Estadio IB:	T2a N0 M0
Estadio IIA:	T2b N0 M0
	T1a,b N1 M0
	T2a N1 M0
Estadio IIB:	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
Estadio IIIA:	T1a,b, T2a,b N2 M0
	T3 N1, N2 M0
	T4 N0, N1 M0
Estadio IIIB:	T4 N2 M0
	Cualquier T N3 M0
Estadio IV:	Cualquier T
	Cualquier N M1

tico viene dado por el tumor más avanzado<sup>(1)</sup>. Inicialmente se define una extensión radiológica o clínica (cTNM) y, posteriormente, en los casos en los que el paciente es intervenido puede conseguirse una clasificación quirúrgica o patológica (pTNM) más fiable que la primera y que suele detectar una enfermedad más avanzada que la clínica-radiológica<sup>(1)</sup>. Los hallazgos se dirigen, fundamentalmente, a valorar si un tumor es o no resecable quirúrgicamente, y si requiere tratamiento con quimio o radioterapia. Los métodos de imagen no-invasores iniciales de estudio incluyen la radiografía de tórax y una TC con contraste de tórax y abdomen superior<sup>(2)</sup>. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y de fusión de imágenes (PET/TC) son cada día más importantes para la estadificación del cáncer. Otros procedimientos, como la resonancia magnética, serán indicados en función de la sintomatología del paciente. En casos de duda de los factores T, N o M se elegirá el estadio menos grave. Una vez establecida la clasificación TNM se agrupan en estadios (Tabla 2)<sup>(1,4,19,25)</sup>.



**FIGURA 7.** Carcinoma adenoescamoso en un paciente de 65 años con dolor en el hombro derecho. A) La radiografía de tórax muestra una masa situada en el lóbulo superior derecho. La resonancia magnética, corte coronal (B) y corte sagital (C) demuestran extensión extrapulmonar del tumor hacia los tejidos blandos de la fosa supraclavicular y de la pared costal.

### El factor T<sup>(2,22)</sup>

Considera la extensión del tumor primario: su tamaño, la extensión local, la afectación endobronquial o los nódulos tumorales separados (Tabla 1). En la nueva clasificación los tumores menores o iguales a 2 cm son T1a, entre 2 y 3 cm T1b. Son tumores rodeados de pulmón o pleura visceral o lesiones endobronquiales sin afectar a un bronquio lobar.

Los tumores mayores de 3 cm y menores o iguales a 5 cm corresponden a un T2a; los mayores de 5 cm y menores o iguales a 7 cm son un T2b. Se incluye la invasión de la pleura visceral, la atelectasia o neumonitis obstructiva, extendiéndose a la región hilar pero sin afectar el pulmón entero. Asimismo, incluyen lesiones endobronquiales a más de 2 cm de carina.

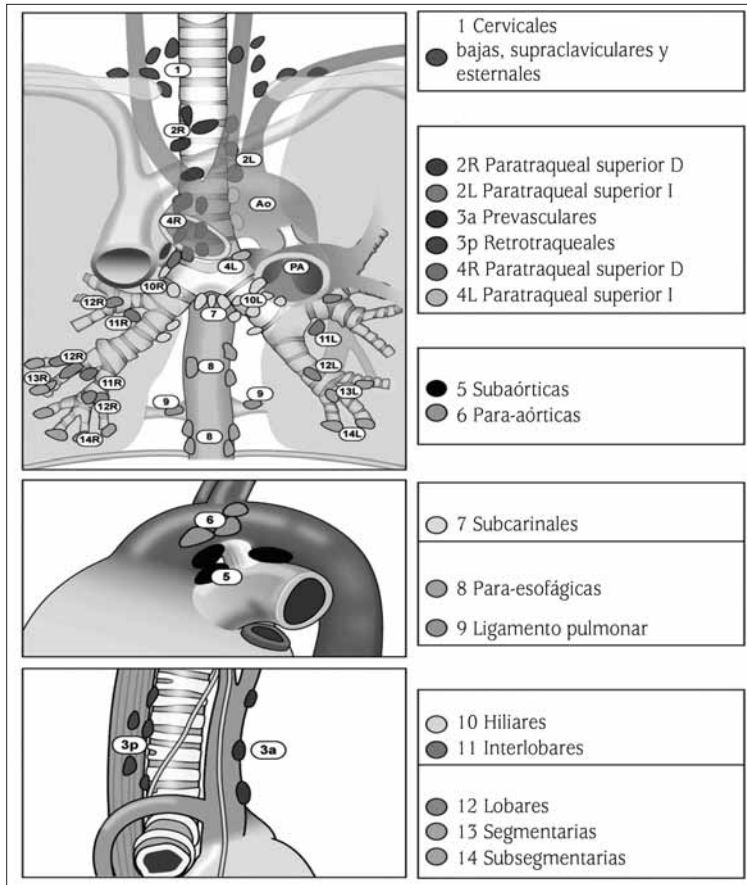
Los tumores mayores de 7 cm son T3. Se incluyen también aquí los nódulos separados del tumor pero, en el mismo lóbulo, los tumores endobronquiales a menos de 2 cm de carina, la invasión de pared torácica, pleura mediastínica, diafragma, pericardio parietal, el tumor de Pancoast, los tumores con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón.

Los tumores T4 incluyen aquellos con invasión mediastínica, de carina, tráquea, corazón, grandes vasos, esófago o cuerpos vertebrales, y los nódulos tumorales en otro lóbulo del mismo pulmón, en ediciones anteriores de

clasificación TNM incluidos como metástasis. El derrame pleural maligno, la diseminación pleural o pericárdica se incluyen como metástasis y no como T4.

La extensión del tumor primario determina el tratamiento quirúrgico o paliativo con quimio o radioterapia. El tamaño del tumor puede ser difícil de establecer radiológicamente debido a la presencia de infiltrado, atelectasia o derrame pleural adyacentes. Los datos que sugieren una invasión por contigüidad, tanto mediante TC como con la resonancia magnética, son: el contacto con la pleura en más de 3 cm, ángulo obtuso entre la pleura y el tumor, el engrosamiento pleural o la desaparición del plano graso<sup>(2)</sup>. Lo mismo sucede a la hora de determinar la invasión del mediastino que puede ser, en algunos casos, difícil. Los datos que apoyan una invasión del mediastino son el contacto superior a 3 cm, la pérdida del plano graso y el rodear la aorta en más de 90° de circunferencia<sup>(2)</sup>.

La resonancia magnética es especialmente útil para valorar la invasión cardíaca. También en el estudio del tumor de Pancoast permite evaluar la invasión de los tejidos blandos de la fosa supraclavicular (plexo braquial, vasos subclavios y cuerpos vertebrales)<sup>(2)</sup> (Fig. 7). La afectación de las ramas o tronco inferior de C8 y T1 se consideran T3, la extensión a raíces superiores C5-C7, vasos subclavios, cuerpos



**FIGURA 8.** Representación del nuevo mapa ganglionar descrito por la IASLC en 2009 (reproducida con autorización del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, por cortesía de la IASLC. Copyright Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009) (ver en color en págs. finales).

vertebrales, médula, tráquea o esófago lo convierten en T4.

La afectación pleural puede ser, en ocasiones, difícil de establecer, ya que el mero contacto con la pleura no indica invasión. El dato más fiable es la existencia de afectación de pared u ósea. La presencia de derrame pleural o pericárdico, por sí sola, no indica la naturaleza del derrame y se requiere la pericardio o toracocentesis para determinar las células en el derrame. La detección de masas y nódulos que captan contraste en el seno del derrame es muy indicativa de malignidad<sup>(26)</sup>.

### El factor N

Considera la existencia y extensión de las metástasis ganglionares regionales. El sistema de valoración de las adenopatías se unificó en

el año 1996, adaptándose al *American Joint Committee on Cancer*, que dio lugar a una clasificación detallada fácil de entender y reproducible los ganglios intratorácicos<sup>(1,27)</sup>. La IASLC ha propuesto una nueva clasificación de los ganglios y un nuevo mapa ganglionar (Fig. 8)<sup>(9,22)</sup>.

La clasificación TNM en relación con el factor N no se ha modificado en la séptima edición en relación con la sexta, debido a la dificultad que supone conseguir muestras amplias de adenopatías para obtener resultados estadísticamente significativos<sup>(9)</sup>.

El estadio N1 incluye adenopatías hiliares, interlobares, lobares, segmentarias y subsegmentarias homolaterales. El estadio N2 correspondería a ganglios en el mismo lado del mediastino e incluye: paratraqueales superiores, prevasculares y retrotraqueales, paratraqueales

inferiores, subcarinales, paraesofágicos y ligamentos pulmonares.

El estadio N3 incluye la afectación ganglionar en el lado contrario del mediastino, supraclaviculares o región del escaleno. Es fundamental distinguir entre un estadio N2 y un N3, para determinar la posible reseabilidad del tumor.

Los tumores del lóbulo superior derecho drenan a los ganglios linfáticos hiliares homolaterales y luego a los paratraqueales derechos. Los del lóbulo superior izquierdo drenan a los hiliares homolaterales y luego a los peri y subaórticos. Los del lóbulo medio y lóbulos inferiores, después de pasar por el hilio, drenan a los subcarinales. En ocasiones pueden ir directamente a los ganglios mediastínicos sin pasar por las regiones hiliares e interlobares, lo que sucede en especial en los tumores de los lóbulos superiores y en los adenocarcinomas<sup>(9)</sup>.

Desde el punto de vista de la TC y la resonancia magnética, los ganglios mayores a 10 mm, medido en el eje corto, se consideran afectos. Sin embargo, con este criterio, únicamente morfológico, se ha demostrado que la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la TC en el estudio de las adenopatías en el cáncer de pulmón son cada una de un 79 %, con un elevado número de falsos positivos y negativos<sup>(28)</sup>. De esta forma, adenopatías menores de 10 mm pueden contener focos metastásicos; el aumento del tamaño ganglionar puede ser de carácter inflamatorio y, además, algunos grupos ganglionares son difíciles de estudiar mediante las técnicas diagnósticas disponibles<sup>(28)</sup>. En este sentido, la TC integrada con la PET es la prueba no-invasora mejor para detectar adenopatías metastásicas<sup>(50,51)</sup>, como más adelante se explicará. La mediastinoscopia sigue siendo la prueba de referencia con una sensibilidad de un 80 % y especificidad del 100 %<sup>(51)</sup>.

### El factor M

Valora la existencia de metástasis a distancia<sup>(22,27)</sup>. Casi la mitad de los pacientes con un diagnóstico reciente de carcinoma de pulmón

presentan metástasis al inicio, ello se considera un estadio IV y es, casi siempre, no quirúrgico.

En la nueva clasificación se distingue entre las metástasis intratorácicas (M1a) de mejor pronóstico y las extratorácicas (M1b). El estadio M1a incluye el derrame pleural maligno, la diseminación pleural, la enfermedad pericárdica y los nódulos pulmonares del pulmón contralateral.

El estadio M1b incluye diseminación al hígado, las adrenales, el cerebro, el hueso y otras localizaciones extratorácicas. La PET es una prueba más sensible que la TC y que la resonancia magnética para la detección de metástasis en el hígado, adrenales, pulmón y hueso<sup>(52)</sup>. Sin embargo, la TC con contraste intravenoso y la resonancia magnética son los métodos de elección para la sospecha de tumores cerebrales<sup>(25,26)</sup>. Una imagen única sospechosa de metástasis a distancia requerirá una confirmación histológica si de ello depende la indicación quirúrgica.

En un 16 a 28 % de pacientes con carcinoma de pulmón aparecen otros nódulos pulmonares que pueden corresponder a lesiones benignas, metástasis del tumor primario u otros carcinomas pulmonares (sincrónicos o metacrónicos). Los inferiores a 10 mm tienen un 96 % de posibilidades de ser benignos. La localización en el mismo lóbulo del tumor primario es más probable que corresponda a lesión maligna, pero no excluye el tratamiento quirúrgico mediante lobectomía<sup>(53,54)</sup>. La diferenciación entre tumores sincrónicos primarios y metástasis es difícil.

El **carcinoma microcítico (CPM)** se caracteriza por su rápido crecimiento y diseminación tumoral, y dos tercios de los pacientes presentan enfermedad extendida al debut, que requiere tratamiento quimioterápico<sup>(22)</sup>.

En la séptima edición del sistema TNM se recomienda clasificar también a este tumor mediante el mismo sistema que el CPNM ya que permite establecer un pronóstico más preciso<sup>(22,25)</sup>. Los estudios de imagen deben incluir la TC de tórax y abdomen, estudios isotópicos del esqueleto y TC o resonancia magnética cerebral.

## TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

### Introducción a la técnica

La TC es la técnica más utilizada para evaluar a pacientes con cáncer de pulmón. Se basa en criterios morfológicos y proporciona una información anatómica excelente, pero no aporta información funcional. La tomografía por emisión de positrones, en inglés *Positron Emission Tomography* (PET), detecta células metabólicamente activas y ofrece una valiosa información funcional<sup>(55)</sup>.

El aumento de la actividad glucolítica es una característica típica de los tumores. La 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG) es el radiofármaco más utilizado, se trata de un análogo de la glucosa. La <sup>18</sup>F-FDG es transportada al interior de las células tumorales a través de los transportadores GLUT1 y GLUT3, posteriormente es fosforilada por la hexocinasa a <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfato. Este producto no se puede utilizar para la vía glucolítica y queda atrapado en el interior de las células, lo que permite su detección. Dependiendo de la expresión de los distintos oncogenes que regulan la glucólisis en las células tumorales, obtendremos fenotipos muy variables en el grado de captación de glucosa<sup>(56)</sup>.

No obstante la <sup>18</sup>F-FDG, no sólo se acumula en las células tumorales, sino que se distribuye fisiológicamente en órganos sanos, pudiendo existir también captación en lesiones benignas, procesos inflamatorios, infecciosos o bien tras la cirugía y la radioterapia. Es importante conocer estos patrones de captación para la correcta interpretación de los hallazgos<sup>(57)</sup>.

El metabolismo de la <sup>18</sup>F-FDG se valora de forma semicuantitativa utilizando el SUV (*Standardized Uptake Value*), que se define como el cociente entre la concentración del radiotrazador en el tejido y la dosis inyectada, dividido por el peso del paciente. Generalmente, los tumores malignos tienen un SUV superior a 2,5-3; los tejidos normales como el hígado, la médula ósea o los pulmones, tienen valores entre 0,5-2,5. Los valores del SUV pueden verse influidos por los niveles de glucemia, el peso

del paciente o el tiempo transcurrido desde la inyección del radiotrazador hasta la adquisición de la imágenes<sup>(58)</sup>.

### Caracterización del nódulo pulmonar solitario

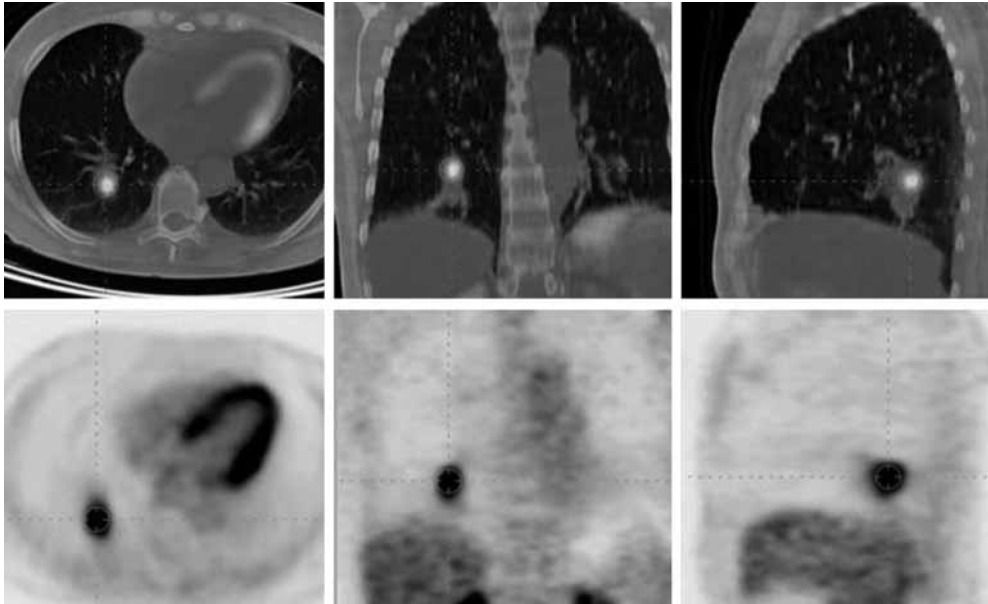
La mayoría de los nódulos pulmonares malignos tienen un metabolismo glucídico aumentado y, por tanto, muestran avidéz por la <sup>18</sup>F-FDG, lo que permite detectarlos mediante la PET (Fig. 9).

Yi y cols.<sup>(59)</sup> compararon la técnica de fusión PET-TC en el NPS con la TC con contraste y detectaron una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para malignidad de 96, 88 y 93 %, respectivamente, frente a 81, 93 y 85 % de la TC. Otros autores<sup>(40)</sup> han encontrado una exactitud diagnóstica de la PET-TC de 94 % frente a un 73 %, tanto de la PET como de la TC por separado. La PET-TC se propone como la técnica de elección para la evaluación del NPS<sup>(9,40)</sup>. Los nódulos que muestran un aumento de la captación de FDG deben ser considerados como malignos, aunque existen falsos positivos en pacientes con procesos inflamatorios-infecciosos, como la tuberculosis activa, la histoplasmosis o los nódulos reumatoideos.

Las lesiones con una captación baja de FDG pueden ser consideradas como benignas, sin embargo, también existen falsos negativos en neoplasias primarias con baja actividad metabólica o hipocelulares (el tumor carcinoide, el bronquioloalveolar y el adenocarcinoma con componente bronquioloalveolar predominante) y los nódulos con tamaños inferiores a 10 mm<sup>(41)</sup>, por lo que siempre debe tenerse en cuenta la probabilidad pre-prueba de cada paciente.

### La PET-TC en el carcinoma pulmonar no-microcítico

La evaluación del componente T de la clasificación TNM se fundamenta en la determinación del tamaño del tumor, la invasión de estructuras contiguas y la existencia de nódulos satélite. La TC es muy útil para la determinación del tamaño tumoral ya que proporciona una excelente información anatómica que permite



**FIGURA 9.** Paciente asintomático con NPS diagnosticado incidentalmente en el lóbulo inferior derecho. Imágenes axiales, coronales y sagitales de PET-TC que muestran una captación de 18-FDG por la lesión nodular, que histológicamente correspondió a un carcinoma epidermoide. Existe una captación fisiológica del miocardio (ver en color en págs. finales).

delimitar correctamente el tumor y predecir la invasión de las estructuras adyacentes. La utilidad de la PET es limitada en este sentido, debido a las dificultades de la propia técnica para precisar el tamaño de la lesión y su localización anatómica. En un meta-análisis<sup>(42)</sup>, la precisión para determinar el tamaño tumoral de la técnica combinada PET-TC fue del 82 %, frente a un 55 y 68 % de la PET y la TC por separadas, respectivamente. El valor principal que aporta la PET/TC frente a la TC es la discriminación entre el tumor central y el parénquima distal con atelectasia o neumonitis obstructiva<sup>(50)</sup>.

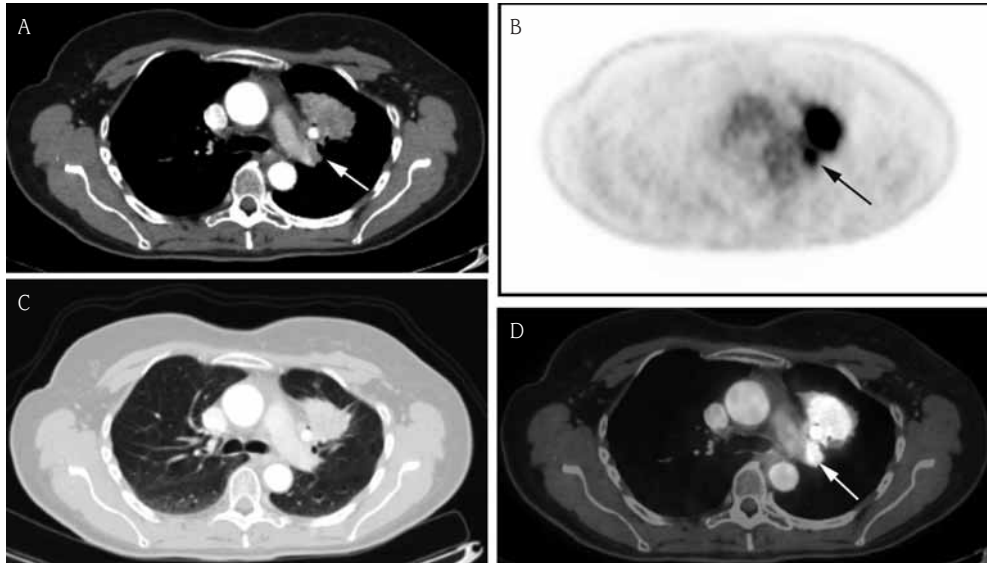
Los nódulos satélite inferiores a 10 mm en la PET pueden manifestarse con una captación falsamente baja debido al efecto de volumen parcial. La captación de los nódulos apoya su naturaleza tumoral, pero no es definitivo, requiriendo confirmación histológica en aquellos casos en los que este dato sea básico para el manejo terapéutico del paciente<sup>(43)</sup>.

Los criterios morfológicos de la TC y la resonancia magnética para la infiltración ganglionar tienen importantes limitaciones. La

integración de la información morfológica y funcional de la PET-TC, hacen de ella el mejor método no-invasor para detectar infiltración tumoral nodal<sup>(50)</sup>.

Es fundamental el elevado valor predictivo negativo, de manera que, en aquellos pacientes con ganglios mediastínicos menores de 15 mm y PET-TC negativo, es dudosa la necesidad de efectuar algún proceso diagnóstico invasor<sup>(44)</sup>. Existen falsos negativos en el caso de micrometástasis, por lo que se recomienda hacer mediastinoscopia en aquellos pacientes en los que, incluso con PET-TC negativo, exista alta probabilidad de metástasis ganglionares debido a la localización o el tamaño del tumor, a la presencia de adenopatías hiliares captadoras, en aquellos en los que el grado de captación de glucosa por parte del tumor primario sea bajo y también cuando el tamaño de las adenopatías mediastínicas sea mayor de 16 mm<sup>(44)</sup>.

Sin embargo, el valor predictivo positivo del PET-TC es bajo, debido a falsos positivos producidos por procesos inflamatorio-infecciosos, por lo que es adecuado practicar mediasti-



**FIGURA 10.** Mujer de 50 años con adenocarcinoma pulmonar. TC axial con contraste con ventana para mediastino (A) y con ventana para pulmón (C). Se identifica una masa en el lóbulo superior izquierdo de 5,5 cm de diámetro con probable invasión de la pleura mediastínica y adenopatías hiliares homolaterales (flecha). En las imágenes de PET axiales (B) y de fusión PET-TC (D) se observa una intensa fijación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en la masa y en las adenopatías (flechas) (ver en color en págs. finales).

noscofia en los pacientes con PET-TC positivo en ganglios mediastínicos (N2)<sup>(45)</sup>.

En el estudio de las metástasis, la PET ayuda a determinar la posible naturaleza metastásica tumoral cuando existe derrame pleural y/o pericárdico<sup>(50)</sup>. No obstante, debe confirmarse por citología siempre que sea posible<sup>(43)</sup>.

La PET-TC detecta metástasis ocultas no sospechadas en el 10-20% de los pacientes<sup>(46)</sup>. En este contexto, las captaciones extratorácicas de  $^{18}\text{F}$ -FDG, pueden ser debidas a captaciones fisiológicas, lesiones benignas, lesiones premalignas, segundos tumores y metástasis, por lo que es necesario, siempre que sea posible, la confirmación histológica, relacionar los hallazgos con otras pruebas de imagen o hacer seguimiento clínico y radiológico del paciente.

Para la detección de metástasis adrenales, la PET/TC tiene una sensibilidad del 92% y especificidad del 98%. Pueden existir falsos negativos cuando existen masas adrenales con necrosis o hemorragias<sup>(46)</sup>.

La PET/TC también es muy útil para detectar metástasis óseas, mostrando captaciones

en estructuras óseas que no presentan alteraciones morfológicas visibles en la TC o bien son muy sutiles<sup>(50)</sup>. Se ha demostrado que la PET/TC tiene mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo que la gammagrafía ósea. La sospecha de metástasis cerebrales obliga a llevar a cabo una TC o una resonancia magnética<sup>(25,46)</sup>. Por tanto, se ha demostrado que el uso de esta técnica para la estadificación del CPNM selecciona mejor a los pacientes candidatos a resección quirúrgica<sup>(47)</sup>.

La PET/TC ha sido empleada en la evaluación de la cantidad de tejido tumoral persistente después del tratamiento, ya que ni la fibrosis ni la necrosis muestran avidéz por la de  $^{18}\text{F}$ -FDG, mientras que sí lo hacen las células tumorales. El tiempo transcurrido entre la finalización de la quimio-radioterapia y la realización de la PET/TC parece influir significativamente sobre la precisión de la técnica de manera que, aunque no hay consenso sobre el momento más adecuado para efectuarla, es recomendable que transcurran entre 8 y 12 semanas tras finalizar el tratamiento<sup>(48)</sup>. Tam-

bién se ha empleado para la planificación de la radioterapia, produciendo una modificación del volumen del tratamiento radioterápico en un 52 % de los pacientes.

### **La PET-TC en el carcinoma pulmonar microcítico**

La experiencia del uso del PET-TC en el CPM es menor, ya que la enfermedad suele estar diseminada en el momento del diagnóstico y los pacientes tienen menores índices de supervivencia. El CPM tiene una gran avidez por la <sup>18</sup>F-FDG y la PET-TC puede ayudar a clasificar adecuadamente el tumor detectando metástasis a distancia y modificando, por tanto, el tratamiento del paciente.

### **LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL CÁNCER DE PULMÓN**

Las indicaciones de la resonancia magnética para la estadificación del cáncer del pulmón son limitadas. Se recomienda en circunstancias especiales, como es la alergia a contrastes iodados y en pacientes embarazadas con el fin de reducir las radiaciones ionizantes. En el estudio de los tumores del ápex pulmonar es superior a la TC ya que permite detectar la afectación de las partes blandas de la fosa supraclavicular, la afectación del plexo braquial, de estructuras mediastínicas y de los cuerpos vertebrales. En estos casos, la exactitud diagnóstica es superior a la de la TC; 63 y 94 % para la TC y la resonancia magnética, respectivamente<sup>(2)</sup>. En pacientes con sintomatología neurológica, para la búsqueda de metástasis cerebrales está indicada la práctica de una TC o una resonancia magnética<sup>(25,26)</sup>.

Hasta hace pocos años, la resonancia magnética torácica se basaba en el análisis de aspectos exclusivamente morfológicos. En los últimos años se han desarrollado secuencias de difusión, que proporcionan una información funcional complementaria a la obtenida a través de la PET-TC, y que se basan en diferentes aspectos fisiopatológicos. Una de las posibles utilidades de la resonancia magnética con difusión, en el caso de los tumores pulmonares

centrales, es diferenciar entre el propio tumor y la atelectasia o neumonía obstructiva<sup>(21)</sup>.

La resonancia magnética con difusión podría ser también útil en la evaluación del componente de adenopatías de la clasificación TNM, en pacientes con cáncer de pulmón aunque hasta el momento los resultados de varios trabajos son contradictorios. Hay autores que proponen el uso de esta técnica en lugar de la PET/TC, ya que se obtiene un menor número de falsos positivos<sup>(49)</sup>. Para otros investigadores no existen ventajas frente a la PET-TC<sup>(50)</sup>.

### **CONCLUSIÓN**

A pesar de los grandes avances en el tratamiento del carcinoma de pulmón y de la aparición de nuevas y sofisticadas técnicas de diagnóstico, el pronóstico de este tumor es malo y la supervivencia a los cinco años es baja. Las técnicas de imagen son fundamentales e imprescindibles para establecer el diagnóstico y para el estudio de extensión del carcinoma de pulmón. Los protocolos de baja dosis y su unión a técnicas asistidas por ordenador son aspectos prometedores para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. Los equipos de TC son cada día más veloces, aportando imágenes más precisas y perfeccionadas. La PET-TC ha supuesto un avance enorme en el estudio de extensión de este tumor y en el análisis del nódulo pulmonar. Las nuevas secuencias de resonancia magnética, que analizan aspectos funcionales de los tejidos, también podrán contribuir a este reto en pocos años. Otras técnicas, como las punciones o biopsias guiadas por ecografía o TC, y algunas más recientes como la fibrobroncoscopia guiada por sistemas electromagnéticos de navegación, son avances que sin duda contribuirán a mejorar el diagnóstico de esta enfermedad. Esperamos que, en un futuro próximo, el rápido avance en innovación de la tecnología en las técnicas de imagen podrán ayudar a cambiar el pronóstico del cáncer de pulmón.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007; 45: 21-43.

2. Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med*. 2008; 29: 39-57.
3. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1994; 14: 429-46.
4. International Association For the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology. Editorial Rx Press. USA, 2009.
5. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-14.
6. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 593-602.
7. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 686-93.
8. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 694-705.
9. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 568-77.
10. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 1049-59.
11. Sone S, Takhasima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*. 1998; 351: 1242-5.
12. Henschke CI, Yankelevitz DE, Miettinen OS, et al. Computed tomographic screening for lung cancer: the relationship of disease to tumor size. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 321-5.
13. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005; 235: 259-65.
14. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer? ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. 2<sup>nd</sup> edition. *Chest*. 2007; 132: 108S-30.
15. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395-409.
16. Kim KG, Goo JM, Kim JH, et al. Computer aided diagnosis of localized ground-glass opacity in the lung at CT: initial experience. *Radiology*. 2005; 237: 657-61.
17. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: Detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. *AJR*. 2007; 188: 57-68.
18. Winer-Muram HT, Jennings SG, Templeton PA, Moran CA. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology*. 2002; 223: 798-805.
19. Li F, Sone S, Abe H, et al. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology*. 2004; 235: 793-8.
20. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthum DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000; 214: 73-80.
21. Baysal T, Multu DY, Yologlu S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. *Magn Reson Imaging*. 2009; 27: 1447-54.
22. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnan MS. Lung cancer staging essentials: The new TNM staging system and potential pitfalls. *RadioGraphics*. 2010; 30: 1163-81.
23. Arenberg D; American College of Chest Physicians. Bronchioloalveolar lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. *Chest*. 2007; 132 (3 suppl): 306S-13.
24. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoma tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008; 3 (11): 1213-23.
25. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR. Estadificación del carcinoma de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 454-65.
26. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging,

- and management of non-small cell lung cancer. *Oncologis.t* 2004; 9: 633-43.
27. Cymbalista M, Waysberg A, Zacharias C, et al. CT demonstration of the 1996 AJCC-UICC regional lymph node classification for lung cancer staging. *RadioGraphics*. 1999; 9: 899-900.
  28. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Resp Dis*. 1990; 141: 1096-101.
  29. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1547-51.
  30. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of non-small cell lung cancer using integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193: 1203-11.
  31. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schäfers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 231-35; discussion 235-6.
  32. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*. 1999; 212: 803-9.
  33. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. *Chest*. 2007; 132 (3 suppl): 1S-19S.
  34. Kim YH, Lee KS, Primack SL, et al. Small pulmonary nodules on CT accompanying surgically resectable lung cancer: likelihood of malignancy. *J Thorac Imaging*. 2002; 17: 40-6.
  35. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SF. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *RadioGraphics*. 2004; 24: 1411-31.
  36. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET/CT imaging: the incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination. *Eur J Radiol*. 2010; 73: 470-80.
  37. Coronado Poggio M, Couto Caro RM, Rodado Marina S, Martín Curto LM. Semiología de la PET/TAC con 18F-FDG. *Rev Esp Med Nucl*. 2008; 27: 284-306.
  38. Kappor V, McCook BM, Torok FS. An Introduction to PET-CT Imaging. *RadioGraphics*. 2004; 24: 523-43.
  39. Yi CA, Lee KS, Kim B-T, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study with helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med*. 2006; 47: 443-50.
  40. Kim SK, Allen-Averbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007; 48: 214-20.
  41. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Nódulos pulmonares solitarios: detección, caracterización y guías para su diagnóstico y tratamiento. *Radiología*. 2008; 50: 183-95.
  42. De Weber W, Stroobants S, Coolen J, Verschaken JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009; 33: 201-12.
  43. Raj V, Bajaj A, Entwisle JJ. Implications of New (Seventh) TNM Classification of Lung Cancer on General Radiologists. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2011; 40: 85-93.
  44. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 375-82.
  45. Leyn PD, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32: 1-8.
  46. Alonso Moralejo R, Sayas Catalán J, García Luján R, Coronado Poggio M, Monsó Molas E, López Encuentra A. Use of Positron Emission Tomography in Assessing Hidden Extrathoracic Metastasis in Non Small Cell Lung Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 238-43.
  47. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009; 361: 32-9.
  48. Cerfolio RJ, Byant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 1229-35.
  49. Nomori H, Mori T, Ikeda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135: 816-22.
  50. Pauls S, Schmidt SA, Juchems MS, et al. Diffusion-weighted MR imaging in comparison to integrated [18F]-FDG PET/CT for N-staging in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012; 81: 178-82.

# TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ENDOSCÓPICAS Y QUIRÚRGICAS

*Ricardo García Luján, José Carlos Meneses Pardo, Eduardo de Miguel Poch*

## RESUMEN

El carcinoma broncogénico (CB) es el cáncer más frecuente –y que más mortalidad ocasiona a nivel general–. Su diagnóstico debe efectuarse lo antes posible y, dada la nueva clasificación histológica, debe obtenerse suficiente material para una correcta filiación. Las técnicas endoscópicas siguen constituyendo el método diagnóstico fundamental, habiéndose producido avances significativos en los últimos años en los métodos endoscópicos de diagnóstico y estadificación, así como avances en estudios de biología molecular. Las técnicas quirúrgicas se reservan para aquellos casos en los que las primeras no permiten obtener un diagnóstico definitivo pero siguen suponiendo una herramienta fundamental, no sólo a nivel diagnóstico sino en la estadificación y en el tratamiento del CB.

En este capítulo se exponen por un lado todas las técnicas endoscópicas en CB incluyendo las técnicas de más reciente instauración y, por otro, las técnicas quirúrgicas en diagnóstico de CB, exponiendo en todas ellas sus indicaciones, la técnica y las posibles complicaciones.

## TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

La broncoscopia supone una técnica fundamental en el abordaje del carcinoma broncogénico (CB) y tiene un papel relevante, no sólo como técnica diagnóstica, sino como técnica de estadificación. Esta técnica data del siglo XIX ya que en 1897, Gustav Killian utilizó un esofagoscopio para la extracción de un cuerpo extraño del bronquio principal derecho, presentando posteriormente tres casos de extracción de cuerpo extraño, utilizando la denominada “broncoscopia directa” y por eso se

considera a Killian el padre de la broncoscopia. Posteriormente, Chevalier Jackson diseñó en 1904 el primer broncoscopio rígido, dotado de luz y canal de aspiración<sup>(1)</sup>, publicando en 1907 el primer tratado sobre bronco-esofagología, en donde se sientan las bases de la técnica.

Shigeto Ikeda fue quién diseñó el primer broncoscopio flexible (BF) o fibrobroncoscopio en 1966. Las ventajas de este nuevo instrumento, que utilizaba la fibra óptica como elemento de visión, era su fácil inserción, que puede realizarse con anestesia local, la excelente tolerancia por el paciente y su fácil aprendizaje<sup>(2)</sup>. Pero, además, su campo de visión aumentaba hasta poder explorar bronquios de tercera generación, permitiendo así el diagnóstico de lesiones distales.

En los años posteriores se realizó la evolución de estos fibrobroncoscopios con calibres diferentes y que permitían la toma de muestras biológicas e histológicas. Desde entonces, gracias a la evolución y mejora de esta técnica, las indicaciones han ido variando de forma importante, siendo su finalidad eminentemente diagnóstica<sup>(3)</sup>. Además de las técnicas “tradicionales”, el desarrollo tecnológico y científico de los últimos años ha llevado al desarrollo de mejores y nuevas técnicas que amplían aún más la utilización de la BF, fundamentalmente desde el punto de vista diagnóstico (autofluorescencia<sup>(4)</sup>; la ecobroncoscopia<sup>(5)</sup> y navegación electromagnética<sup>(6)</sup>).

Las técnicas broncológicas son una herramienta esencial para el diagnóstico y la estadificación de la neoplasia broncopulmonar. Desde el punto de vista del diagnóstico de CB, la broncoscopia ha sido considerada la técnica de elección. En este sentido, las guías publi-

cadav por la *British Thoracic Society* en el año 2001 recomiendan el empleo de la biopsia bronquial, el aspirado y el cepillado bronquial para el diagnóstico de lesiones visibles<sup>(5)</sup>, ya que la rentabilidad en este tipo de lesiones es bastante elevada ya que suele superar el 0,75 llegando, en algunos casos, hasta el 0,97.

### **Técnicas diagnósticas**

#### ***Aspirado bronquial***

El broncoaspirado (BAS) es una muestra que debe recogerse en todas las broncoscopias. Cuando este no se realiza de forma selectiva, contiene una mezcla de secreciones, anestesia y suero. Su utilidad en CB es limitada aunque es de especial interés en lesiones endobronquialmente visibles, aunque parece que no incrementa la rentabilidad de otras técnicas como el cepillado bronquial o la biopsia bronquial debe procesarse de forma rutinaria en todos los casos con sospecha de CB para estudio citológico ya que, según algunos estudios, daría rentabilidades que podrían superar el 50%<sup>(7)</sup>. Por otra parte, en lesiones periféricas es aconsejable realizar un aspirado selectivo en el bronquio subsegmentario que accede a la lesión pues esto incrementa la rentabilidad del BAS, en estos casos, habitualmente muy baja.

#### ***Lavado broncoalveolar***

La rentabilidad del LBA en el CB, a diferencia de lo que sucede con otras enfermedades neumológicas tanto infecciosas como no infecciosas, es bastante limitado, con sensibilidades muy bajas inferiores al 25%. A pesar de esto, su rentabilidad es algo mayor en determinadas circunstancias como la linfangitis carcinomatosa o el carcinoma bronquioloalveolar. Su empleo, por tanto, ante la sospecha de CB es escaso pues sus resultados son claramente inferiores comparados con otras técnicas endoscópicas, en especial la toma de biopsias.

#### ***Cepillado bronquial***

Los cepillos que se emplean para citología tienen una vaina externa para evitar la pérdida de material en el paso por el FB y, en

general, se aconseja un mínimo de dos tomas para aumentar la rentabilidad. Su papel es CB, al igual que lo descrito para otras técnicas, es marginal y sólo tiene utilidad en determinados casos de lesiones visibles e imposibilidad de toma de biopsias o en lesiones periféricas si se realiza con control fluoroscópico. A pesar de ello, no se emplea de forma rutinaria ante la sospecha de CB pues es preferible, siempre que sea posible, la toma de muestras de biopsias que ofrecen material histológico en lugar de citológico, lo que tiene gran importancia dada la complejidad y la nueva clasificación anatomo-patológica del CB.

#### ***Biopsia bronquial***

Aunque la biopsia bronquial (BB) tiene múltiples indicaciones (tumores bronquiales benignos, sarcoidosis, determinadas enfermedades infecciosas como tuberculosis o micosis y enfermedades inmunológicas) su principal indicación es el CB. En general, es una técnica fácil de practicar ya que permite la toma de muestras con visualización directa de la lesión si bien la lesiones de lóbulos o segmentos superiores son algo más difíciles de biopsiar por la angulación que requiere el FB para progresar la pinza.

En el caso de las lesiones endoscópicamente visibles, la rentabilidad global de la biopsia bronquial<sup>(8,9)</sup> es variable según los estudios oscilando entre el 50 al 97%. En un estudio recientemente publicado por nuestro grupo<sup>(10)</sup>, de 124 casos con diagnóstico definitivo de CB, en 32 (26%) existía lesión endobronquial y en todos ellos se realizó biopsia bronquial. La sensibilidad de la biopsia bronquial en nuestro estudio fue de 0,87. Se considera razonable una rentabilidad diagnóstica superior al 80% y se aconseja tomar al menos 5 muestras para incrementar la rentabilidad de las técnicas aunque, siempre que sea posible, deberían tomarse más muestras para poder obtener no sólo un diagnóstico histológico definitivo sino, como veremos más adelante, para disponer de muestras para estudios de biología molecular si éstos son necesarios para el caso. En los últimos

años hay artículos que describen el empleo de criosondas para aumentar la cantidad de material obtenido para estudio histológico<sup>(11)</sup>.

La principal complicación de la técnica es el sangrado, aunque este suele ser leve y controlarse con la simple aspiración, instilando suero frío o adrenalina diluida.

### ***Biopsia transbronquial***

La biopsia transbronquial (BTB) es la técnica que permite la obtención de muestras de parénquima pulmonar a través del broncoscopio. Fue aplicada por primera vez por Levine en 1974 y, posteriormente, Zavala describió la técnica. Sus aplicaciones son, fundamentalmente, la enfermedad pulmonar intersticial difusa o localizada y el diagnóstico de lesiones pulmonares focales periféricas generalmente malignas, especialmente en nódulos y masas pulmonares.

El diagnóstico de CB manifestado como lesión pulmonar focal (LPF) periférica en forma de nódulo o masa, plantea en ocasiones controversia ya que, en algunas recomendaciones se aconseja como primera vía la PAAF trans-torácica, que ha demostrado una rentabilidad diagnóstica en torno al 80 %, aunque con un riesgo elevado de neumotórax. Sin embargo, la mayoría de guías, incluyendo la anteriormente mencionada de la BTS, aconsejan un primer acercamiento por vía endoscópica.

La rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de estas LPF malignas periféricas es muy variable y oscila según los artículos entre el 20 al 85 %<sup>(12,13)</sup>. En una serie publicada por nuestro grupo recientemente<sup>(10)</sup>, la rentabilidad global de la biopsia transbronquial (BTB) fue de 0,76 sin diferencias por tamaño o localización debido, fundamentalmente, a la amplia experiencia de los médicos encargados de la prueba.

En el caso de las lesiones periféricas y si hacemos referencia a la revisión de Schreiber G y cols.<sup>(14)</sup>, la rentabilidad diagnóstica global de la biopsia transbronquial fue de 0,46, diferenciando entre las lesiones menores de 2 cm de diámetro con una sensibilidad global del 0,33

y las lesiones de diámetro superior a 2 cm en las que la sensibilidad era de 0,62.

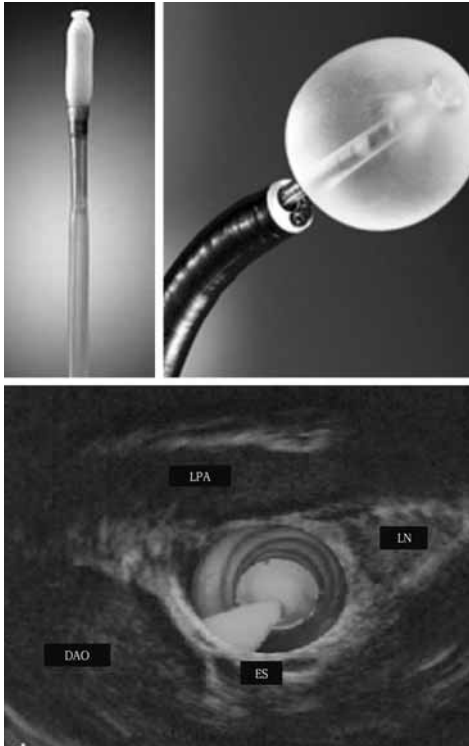
Esta rentabilidad tan variable se ha atribuido a diferentes factores, entre los que destacan, principalmente, la localización central o periférica de la lesión, el tamaño de la lesión y el hallazgo del signo del bronquio en la TAC<sup>(15-17)</sup>.

Otros factores que podrían estar relacionados con la rentabilidad de la BTB serían la experiencia de médicos que efectúan la exploración de manera que, en los estudios con menor rentabilidad hasta 23 médicos fueron los encargados de realizar las broncoscopias mientras que, en el de nuestro grupo<sup>(10)</sup> con una rentabilidad mucho mayor, todas las exploraciones se efectuaron por uno de los dos adjuntos de la Unidad, y el empleo sistemático de la radioscopia, lo que supone según algunos estudios, un incremento en la rentabilidad diagnóstica de entre el 5-35 %.

Las principales complicaciones de la biopsia transbronquial son la fiebre (aparece hasta en el 10-15 % de casos), hemorragia y el neumotórax. Se estima que el riesgo de sangrado superior a 50 ml se sitúa en torno al 1,5 %<sup>(18)</sup> y que, aunque la incidencia de neumotórax es variable, siendo mucho menor si se emplea el control fluoroscópico<sup>(19)</sup>, puede llegar hasta el 5 % si bien, en la mayor parte de los casos, no es necesaria la colocación de un drenaje endotorácico. Antes de realizar la exploración, es preciso tener en cuenta aquellos factores que pueden incrementar el riesgo de sangrado, vigilando la medicación que toma habitualmente el paciente y excluyendo situaciones como la uremia, hipertensión pulmonar o trastornos hemostáticos.

### ***Nuevas técnicas: navegación electromagnética y ecobroncoscopia (EBUS) radial***

La incorporación de nuevas técnicas diagnósticas en el estudio de LPF periféricas como la EBUS radial y la navegación electromagnética (NE)<sup>(15)</sup> ha permitido que, centros sin gran experiencia en la BTB puedan obtener rentabilidades muy elevadas en pacientes con CB manifestado como LPF periférica.



**FIGURA 1.** Imagen de EBUS radial. Permite la visualización de la estructura de la pared (*ver en color en págs. finales*).

Según los últimos artículos publicados la NE permitiría obtener rentabilidades diagnósticas en nódulos periféricos en torno al 70 %, incrementándose ésta en aquellos nódulos de mayor tamaño y cuando en la TAC torácica está presente el signo del bronquio. Es una técnica segura que permite evitar el exceso de radiación que se produce con el empleo de la radioscopia y con una curva de aprendizaje relativamente corta.

Los principales inconvenientes son el tiempo necesario para una correcta realización de la prueba y el coste del instrumental.

En el caso del EBUS, con el sistema radial (Fig. 1) éste muestra en el mismo plano las estructuras anatómicas peritraqueales y peribronquiales en un radio de 360 grados, permitiendo visualizar la estructura de la pared bronquial y de los ganglios mediastínicos. En una revisión publicada recientemente, se concluye que es una técnica segura cuya sen-

sibilidad para el diagnóstico de LPF periféricas malignas está alrededor del 73 % y que ésta depende del tamaño de la lesión y de la prevalencia de malignidad de cada serie. A pesar de estos datos el sistema radial es, generalmente, poco utilizado en contra de lo que sucede con el sistema lineal en la estadificación de CB y el diagnóstico de lesiones mediastínicas.

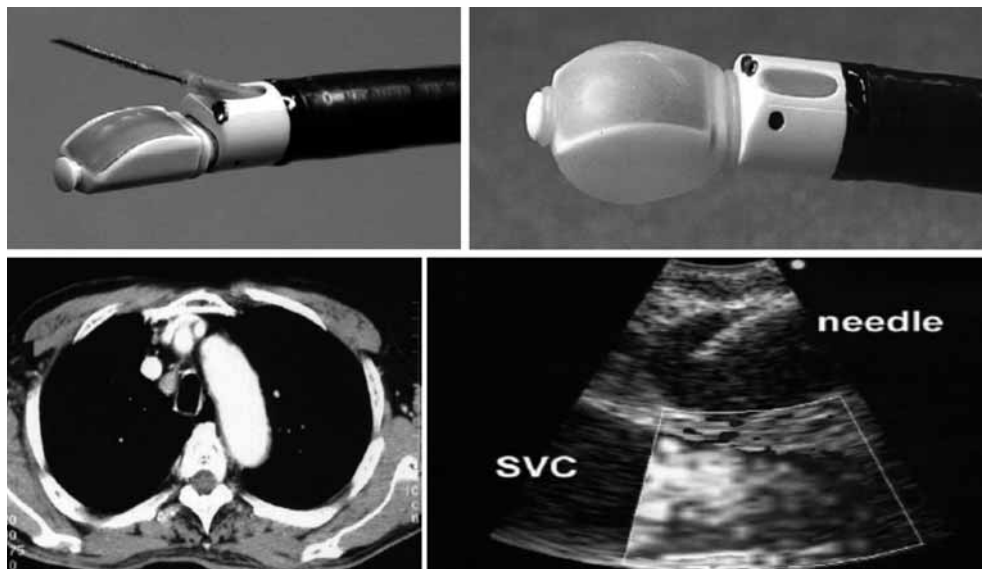
### Técnicas de estadificación

En los últimos años, la mayor aportación de la FB en el CB radica en que se ha convertido en una herramienta fundamental en la estadificación del CB. Hay que tener en cuenta que en todos los pacientes con sospecha de CB debe efectuarse una FB (exceptuando aquellos casos en los que la comorbilidad o situación clínica del paciente impida la realización de la prueba) pues, aparte de permitir el diagnóstico en la mayor parte de casos, nos da información importante sobre el estadio del tumor tanto del factor T como del factor N. En este sentido, el mayor avance en la estadificación del CB lo ha supuesto la aparición de la ecobroncoscopia técnica descrita en 1992<sup>(23)</sup>, que ha facilitado la obtención no invasiva de muestras anatomopatológicas de los ganglios mediastínicos y que se ha implantado de manera definitiva en muchos centros en los últimos años. A continuación describimos las principales técnicas endoscópicas empleadas en la estadificación ganglionar en CB.

### Punción transbronquial ciega

La punción transtraqueal/transbronquial (PT) ciega fue descrita por Schieppati en 1958 a través del broncoscopio rígido, siendo la técnica posteriormente modificada por Wang, quien diseñó agujas flexibles para usarlas a través del FB, lo que permitía el abordaje de adenopatías subcarinales, paratraqueales e hiliares y, por tanto, permitía el diagnóstico de lesiones mediastínicas pero, sobre todo, la estadificación ganglionar en CB<sup>(24)</sup>.

Los diferentes calibres de las agujas empleadas (de 22G a 19G) permiten obtener no sólo información citológica sino histológica. Su



**FIGURA 2.** EBUS lineal. Imagen de adenopatía paratraqueal en TAC. Punción en tiempo real (tomado de Yasufuku K. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Lung Cancer. 2005; 50: 347-54) (ver en color en págs. finales).

rentabilidad es variable y oscila según las series con un rendimiento muy variable entre el 30-80%. Su empleo, como dijimos anteriormente, ha disminuido de forma significativa con la aparición del EBUS, aunque esta técnica debe seguirse empleando en casos seleccionados, especialmente cuando existe afectación subcarinal y en ganglios de tamaño superior a 2 cm, donde su sensibilidad es superior al 50%, con una especificidad cercana al 100%.

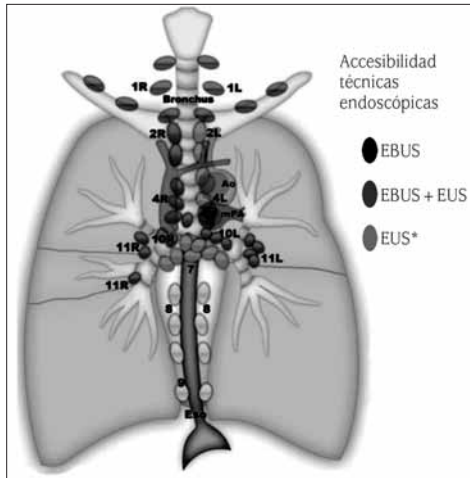
La PT, sin embargo, al realizarse sin control visual directo del acceso al ganglio mediastínico, tiene una sensibilidad baja en los ganglios de menos de 2 cm de diámetro, parcialmente corregible únicamente con la realización de examen citológico inmediato de la muestra obtenida e incremento del número de punciones cuando este resultado no sea significativo<sup>(25,26)</sup>.

### **Ecobroncoscopia (EBUS) lineal**

La ecobroncoscopia (EBUS), como dijimos previamente, es una técnica descrita que puede utilizar un transductor radial o lineal. El sistema radial en la estadificación, gracias a que muestra en el mismo plano las estructuras

anatómicas peritraqueales y peribronquiales, en un radio de 360 grados permite que, cuando se realiza previa a la PT, esta mejore la sensibilidad, ya que permite la visualización del ganglio al que se debe acceder. A pesar de esto, su empleo como método de estadificación es excepcional.

La incorporación del EBUS con sistema lineal (Fig. 2) al utillaje endoscópico ha posibilitado la visualización del mediastino paratraqueal y parabronquial en sección lineal, y la PT bajo control visual en tiempo real, abriendo nuevas posibilidades de exploración no quirúrgica del mediastino<sup>(27)</sup>. El EBUS permite el abordaje de casi todas las estaciones ganglionares (Fig. 3), con excepción de las estaciones 5 y 6 (paraaórticas y ventana aortopulmonar) y la mayoría de guías clínicas y protocolos, incluyendo la última normativa en CB publicada por SEPAR, establece que, en todos aquellos casos de CB en los que se demuestre afectación ganglionar en TAC o en PET, debería efectuarse en EBUS como primera técnica de abordaje en la estadificación mediastínica. Sólo aquellos casos de CB que cumplan criterios de



**FIGURA 3.** Estaciones ganglionares accesibles a ecobroncoscopia y ecoendoscopia. USEB: ultrasonografía endobronquial; USE: ultrasonografía endoscópica; \* + SR izq y lóbulo hepático izq. (ver en color en págs. finales).

operabilidad y reseabilidad y sin afectación ganglionar en TAC y PET podrán ser sometidos a cirugía de resección sin necesidad de emplear esta técnica.

La sensibilidad del EBUS se ha mostrado superior al 85 %, con una especificidad del 100 %<sup>(28)</sup>, lo que permite considerar esta técnica como de primera elección en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar, al combinar una máxima especificidad con una sensibilidad muy elevada, no alcanzables con la utilización de tomografía computarizada y tomografía de emisión de positrones<sup>(29)</sup>, y similares a las obtenidas con mediastinoscopia<sup>(30)</sup>. La ultrasonografía endoscópica por vía esofágica con punción transesofágica también se ha mostrado útil en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar<sup>(31,32)</sup>, pero en los últimos años hay varios artículos que han demostrado que la utilización del EBUS por un mismo broncoscopista, inicialmente por vía endotraqueal y después por vía esofágica, permite la estadificación completa de todas las estaciones ganglionares mediastínicas<sup>(33)</sup>.

Hay varios factores que influyen en la rentabilidad de la técnica, siendo los más importan-

tes el tamaño y localización de la adenopatía, la actividad metabólica del ganglio en el PET, la experiencia del endoscopista y la posibilidad de realizar un análisis citológico *in situ* (ROSE).

A pesar de todos estos datos, aquellos casos con indicación de EBUS en los que el resultado no sea concluyente deberían ser sometidos a mediastinoscopia pre-cirugía pues la tasa de falsos negativos que, según las series oscila del 10-20 %, impide evitar la estadificación quirúrgica en estos casos.

### Estudios moleculares de muestras endoscópicas

Sólo el 18-20 % de los CB son, finalmente, quirúrgicos mientras que la gran mayoría de los pacientes son remitidos a los Servicios de Oncología para tratamientos con quimioterapia o radioterapia. Los avances en biología molecular en CB en los últimos años han sido muy importantes de manera que, cada vez más, los tratamientos oncológicos se realizan de manera individualizada.

En este sentido, en los últimos años existen muchas publicaciones que reflejan la utilidad de las muestras obtenidas por broncoscopia para el estudio de muchos marcadores moleculares como el *EGFR*, *KRAS*, *p53*<sup>(34-36)</sup> o los más recientes genes *ALK*<sup>(37)</sup>. El estudio de todos estos marcadores permite conocer de manera más precisa la biología molecular de cada caso de CB y, si se confirma la expresión de algunos de ellos (especialmente en adenocarcinomas), realizar terapias dirigidas con nuevas moléculas antiEGFR (inhibidores tirosina cinasa) o con inhibidores frente al ALK.

Parece indispensable, por tanto, no sólo obtener una cantidad de tejido suficiente para un diagnóstico histológico sino muestras que, procesadas de manera adecuada permitan realizar estudios moleculares. Estos estudios no sólo pueden realizarse con muestras de biopsia sino también en muestras citohistológicas obtenidas mediante técnica de punción especialmente mediante el EBUS, siendo de gran importancia en este caso el intentar obtener una muestra de “bloque celular”<sup>(38)</sup>, pues

se trata de una pequeña biopsia de la que el patólogo puede obtener mucha información de casos con afectación ganglionar y por tanto, en principio, irreseccables y que van a ser sometidos a tratamientos oncológicos, lo que permitiría establecer tratamientos individualizados, especialmente en adenocarcinomas.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN CIRUGÍA TORÁCICA

### Mediastinoscopia cervical anterior

La mediastinoscopia, tal y como la conocemos actualmente, fue descrita por Carlens en 1954<sup>(39)</sup>. Mediante una incisión mediocervical describió la disección de las estructuras pretraqueales para, posteriormente, introducir un espéculo especialmente diseñado, con una luz en su extremo. De esta manera se conseguía explorar la tráquea a ambos lados y la región subcarinal. Posteriormente, el instrumental evolucionó, incorporándose una óptica de video que permitía, no solo la visión directa de las estructuras mediastínicas, sino la visión en pantalla a gran aumento.

### Indicaciones

La indicación de la mediastinoscopia es biopsiar estructuras mediastínicas y, en este sentido, la más frecuente es la biopsia ganglionar, con intención pronóstica en el CB. Otras indicaciones son la sospecha de sarcoidosis, tuberculosis, metástasis, linfomas y otros tumores del mediastino anterosuperior.

### Técnica quirúrgica

Una vez sometido el paciente a anestesia general, en decúbito supino, con hiperextensión cervical se hace una incisión medio-cervical transversa, de unos 2 o 3 cm, a 1 cm craneal al *yugulum* esternal. Tras la disección del tejido celular subcutáneo y del músculo platísmo del cuello, se presentará especial atención a evitar la lesión de las venas yugulares anteriores, ramas de la vena yugular externa. Posteriormente, se continúa la disección por el plano medial de los músculos pretiroideos (esternohioideo y esternotiroideo), lo que nos



**FIGURA 4.** Videomediastinoscopia transcervical. Disección con sistema de aspiración (ver en color en págs. finales).

da acceso al polo inferior del tiroides. Tras retraer la glándula con separadores en dirección craneal y lateral a ambos lados, se disecciona la fascia pretraqueal. Finalmente, se realiza la disección digital de todo el espacio mediastínico entre la fascia pretraqueal y la tráquea.

En este momento se inicia la exploración videoasistida del mediastino, introduciendo el videomediastinoscopio en el espacio pretraqueal. Mediante disección roma con aspiración y electrocoagulación, accederemos y localizaremos las siguientes estructuras: tronco braquiocefálico arterial, adenopatías paratraqueales, nervio laríngeo recurrente izquierdo, arco aórtico, cayado de la vena ácigos, bronquios principales y carina traqueal, arteria pulmonar derecha y aurícula izquierda. A través del videomediastinoscopio podremos introducir instrumental de biopsia para obtener muestras de tejidos (Fig. 4).

Existe una variante de esta técnica, la mediastinoscopia cervical extendida, según la cual se disecciona el espacio retroesternal prevascular. A través de este espacio se accede a la región prevascular y a la ventana aortopulmonar, regiones no accesibles mediante mediastinoscopia estándar<sup>(40)</sup>.

### Complicaciones

Si bien es una técnica que en manos expertas no presenta grandes complicaciones,

no está exenta de ellas<sup>(41)</sup>. En menos del 2 % de los casos se producen complicaciones menores, tales como lesión recurrential transitoria, sangrado menor, arritmias, infección de la herida quirúrgica o neumotórax. Complicaciones más graves como lesión traqueobronquial, parálisis recurrential permanente, perforación esofágica, mediastinitis o hemorragia mayor se dan en menos del 0,5 %. Por último, la tasa de mortalidad no llega al 0,2 %<sup>(42)</sup>.

### **Mediastinotomía anterior o paraesternal**

Técnica descrita por McNeill y Chamberlein en 1966 para acceder a la ventana aortopulmonar, zona no accesible desde mediastinoscopia<sup>(43)</sup>. Sin embargo, si bien se utilizó inicialmente como método de estadiaje en CB, esta técnica amplió su uso al diagnóstico de cualquier lesión mediastínica anterior.

### **Indicaciones**

La indicación principal es el acceso a la región prevascular y ventana aortopulmonar para la biopsia de adenopatías en el estadiaje del CB del lóbulo superior izquierdo<sup>(44)</sup>. En este caso se denomina mediastinotomía anterior izquierda. Otras indicaciones son el diagnóstico de lesiones tumorales mediastínicas anteriores como linfomas y teratomas, así como la extirpación terapéutica de pequeñas lesiones y quistes<sup>(45)</sup>.

### **Técnica**

Si bien es una técnica que se puede realizar a ambos lados, según la localización de la lesión a biopsiar, en el caso de la estadificación del CB del lóbulo superior izquierdo es obligado realizarla a la izquierda. En este caso, se realiza una incisión horizontal paraesternal de unos 4 centímetros de longitud, a la altura del segundo espacio intercostal. Tras disecar el tejido celular subcutáneo y ambos músculos pectorales (mayor y menor) queda expuesta la pared costal. A partir de aquí hay dos vertientes a la hora de realizar la técnica. Por lo general, se secciona la musculatura del segundo espacio intercostal, lo que proporciona acceso al espacio graso mediastínico anterior. Por otro lado, algunos ciru-

janos prefieren despericondrizar el segundo o tercer cartilago esternocostal y, posteriormente, extirparlo, lo que proporciona un campo quirúrgico más amplio y un mejor control del paquete vascular mamario interno. En cualquier caso, el siguiente paso es disecar digitalmente el espacio retroesternal, lo que permite acceder con el mediastinoscopio al mediastino anterior, y así biopsiar, bajo visión directa o videoasistida, las estructuras o lesiones de este compartimento.

### **Complicaciones**

La incidencia de complicaciones es baja (menor del 11 %) y no suelen ser graves<sup>(46)</sup>. La complicación más frecuente es el neumotórax. No obstante, como el drenaje del mismo se realiza intraoperatoriamente, sin necesidad de catéter pleural postquirúrgico, algunos autores no la consideran como tal. De hecho, algunos cirujanos abren intencionadamente la pleura parietal para poder inspeccionar la cavidad pleural. Aparte del neumotórax, la infección de la herida quirúrgica puede considerarse la complicación más frecuente. En ocasiones se produce la lesión del paquete vascular mamario interno, que se repara en el acto quirúrgico con ligadura del mismo, y que no suele tener consecuencias postoperatorias. La incidencia de éxitus es excepcional.

### **VAMLA**

Con la idea de aportar una técnica bimanual a partir de la mediastinoscopia convencional, en 1992 Linder and Dahan desarrolló un mediastinoscopio videoasistido específico para este fin. Este nuevo artilugio consta de un espéculo con dos palas que, tras la introducción en el mediastino, se pueden abrir ampliamente, creando un campo quirúrgico que permita trabajar con ambas manos y con instrumental de videotoracoscopia. Durante la intervención, el videomediastinoscopio es fijado y mantenido sujeto a la mesa de operaciones mediante un dispositivo especial. Esta técnica de videomediastinoscopia bimanual ha sido denominada VAMLA (*VideoAssited Mediastinoscopic LymphAdenectomy*), y permite ampliar la exploración a una linfadenectomía mucho más amplia<sup>(47)</sup>.

Las indicaciones y probables complicaciones son superponibles a las de la videomediastinoscopia convencional.

### **TEMLA**

La palabra TEMLA describe el acrónimo en inglés de la linfadenectomía mediastínica transcervical extendida. Se trata de una técnica encaminada al diagnóstico de metástasis mediastínica de carcinoma broncogénico.

La TEMLA fue descrita por primera vez en 2004 por Marcin Zielinski. A través de una incisión cervical de 5 a 8 cm. se disecan todas las estructuras cervicales hasta acceder a la tráquea. Tras la disección cuidadosa de los nervios laríngeos recurrentes y de los nervios vagos, se procede a introducir un gancho conectado a un soporte, que sirve para la retracción y elevación del manubrio esternal. Esta maniobra habilita el acceso a las estructuras mediastínicas más profundas. Todas las estaciones mediastínicas, a excepción de la referente al ligamento pulmonar (región 9 de la clasificación de Mountain-Dressler). La disección se realiza con material quirúrgico convencional y mediante visión directa, a excepción de la zona subcarinal, periesofágica y paratraqueal inferior, que precisa de un videomediastinoscopio con 2 valvas articuladas. Finalmente, también se puede realizar la linfadenectomía cervical, a través de la misma incisión.

Las complicaciones ocurren en un 6 % de los casos, destacando el derrame pleural (1,7 %) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (2,3 %). La mortalidad no supera el 0,7 %<sup>(48)</sup>.

### **Videotoracoscopia diagnóstica**

Desde que, a principios del siglo XX Hans Christian Jacobeus, un internista sueco, describiera la toracoscopia como técnica de exploración de la cavidad pleural, utilizando para ello un cistoscopio, ha habido grandes avances tecnológicos, que han culminado en la videotoracoscopia como técnica de gran aceptación en la comunidad quirúrgica, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.

### **Indicaciones**

Siempre y cuando hayan fallado técnicas diagnósticas menos cruentas, existen dos indicaciones fundamentales que justifican la realización de una videotoracoscopia diagnóstica, la biopsia pleural en los casos de tumor o derrame pleural, y la biopsia pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, infección, nódulo pulmonar, etc.). Otra indicación menos frecuente es la biopsia de lesiones mediastínicas no accesibles por mediastinoscopia o mediastinotomía. En este capítulo nos remitiremos a explicar la videotoracoscopia para el diagnóstico de nódulos pulmonares o lesiones sugerentes de neoplasia.

Las dos limitaciones fundamentales de la videotoracoscopia son la condición indispensable de colapso pulmonar mediante intubación orotraqueal selectiva y la necesidad de que no existan adherencias densas o sínfisis de ambas pleuras. En cualquiera de estas dos circunstancias, la toracotomía será la técnica diagnóstica de elección.

### **Técnica**

Con el paciente generalmente en decúbito lateral contralateral, bajo anestesia general y con intubación orotraqueal selectiva que permita el colapso pulmonar ipsilateral, se realizarán una, dos o tres incisiones de 2 cm, en diferentes localizaciones del tórax, según la lesión a biopsiar.

En los casos en los que se pretenda biopsiar el pulmón, suele ser necesario practicar al menos tres accesos. Por dos de ellos se introducirá material de sujeción y movilización parenquimatosa y, por el otro, una endograpadora que secciona y sella la zona a extirpar. Por lo general se realizan al menos dos cortes-suturas en el parénquima pulmonar, obteniéndose una pieza en forma de cuña, que incluye tanto la lesión a extirpar como un margen de pulmón sano. Para facilitar esta resección pulmonar segmentaria “en cuña”, se dispone de endograpadoras que rotan sobre un eje, permitiendo resecciones con ángulos de hasta 45°. La localización de las incisiones dependerá de la



**FIGURA 5.** Toracotomía y resección segmentaria del pulmón “en cuña”, con grapadora protegida con goretex (ver en color en págs. finales).

localización de las lesiones a biopsiar y de las preferencias del cirujano.

En cualquier caso, la intervención culmina con la inserción por uno de los accesos de un drenaje torácico, que se conectará a un sistema valvular unidireccional.

### **Complicaciones**

La principal ventaja de la videotoracosco-  
pia con respecto a la toracotomía es el menor  
número de complicaciones, siempre y cuando  
la técnica sea realizada por manos entrenadas.  
De existir, no suelen ser graves, limitándose a  
infecciones de la herida quirúrgica, fuga aérea  
persistente o sangrado leve (este último  
generalmente por lesión de vasos intercostales,  
de fácil resolución durante el propio acto  
quirúrgico). Complicaciones más graves como  
empiema pleural y sangrado grave con hemo-  
tórax postoperatorio son excepcionales, al igual  
que la mortalidad, que no supera el 0,09 %<sup>(49)</sup>.

### **Toracotomía diagnóstica**

La toracotomía es la técnica diagnóstica  
más cruenta de todas, con mayor comorbilidad  
y con un postoperatorio más largo y costoso,  
y no debe ser indicada inicialmente, a menos  
que hayan fallado las técnicas previas, o bien  
no sea posible realizarlas con garantías de ren-  
tabilidad o seguridad para el paciente.

### **Indicaciones**

Las indicaciones de la toracotomía diagnós-  
tica son las mismas que la videotoracosco-  
pia. Por tanto, esta técnica queda relegada a las  
siguientes circunstancias:

Imposibilidad de realizar la intervención  
con ventilación unipulmonar como consecuen-  
cia de la mala situación clínica del paciente.

Existencia de adherencias pleuropulmona-  
res intensas y/o sínfisis pleural, que impida  
realizar con garantías la exploración videoto-  
racoscópica.

Necesidad de extirpar lesiones focales que  
no están en contacto con la pleura visceral y  
que, o bien son muy intraparenquimatosas,  
o bien no son palpables y localizables digi-  
talmente.

Poca experiencia del equipo quirúrgico en  
técnicas videoasistidas.

### **Técnica**

En los casos de lesiones focales sugerentes  
de neoplásicas, no resecables mediante video-  
toracosco-  
pia, la decisión de realizar un acceso  
mediante toracotomía posterior, posterolater-  
al, transerrática o submamaria dependerá  
del equipo quirúrgico en cuestión. Las vías  
de acceso más frecuentes, no obstante, son la  
posterolateral y la transerrática, y la cirugía se  
realizará bajo anestesia general y ventilación  
unipulmonar. Una vez se acceda a la cavidad  
pleural, se localizará mediante palpación o  
visión directa la lesión. De ser tan intraparen-  
quimatosas que requieran lobectomía para su  
extirpación completa, se puede realizar una  
biopsia no excisional de la lesión, atravesando  
para ello el parénquima pulmonar. Esta se pue-  
de realizar con electrobisturí o incluso con láser  
diodo. Sin embargo, en los casos de lesiones  
periféricas, se realizará una biopsia excisional  
con grapadora automática (Fig. 5).

Una vez terminada la cirugía, se colocará uno o dos drenajes torácicos, según considere el equipo quirúrgico, conectados al sistema valvular unidireccional.

### Complicaciones

Se trata de una técnica más agresiva, cuya complicación postoperatoria principal es el dolor pleurítico. En ocasiones, se puede tratar mediante la colocación intraoperatoria de un catéter subpleural para la instilación de perfusión anestésica. El mal control del dolor inmovilizará al paciente, le impedirá realizar correctamente la fisioterapia respiratoria y aumentará el riesgo de atelectasias y neumonías intrahospitalarias. Otras complicaciones menores son la infección de la herida quirúrgica y la fuga aérea persistente. El sangrado postoperatorio no es frecuente pero, en ocasiones, puede precisar reintervención para drenaje del hemotórax y cauterización del sangrado, que suele proceder de la toracotomía o de los toracotomas de los drenajes torácicos. Por último, si bien la mortalidad perioperatoria no es alta, es mayor que en otras técnicas, especialmente en los pacientes que no toleran la ventilación unipulmonar relacionándose, no tanto con la técnica quirúrgica en sí, como con la comorbilidad del propio paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

- Atkins JP. Bronchology. The Philadelphia Legacy. *Journal of Bronchology*. 1996; 3: 328-30.
- Ikeda S et al. Flexible bronchofiberscope. *Keipo J Med*. 1968; 17: 1-18.
- British Thoracic Society guidelines on diagnosis flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001; 56 (Suppl 1): i1.
- Flotte TR et al. A fluorescence video-endoscopy technique for detection of gene transfer and expression. *Gene Ther*. 1998; 5: 166-73.
- Herth F et al. Endobronchial ultrasound (EBUS)-assessment of a new diagnostic tool in bronchoscopy for staging of lung cancer. *Onkologie*. 2001; 24: 151-4.
- Schwarz Y et al. Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy. *Respiration*. 2003; 70: 516-22.
- Delgado Y et al. Fibrobroncoscopia. Experiencia en un hospital terciario. *Rev Patol Respir*. 2004; 7: 65-9.
- Kvale PA et al. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1976; 69: 752-7.
- Mazzone P et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23: 137-58.
- García Quero C et al. Rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas. *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 551-6.
- Schumann Ch et al. Crioprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140: 417-21.
- McDougall JC, Cortese DA. Transbronchoscopic lung biopsy for localized pulmonary disease. *Semin Respir Med*. 1981; 3: 30-4.
- Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest*. 1975; 68: 12-9.
- Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest*. 2003; 123: 115S-28S.
- Gasparini S et al. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1027 consecutive cases. *Chest*. 1995; 108: 131-7.
- Baaklini WA et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000; 117: 1049-54.
- Radke JR et al. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. Factors predicting success with flexible bronchoscopy. *Chest*. 1979; 76: 176-9.
- Herf SM et al. Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115: 708-11.
- Hernández Blasco L et al. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest*. 1991; 99: 562-5.
- Seijo LM 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; 138: 1316-21.
- Schwarz Y. Electromagnetic navigation. *Clin Chest Med*. 2010; 31: 65-73.

22. Steinfort DP et al. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 37: 902-10.
23. Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax.* 1992; 47: 565-7.
24. Harrow EM et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care.* 2000; 161: 601-7.
25. Patelli M et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73: 407-11.
26. Chin R Jr et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are hended?. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 377-81.
27. Krasnik M et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real-time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax.* 2003; 58: 1085-6.
28. Yasufuku K et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest.* 2004; 126: 122-8.
29. Fritscher-Ravens A et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest.* 2003; 123: 442-51.
30. Coughlin M et al. Role of mediastinoscopy in pre-treatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1985; 40: 556-60.
31. Vilmann P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of the chest: little to loose, much to gain. *Eur Respir J.* 2005; 25: 400-1.
32. Herth FJ et al. Transbronchial vs transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 1164-7.
33. Herth FJ et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest.* 2010; 138: 790-4.
34. Lim EH et al. An alternative approach to determining therapeutic choices in advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): maximizing the diagnostic procedure and the use of low-volume lung biopsies. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 387-96.
35. Fukui T et al. Samples Obtained from Patients with Non-Small Cell Lung. Analysis by High-Resolution Melting Analysis in Small. Prospective Study of the Accuracy of EGFR Mutational. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 4751-7.
36. Nakajima T et al. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest.* 2011.
37. Sakairi Y et al. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 4938-45.
38. Wallace WA, Rassl DM. Accuracy of cell typing in nonsmall cell lung cancer by EBUS/EUS-FNA cytological samples. *Eur Respir J.* 2011; 38: 911-7.
39. Carlens E. Mediastinoscopy: a method inspection a tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest.* 1959; 36: 343-52.
40. Ginsberg RJ, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchial carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 94: 673.
41. Martín de Nicolás JL et al. Complicaciones técnicas de la exploración quirúrgica del mediastino en la estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 199; 35: 390-4.
42. Paleru C et al. Complications of mediastinoscopy. *Pneumologia.* 2009; 58: 39-42.
43. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg.* 1966; 2: 532.
44. Ginsberg RJ. The role of preoperative surgical staging in left upper lobe tumors. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57: 526.
45. Ravopati NB et al. Anterior mediastinotomy for parathyroidectomy. *AM J Surg.* 2008; 195: 799-802.
46. Evans DS et al. Anterior mediastinotomy. *Thorax.* 1973; 28: 444-7.
47. Hürtgen M et al. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2002; 21: 348-51.
48. Marcin Zielinski et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Pneumonol. Alergol Pol.* 2011; 79: 196-206.
49. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Rey F. Thoracoscopic lung biopsy. Experimental and clinical preliminary study. 1982. *Chest.* 2009; 136 (5 Suppl): e30.

# ESTADIFICACIÓN. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Luis Jiménez Hiscock, Beatriz de Olaiz Navarro, José Luis Bravo Bravo

## RESUMEN

El sistema de clasificación TNM estadifica el carcinoma broncogénico según factores anatómicos del tumor (T), sus adenopatías (N) y sus metástasis (M). La información aportada por estos descriptores permite asignarle una clasificación TNM. A su vez, los distintos TNM posibles son agrupados por estadios según su pronóstico. Deben destacarse pues, dos aspectos fundamentales de esta clasificación: se trata de un sistema basado en factores anatómicos y es la principal herramienta empleada para conocer el pronóstico de la enfermedad neoplásica.

Aunque, de momento, es un sistema basado exclusivamente en datos anatómicos, el desarrollo de próximas ediciones incorporará información prospectiva de datos no-anatómicos para su valoración, determinando así su implicación en el pronóstico de esta enfermedad. La posible incorporación de nuevos descriptores, sobre todo de factores no-anatómicos, ilustra que la clasificación TNM precisa de una constante revisión para asegurar que refleje la realidad pronóstica de esta enfermedad y que sirva como una valiosa herramienta para las decisiones terapéuticas que debemos tomar.

Para describir mejor estos importantes aspectos pronósticos del carcinoma broncogénico, se ha dividido este capítulo en dos partes: un primer apartado *Estadificación*, que pretende reflejar la situación actual de la clasificación y estadificación TNM y una segunda parte *Otros factores pronósticos*, que explora y detalla el creciente número de factores pronósticos no-anatómicos que han demostrado tener un impacto sobre el pronóstico esperado de la enfermedad.

## ESTADIFICACIÓN

### Introducción

Actualmente se emplea la 7ª edición de la clasificación TNM desarrollada por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), para la clasificación y estadificación del carcinoma broncogénico (CB), basándose en factores anatómicos del tumor (T), sus adenopatías (N) y sus metástasis (M). La información aportada por estos descriptores permite asignarle una clasificación TNM. A su vez, los distintos TNM posibles son agrupados por estadios según su pronóstico.

La actual clasificación TNM del cáncer de pulmón es fruto de un gran esfuerzo realizado por parte de la comunidad científica, destacando la contribución realizada por distintos centros, colectivos y sociedades médicas que han colaborado aportando casos de pacientes con carcinoma broncogénico para su posterior análisis. La labor realizada por organizaciones como la *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) y la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha permitido conceptualizar y desarrollar un sistema de estadificación TNM, mientras que la IASLC ha jugado un papel fundamental en la actualización y validación de la vigente edición.

La clasificación TNM persigue cinco objetivos ante la enfermedad oncológica: asistir al médico en la toma de una decisión terapéutica; conocer el pronóstico de la enfermedad tumoral; ayudar en la evaluación de un tratamiento emprendido; desarrollar un lenguaje común para el intercambio de información referente al proceso neoplásico; y contribuir a los esfuerzos continuados en la investigación del cáncer humano<sup>(1)</sup>.

Aunque de momento es un sistema basado exclusivamente en datos anatómicos, el desarrollo de próximas ediciones incorporará información prospectiva de datos no-anatómicos para su valoración, determinando así su implicación en el pronóstico de esta enfermedad. La posible incorporación de estos nuevos descriptores ilustra que la clasificación TNM precisa de una constante revisión para asegurar que refleje la realidad pronóstica de esta enfermedad y que sirva como una valiosa herramienta para las decisiones terapéuticas que debemos tomar.

### **Clasificación del cáncer de pulmón: la 7ª edición de la clasificación TNM**

La 7ª edición de la clasificación TNM (*Tumor-Node-Metastasis staging system*) fue publicada en el año 2009 y entró en vigor el 1 de enero del 2010. Fue desarrollada por el *Lung Cancer Staging Project*, comité de trabajo de la IASLC, con la finalidad de actualizar la 6ª edición TNM publicada en 2002 que, en realidad, se basaba en la 5ª edición TNM de 1997, a la que no se había realizado ninguna modificación.

El interés en clasificar y estadificar las neoplasias de órganos sólidos se remonta a principios del S. XX, pero fue Denoix en 1946 quien propuso el actual sistema de clasificación de un tumor en base a la extensión local del tumor primario (*tumor -T-*), de su afectación ganglionar (*node -N-*) y de su afectación metastásica (*metastasis -M-*)<sup>(2)</sup>. Dicho trabajo continuó desarrollándose en el seno de la UICC, publicando entre 1960 y 1967 proposiciones para la clasificación TNM de distintos órganos, llegando las sugerencias para el cáncer de pulmón en 1966 y quedando plasmadas en la 1ª edición TNM para tumores malignos, publicada en 1968<sup>(3,4)</sup>.

Mientras tanto, en Estados Unidos la AJCC llevó a cabo un proceso de clasificación de tumores, presentando en 1973 sus propias sugerencias para una clasificación, basándose en el sistema TNM de la UICC, pero añadiendo un sistema de estadificación al agrupar tumores en estadios. La posibilidad de estadificar tu-

moreos según su clasificación TNM fue de gran relevancia al relacionar los distintos estadios con diferentes tasas de supervivencia y, por tanto, definir el pronóstico de la enfermedad según su estadificación. Dichas consideraciones fueron incorporadas a la 2ª edición de la clasificación TNM publicada por la UICC en 1975 así como en la 1ª edición del *Manual de Estadificación del Cáncer* publicada por la AJCC en 1977<sup>(3,4)</sup>.

En el caso del cáncer de pulmón, la clasificación y estadificación se basaban, principalmente, en los datos recogidos por los doctores Mountain, Carr y Anderson para el Grupo de Trabajo del Cáncer de Pulmón de la AJCC. Dicho registro contaba inicialmente con 2.155 casos en 1973 que, posteriormente, alcanzó los 5.319 casos recopilados hasta el año 1997. Fue esta cohorte de pacientes en la que se basaba la 5ª edición (y, por tanto, también la 6ª edición al no añadir más casos y no producirse ningún cambio) de la clasificación TNM. Aunque se podría considerar un número considerable de pacientes, tenía una serie de inconvenientes. En primer lugar, incluía a pacientes de una única institución (*MD Anderson Cancer Center*) con limitada representación geográfica, recopilados desde 1975 hasta 1988. Además consistía, principalmente, en pacientes quirúrgicos con una gran heterogeneidad de los estudios prequirúrgico y de extensión, sobre todo en relación con las pruebas de imagen. Apenas existían datos de otras modalidades terapéuticas no-quirúrgicas y el análisis de los datos recopilados no fue sometido ni a procesos de validación interna ni externa. Ante este escenario, el *Lung Cancer Staging Project* de la IASLC fue aprobado en 1998, contando con la colaboración de la UICC, la AJCC, así como otros grupos oncológicos europeos y japoneses. Se decidió recopilar de forma retrospectiva los datos de pacientes tratados entre 1990 y 2000, mediante las distintas modalidades terapéuticas. Los datos conseguidos y los resultados derivados de su estudio fueron analizados por la organización *Cancer Research and Biostatistics* (CRAB). Los

resultados sufrieron un proceso de validación interna por parte de los distintos subcomités de trabajo de la IASLC, mientras que el proceso de validación externa fue realizado contrastando los resultados obtenidos con la base de datos del programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER).

Al cerrar el periodo de inclusión en el estudio, se habían reunido un total de 100.869 pacientes pertenecientes a 45 fuentes distintas (registros, ensayos clínicos, series) provenientes de 20 países. Tras un primer cribaje para incluir únicamente casos que cumplieran todos los requisitos fueron, finalmente, incluidos 81.495 casos, de los cuales 68.463 pertenecían a pacientes con carcinoma broncogénico no-células pequeñas (CBNCP) y 13.032 casos a carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP). Quedan incluidas todas las modalidades terapéuticas: tratamiento quirúrgico (41 % de los casos), quimioterapia (QT) (23 %), radioterapia (RT) (11 %), QT + RT (12 %), cirugía + QT (4 %), cirugía + RT (5 %) o tratamiento multimodal (3 %).

La información recolectada y los resultados de su estudio fueron analizados por distintos subcomités de la IASLC, que propusieron una serie de cambios respecto a la anterior edición. Dichas recomendaciones fueron presentadas a la UICC en 2006 y a la AJCC en 2007 y, posteriormente, publicadas en 2007 en una serie de artículos en el *Journal of Thoracic Oncology*<sup>(5-8)</sup>. Dichas propuestas fueron aceptadas e incorporadas en la 7ª edición de la clasificación TNM por la UICC<sup>(9)</sup>, la AJCC<sup>(10)</sup> y la IASLC<sup>(5)</sup>, siendo recomendada su utilización por distintas sociedades científicas como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>(11)</sup>, la *British Thoracic Society* (BTS)<sup>(12)</sup> y la *American College of Chest Physicians* (ACCP)<sup>(2)</sup>.

Aparte de los cambios propuestos a los componentes T, N y M, así como una reagrupación de los estadios<sup>(5-8)</sup>, la nueva edición TNM incluye una serie de cambios respecto a la edición previa que detalla el proceso estadístico de validación<sup>(13)</sup>, presenta una mejoría en su capacidad pronóstica por estadios<sup>(14,15)</sup> y

amplía su aplicación a otras áreas. Así, vemos que la 7ª edición TNM también puede aplicarse al CBCP<sup>(16)</sup> y, por vez primera, a los tumores carcinoides<sup>(17)</sup>. Se propone un nuevo mapa ganglionar internacional que unifica los dos mapas vigentes hasta entonces, el de Naruke y el de Mountain/Dresler<sup>(18)</sup>. Se define el concepto de la invasión de pleura visceral<sup>(19)</sup>. También cabe destacar la valoración que realiza un subcomité de la IASLC de factores pronósticos adicionales e independientes de la T, N o M<sup>(20)</sup>.

Pese al gran esfuerzo y avance que ha supuesto el desarrollo de la actual clasificación TNM por parte de los organismos implicados, existen una serie de inconvenientes con la base de datos recopilada. Por una parte, se trata de un estudio retrospectivo, basándose en datos e información de distintas fuentes, como son registros, ensayos clínicos o series, que no fueron ideados con esta finalidad y, por tanto, podrían presentar dificultades para su validación<sup>(21)</sup>. Aunque es cierto que la información tiene una mayor distribución geográfica respecto a las ediciones previas, procede principalmente de fuentes de Europa, América del Norte, Asia (esencialmente, Japón) y Australia. Rusia y China sufren una infrarrepresentación mientras que África, América del Sur y la India no aportaron casos. Otro inconveniente del estudio fue el periodo analizado, de 1990 hasta 2000, en que hubo cambios y avances tanto en los procedimientos diagnósticos como con algunos algoritmos terapéuticos. Por último, pese a tener una gran cantidad de datos, existieron muchos ítems de la clasificación TNM que no pudieron ser validados<sup>(22)</sup>.

Con la finalidad de superar estos límites, la IASLC desarrolló el *Prospective Project* y publicó dicha iniciativa para una recogida prospectiva de datos para el desarrollo de la 8ª edición que se publicará en 2016<sup>(23)</sup>. El periodo de inclusión de nuevos pacientes fue de 2009 hasta 2010 y estaba abierto a todos los centros que quisieron aportar casos, pudiendo introducir toda la información *on line* en un enlace *web* seguro. Se pretende conseguir suficientes pacientes para validar todos los ítems de los descriptores T, N

y M, así como valorar el impacto en el pronóstico de factores adicionales, como pueden ser: el tipo histológico, la fiabilidad de los métodos de estadificación clínica, las resecciones completa, incompleta e incierta, las comorbilidades y pruebas de función respiratoria y, por último, el valor máximo de la *standard uptake value* (SUV máx) en la tomografía por emisión de positrones (PET).

A continuación, repasaremos los distintos descriptores anatómicos para conocer la actual clasificación TNM y estadificación de los CBNCP, así como los cambios más relevantes que han surgido en cada categoría.

### **Descriptor T**

El componente T refleja las características anatómicas y la extensión del tumor primario. Recoge información acerca de su tamaño, la afectación del bronquio principal y, en su caso, la distancia hasta la carina, la invasión de la pleura visceral, la presencia de lesiones pulmonares satélites, la presencia y grado de atelectasia y la afectación o invasión de distintas estructuras del tórax o el mediastino. Dicha información permite subdividir el componente T en varios apartados:

- TX: no puede ser evaluado el tumor primario.
- T0: no hay evidencia de tumor primario alguno.
- Tis: carcinoma *in situ*.
- T1, T2, T3, T4: tamaño creciente o mayor extensión local del primario.

El subcomité de la IASLC pudo analizar los datos de 18.198 pacientes que cumplían los requisitos marcados para una correcta valoración del componente T. Tras completar su análisis, el comité publicó sus resultados y recomendaciones y detalló los cambios propuestos respecto a la edición previa, que vienen recogidos a continuación<sup>(5)</sup>:

- Subclasificar T1 en T1a ( $\leq 2$  cm) y T1b ( $> 2$  cm a  $\leq 3$  cm).
- Subclasificar T2 en T2a ( $> 3$  cm a  $\leq 5$  cm) y T2b ( $> 5$  cm a  $\leq 7$  cm).
- Reclasificar tumores T2  $> 7$  cm en T3.

- Reclasificar tumores T4 por lesiones satélite en el mismo lóbulo que el tumor primario como T3.
- Reclasificar tumores M1 por lesiones satélite en otro(s) lóbulo(s) ipsilateral que el tumor primario como T4.
- Reclasificar la diseminación pleural T4 (derrame maligno pleural o pericárdico) como M1a.
- No se pudieron validar los demás ítems T, manteniéndolos sin cambios respecto a la clasificación anterior.

Las cambios propuestos por la IASLC e incorporados en la actual edición subrayan la importancia del tamaño como factor pronóstico y permiten un *downstaging* de los nódulos tumorales pulmonares ipsilaterales y un *upstaging* de las lesiones pleurales y los derrames malignos pleurales y pericárdicos<sup>(24,25)</sup>. Teniendo en cuenta estos cambios, se expone la clasificación T de la 7ª edición TNM en la tabla 1.

### **Descriptor N**

El componente N refleja la ausencia o presencia de afectación metastásica de los ganglios linfáticos por parte del tumor primario. Recoge información de las estaciones ganglionares linfáticas regionales, que incluyen los ganglios intratorácicos, escalenos y supraclaviculares. La presencia de adenopatías con afectación tumoral fuera de estas estaciones ganglionares se considera como lesiones metastásicas y se clasifican como M1b. Dicha información permite subdividir el componente N en varios apartados:

- NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: no hay metástasis en ganglio linfático regional alguno.
- N1, N2, N3: afectación creciente en los ganglios linfáticos regionales.

Tras un análisis exhaustivo de 38.265 pacientes con información clínica de la N y otros 28.371 pacientes con información patológica de la N, se confirmaban la diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico entre pacientes agrupados en N0, N1, N2 o N3,

TABLA 1. 7ª edición de la Clasificación TNM – tumor primario (T)<sup>(5)</sup>

TX	Sólo citología positiva en esputo o lavado bronquial. El tumor primario no se ha podido visualizar por imagen ni por broncoscopia
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de $\leq 3$ cm en su mayor dimensión, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar
T1a	Tumor $\leq 2$ cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor $> 2$ cm pero $\leq 3$ cm en su mayor dimensión
T2	Tumor de $> 3$ cm pero $\leq 7$ cm en su mayor dimensión o tumor con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Afecta al bronquio principal, estando <math>\geq 2</math> cm distal a la carina</li> <li>- Invade la pleura visceral</li> <li>- Asocia atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hiliar pero no afecta a la totalidad del pulmón</li> </ul>
T2a	Tumor $> 3$ cm pero $\leq 5$ cm en su mayor dimensión
T2b	Tumor $> 5$ cm pero $\leq 7$ cm en su mayor dimensión
T3	Tumor $> 7$ cm en su mayor dimensión o tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores del bronquio principal a <math>&lt; 2</math> cm de la carina, sin afectarla</li> <li>- Atelectasia o neumonía obstructiva del pulmón completo</li> <li>- Nódulo(s) tumoral(es) satélite(s) en el mismo lóbulo que el primario</li> <li>- Pared torácica (incluido tumores del sulcus superior)</li> <li>- Diafragma</li> <li>- Nervio frénico</li> <li>- Pleura mediastínica</li> <li>- Pericardio parietal</li> </ul>
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo(s) tumoral(es) satélite(s) en un lóbulo ipsilateral, diferente del primario</li> <li>- Mediastino</li> <li>- Corazón</li> <li>- Grandes vasos</li> <li>- Tráquea</li> <li>- Nervio laríngeo recurrente</li> <li>- Esófago</li> <li>- Cuerpo vertebral</li> <li>- Carina</li> <li>- Tumor de Pancoast con extensión hacia el canal espinal, o afectación del cuerpo vertebral, plexo braquial o vasos subclavios</li> </ul>

independientemente de si se trataba de una estadificación clínica o patológica. Por tanto, el subcomité de la IASLC encargado de este

estudio decidió no recomendar cambios al descriptor N<sup>(6)</sup>. La tabla 2 expone la clasificación N de la 7ª edición TNM.

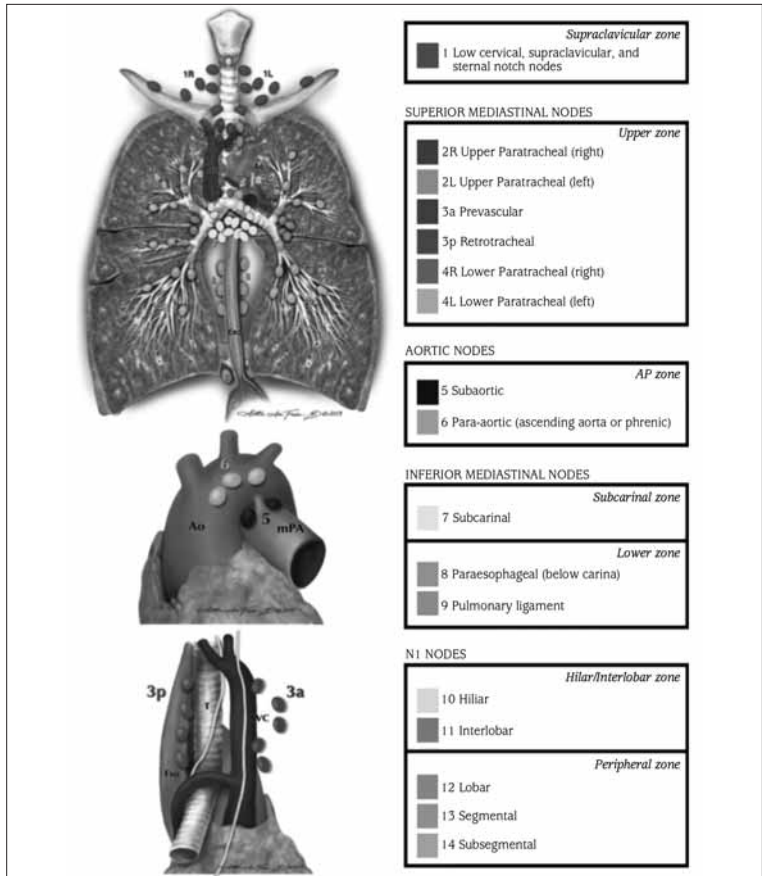
TABLA 2. 7ª edición de la Clasificación TNM – ganglios linfáticos regionales (N)<sup>(5)</sup>

NX	No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo compromiso por extensión directa del tumor primario
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o ganglios linfáticos subcarínicos
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsi- o contralaterales
pN0	Para poder asignar una clasificación N0 patológica, precisa una linfadenectomía hilio-mediastínica que incluirá, por lo general, 6 ó más ganglios o estaciones linfáticas. Tres de éstos deberán ser mediastínicos, incluyendo siempre la región subcarínica, y tres de estaciones hilio-pulmonares  No obstante, si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos pero el número mínimo no se consigue, puede clasificarse como pN0

Aunque no se recomendaron cambios al componente N, el subcomité tuvo la oportunidad de analizar las distintas estaciones ganglionares para valorar su influencia sobre el pronóstico de los pacientes. Al compararse entre ellas, ninguna estación ganglionar N1 o N2 presentaba peor pronóstico con respecto a las demás dentro de su correspondiente grupo<sup>(6,25)</sup>. No obstante, el estudio también analizó el impacto que tenía al agrupar las adenopatías por “zonas” y valorar su impacto sobre el pronóstico de los pacientes. Así, se agruparon pacientes con afectación única en zona N1, afectación múltiple en zona N1, afectación única en zona N2 y afectación múltiple en zona N2. Al analizar los resultados, encontraron que pacientes con afectación única en zona N1 presentaban el mejor pronóstico, mientras que el grupo con afectación múltiple en zona N2 presentaba el peor pronóstico. Sin embargo, encontraron que el pronóstico entre pacientes con afectación múltiple N1 y pacientes con afectación única N2 presentaban una supervivencia similar. Aunque estadísticamente significativo, estos resultados no pudieron ser validados por lo que no se incorporaron como recomendación. Los resultados encontrados hicieron a los au-

tores reflexionar sobre la probabilidad de que lo trascendente en la afectación metastásica ganglionar no es tanto la localización anatómica del ganglio afecto, sino la carga tumoral ganglionar<sup>(6,25)</sup>. Estos resultados son de gran interés y otros autores también han estudiado otras formas de valorar la afectación ganglionar mediante consideraciones no-anatómicas, como puede ser la determinación de la *ratio* de adenopatías metastásicas vs adenopatías examinadas o el número total de adenopatías afectas<sup>(26)</sup>.

Hasta la publicación de la 7ª edición de la clasificación TNM, existían dos mapas ganglionares: el de Naruke, recomendado principalmente por la *Japan Lung Cancer Society*, y el de Mountain/Dresler, promulgado por la *American Thoracic Society* (ATS). Debido a algunas diferencias entre los dos mapas a la hora de definir las estaciones ganglionares, el subcomité que estudiaba el descriptor N se encontró con algunas dificultades para comparar resultados<sup>(6)</sup>. Se decidió desarrollar un nuevo mapa ganglionar internacional que unificara los dos mapas anteriores, detallar su límites anatómicos y, además, agrupar estaciones ganglionares en zonas para futuras investigaciones<sup>(18)</sup>. Así, las nuevas zonas nodales se dividen en<sup>(18,27)</sup>:

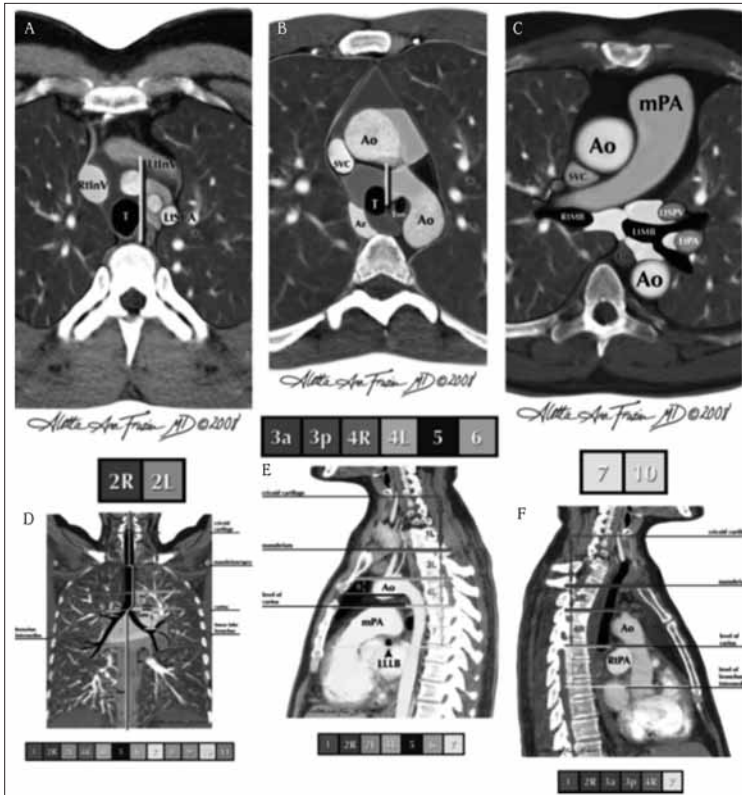


**FIGURA 1.** Mapa ganglionar de la IASLC con sus estaciones y zonas<sup>(1,18)</sup> (reproducida con autorización de Aletta Frazier, MD, por cortesía de la IASLC. Copyright Aletta Frazier, MD, 2010) (ver en color en págs. finales).

- Zona supraclavicular: estación 1.
- Zona superior: estaciones 2-4.
- Zona aorto-pulmonar: estaciones 5 y 6.
- Zona subcarínica: estación 7.
- Zona inferior: estaciones 8 y 9.
- Zona hilar/interlobar: estaciones 10 y 11.
- Zona periférica: estaciones 12-14.

La figura 1 muestra el nuevo mapa ganglionar de la IASLC. Las innovaciones más importantes de este mapa son: 1) la creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye ganglios supraclaviculares, cervicales bajos y de la fosa supraesternal –la afectación de ganglios en esta estación se clasifica como N3, independientemente del lado afecto–; 2) se amplía la estación ganglionar subcarínica, que incluye ganglios localizados desde la bifurcación traqueal hasta el borde inferior del bronquio in-

termediario en el lado derecho y hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo –la afectación ganglionar en esta estación se clasifica como N2–; 3) se detallan los límites exactos de la estación 10; y 4) se traslada la línea media del mediastino superior, que previamente era la línea media anatómica traqueal, hasta el borde paratraqueal izquierdo, afectando únicamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas (2R, 2L, 4R, 4L)<sup>(18,24)</sup>. Este último cambio en concreto puede tener un impacto considerable en las decisiones terapéuticas que se toman ante un paciente con afectación metastásica mediastínica paratraqueal. En concreto, pacientes con ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica traqueal pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda,



**FIGURA 2.** Aplicación del nuevo mapa ganglionar de la IASLC a imágenes de TC<sup>(1,18)</sup>. En cortes axiales (A–C), corte coronal (D) y cortes sagitales (E, F). Se muestra la línea de separación entre la región paratraqueal derecha e izquierda en las imágenes A y B. Ao: aorta. AV: vena ácigos; Br: bronquio; IA: arteria innominada; IV: vena innominada; LA: ligamentum arteriosum; LIV: vena innominada izquierda; LSA: arteria subclavia izquierda; PA: arteria pulmonar; PV: vena pulmonar; RIV: vena innominada derecha; SVC: vena cava superior (reproducida con autorización de Aletta Frazier, MD, por cortesía de la IASLC. Copyright Aletta Frazier, MD, 2010) (ver en color en págs. finales).

serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para tumores del pulmón izquierdo<sup>(11)</sup>. La figura 2 ilustra la aplicación del nuevo mapa ganglionar a imágenes de tomografía computarizada (TC), mientras que la tabla 3 define las estaciones ganglionares y detalla sus límites.

### Descriptor M

El componente M refleja la presencia o ausencia de metástasis a distancia. En la actual clasificación TNM, este descriptor puede incluso indicarnos si la metástasis es intra- o extratorácica. Se subdivide el componente M en los siguientes apartados:

- M0: no existen metástasis a distancia.
- M1: existen metástasis a distancia.

El subcomité encargado de revisar el componente M examinó 6.596 casos, lo que permitió establecer y, posteriormente, validar una serie de recomendaciones respecto al descriptor M<sup>(7)</sup>.

En la clasificación TNM anterior, se clasificaban los derrames pleurales malignos con el descriptor T, agrupándolos como T4. Sin embargo, tras revisar los datos del estudio, se objetivó una supervivencia distinta entre pacientes que presentaban un derrame pleural maligno y otros pacientes T4N0-3M0, asimilándose dicha supervivencia con aquellos pacientes con metástasis a distancia. Como resultado, la 7ª edición incluye un *upstaging* del derrame pleural maligno que pasa de ser un factor T4 a un factor M1<sup>(1,7)</sup>.

Las localizaciones extratorácicas más frecuentemente afectadas por metástasis incluyeron: múltiples localizaciones (43%), hueso (24%), hígado (10%), cerebro (9%), suprarrenal (6%), piel (<1%) y otras localizaciones únicas (7%). Tras analizar los datos obtenidos, se observó que pacientes con metástasis a distancia cursaban con peor pronóstico que aquellos pacientes que presentaban enferme-

TABLA 3. Definición y límites de las estaciones ganglionares<sup>(5)</sup>

Estación ganglionar	Descripción	Definición
1 (izqda/dcha)	Cervicales bajos, supraclaviculares y de la horquilla esternal	<i>Límite superior:</i> margen inferior del cartilago cricoides <i>Límite inferior:</i> clavícula bilateral y, en la línea media, el límite superior del manubrio <b>1R y 1L limitados por la línea media de la tráquea</b>
2 (izqda/dcha)	Paratraqueales superiores	<b>2R:</b> <i>Límite superior:</i> ápex pulmonar y espacio pleural y en la línea media, el límite superior del manubrio. <i>Límite inferior:</i> intersección del margen caudal de la vena braquiocéfálica con la tráquea <b>2L:</b> <i>Límite superior:</i> ápex pulmonar y espacio pleural y, en la línea media, el límite superior del manubrio. <i>Límite inferior:</i> límite superior del cayado aórtico <b>Para los ganglios de áreas 2 y 4, la línea media oncológica está a lo largo del límite izqdo lateral de la tráquea</b>
3	Prevascular y retrotraqueal	<b>3a (prevascular):</b> A la derecha: <i>Límite superior:</i> ápex del tórax. <i>Límite inferior:</i> nivel de la carina. Límite anterior: cara posterior del esternón. <i>Límite posterior:</i> borde anterior de la v. cava superior A la izquierda: mismos límites salvo por el <i>límite posterior:</i> a. carótida izquierda <b>3p (retrotraqueal):</b> <i>límite superior:</i> ápex torácico. <i>Límite inferior:</i> carina
4 (izqda/dcha)	Paratraqueales inferiores	<b>4R:</b> incluye ganglios paratraqueales derechos y pretraqueales hasta el límite izquierdo lateral de la tráquea. Límite superior: intersección del margen caudal de la vena braquiocéfálica con la tráquea. Límite inferior: límite inferior de la v. ácigos <b>4L:</b> incluye ganglios a la izquierda del límite lateral izquierdo de la tráquea, medial al ligamentum arteriosum. Límite superior: margen superior del cayado aórtico. Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda
5	Subaórtico (ventana aorto-pulmonar)	Ganglios subaórticos laterales al <i>lig. arteriosum</i> . <i>Límite superior:</i> límite inferior del cayado aórtico. <i>Límite inferior:</i> borde superior de la a. pulmonar principal izquierda
6	Paraaórticos (aorta ascendente o frénico)	Ganglios anteriores y laterales a la aorta ascendente y al cayado aórtico. <i>Límite superior:</i> línea tangencial al límite superior del cayado aórtico. <i>Límite inferior:</i> límite inferior del cayado aórtico
7	Subcarínicos	<i>Límite superior:</i> carina traqueal. <i>Límite inferior:</i> límite superior del bronquio lobar inferior a la izquierda y el límite inferior del bronquio intermediario a la derecha
8 (izqda/dcha)	Paraesofágicos	Adyacentes a la pared del esófago y a la derecha o izquierda de la línea media, excluyendo los ganglios subcarínicos. <i>Límite superior:</i> límite superior del bronquio lobar inferior a la izquierda y límite inferior del bronquio intermediario a la derecha. <i>Límite inferior:</i> diafragma

TABLA 3. (continuación) Definición y límites de las estaciones ganglionares<sup>(5)</sup>

Estación ganglionar	Descripción	Definición
9 (izqda/dcha)	Ligamento pulmonar	Ganglios localizados dentro del ligamento pulmonar. <i>Límite superior:</i> v. pulmonar inferior. <i>Límite inferior:</i> diafragma
10 (izqda/dcha)	Hiliares	Ganglios inmediatamente adyacentes al bronquio principal y los vasos hiliares, incluyendo porciones proximales de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal. <i>Límite superior:</i> límite inferior de la v. ácigos a la derecha y límite superior de la arteria pulmonar a la izquierda. <i>Límite inferior:</i> región interlobar
11	Interlobares	Entre el origen de los bronquios lobares <b>11s:</b> entre el bronquio lobar superior y el bronquio intermediario a la derecha <b>11i:</b> entre los bronquios lobares medio e inferior a la derecha (11s y 11i son subcategorías opcionales)
12	Lobares	Adyacentes a los bronquios lobares
13	Segmentarios	Adyacentes a los bronquios segmentarios
14	Subsegmentarios	Adyacentes a los bronquios subsegmentarios

dad metastásica intratorácica. Así, aquellos pacientes con nódulo(s) pulmonar(es) tumoral(es) en el pulmón contralateral tenían mejor pronóstico, asemejándose a la registrada entre los pacientes con derrame pleural maligno. Al comprobar esta diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con metástasis intra- vs pacientes con metástasis extratorácicas, se decidió subdividir la categoría M1 en M1a para aquellos pacientes con metástasis intratorácicas (tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno o nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral) y M1b para reflejar la presencia de metástasis a distancia<sup>(7,27)</sup>.

No se pudieron establecer diferencias pronósticas entre metástasis pulmonares contralaterales únicas vs múltiples ni tampoco entre metástasis a distancia únicas vs múltiples, por lo que el subcomité M no hizo ninguna recomendación al respecto<sup>(21)</sup>.

Por último, recordar los resultados del análisis realizado por el subcomité T sobre aquellos pacientes con nódulo(s) pulmonar(es) tumoral(es) ipsilateral(es) en otro lóbulo distin-

to al tumor primario, que hasta la 6ª edición se consideraban como metástasis a distancia y, por tanto, clasificándolos como M1. Sin embargo, se objetivó que dichos pacientes tienen mejor pronóstico que otros pacientes metastásicos, llegando a tener supervivencias similares a pacientes clasificados como T4. Por tanto, nódulos pulmonares ipsilaterales sufrió un *downstaging*, pasando de M1 en la 6ª edición a T4 en la nueva clasificación TNM<sup>(5)</sup>.

Teniendo en cuenta los cambios propuestos y aceptados, se expone la clasificación M de la 7ª edición TNM en la tabla 4.

### Otros descriptores y sufijos TNM

#### Sufijos aplicables a la clasificación TNM

La nomenclatura empleada en la clasificación TNM proporciona un lenguaje común para describir el tumor así como su extensión locoregional y a distancia. Para conseguir expresar correctamente la situación y el momento diagnóstico/terapéutico en el cual se encuentra un tumor, se debe detallar la situación empleando los sufijos correctos. A continuación, se detallan las abreviaturas empleadas<sup>(5)</sup>.

TABLA 4. 7ª edición de la Clasificación TNM – metástasis a distancia (M)<sup>(5)</sup>

<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis intratorácica: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral</li> <li>– Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno</li> </ul>
<b>M1b</b>	Metástasis extratorácica (a distancia)

La IASLC considera inapropiada la categoría **MX** ya que la evaluación clínica de la metástasis se puede basar, exclusivamente, en la exploración física, por lo que queda excluida en la 7ª edición<sup>(5)</sup>.

- **Sufijo “c”:** Indica que la clasificación TNM de un tumor corresponde a una **clasificación clínica** (pre-tratamiento) (**TNMc**). Conviene recordar que, tanto los procedimientos invasivos endoscópicos (broncoscopia o esofagoscopia con o sin biopsias dirigidas por ultrasonidos (EBUS, EUS), como los procedimientos quirúrgicos diagnósticos o de estadificación (mediastinoscopia, mediastinotomía o videotoroscopia) se consideran pruebas que aportan información clínica.
  - **Sufijo “p”:** Indica una **clasificación patológica** (**TNMp**) y hace referencia a la clasificación histopatológica posquirúrgica. Proporciona los datos más precisos para detallar el estadio tumoral y así estimar el pronóstico.
  - **Sufijo “y”:** Indica que la clasificación se ha elaborado durante o tras un tratamiento neoadyuvante. Así, la clasificación tras neoadyuvancia puede ser clínica (**TNMy**) o patológica (**TNppy**).
  - **Sufijo “r”:** Hace referencia al tumor recurrente, que se clasifica tras un intervalo libre de enfermedad.
  - **Sufijo “a”:** Indica que la clasificación está determinada en la autopsia.
  - **Sufijo “m”:** Indica múltiples tumores primarios simultáneos, clasificando en estos casos la categoría T más alta mientras que la multiplicidad o el número de tumores debería indicarse *entre paréntesis*; por ejemplo: **T2(m)** o **T2(3)** en el caso de que hubiese 3 tumores simultáneos.
- Existe un concepto conocido como **células tumorales aisladas (CTA)**, que son células tumores aisladas o en formaciones no más de 0,2 mm de tamaño máximo, que no se detectan con las tinciones ni inmunohistoquímica de rutina. Estas CTA no muestran actividad metastásica (proliferación, reacción estromal o penetración en redes vasculares o linfática) y su detección en ganglios linfáticos o localizaciones a distancia deben ser clasificados como **N0** o **M0**, respectivamente. Para localizar CTA, puede hacerse una búsqueda dirigida mediante *técnicas morfológicas* (técnicas inmunohistoquímicas específicas), o mediante *técnicas no-morfológicas* (citometría de flujo o análisis del ADN). El actual sistema de clasificación TNM permite reflejar esta información mediante las siguientes abreviaturas<sup>(5,10)</sup>:
- **N0p:** no se ha localizado metástasis en ganglios linfáticos tras estudio histológico. No se ha realizado examen específico para localizar CTA.
  - **N0(i-)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos morfológicos negativos para CTA.
  - **N0(i+)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos morfológicos positivos para CTA.
  - **N0(mol-)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos no-morfológicos negativos para CTA.
  - **N0(mol+)p:** no metástasis ganglionar tras estudio histológico. Hallazgos no-morfológicos positivos para CTA.

### Otros descriptores aplicables a la clasificación TNM

Existen otros descriptores que tienen como finalidad aportar más detalle a la clasificación. Así, puede incluirse información respecto al **grado histopatológico del tumor primario** de la siguiente manera<sup>(3,10)</sup>:

- **G: grado histopatológico.**
- GX: el grado de diferenciación no puede ser evaluado.
- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: pobremente diferenciado.
- G4: indiferenciado.

La presencia o ausencia de **tumor residual** tras el tratamiento se refleja mediante el **descriptor R**<sup>(3)</sup>:

- RX: presencia del tumor residual no evaluable.
- R0: no tumor residual.
- R1: tumor residual microscópico.
- R2: tumor residual macroscópico.

La actual clasificación TNM ha incorporado una definición de la **invasión de la pleura visceral (IPV)** y la utilización de tinciones para elastina en casos en que la capa elástica no se visualiza claramente con las tinciones habituales. La siguiente clasificación de la IPV pretende, por una parte, aclarar la extensión patológica de la invasión pleural así como aportar más datos para el estudio prospectivo del descriptor T2p<sup>(3)</sup>:

- PL0: tumor en parénquima pulmonar subpleural o que invade superficialmente el tejido conectivo pleural bajo la capa elástica.
- PL1: tumor que invade más allá de la capa elástica.
- PL2: tumor que invade la superficie pleural.
- PL3: tumor que invade la pleura parietal.

### Descriptores opcionales

Existen descriptores opcionales que pueden emplearse para añadir detalle a la clasificación TNM realizada. Éstos incluyen: **factor de certeza (C)** (que indica la validez de la clasificación en función de los métodos diagnósticos empleados), **invasión linfática (L)**, **invasión**

**vascular (V)** e **invasión perineural (Pn)**. La tabla 5 recoge sus clasificaciones<sup>(5,24)</sup>.

Se ha propuesto recoger la información aportada por otros descriptores para determinar su influencia sobre el pronóstico de un tumor y valorar su incorporación en futuras ediciones de la clasificación TNM. Éstos incluyen: extensión radiológica de **linfangitis carcinomatosa (Lyc)**, que viene recogida en la tabla 5, la **citología del lavado pleural (cy)** y la **resección incierta (RO(un))**. La categoría “resección incierta” pretende documentar aquellos casos en que no existe evidencia ni macro- ni microscópica de enfermedad residual (por tanto, R0), pero no se ha llevado a cabo una evaluación ganglionar adecuada o el ganglio linfático más alto extirpado es positivo<sup>(3,24,28)</sup>.

### Estadificación del cáncer de pulmón

Los descriptores anatómicos referidos hasta el momento permiten establecer una gran variedad de combinaciones T, N y M que, a su vez, pueden agruparse en estadios según sus características y pronóstico. Este agrupamiento por estadio, o estadificación, permite conocer el pronóstico estimado de un determinado tumor, desarrollar la mejor estrategia terapéutica posible, valorar la respuesta al tratamiento (sobre todo, tras un tratamiento de inducción) y establecer un lenguaje común para comunicar y expresar los datos relevantes del tumor.

Como consecuencia de los cambios realizados a los descriptores T y M, también surgieron cambios en los agrupamientos por estadio en la 7ª edición TNM. Un total de 17.726 casos fueron analizados empleando las nuevas categorías T/M propuestas para determinar su adecuado agrupamiento en función de la supervivencia<sup>(8,25)</sup>. Tras completar el análisis de los datos recopilados, se determinó que la nueva clasificación precisaría un reagrupamiento de algunos de los parámetros TNM en distintos estadios, por lo que se hicieron las siguientes recomendaciones<sup>(8)</sup>:

- T2bN0M0 pasa de estadio IB a estadio IIA.
- T2aN1M0 pasa de estadio IIB a estadio IIA.
- T4N0-1M0 pasa de estadio IIIB a estadio IIIA.

TABLA 5. Descriptores opcionales<sup>(5)</sup>

<b>L</b>	<b>Invasión linfática</b>
<b>LX</b>	No se puede evaluar la invasión linfática
<b>L0</b>	No invasión linfática
<b>L1</b>	Invasión linfática
<b>V</b>	<b>Invasión vascular (venosa o arteriolar)</b>
<b>VX</b>	No se puede evaluar la invasión vascular
<b>V0</b>	No invasión vascular
<b>V1</b>	Invasión vascular microscópica
<b>V2</b>	Invasión vascular macroscópica
<b>Pn</b>	<b>Invasión perineural</b>
<b>PnX</b>	No se puede evaluar la invasión perineural
<b>Pn0</b>	No invasión perineural
<b>Pn1</b>	Invasión perineural
<b>C</b>	<b>Factor de certeza</b>
<b>C1</b>	Evidencia de medios diagnósticos estándar (exploración física, radiografía estándar)
<b>C2</b>	Evidencia de medios diagnósticos especiales (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RMN], gammagrafía, PET)
<b>C3</b>	Evidencia a partir de la exploración quirúrgica mediante biopsia y citología
<b>C4</b>	Evidencia de la extensión de la enfermedad tras la cirugía definitiva y estudio histopatológico
<b>C5</b>	Evidencia tras la autopsia
<b>Lyc</b>	<b>Extensión radiológica de linfangitis carcinomatosa</b>
<b>Ly0c</b>	Ausencia de linfangitis radiológica
<b>Ly1c</b>	Presencia de linfangitis, limitada al área alrededor del tumor primario
<b>Ly2c</b>	Presencia de linfangitis, limitada al mismo lóbulo
<b>Ly3c</b>	Presencia de linfangitis, afectando otro(s) lóbulo(s) ipsilateral(es)
<b>Ly4c</b>	Presencia de linfangitis, afectando al pulmón contralateral

En función de los cambios realizados, la agrupación TNM por estadios de la 7<sup>a</sup> edición TNM viene recogida en la tabla 6. Dicha estadiificación refleja el pronóstico de la enfermedad, que se recoge en la tabla 7.

Como consecuencia de la subdivisión de algunos descriptores (T1 en T1a y T1b o T2 en T2a y T2b) así como la reclasificación de algunos descriptores T y M (produciéndose cambios tanto de *upstaging* como de *downstaging*), existen pacientes que sufren una migración de estadio respecto a la clasificación anterior. A estos pacientes se les denominan *stage shifters* y este fenómeno ocurre en un 10-15% de los casos<sup>(29)</sup>. Aunque estos cambios de estadio pretenden reflejar mejor el pronóstico de la enfermedad, también pueden influir en la

estrategia terapéutica elegida. En una encuesta realizada entre especialistas relacionados con el tratamiento del cáncer de pulmón, el 77% aseguraban que cambiarían el manejo terapéutico simplemente porque había habido un cambio de estadio<sup>(30)</sup>. Sin embargo, la revisión realizada por la IASLC para actualizar la clasificación TNM no se diseñó con la intención de evaluar el tratamiento del carcinoma broncogénico, por lo que establecer un cambio en el tratamiento basándose únicamente en un cambio de estadio en la actual clasificación puede no estar justificado.

El sistema de clasificación identifica a grupos de pacientes con pronóstico similar. Sin embargo, el pronóstico/estadio no es el único factor a tener en cuenta a la hora de estable-

TABLA 6. Agrupación por estadios<sup>(8)</sup>

Ca. oculto		TX	N0	M0
Estadio 0		Tis	N0	M0
Estadio I	IA	T1a,b	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Estadio II	IIA	T2b	N0	M0
		T1a,b	N1	M0
		T2a	N1	M0
	IIB	T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Estadio III	IIIA	T1a,b	N2	M0
		T2a,b	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	IIIB	T4	N0, N1	M0
		T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0	
Estadio IV	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

cer el tratamiento, siendo necesario valorar, además, las comorbilidades del paciente, los algoritmos terapéuticos de las distintas sociedades médicas o los protocolos, experiencia y medios disponibles del propio centro.

El sistema de estadificación TNM, sobre todo tras la última revisión que dio lugar a su 7ª edición, permite estimar el pronóstico basándose en datos específicos del tumor. Puede asistir y guiarnos a la hora de elegir un

tratamiento, aunque debemos tener en cuenta otros factores. Cada vez más se valora la importancia de otros factores pronósticos y el papel que éstos deben jugar en la estadificación y en los algoritmos terapéuticos del carcinoma broncogénico.

## OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

### Introducción y clasificación

Para poder tratar de forma adecuada a un paciente con cáncer de pulmón, es preciso el conocimiento de tres aspectos de su enfermedad: la localización del tumor, su histología, y una serie de variables que se definen como factores pronósticos. Estas variables informarán de una parte de la heterogeneidad asociada con el curso de la enfermedad y su resultado. Existen clasificaciones consensuadas en cuanto a la extensión del cáncer de pulmón (clasificación TNM) y, en cuanto a su clasificación histológica (clasificación de la OMS del 2004), pero de momento no existen acuerdos sobre la mejor clasificación de los factores pronósticos<sup>(1)</sup>.

El TNM actual agrupa a pacientes según su extensión anatómica, con una supervivencia esperada similar. Pero existen una serie de factores que no están incluidos en esta clasificación anatómica y que tienen un papel fundamental en las decisiones diarias sobre su mejor tratamiento<sup>(2)</sup>.

TABLA 7. Supervivencia global según la clasificación clínica y la patológica<sup>(8)</sup>

Estadio	Clasificación clínica		Clasificación patológica	
	Sm (meses)	S 5 años (%)	Sm (meses)	S 5 años (%)
IA	60	50	119	73
IB	43	43	81	58
IIA	34	36	49	46
IIB	18	25	31	36
IIIA	14	19	22	24
IIIB	10	7	13	9
IV	6	2	17	13

*Sm: supervivencia mediana, expresada en meses; S 5 años: supervivencia a 5 años, expresada en %.*

Conviene diferenciar lo que se entiende por factor pronóstico y factor predictivo, ya que ambos términos se utilizan en ocasiones de forma indistinta. El factor pronóstico se refiere a la probabilidad de que suceda un futuro evento en pacientes que ya padecen una determinada enfermedad (esto lo diferencia de los factores de riesgo) y el factor predictivo es la probabilidad de que suceda dicho evento en función de una intervención o tratamiento. El factor predictivo es indicativo, pues, de la eficacia de un tratamiento<sup>(3)</sup>. En general, los factores pronósticos se pueden clasificar de dos maneras<sup>(1)</sup>:

- Una primera clasificación basada en el paciente, en la que se pueden considerar tres amplios grupos: factores relacionados con el tumor, factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el ambiente.
- Una segunda clasificación basada en la relevancia de dichos factores en la práctica clínica; se definen como factores esenciales los que son fundamentales para tomar una decisión sobre los objetivos y la elección de un tratamiento, los factores adicionales que comunican pronóstico pero no se requieren para tomar una decisión final sobre el tratamiento y, por último, los factores pronósticos nuevos y prometedores, que ofrecen la biología molecular y la genética.

Además, en función del momento de la enfermedad que se analice, los factores pronósticos son diferentes. No es lo mismo definir unos factores pronósticos basados en la información preoperatoria disponible, que basarse en los datos obtenidos con la resección del tumor.

Lo ideal sería obtener un modelo de clasificación que intentara reunir todas las variables, tanto clínicas como anatómicas y moleculares, obteniendo así una aproximación pronóstica más ajustada. Esto ha sido propuesto y elaborado por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S), para CBNCP en estadios precoces y que comentaremos al final del capítulo<sup>(4)</sup>.

Vamos a analizar en esta parte del presente capítulo los factores que se han demostrado de relevancia clínica, excluidos los factores de extensión anatómica (TNM).

## Factores relacionados con el tumor

### La histología

Aunque el actual sistema clasificatorio TNM se considera aplicable a pacientes con CBN-CP y CBCP, así como los tumores carcinoides broncopulmonares, su diferenciación no forma parte de dicha clasificación. La histología es un factor pronóstico reconocido; de hecho, la importancia del subtipo histológico queda reflejada en la clasificación de la OMS de 2004<sup>(5)</sup>. En estudios realizados en pacientes intervenidos, como el del *Lung Cancer Study Group*<sup>(6)</sup>, el pronóstico fue mejor en pacientes con histología escamosa que en adenocarcinomas (supervivencia global a 5 años del 65 vs 55 %, respectivamente). En una amplia revisión de la literatura sobre factores pronósticos realizada por Brundage para la década 1990-2001<sup>(7)</sup>, muchos estudios demostraron que el adenocarcinoma presentaba un impacto negativo independiente sobre la supervivencia de los pacientes resecaados, excluidos los bronquioloalveolares. Incluso, dentro de los adenocarcinomas, el pronóstico varía según el subtipo. Los de patrón sólido con producción de mucina, los de células claras y los papilares se correlacionan con un peor pronóstico. Asimismo, un estudio realizado por Miyoshi<sup>(8)</sup> demostró que pacientes con un adenocarcinoma de patrón micropapilar presentaban diferencias significativas en cuanto a metástasis ganglionares intrapulmonares y afectación pleural, con una peor supervivencia a 5 años para aquellos en estadio I (79 vs 93 %). Por otro lado, la reciente Clasificación Internacional Multidisciplinaria del Adenocarcinoma Pulmonar, avalada por la IASLC<sup>(9)</sup>, define otros subtipos histológicos de adenocarcinoma que, si resecaados, presentan una supervivencia a 5 años del 100 % (adenocarcinoma *in situ*) o próxima al 100 % (adenocarcinoma mínimamente invasivo). Además, recomienda clasificar los CBNCP que

se encuentran en estadio avanzado en tipos específicos, ya que determinadas histologías, como el adenocarcinoma, son fuertes predictores de mejor respuesta a ciertos tratamientos, como el pemetrexed. Asimismo, la búsqueda de ciertas mutaciones (como la del receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR) solo se realiza en adenocarcinomas o en CBNCP no especificados.

La valoración del componente neuroendocrino en los CBNCP resecaos es importante, ya que existen varios estudios<sup>(10)</sup> que demuestran que los carcinomas de célula grande neuroendocrinos y los mixtos con componente neuroendocrino presentan una disminución de la supervivencia (RR 2,44; 95% IC 1,29-4,58) y del tiempo libre de recurrencia (RR 4,52; 95% IC 1,76-11,57). La supervivencia global a 5 años del grupo neuroendocrino fue del 47,1 vs 58,4% en el resto de tumores de célula grande.

Un estudio retrospectivo realizado por la IASLC sobre 12.428 pacientes con CBNCP evaluó el impacto de factores adicionales pronósticos, entre los que se encontraba la variable tipo histológico (adenocarcinoma vs carcinoma de células escamosas vs otros tipos)<sup>(11)</sup>. El carcinoma epidermoide presentó, de forma significativa, mejor pronóstico sólo en el estadio IIIA.

### **Parámetros analíticos**

Estos factores han sido más ampliamente estudiados en enfermedad avanzada. Brundage<sup>(6)</sup> valora como factores pronósticos esenciales en el CBNCP avanzado la hipercalcemia; como factores adicionales la hemoglobina, la LDH y la albúmina y, como factores promotores, los factores de coagulación y la proteinuria. En el estudio elaborado por la IASLC sobre la base de datos de la actual clasificación TNM<sup>(11)</sup>, de 7.280 pacientes con CBNCP avanzado (estadio IIIB o IV), un modelo multivariante fue aplicado a un subgrupo de 537 pacientes, en los que constaban 5 variables (calcio, albúmina, sodio, leucocitos y hemoglobina) identificando como factores significativos de peor pronóstico un *performance status* disminuido y

el recuento leucocitario (> 10.000 células/ $\mu$ L), seguido del calcio (> 10,4 mg/dl), albúmina (< 3,2 g/dl) y la edad ( $\geq$ 75 años).

### **Marcadores tumorales serológicos**

Existen diversos marcadores séricos que se han estudiado, tanto desde un punto de vista diagnóstico como pronóstico, no siendo ninguno específico del carcinoma broncogénico. En CBNCP, los más extensamente estudiados han sido el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), el fragmento 19 de citoqueratina (CYFRA 21-1), el CA-125 y la enolasa neuroespecífica (NSE), siendo este último más típico de CBCP. Un estudio<sup>(12)</sup> realizado para todos los estadios de CB ha demostrado, en análisis multivariante, que el CA-125, SCC y NSE fueron factores pronósticos independientes. Se ha analizado recientemente el valor pronóstico del CEA y CYFRA 21-1 en CBNCP resecaos estadio I<sup>(13)</sup>. Aunque se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia global a 5 años del 64 vs 79,3% si CYFRA era > 2,8 ng/ml vs  $\leq$  2,8 ng/ml, no se consideró factor pronóstico ya que no se correlacionaba con la recurrencia del cáncer. En cambio, adenocarcinomas con niveles preoperatorios del CEA > 5 ng/ml se asociaron con una menor supervivencia global (54,6 vs 86,9%) así como una menor supervivencia libre de enfermedad (50,4 vs 85,2%), considerando a estos pacientes buenos candidatos para quimioterapia adyuvante. Un metaanálisis previo<sup>(14)</sup> determinó el valor pronóstico de CYFRA 21-1, tanto en pacientes con el tumor resecao como en estadios avanzados, considerándolo un factor independiente para un peor pronóstico (con niveles por encima de 3,6 ng/ml). Se han intentado buscar asociaciones de marcadores (CYFRA 21-1 y CEA)<sup>(15)</sup>, identificando diferentes grupos de riesgo mediante un índice de marcador tumoral (TMI), con un subgrupo que sobrevive un 96,7% a 3 años, cuando el TMI es menor de 0,48. A pesar de las diferentes poblaciones estudiadas, de los estadios en que se encuentren y de los tratamientos administrados en los diferentes estu-

dios revisados, parece que el marcador CYFRA 21-1 se mantiene como valor pronóstico<sup>(16)</sup>, mientras que el CEA varía en función de la proporción de adenocarcinomas incluidos<sup>(13,16)</sup>.

### **Marcadores moleculares**

En los últimos años se ha producido un gran avance en el estudio de las alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo del cáncer de pulmón. Ya se han expuesto en el capítulo 1 los principales genes cuyas mutaciones se encuentran relacionadas con el CB. En esta parte del presente capítulo, analizaremos algunos de los marcadores que pueden tener valor pronóstico. Existen muchos trabajos que han estudiado la expresión de diferentes marcadores en CBNCP (algunas revisiones<sup>(17)</sup> los cifran en alrededor de 1.500 artículos entre 1960 y 2005). García Luján y cols., en su estudio publicado en 2009<sup>(18)</sup>, analizan el potencial significado pronóstico de un conjunto de 32 proteínas en una población de 146 CBNCP resecaos estadios IA-IIB entre los años 1993 y 1997. Mediante el empleo de matrices de tejido (*tissue arrays*) y estudio inmunohistoquímico obtienen tres con significado pronóstico a largo plazo (5 años), las tres pertenecientes a la vía biológica del ciclo celular: RB asociada a mejor pronóstico, y p27 y Ki67 a mal pronóstico. Ki67 también ha sido analizado por otros grupos en piezas de resección<sup>(19)</sup> asociándose a una supervivencia pobre libre de enfermedad, y en sangre periférica de estadios avanzados<sup>(20)</sup> detectándose en el 62 % de las células tumorales circulantes. Hay otros marcadores que se han estudiado mediante inmunohistoquímica, publicándose recientemente su influencia pronóstica negativa sobre la supervivencia: la expresión de p62 en pacientes intervenidos<sup>(21)</sup> y la pérdida de la expresión del antígeno del grupo sanguíneo A en CBNCP estadios pI<sup>(22)</sup>. En una revisión efectuada por Zhu y cols.<sup>(23)</sup> de todos los estudios que evalúan mediante inmunohistoquímica marcadores moleculares durante los años 1987 a 2005, sólo seis marcadores (sobreexpresión de CCNE y VEGF-A, y pérdida de p16<sup>INK4A</sup>, p27<sup>kip1</sup>,  $\beta$ -catenina y E-

cadherina) muestran una correlación con un pobre pronóstico en un 50 % o más de los estudios revisados, sin resultados contradictorios.

Los perfiles de expresión génica (PEG), es decir, la identificación sistemática y caracterización de aquellos genes activados o expresados en una célula, pueden ser dirigidos a diferentes niveles en función de los objetivos específicos de investigación en cada estudio. Esto puede implicar el análisis de DNA, mRNA, y/o proteínas como medida de la expresión génica<sup>(24)</sup>.

El interés de obtener un perfil pronóstico con los marcadores moleculares radica en la posibilidad de realizar un diseño de tratamiento en función de las características de cada tumor, al clasificar a los pacientes en subgrupos de alto y bajo riesgo de presentar metástasis oculta o de mortalidad. En un importante estudio de la Universidad de Taiwan<sup>(25)</sup> estudian la expresión génica en 125 pacientes, en tejido de CBNCP resecao, mediante análisis *microarray* con posterior confirmación con RT-PCR (reacción cadena polimerasa-transcriptasa reversa), identificando 5 genes que se asociaron significativamente con supervivencia. Sus niveles de expresión fueron utilizados para construir un árbol de decisión para clasificar a los pacientes en poseedores de firmas genéticas de alto riesgo (riesgo incrementado de recurrencia y menor supervivencia) o de bajo riesgo. Se obtuvieron supervivencias medianas globales y libres de recurrencia significativas (20 vs 40 m y 13 vs 29 m, respectivamente). Estos genes fueron: *dual-specificity phosphatase 6* (DUSP6), *monocyte-to-macrophage differentiation-associated protein* (MMD), *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1), *v-erb b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3* (ERBB3), y *lymphocyte-specific protein tyrosine kinase* (LCK).

También en este sentido, Kratz y cols., en un estudio multicéntrico sobre CBNCP no escamosos resecaos<sup>(26)</sup>, establecen una estratificación del riesgo de fallo del tratamiento tras la resección, mediante el análisis con PCR cuantitativa sobre tejido embebido en parafina, de la

expresión de 14 genes (BAG1, BRCA1, CDC6, CDK2AP1, ERBB3, FUT3, IL11, LCK, RND3, SH3BGR, WNT3A, ESD TBP, YAP1). Existen muchos estudios y cada uno con unas firmas genéticas diferentes, debido en gran parte, a la gran heterogeneidad genética intratumoral existente. El grado de solapamiento existente entre los diferentes perfiles es escaso<sup>(27)</sup>, y algunos autores hipotetizan que esto, en parte, puede ser debido a las diferentes metodologías estadísticas existentes<sup>(28)</sup>. En el futuro se deberá mejorar la tecnología para conseguir resultados que sean reproducibles, y que se puedan aplicar a la práctica clínica. Se necesitan también estudios prospectivos y multicéntricos que puedan confirmar la utilidad clínica de estos perfiles genéticos de alto riesgo, para la administración de tratamientos personalizados adyuvantes. Subramanian y Simon<sup>(29)</sup> tras analizar los estudios publicados desde 2002 hasta 2009 en este sentido, encuentran poca evidencia de que las firmas de expresión genética revisadas estén preparadas para su aplicación clínica, realizando una guía de ayuda para el diseño, análisis y evaluación de los estudios pronósticos.

Existen mutaciones genéticas concretas que han emergido en los últimos años, y que ya se están utilizando en la práctica clínica, siendo recomendada su detección en las Guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) versión 2.2012: las mutaciones EGFR y las reorganizaciones genéticas EML4-ALK. Las **mutaciones EGFR** (*epidermal growth factor receptor*), más comúnmente encontradas, son la delección del exón 19 (LREA) y la mutación en el exón 21 (L858R). Ambas activan el dominio tirosín-cinasa y se han asociado con sensibilidad a los inhibidores tirosín-cinasa, erlotinib y gefitinib. El efecto pronóstico de estas mutaciones no está claro, ya que la mayoría de los estudios se limitan a pacientes que reciben tratamiento activo. De los pacientes con mutaciones EGFR que reciben inhibidores tirosín-cinasa, parece que los que poseen la delección LREA tienen mayor supervivencia que los que poseen la mutación L858R<sup>(30)</sup>. En

cambio, su efecto predictivo está bien definido: pacientes con estas mutaciones responden significativamente mejor a erlotinib o gefitinib<sup>(31,32)</sup>. Recientemente, se ha estudiado a estos pacientes inicialmente respondedores a los tratamientos con inhibidores tirosín-cinasa, pero que posteriormente se hacen resistentes, apareciendo nuevas mutaciones, como la T790M, presente en el 50% de los pacientes con resistencias adquiridas<sup>(33)</sup>. **K-ras** es un importante mediador de la señal del EGFR y está mutado en el 20% de adenocarcinomas. Se asocia con un índice menor de respuesta y peor pronóstico en pacientes tratados con inhibidores tirosín-cinasa<sup>(34)</sup>, aunque también se sabe que, en pacientes no tratados, la supervivencia de los pacientes con CBNCP y K-ras mutado es menor que si no lo está<sup>(35,36)</sup>. Existen otros biomarcadores que pueden tener un papel pronóstico de forma independiente al tratamiento administrado: pacientes con **niveles elevados de ERCC1** (*5' endonuclease of the nucleotide excision repair complex*) tienen mejor supervivencia que si sus niveles son bajos<sup>(37)</sup>, y pacientes con **niveles elevados de la RRM1** (subunidad reguladora de la ribonucleótido reductasa) también tienen mejor pronóstico<sup>(38)</sup>. **La reorganización genética EML4-ALK** es la primera fusión genética descubierta en CBNCP<sup>(39)</sup> y es un nuevo biomarcador predictivo para un subgrupo de pacientes con CBNCP, en los que crizotinib (inhibidor de ALK y MET tirosín-cinasa) ha demostrado altos índices de respuesta (> 80%) en CBNCP avanzados que han progresado con tratamientos previos<sup>(40)</sup>.

### **El valor pronóstico del standardized uptake value (SUV) en la PET**

En la última década, la PET se ha ido introduciendo progresivamente, formando parte en la actualidad, de la estadificación del CB. En una revisión efectuada por la IASLC<sup>(41)</sup> de 21 estudios en los que se valoraba el valor pronóstico del SUV, utilizando la mediana de dicho valor en cada estudio, se aprecia que un SUV alto comparado con un valor bajo es un factor de pobre pronóstico, aunque no pueden demostrar

su valor pronóstico independiente. Concluyen que, probablemente, el impacto pronóstico del SUV sea estadio dependiente y que sería interesante la realización de un meta-análisis basado en los datos individuales de cada paciente. Existen estudios contradictorios en cuanto al valor pronóstico del SUV máx preoperatorio en estadios precoces. Mientras algunos demuestran su capacidad de predecir supervivencias favorables<sup>(42-45)</sup>, otros fallan en esta demostración<sup>(46,47)</sup>. Los puntos de corte del SUV que diferencian entre pronóstico bueno o pobre son variables en cada estudio (oscila de 4,3 a 15), haciendo difícil la comparación entre ellos, con la posibilidad de introducir errores estadísticos. En uno de los últimos estudios publicados en estadios precoces resecaados<sup>(48)</sup> se evalúa el papel del SUV en 363 pacientes, concluyendo que no es un predictor independiente de supervivencia global, no habiendo encontrado un valor óptimo de corte para los diferentes estadios pTNM. Este estudio es consistente con el previo de Downey y cols.<sup>(47)</sup>, en el que el SUV no añade significado pronóstico al estadio patológico TNM pero sí lo fue para el cTNM.

En estadios avanzados se ha estudiado el valor que tiene el descenso del SUV tras QT<sup>(49)</sup> o tras QT-RT<sup>(50)</sup>, como predictor de respuesta y pronóstico. Kaira y cols.<sup>(49)</sup> en su estudio con 104 pacientes, objetivó que pacientes con metástasis locoregionales o a distancia (excepto cerebrales), con un alto índice M/P (SUV del tumor metastásico/SUV del tumor primario) exhibían unos índices de respuesta a la QT significativamente bajos, confirmado por análisis multivariante.

En resumen, parece que el SUV puede ser un índice más que ayude a valorar el pronóstico junto con el cTNM, ofreciendo información adicional sobre la agresividad tumoral, aunque de momento el único estudio prospectivo valorado<sup>(46)</sup> no le confiere al SUV un significado pronóstico independiente al que aporta el estadio, el tamaño y la edad.

### Factores relacionados con el paciente

Estos factores tampoco forman parte del actual sistema de clasificación TNM pero tienen

**TABLA 8. Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)<sup>(52)</sup>**

Puntuación	Condición
1	Enfermedad arterial coronaria Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad ulcerosa péptica Enfermedad vascular periférica Enfermedad hepática leve Enfermedad cerebrovascular Enfermedad del tejido conectivo Diabetes Demencia
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada-severa Diabetes con daño de órgano Cualquier tumor previo (en los 5 años anteriores al diagnóstico) Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada-severa
6	Tumor sólido metastático SIDA (no solo VIH positivo)

una gran importancia en la toma de decisiones diaria, sobre todo en los pacientes que no van a ser intervenidos, siendo en este subgrupo de pacientes donde más se han estudiado las variables clínicas como factores pronósticos. Feinstein y Wells<sup>(51)</sup> desarrollaron un sistema de estadificación de severidad clínica, para ordenar en cinco estadios la “severidad pronóstica” y, junto con el TNM, aumentar el valor pronóstico de este. El índice de Charlson (Tabla 8) también se ha utilizado para medir el peso de las comorbilidades presentes y establecer una clasificación pronóstica<sup>(52)</sup>. Existen otras escalas para medir el estado clínico general (ECOG, Karnofsky) que se utilizan de forma habitual para valorar la dependencia de asistencia de los pacientes en función de la sintomatología que presentan, y forman parte de los criterios de operabilidad de la mayoría de los protocolos y guías de actuación en CBNCP<sup>(53)</sup>.

TABLA 9. Grupos pronósticos identificados mediante análisis de partición recursiva y análisis de amalgamación (análisis RPA) en pacientes con CBNM<sup>(11)</sup>

Grupos	Estadios	Edad	PS	Sm
1	IA-IIA	Cualquiera	Cualquiera	53 meses
2	IIB-IIIA	Cualquiera	0-1	16 meses
3	IIB-IIIA	Cualquiera	2	8 meses
	IIIB/IV	Cualquiera	0	
	IIIB/IV	< 81 años	1	
4	IIB/IIIA	Cualquiera	3-4	3 meses
	IIIB/IV	Cualquiera	2-4	
	IIIB/IV	> 80 años	1	

PS: capacidad funcional o Performance Status. Sm: supervivencia mediana.

El estudio realizado por Brundage y cols.<sup>(6)</sup> consideró como factores esenciales en la toma de decisiones, tanto en el grupo de CBNCP avanzado como resecaado quirúrgicamente, la pérdida de peso y la capacidad funcional (*Performance Status -PS-*); factores adicionales el sexo, la carga de síntomas (sólo en avanzados) y la edad (sólo en resecaados); y factores nuevos y prometedores la calidad de vida, el estado civil y la ansiedad/depresión (este último sólo en avanzados). Se sabe que la pérdida de peso y la capacidad funcional son los indicadores más predictivos de supervivencia en pacientes que son sometidos a quimioterapia sistémica<sup>(54)</sup>. En un estudio realizado por Colinet y cols.<sup>(55)</sup> para valorar una nueva escala de comorbilidad, en pacientes no tratados, un pobre PS, la pérdida de peso  $\geq 5\%$ , un estadio  $\geq$  IIIA y una puntuación mayor de 9 en dicha nueva escala de comorbilidad simplificada fueron factores pronósticos independientes en estudio multivariante.

El estudio elaborado por la IASLC sobre la base de datos de la actual clasificación TNM<sup>(11)</sup> identifica como importantes factores pronósticos para la supervivencia del CBNCP clasificado mediante el estadio clínico, el PS, la edad y el género, estableciendo cuatro grupos de pronóstico diferente mediante partición recursiva y análisis de amalgamación (RPA) (Tabla 9). En este estudio, para los tratados quirúrgicamente

y estadificados patológicamente como I-IIA, la edad, el sexo y, en menor grado, ciertos tipos de células, además del estadio pTNM son todos ellos factores pronósticos.

Existe un aspecto, **la calidad de vida**, que es claramente multidimensional e incluye tanto factores físicos como funcionales, psicológicos, sociales y espirituales. Este parámetro se ha estudiado desde hace años, con resultados contradictorios. Uno de los últimos trabajos publicados<sup>(56)</sup> en el que se evalúa la calidad de vida en todos los estadios de CBNCP (un 54,9% de los pacientes en estadio IV), mediante el cuestionario de la *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)*, indica en estudio multivariante que la calidad de vida global y la función física predicen un aumento de la supervivencia (cada 10 puntos en el incremento de la función física evaluada mejoró la supervivencia un 10%).

**La comorbilidad** es otro aspecto que se ha estudiado como factor que puede influir sobre la supervivencia. Ya que cada vez se intervienen pacientes con mayor edad, también se incrementa el porcentaje de comorbilidades asociadas en dichos pacientes. El Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S), mediante un estudio multicéntrico descriptivo en el que recogieron las

comorbilidades presentadas en los 2.189 pacientes con CB intervenidos durante los años 1993 y 1997, recogió que el 73 % presentaron una o varias comorbilidades, de las cuales el 50 % fue la EPOC, y éstas se incrementaban en pacientes mayores de 71 años de forma significativa<sup>(57)</sup>. También se estudió en este grupo la influencia de estas comorbilidades sobre la supervivencia<sup>(58)</sup>, concluyendo que el haber presentado un tumor previo (además de la edad y el tamaño tumoral), tenía una asociación significativa con la supervivencia, con un incremento en la probabilidad de muerte de 1,5, siendo los tumores más frecuentes los de laringe y vejiga. Se han utilizado diferentes índices para cuantificar la comorbilidad, y así poderla valorar como un factor pronóstico de supervivencia independiente del resto de variables: escala de Charlson<sup>(52)</sup> (Tabla 8), escala de Kaplan-Feinstein<sup>(59)</sup>, escala de CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*)<sup>(60)</sup> y un índice de comorbilidad simplificado<sup>(55)</sup>. Battafarano y cols. publican una serie de 451 pacientes intervenidos en estadio pI y en los que midió la comorbilidad asociada mediante el índice de Kaplan-Feinstein, apreciando que la comorbilidad incrementa entre 1,5-2 veces la probabilidad de muerte por cualquier causa en los tres primeros años tras la intervención<sup>(61)</sup>. El índice de comorbilidad de Charlson (CCI) ha sido valorado en varios estudios<sup>(62,63)</sup> como un buen predictor de comorbilidad, mejor que las comorbilidades por separado, mostrando en el estudio de Birim<sup>(62)</sup> en un análisis multivariante que el riesgo relativo de reducción de supervivencia era 1,4 veces mayor en los pacientes con CCI grado 1-2 y 2,2 veces mayor si  $CCI \geq 3$ , comparado con los pacientes sin comorbilidad.

Parece, pues, que la comorbilidad puede explicar parte de la variabilidad que presentan en su pronóstico los CBNCP en estadios iniciales intervenidos<sup>(64)</sup>.

### Factores relacionados con el ambiente

Los tratamientos administrados a los pacientes influyen claramente en su pronóstico. Las diferentes opciones de tratamiento quirúr-

gico según el estadio clínico que presenten, la quimioterapia, ya sea adyuvante o neoadyuvante, la radioterapia o la quimiorradioterapia concurrente, serán tratadas en otros capítulos de la presente Monografía.

El retraso en el inicio de tratamiento también ha sido estudiado como un factor que puede influir en el pronóstico de la enfermedad. En un estudio realizado en la India, Chandra y cols.<sup>(65)</sup> detectaron en 165 pacientes con CB, de los que el 86,7 % eran CBNCP, que el 90,2 % estaban en un estadio IIIB-IV al diagnóstico y que, desde el inicio de síntomas hasta su tratamiento, existía una mediana de 185 días (18 a 870 días), que fue significativamente más alto en los que habían recibido tratamiento antituberculoso inicialmente. Estos tiempos son claramente más altos que en los estudios europeos, reflejando así la importancia de un diagnóstico precoz. Yilmaz y cols.<sup>(66)</sup> en sus 138 pacientes intervenidos, no apreciaron una correlación de los retrasos en el diagnóstico y tratamiento con el estadio patológico tumoral. Existe, sin embargo, una asociación en varios estudios<sup>(67-69)</sup> entre un escaso retraso en el inicio del tratamiento, con un pobre pronóstico, que es más pronunciado en los pacientes con enfermedad avanzada. Esto lo interpretan como que es probable que pacientes con signos o síntomas severos reciban antes el tratamiento. Otros lo interpretan como que el CB presenta un pobre pronóstico aun con un diagnóstico precoz<sup>(68)</sup>.

Cada centro debería evaluar y establecer sus tiempos, con los recursos disponibles, reevaluando su influencia sobre el pronóstico de sus pacientes.

### Integración de los factores pronósticos

Parece que lo ideal, después de describir muchos de los factores que pueden influir en la supervivencia de los pacientes con CBNCP, sería un sistema clasificatorio que incluyera tanto los factores anatómicos, como los clínicos y los moleculares, para así proporcionar un pronóstico más ajustado a la realidad de cada paciente. El GCCB-S, diseña un modelo pronós-

tico con este objetivo<sup>(4)</sup>, estableciendo a partir de cuatro grupos de variables (A: descriptores TNM, B: clínicas, C: parámetros de laboratorio y D: marcadores moleculares) recogidas de 512 pacientes en estadios I y II con resección completa, y previa selección de las variables pronósticas más significativas mediante análisis univariante, un algoritmo de clasificación y análisis multivariante por árbol de decisión de partición recursiva. Las variables con mayor discriminación pronóstica fueron la presencia de otro nódulo ipsilateral y un tamaño tumoral mayor de 3 cm, seguido de otros factores anatómicos y clínicos, y la expresión molecular de phospho-mTOR, el índice de proliferación de Ki-67 y la acetil-coenzima A carboxilasa fosforilada. Con este modelo integrado, se alcanza un espectro pronóstico que representa una diferencia del 64 % entre los extremos de supervivencia a 5 años (de 0,16 a 0,80). El área bajo la curva global es de 0,74 (95 % CI 0,70-0,79), que es mejor que si se considera cada grupo por separado. Concluyen los autores que este modelo es menos caro que los basados en la expresión génica, que aún no han conseguido probar su utilidad clínica<sup>(29)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

### Estadificación

1. Marshall H, Leong S, Bowman R, et al. The science behind the 7th edition tumour, node, metastasis staging system for lung cancer. *Respirology*. 2012; 17: 247-60.
2. Deterbeck F, Boffa D, Tanoue L. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009; 136: 260-71.
3. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Florida: First Editorial Rx Press; 2009.
4. Sculier J. Staging of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2009; 44: 150-68.
5. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 593-602.
6. Rusch V, Crowley J, Giroux D, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 603-12.
7. Postmus P, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 686-93.
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-14.
9. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
10. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2009.
11. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López M, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 454-65.
12. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 (suppl III): iii1-iii27.
13. Groome P, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 694-705.
14. Pepek J, Chino J, Marks L, et al. How well does the new lung cancer staging system predict for local/regional recurrence after surgery? A comparison of the TNM 6 and 7 systems. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 757-61.
15. Rena O, Massera F, Robustellini M, et al. Use of the proposals of the International Association for the Study of Lung Cancer in the forthcoming edition of lung cancer staging system to predict long-term prognosis of operated patients. *Cancer J*. 2010; 16: 176-81.
16. Shepherd F, Crowley J, van Houtte P, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small-cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 1067-77.
17. Travis W, Giroux D, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals

- for inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1213-23.
18. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 568-77.
  19. Travis W, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathological criteria and use of elastic stains: proposals for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 1384-90.
  20. Sculier J, Chansky K, Crowley J, et al. IASLC international staging project: the impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease as expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumours and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 457-66.
  21. Rami-Porta R, Goldstraw P. Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer. *Eur Respir J.* 2010; 36: 237-9.
  22. Tanoue L, Deterbeck F. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 413-23.
  23. Giroux D, Rami-Porta R, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: data elements for the prospective project. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 679-83.
  24. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32: 44-51.
  25. Rami-Porta R, Crowley J, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2009; 15: 4-9.
  26. Matsuguma H, Oki I, Nakahara R, et al. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41: 19-24.
  27. Tsim S, O'Dowd C, Milroy R, et al. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med.* 2010; 104: 1767-74.
  28. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011; 20: 655-66.
  29. Boffa D. The revised stage classification system for primary lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011; 32: 741-8.
  30. Boffa D, Deterbeck F, Smith E, et al. Should the 7th edition of the lung cancer stage classification system change treatment algorithms in NSCLC? *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1779-83.

### Otros factores pronósticos

1. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Florida: First Editorial Rx Press; 2009.
2. Solan MJ, Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2003; 21: 64-73.
3. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52: 261-88.
4. López-Encuentra A, López-Ríos F, Conde E, et al. Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J.* 2011; 37: 136-42.
5. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9-56.
6. Mountain CF, Lukeman JM, Hammar S, et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol.* 1987; 35: 147-56.
7. Brundage MD, Davies D, Mackillop MB. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest.* 2002; 122: 1037-57.
8. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 101-9.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 244-85.
10. Battafarano RJ, Fernández FG, Ritter J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130 (1): 166-72.
11. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 457-66.

12. Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor markers (CEA, Ca-125, C1FRA 21-1, SCC, NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. *Tumor Biol.* 2003; 24: 209-18.
13. Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32: 435-9.
14. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, et al. CYFRA21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer.* 2004; 90: 2097-105.
15. Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated Stage I NSCLC patients. *Anticancer Research.* 2004; 24: 1953-6.
16. Reinmuth N, Brandt B, Semik M, et al. Prognostic impact of Cyfra 21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 36: 265-70.
17. Singhal S, Vachani A, Antin-Ozerkis D, et al. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis and angiogenesis biomarkers in non-small cell lung cancer: a review. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 3974-3986.
18. García-Luján R, Conde-Gallego E, López-Ríos F, et al. Valor pronóstico de los marcadores moleculares en el carcinoma broncogénico. *Med Clí (Bar)* 2009; 132 (14): 529-36.
19. Oka S, Uramoto H, Shimokawa H, et al. The expression of ki-67, but not proliferating cell nuclear antigen, predicts poor disease free survival in patients with adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res.* 2011; 31 (12): 4277-82.
20. Krebs MG, Hou JM, Sloane R, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and -independent approaches. *J Thorac Oncol.* 2012; 7 (2): 306-15.
21. Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, et al. P62/SQSTM1 accumulation is associated with poor prognosis of lung adenocarcinoma patients. *Cancer Sci* 2012; Feb 9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02216.x. (Epub ahead of print).
22. León-Atance P, Moreno-Mata N, González-Aragoneses F, et al. Influencia pronóstica de la pérdida de la expresión del antígeno del grupo sanguíneo A en el carcinoma no microcítico del pulmón en estadio I patológico. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48 (2): 49-54.
23. Zhu C-Q, Shih W, Ling C-H, et al. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 790-800.
24. Shao W, Wang D, He J. The roles of gene expression profiling in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2010; 2: 89-99.
25. Chen HY, Yu SL, Chen CH, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356: 11-20.
26. Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet.* 2012; 379 (9818): 823-32.
27. Roepman P, Jassem J, Smit EF, et al. An immune response enriched 72-gene prognostic profile for early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 284-90.
28. Boutros PC, Lau SK, Pintilie M, et al. Prognostic gene signatures for non-small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 2824-8.
29. Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use? *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 464-74.
30. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi L-A, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (16): 5267-73.
31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129-39.
32. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304: 1497-500.
33. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009; 28 (Suppl 1): S24-31.
34. Massarelli E, Varella-García M, Tang X, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 2890-6.

35. Slevos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1990; 323: 561-5.
36. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and KRAS for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5240-7.
37. Simon GR, Sharma S, Cantor A, et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005; 127: 978-83.
38. Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356: 800-8.
39. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448 (7153): 561-6.
40. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls (abstract). *J Clin Oncol.* 2011; 29 (Suppl 15): Abstract 7507.
41. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer. Update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 612-9.
42. Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, et al. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3 (2):130-4.
43. Hanin FX, Lonnew M, Cornet J, et al. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (5): 819-23.
44. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 130 (1):151-9.
45. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, et al. Clinical implication and prognostic significance of standardized uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34: 892-7.
46. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, et al. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: new contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (11): 3255-63.
47. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, et al. Fluorine-18fluorodeoxyglucose positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133 (6):1419-27.
48. Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, et al. Revisiting the prognostic value of preoperative 18F-fluoro-2-deoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography (PET) in early stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 691-8.
49. Kaira K, Endo M, Asakura K, et al. Ratio of standardized uptake value on PET helps predict response and outcome after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2010; 24 (10): 697-705.
50. López Guerra JL, Gladish G, Komaki R, et al. Large decreases in standardized uptake values after definitive radiation are associated with better survival of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2012; 53 (2): 225-33.
51. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 1990; 69 (1): 1-33.
52. Charlson M, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373-83.
53. Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Pauta de Carcinoma Broncogénico. <http://www.mbeneumologia.org/pautaCB/>
54. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311: 899-909.
55. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer.* 2005; 93 (10): 1098-105.
56. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assesment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011; 11: 353.

57. López-Encuentra A, Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group. Comorbidity in operable lung cancer. A multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer*. 2002; 35: 263-9.
58. López-Encuentra A, Gómez de la Cámara A, Rami-Porta R, et al. Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2007; 62: 386-90.
59. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*. 1974; 27: 387-404.
60. Linn B, Linn M, Gurel L, et al. Cumulative index rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968; 16: 622-6.
61. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123 (2): 280-7.
62. Birim Ö, Kappetein AP, Bogers JJC. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 28: 759-62.
63. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S, et al. Comorbidities and Charlson score in resected stage I non-small cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2005; 26: 480-6.
64. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2003; 103 (6): 792-802.
65. Chandra S, Mohan A, Guleria R. Delays during the diagnosis evaluation and treatment of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10 (3): 453-6.
66. Yilmaz A, Damadoglu E, Salturk C, et al. Delays in the diagnosis and treatment of primary lung cancer: are longer delays associated with advanced pathological stage? *Ups J Med Sci*. 2008; 113 (3): 287-96.
67. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004; 59 (1): 45-9.
68. Annakkaya AN, Arbak D, Balbay O, et al. Effect of symptom-to-treatment interval on prognosis in lung cancer. *Tumori*. 2007; 93 (1): 61-7.
69. Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications. *J Thorac Oncol*. 2011; 6 (7): 1254-9.

# EVALUACIÓN PREOPERATORIA

*Felipe Villar Álvarez, María Jesús Rodríguez Nieto, María Belén Gallegos Carrera*

## RESUMEN

En la literatura científica podemos encontrar muchos artículos dedicados a la evaluación preoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar. La búsqueda de la prueba ideal que predijera un mayor riesgo perioperatorio comenzó en 1955 con el uso de la espirometría. Desde entonces, la estratificación del riesgo perioperatorio está basada en diferentes pruebas diagnósticas que valoran la función cardiopulmonar, como la espirometría, los estudios hemodinámicos cardiocirculatorios, las pruebas de ejercicio cardiopulmonar, la gasometría arterial o la gammagrafía cuantitativa de ventilación/perfusión pulmonar. Actualmente, además del valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y de la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>), la prueba de ejercicio, con la determinación del consumo de oxígeno máximo (VO<sub>2</sub> máx), está adquiriendo mayor importancia.

En los últimos años se han descrito un gran número de algoritmos de valoración preoperatoria. Éstos están basados, fundamentalmente, en la medición del FEV<sub>1</sub> y de la DL<sub>CO</sub>. En ellos se aconseja la realización de la prueba de ejercicio en pacientes con un FEV<sub>1</sub> o DL<sub>CO</sub> preoperatorios menor del 80 % del valor predicho. Un FEV<sub>1</sub> y DL<sub>CO</sub> postoperatorios del 30 % del valor predicho son sugestivos de un alto riesgo de complicaciones perioperatorias. La gammagrafía cuantitativa de ventilación-perfusión también podría ser un buen predictor de la función pulmonar postoperatoria.

Por último, las principales recomendaciones a los pacientes que serán sometidos a cirugía de resección pulmonar son: el cese

del hábito tabáquico, la rehabilitación perioperatoria y la correcta optimización de fármacos inhalados en aquellos que tengan indicación de éstos.

## EVALUACIÓN PREOPERATORIA

### Introducción

La resección pulmonar es el tratamiento de elección de varias patologías pulmonares, siendo la del carcinoma broncogénico no microcítico localizado la más prevalente. Debido a que muchos de los pacientes que desarrollan un carcinoma broncogénico no microcítico presentan una importante comorbilidad, la resección pulmonar se asocia con un riesgo elevado (de entre el 2 y el 5 %) de muerte perioperatoria<sup>(1)</sup>.

Como la mayoría de estos pacientes son o han sido fumadores, muchos de ellos tienen un grado variable de obstrucción pulmonar. Ésta aumenta el riesgo de complicaciones durante la resección<sup>(2)</sup>, por lo que la decisión de realizarla depende, en gran medida, de la integridad funcional del pulmón sin tumor. Ya que la exéresis supone una pérdida de función pulmonar, desde hace tiempo se ha obtenido evidencia de que el riesgo postoperatorio depende de la función pulmonar posquirúrgica, que se puede estimar preoperatoriamente conociendo la cantidad de tejido a reseccionar en base al tamaño anatómico, o bien cuantificándolo mediante la gammagrafía de perfusión<sup>(3)</sup>. Por otro lado, también se sabe que la capacidad funcional medida por las pruebas de esfuerzo se relaciona con la mortalidad postoperatoria<sup>(4)</sup>. Esto ha llevado al desarrollo de estrategias integradas en las que a las pruebas funcionales preoperatorias les seguía una estimación de

la función postoperatoria y, en los pacientes límite, pruebas de esfuerzo<sup>(5)</sup>.

### FISIOLOGÍA PERIOPERATORIA

La cirugía de resección pulmonar y la anestesia administrada generan alteraciones de la función pulmonar que favorecen las complicaciones cardiopulmonares postoperatorias. Estos cambios se caracterizan por una restricción pulmonar derivada de la cirugía torácica, en la que se observa una reducción, de moderada a severa (50 %), de la capacidad vital (CV) y una disminución de hasta el 70 % en la capacidad residual funcional (FRC). A raíz de esta última se produce un cierre temprano de la vía aérea que, junto con la inhibición del reflejo tusígeno y la hipofunción del sistema mucociliar, determinan la presencia de atelectasias<sup>(6)</sup>. La posición supina, el dolor, la anestesia general y la obesidad, son los principales factores que contribuyen a la reducción de la FRC. En cambio, no existen cambios en la FEV<sub>1</sub> ni la FVC debido a la escasa obstrucción de la vía aérea. Los fármacos utilizados durante la anestesia reducen los volúmenes pulmonares ya que afectan a los centros bulbares respiratorios y al diafragma. Además, interfieren con el intercambio gaseoso al disminuir la relación V/Q, alteran la vasoconstricción pulmonar secundaria a la hipoxia, desencadenan fenómenos de hipoventilación alveolar y disminuyen el gasto cardiaco. A su vez, tanto la hipoxia como la hipercapnia se intensifican por el incremento de la ventilación del espacio muerto, la presencia de polipnea y una menor saturación venosa de oxígeno. Esta última está en relación con el bajo gasto cardiaco, la anemia, la desaturación arterial de oxígeno y la presencia de dolor, fiebre y estrés<sup>(7)</sup>.

### FACTORES DE RIESGO

La morbilidad y la mortalidad posquirúrgicas están estrechamente relacionadas con factores intrínsecos del paciente, siendo los extrínsecos inherentes al diagnóstico de cáncer y a la intervención quirúrgica. Los factores de riesgo se pueden dividir, por tanto, en extrínsecos e intrínsecos<sup>(8)</sup>.

### Extrínsecos

#### *Tipo de cirugía*

El riesgo y, por tanto, la mortalidad guardan estrecha relación con la extensión de la resección pulmonar. Las resecciones infralobares tienen una mortalidad de 0,8 al 1,4 % frente al 1,2 al 4,4 % de la lobectomías y el 3,1 al 16,7 % de las neumonectomías. En relación a estas últimas, las neumonectomías derechas tienen más riesgo que las izquierdas. Igualmente, las resecciones extendidas y las toracotomías tienen mayor riesgo en comparación al abordaje estándar y a la cirugía videoasistida, respectivamente.

#### *Aspectos quirúrgicos*

Durante la anestesia, además de la posición anómala del paciente, que genera complicaciones neurovasculares, una intubación incorrecta o traumática también supone un riesgo añadido. Otro factor de riesgo es la experiencia del equipo quirúrgico, donde el cirujano supone un factor independiente con un RR entre 0,56 y 2,03. Además, los cuidados perioperatorios inmediatos, como el manejo analgésico, el equilibrio hídrico, la hemodinámica o el cuidado de los drenajes torácicos, juegan también un papel importante en el intento de evitar complicaciones perioperatorias.

### Intrínsecos

Dentro de los factores intrínsecos que pueden aumentar la morbi-mortalidad postoperatoria destacan los siguientes<sup>(8)</sup>:

- **Edad y sexo:** los pacientes mayores de 70 años presentan un elevado porcentaje de complicaciones debido a la mayor frecuencia de comorbilidades asociadas. En relación con el sexo, el masculino tiene peor pronóstico debido a la mayor incidencia de estadios avanzados de enfermedad en los hombres.
- **Hábito tabáquico:** este factor, intrínseco al desarrollo del cáncer de pulmón, interviene en el desarrollo de otras patologías que agravan la morbimortalidad, entre las cuales están el riesgo cardiovascular y la EPOC.

**TABLA 1. Resumen de las recomendaciones de las distintas guías para la evaluación preoperatoria de pacientes que van a ser sometidos a resección pulmonar**

Riesgo	Europea (9)	Americana (52)		Británica (15)	
		Lobectomía	Neumonectomía	Lobectomía	Neumonectomía
Alto	FEV <sub>1</sub> < 30 %	FEV <sub>1</sub> < 1,5 L	FEV <sub>1</sub> < 2 L	FEV <sub>1</sub> < 1,5 L	FEV <sub>1</sub> < 2 L
	DL <sub>CO</sub> < 30 %	FEV <sub>1</sub> ppo < 40 %	FEV <sub>1</sub> ppo < 40 %	FEV <sub>1</sub> ppo < 40 %	FEV <sub>1</sub> ppo < 40 %
	VO <sub>2</sub> máx < 10 ml/min/kg o 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo < 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo < 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo < 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo < 40 %
		VO <sub>2</sub> máx < 15 ml/min/kg o SWT < 250 m	VO <sub>2</sub> máx < 10 ml/min/kg o SWT < 250 m	VO <sub>2</sub> máx < 15 ml/min/kg o SWT < 250 m + desat O <sub>2</sub> > 4 %	VO <sub>2</sub> máx < 15 ml/min/kg o SWT < 250 m + desat O <sub>2</sub> > 4 %
Bajo	FEV <sub>1</sub> > 80 %	FEV <sub>1</sub> > 1,5 L	FEV <sub>1</sub> > 2 L	FEV <sub>1</sub> > 1,5 L	FEV <sub>1</sub> > 2 L
	DL <sub>CO</sub> > 80 %	FEV <sub>1</sub> ppo > 40 %	FEV <sub>1</sub> ppo > 40 %	FEV <sub>1</sub> ppo > 40 %	FEV <sub>1</sub> ppo > 40 %
	VO <sub>2</sub> máx > 20 ml/min/kg o 75 %	DL <sub>CO</sub> ppo > 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo > 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo > 40 %	DL <sub>CO</sub> ppo > 40 %
				VO <sub>2</sub> máx > 15 ml/min/kg o SWT > 250 m + desat O <sub>2</sub> < 4 %	VO <sub>2</sub> máx > 15 ml/min/kg o SWT < 250 m + desat O <sub>2</sub> < 4 %

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DL<sub>CO</sub>: capacidad de difusión para el monóxido de carbono; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; SWT: Shuttle Walk Test. ppo: postoperatorio.

Además, aumenta el riesgo postoperatorio al ser un promotor de la inflamación sistémica.

- Estado nutricional: tanto la desnutrición como el sobrepeso representan un factor de riesgo importante.
- Estado de la enfermedad: el estado avanzado del cáncer asociado al estado clínico del paciente y a la agresividad del tumor son factores de mal pronóstico.
- Enfermedades respiratorias: aunque no existen conclusiones claras sobre la relación entre el cáncer y las patologías pulmonares como la EPOC y la patología intersticial, éstas son consideradas en la literatura como posibles factores de riesgo. La hipertensión pulmonar es una contraindicación para la resección pulmonar.
- Función pulmonar: tanto la hipoxemia, con valores de presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) menores de 60 mmHg, como la hipercapnia, con cifras de presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) mayores de 45 mmHg, se aso-

cian a un mayor riesgo. Sin embargo, por sí solos no son criterios de exclusión para la cirugía. En cambio, el FEV<sub>1</sub> y la DL<sub>CO</sub> se correlacionan más con la morbi-mortalidad. El FEV<sub>1</sub>-ppo (FEV<sub>1</sub>-postoperatorio) ha sido descrito como un buen parámetro para predecir la morbi-mortalidad postoperatoria, las complicaciones posquirúrgicas, la necesidad de ventilación mecánica en pacientes lobectomizados y, además, se considera el mejor predictor de mortalidad tras una neumonectomía<sup>(5,7,8)</sup>. Por otro lado, con el test del ejercicio cardiopulmonar con cicloergómetro se obtienen cortes predictivos de alto riesgo según el tipo de resección. Con esta prueba se puede también calcular la estimación de la función pulmonar postoperatoria. Las principales recomendaciones de las distintas guías para la evaluación preoperatoria de pacientes que van a ser sometidos a resección pulmonar las podemos observar en la tabla 1.

**TABLA 2. Predictores de riesgo cardiovascular<sup>(8)</sup>**

**Mayores**

- IAM reciente
- Cardiopatía isquémica inestable
- Enfermedad valvular grave
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Arritmias significativas

**Intermedios**

- Diabetes mellitus
- Antecedentes de fallo cardiaco congestivo o compensado
- Historia o hallazgos en ECG compatible con IAM previo

**Menores**

- Edad avanzada
- Baja capacidad funcional
- Historia de síncope o HTA incontrolada
- ECG anormal incluyendo arritmias

*IAM: infarto agudo de miocardio; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial.*

**TABLA 3. Principales factores de riesgo de complicaciones posquirúrgicas<sup>(8)</sup>**

1. Tipo tumoral y estadio de la enfermedad
2. Extensión de la cirugía
3. Riesgo ASA clase 3-4
4. Experiencia de los cirujanos y volumen quirúrgico del centro
5. Terapias neoadyuvantes
6. Edad mayor de 70 años
7. Tabaquismo activo
8. Comorbilidades importantes
9. Enfermedad pulmonar crónica
10. Enfermedad cardiovascular
11. Inmunosupresión clínica o farmacológica
12. Pérdida de peso reciente (> 10%) u obesidad (IMC > 30)
13. Actitud del paciente ante la cirugía

*IMC: índice de masa corporal.*

- Enfermedades cardiovasculares: destacan la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca congestiva o las arritmias. La presencia de éstas y otras patologías cardiovasculares obligan a la realización de un electrocardiograma en todas las valoraciones preoperatorias (Tabla 2).
- Quimioterapia/radioterapia preoperatorias: se ha demostrado que este tipo de tratamientos aumentan la morbi-mortalidad posquirúrgica.

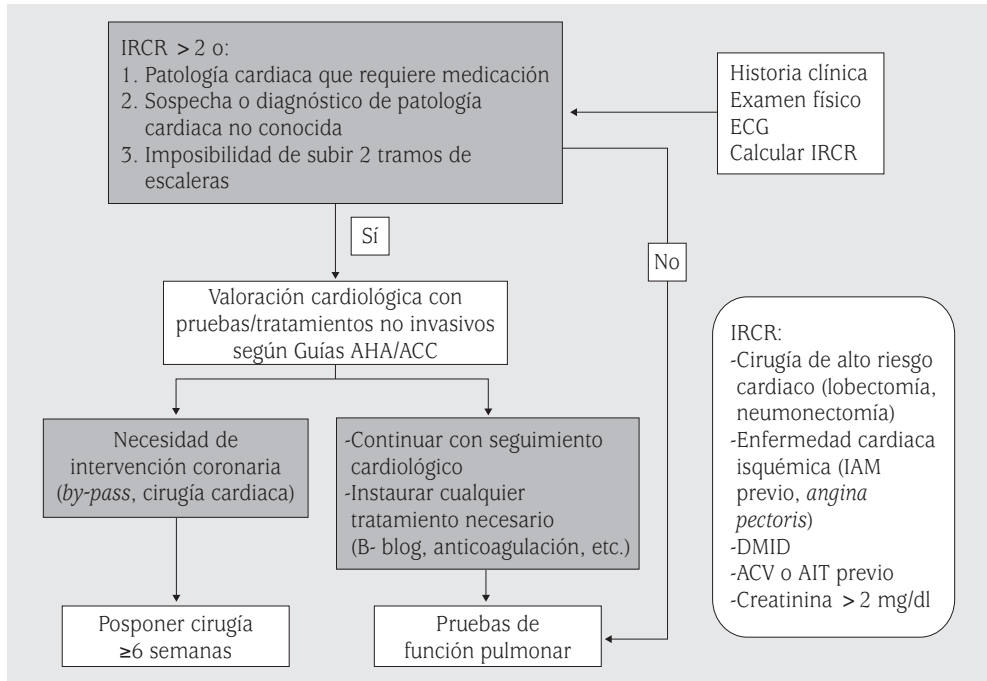
En la tabla 3 podemos observar, de forma resumida, los principales factores de riesgo de padecer complicaciones posquirúrgicas<sup>(8)</sup>.

**VALORACIÓN CARDIACA**

La evaluación prequirúrgica debe incluir medidas que reduzcan el riesgo de padecer complicaciones tras la intervención. La valoración y las pruebas a realizar se deben individualizar en cada caso. En pacientes con buena

tolerancia al ejercicio como, por ejemplo, en aquellos que puedan subir dos tramos de escaleras sin parar, no está indicada la valoración de enfermedad coronaria. Sin embargo, si esta tolerancia es limitada, la realización de pruebas invasivas puede detectar la presencia o agravamiento de arritmias, fallo cardiaco o isquemia miocárdica.

En la valoración cardiaca es importante evaluar los antecedentes cardiovasculares del paciente que puedan contraindicar la cirugía en ese momento o que, a su vez, requieran un tratamiento farmacológico que suponga un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. Los  $\beta$ -bloqueantes reducen el riesgo de infarto de miocardio preoperatorio, pero representan un mayor riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular debido a la hipotensión y a la bradicardia que ocasionan. Sin embargo, en pacientes con enfermedad coronaria importante, el beneficio es mayor que el riesgo, ya que es posible revertir los efectos adversos mencionados con otros fármacos como la clonidina. En la figura 1 podemos observar uno de los



**FIGURA 1.** Algoritmo para valoración cardíaca previa a resección pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón (ACC/AHA)<sup>(14)</sup>. IRCR: índice de riesgo cardíaco revisado; ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio; DMID: diabetes mellitus insulín dependiente; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio.

múltiples algoritmos propuestos para valoración cardíaca previa a la resección pulmonar. En éste, las pruebas de función pulmonar se podrán realizar en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular bajo y un tratamiento óptimo de sus patologías cardiovasculares<sup>(9-15)</sup>.

### VALORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

En los últimos años, la valoración funcional preoperatoria del paciente al que se le va a practicar una resección pulmonar ha despertado un gran interés en los clínicos. El proceso de tomar una decisión con un determinado paciente debe basarse en las guías publicadas, aplicadas de forma individualizada y, a ser posible, de forma interdisciplinaria. Estas guías revisan las evidencias científicas publicadas por expertos en la materia y deben facilitar la toma de decisiones, especialmente en los casos de mayor riesgo. Cada vez es más frecuente tratar a enfermos con edad avanzada,

comorbilidades y enfermedades respiratorias crónicas que limitan la capacidad funcional respiratoria<sup>(16)</sup>.

Para cualquier parámetro de función pulmonar se puede calcular el valor previsto postoperatorio (ppo), muy útil para valorar a pacientes de alto riesgo. Se puede calcular por dos métodos: el conteo de segmentos, que consiste en computar el valor que quedará después de la resección, descontando la parte de la función que aporta el número de segmentos no obstruidos que se van a reseccionar [valor ppo = valor preoperatorio × (1 - a/b), donde *a* es el número de segmentos no obstruidos que se van a reseccionar y *b* es el número total de segmentos no obstruidos], y el método de cálculo que utiliza la gammagrafía de perfusión pulmonar con conteo.

A continuación revisaremos las distintas pruebas funcionales que se utilizan en la valoración de estos pacientes.

### Gasometría arterial

La gasometría arterial es una prueba que se solicita de rutina en pacientes que van a ser sometidos a cirugía del tórax. A diferencia de la espirometría, los valores de la gasometría arterial proporcionan una información del daño en el intercambio de gases, pero no es una información tan útil como el FEV<sub>1</sub> o el DL<sub>CO</sub> en la valoración funcional preoperatoria.

En relación con la PaO<sub>2</sub>, pocos estudios aportan con exactitud el papel de este parámetro en la valoración del riesgo preoperatorio. En estos pacientes, a veces la hipoxemia puede ser debida a una *shunt* secundario a una atelectasia pulmonar, que mejora tras la resección pulmonar. De todas formas, hay trabajos en los que se ha observado que una PaO<sub>2</sub> menor de 50 mmHg se asocia con complicaciones postoperatorias<sup>(17)</sup>.

Con respecto a la PaCO<sub>2</sub>, se postuló que la hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> mayor de 45 mmHg) suponía un aumento de las complicaciones postoperatorias. Sin embargo, hay estudios donde se ha observado que pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub> 40 ± 6%) y una PaCO<sub>2</sub> de 44 ± 6 mmHg, no presentaron complicaciones tras la lobectomía<sup>(18)</sup>. En este sentido, otros autores tampoco vieron que la hipercapnia sea un factor de riesgo para la presencia de complicaciones pulmonares postoperatorias<sup>(2)</sup>. Por tanto, aunque no existe consenso acerca de la utilidad de la gasometría arterial en la valoración funcional preoperatoria, sí parece claro que la hipercapnia no debería excluir a pacientes candidatos a resección pulmonar.

### Espirometría

La espirometría es una prueba sencilla, barata y de gran reproducibilidad. Desde el punto de vista de la valoración preoperatoria, las variables más importantes son el FEV<sub>1</sub> y la FVC. En los algoritmos propuestos para la evaluación preoperatoria de los candidatos a resección pulmonar, clásicamente el valor del FEV<sub>1</sub> es determinante para establecer si el paciente necesita otras pruebas, o puede ser

operado con bajo riesgo. Los primeros autores que utilizaron la capacidad de predicción del FEV<sub>1</sub> en la cirugía de resección pulmonar observaron que las complicaciones se asociaban a FEV<sub>1</sub> menor de 2 litros<sup>(19)</sup>. Posteriormente, Miller y cols.<sup>(2)</sup> relacionaron el valor del FEV<sub>1</sub> con el tipo de resección, y se objetivó que los requerimientos para neumonectomía eran un FEV<sub>1</sub> mayor de 2 litros, para la lobectomía mayor de 1 litro y para la segmentectomía o resección en cuña mayor de 0,6 litros. Pero considerar el FEV<sub>1</sub> en valor absoluto conduce a errores en la estimación de la función pulmonar, sobre todo en ancianos o pacientes con baja estatura. Así, todos los datos publicados en los últimos años se refieren a valores del FEV<sub>1</sub> como porcentaje sobre el teórico. Hay varios estudios que habían mostrado que el riesgo postoperatorio se incrementaba significativamente cuando el FEV<sub>1</sub> era menor del 40% del teórico, con aumento de la mortalidad hasta el 16-50% según las series. Pero hay series más recientes donde se ha visto que, en el grupo de pacientes con un FEV<sub>1</sub>-ppo menor del 40%, la mortalidad sólo fue del 4,8%, explicada por los autores por el llamado "efecto reducción de volumen", que puede compensar la pérdida funcional en pacientes con EPOC grave<sup>(20)</sup>. Hasta hace poco tiempo se consideraba que la resección en cuña era una buena opción para los pacientes con cáncer de pulmón y mala función pulmonar, pero ahora tenemos estudios que muestran que, en este grupo de pacientes, la pérdida funcional es mínima o incluso hay una leve mejoría tras la lobectomía, y esto ocurre desde el primer día postoperatorio, cuestionando los criterios clásicos de operabilidad<sup>(21)</sup>.

Por último, se admite como regla general que, si el FEV<sub>1</sub>-ppo está por debajo del 40%, el paciente tiene un riesgo alto para la resección pulmonar. Pero la tendencia es a ir bajando este porcentaje como se ve en el consenso europeo de 2009<sup>(9)</sup>, donde los expertos proponen bajar al 30% el valor del FEV<sub>1</sub>-ppo valorando los avances en las técnicas quirúrgicas y el manejo postoperatorio de estos pacientes.

### Test de difusión

Esta prueba nos proporciona información sobre la membrana alveolo-capilar, la cual es responsable del intercambio gaseoso. Un tema más controvertido es si hay que realizar el test de difusión de CO ( $DL_{CO}$ ) de forma sistemática a todos los pacientes o solamente a los pacientes seleccionados por su mayor riesgo. En este sentido, el posicionamiento de las guías es diferente. La guía del *American College of Chest Physicians*<sup>(22)</sup> recomienda realizar la prueba sólo en los casos de disnea no explicada por los valores de la espirometría forzada o cuando hay evidencia radiológica de enfermedad pulmonar intersticial asociada. Sin embargo, la guía de las sociedades europeas (*European Respiratory Society* y *European Society Thoracic Surgeons*)<sup>(9)</sup> recomienda realizarla a todos los pacientes dentro de la valoración funcional inicial. Los primeros estudios que se publicaron demostraron que la  $DL_{CO}$  disminuye tras la cirugía de resección pulmonar y que un valor bajo de  $DL_{CO}$  se asocia con un incremento en la mortalidad después de una neumonectomía. Posteriormente, éste fue el primer parámetro que, de forma independiente, se mostró útil para predecir la morbi-mortalidad en el postoperatorio de la resección pulmonar. Un valor preoperatorio bajo se ha relacionado con un aumento en las readmisiones y una peor calidad de vida a largo plazo. La utilidad del  $DL_{CO}$ -ppo como predictor de complicaciones en pacientes no seleccionados parece demostrada, incluso en pacientes sin EPOC<sup>(23)</sup>. Se admite, como regla general, que si  $DL_{CO}$ -ppo está por debajo del 40 %, el paciente tiene un riesgo alto para la resección pulmonar. Igual que pasaba con el valor del  $FEV_1$ -ppo, los expertos que elaboraron la guía europea también sugieren que este valor se puede bajar al 30 %<sup>(24)</sup>.

### Test de ejercicio

La prueba de esfuerzo tiene como objetivo someter a todo el sistema cardiorrespiratorio a una carga que nos permita evaluar la reserva fisiológica de los sistemas que se encargan de obtener y transportar el oxígeno a los tejidos,

y que puede estar disponible después de la cirugía. Durante el ejercicio, el pulmón experimenta un aumento de la ventilación, del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), la producción de anhídrido carbónico ( $VCO_2$ ) y del flujo de sangre, similares a las observadas durante el periodo postoperatorio después de la resección pulmonar. Se cree que los pacientes que no pueden realizar una prueba de esfuerzo tampoco van a ser capaces de afrontar el estrés de la cirugía de resección o las potenciales complicaciones que surjan en el postoperatorio.

### Pruebas de esfuerzo de alta tecnología

En los últimos años, varios grupos han publicado numerosos trabajos mostrando la gran utilidad de la prueba de esfuerzo respiratoria en la valoración de los pacientes que van a ser sometidos a resección pulmonar. Pero, en este tema, también hay algunas discrepancias en las últimas guías publicadas. Éstas están de acuerdo en que se debe indicar una prueba de esfuerzo estandarizada a todos los pacientes con valores de la espirometría o del test de difusión de CO por debajo de la normalidad, pero el valor del  $FEV_1$  y la  $DL_{CO}$  a partir del cual hay que indicar la prueba es diferente. La guía americana sólo considera necesaria esta prueba para valorar el riesgo de la resección pulmonar, cuando el valor del  $FEV_1$ -ppo o la  $DL_{CO}$ -ppo están por debajo del 40 %, y la europea establece un valor menos restrictivo ( $FEV_1$  o  $DL_{CO}$  menor del 80 %), basándose en el estudio prospectivo publicado por el grupo de Bolliger a finales de los años 90<sup>(25)</sup>. En este estudio se valoró un algoritmo en el que la prueba de esfuerzo estaba en un segundo escalón y se realizaba a todos los pacientes con  $FEV_1$  y/o  $DL_{CO}$  menor del 80 % del teórico. Se incluyeron 137 pacientes; los que tenían un consumo máximo de  $O_2$  ( $VO_2$  máx) mayor de 20 ml/min/kg o mayor del 75 % de su teórico, se operaban sin más estudios, los que tenían  $VO_2$  máx menor de 10 ml/min/kg o menor del 40 % de su teórico, se consideraba la cirugía contraindicada, y a los que tenían los valores intermedios se les realizaba una gammagra-

fía pulmonar para calcular los valores-ppo del FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> y VO<sub>2</sub> máx. Si FEV<sub>1</sub>-ppo o DL<sub>CO</sub>-ppo estaba por encima del 40 % y VO<sub>2</sub> máx mayor de 10 ml/min/kg y mayor del 35 % de su teórico, se operaban. Con este protocolo se consiguieron unos resultados excelentes en cuanto a morbi-mortalidad (mortalidad en el 1,4 % y complicaciones en el 11 %), reduciendo al 50 % las complicaciones en su grupo, sin cambiar el número de pacientes considerados inoperables.

El valor del test de esfuerzo en la evaluación preoperatoria de los candidatos a resección pulmonar se ha visto reforzado con la publicación en 2007 de un metaanálisis que incluía 14 estudios con casi 1.000 pacientes, a los que se les había realizado una prueba de esfuerzo con medición del VO<sub>2</sub> máx y se habían recogido las complicaciones postoperatorias<sup>(26)</sup>. Los pacientes con estas últimas tenían unos valores significativamente más bajos de VO<sub>2</sub> máx, concluyendo que es una prueba importante para el proceso de evaluación de estos pacientes.

#### *Puntos de corte para el VO<sub>2</sub> máx*

Se han recomendado distintos puntos de corte para el VO<sub>2</sub> máx (expresados tanto en ml/min/kg como en % sobre el teórico) para estimar cuándo se puede realizar una resección pulmonar con mayor seguridad, o qué extensión de la resección es posible en cada enfermo. En el metaanálisis referido anteriormente, el valor medio del VO<sub>2</sub> máx de los pacientes que no desarrollaban complicaciones postoperatorias estaba en 20 ml/min/kg. Así, en el consenso europeo<sup>(9)</sup> se establece que, con un VO<sub>2</sub> máx mayor de 20 ml/min/kg, se puede realizar una resección pulmonar hasta una neumonectomía mientras que, con valores menores de 10 ml/min/kg, hay un riesgo alto para cualquier tipo de resección pulmonar. En porcentaje sobre los valores teóricos, sería mayor del 75 % y menor del 40 %. No hay suficiente evidencia científica para recomendar puntos de corte para realizar lobectomías. En este consenso se recomienda que, para los valores intermedios (10-20 ml/min/kg), se utilice

el valor del VO<sub>2</sub> máx-ppo, basándose en la alta mortalidad comunicada en pacientes con VO<sub>2</sub>-ppo menor del 10 ml/min/kg.

#### *Pruebas de esfuerzo de baja tecnología*

El mayor inconveniente para realizar la prueba de esfuerzo respiratorio en la evaluación preoperatoria de los candidatos a resección pulmonar, es la ausencia de tecnología adecuada en algunos centros donde se realizan este tipo de cirugías. A continuación comentaremos algunas de las alternativas que requieren una tecnología menor y que pueden utilizarse como *screening* para seleccionar los pacientes que definitivamente tendrán que ser derivados a otro centro para realizar el test de esfuerzo respiratorio antes de la resección pulmonar.

#### *Prueba de la marcha de los 6 minutos*

En algunos estudios se ha visto que hay una buena correlación entre la distancia recorrida en los 6 minutos y con el VO<sub>2</sub> máx en sujetos normales, en pacientes con EPOC y en pacientes trasplantados pero, respecto a la evaluación preparatoria de los candidatos a resección pulmonar, los datos son discordantes en los estudios realizados, que son de hace más de 15 años. El consenso europeo<sup>(9)</sup> no recomienda utilizar esta prueba en la valoración prequirúrgica de estos pacientes.

#### *Shuttle test*

Es una prueba de ejercicio limitada por síntomas, en la que el paciente camina alrededor de un circuito con unas dimensiones estandarizadas, a una velocidad marcada por un ritmo audible que se incrementa cada minuto, hasta que el paciente no es capaz de mantenerla por disnea o fatiga muscular. Se ha visto que es reproducible y hay datos dispares respecto a la correlación con el VO<sub>2</sub> máx. Recientemente se ha publicado una pequeña serie de pacientes con EPOC<sup>(27)</sup>, a los que se les medía el VO<sub>2</sub> máx con un dispositivo portátil mientras realizaban el *shuttle test*, mostrando que, con 25 *shuttles* tenían un VO<sub>2</sub> medio de 15 ml/min/

kg. Este punto de corte es el recomendado por la guía de la *Brithis Thoracic Society*<sup>(15)</sup> para hacer un *screening* en aquellos centros que no dispongan de prueba de esfuerzo. Si en el *shuttle test* el paciente realiza menos de 25 *shuttles* o durante la prueba tiene una caída de la saturación de O<sub>2</sub> mayor del 4 %, se considera paciente de alto riesgo. Pero también se han publicado estudios que no muestran diferencias significativas entre la distancia recorrida en esta prueba y la aparición de complicaciones postoperatorias, encontrando que la prueba infraestima la capacidad de ejercicio en el rango bajo de los valores de la distancia recorrida, recomendando no excluir a los pacientes de la cirugía utilizando únicamente esta prueba<sup>(28)</sup>. En la guía europea se recomienda no utilizar de forma aislada esta prueba para seleccionar a los pacientes de riesgo. Según estos expertos, puede utilizarse de *screening* con un punto de corte menor de 400 metros recorridos (que puede corresponder a un VO<sub>2</sub> menor de 15 ml/min/kg) para enviar a estos pacientes a otro centro para realizar la prueba de esfuerzo respiratoria.

#### *Prueba de subir escaleras limitada por síntomas*

Esta prueba se considera una alternativa válida para la evaluación preoperatoria de los candidatos a resección pulmonar. Consiste en que el paciente suba escaleras a su propio ritmo el máximo número de escalones, y pare por extenuación, disnea, fatiga en las piernas o dolor torácico. El dato que se recoge al final de la prueba es la altura recorrida, que se calcula como el número de escalones subidos por su altura. Se puede medir la frecuencia cardíaca y la saturación de O<sub>2</sub> durante el esfuerzo. Se han publicado varios estudios que muestran su capacidad para predecir las complicaciones postoperatorias. La serie más amplia, publicada en el 2008 con 640 pacientes, muestra que la altura que recorren los pacientes está relacionada con las complicaciones cardiopulmonares, la mortalidad y los costes económicos<sup>(29)</sup>. Los pacientes que recorren menos de 12 me-

tros tienen el doble de complicaciones, la mortalidad se multiplica por 13 y los costes son 2,5 veces mayores que los que recorren más de 22 metros. Los autores concluyen que esta prueba, de bajo coste, puede recomendarse en la evaluación de los candidatos a resección pulmonar de forma que, si el paciente recorre menos de 22 metros, debe ser evaluado con un test de esfuerzo formal con medida del VO<sub>2</sub>. En la guía europea recomiendan utilizar esta prueba como alternativa de bajo coste al test de esfuerzo respiratorio, para discriminar a los pacientes que no van a presentar complicaciones (recorren más de 22 metros).

#### **Gammagrafía pulmonar**

La gammagrafía cuantitativa de perfusión se basa en la radiación emitida por un isótopo que es captado por los pulmones tras ser inyectado por vía endovenosa. El porcentaje de radiactividad se relaciona con la función pulmonar, siendo el pulmón derecho el de mayor tamaño (55 % de la radiación total) y el izquierdo el responsable del 45 % restante (Fig. 2).

El cálculo del FEV<sub>1</sub>-ppo en pacientes candidatos a neumonectomía, a partir del FEV<sub>1</sub> preoperatorio y de la gammagrafía de perfusión pulmonar, se realiza con la siguiente fórmula<sup>(2)</sup>:

$$\text{FEV}_1\text{-ppo} = \text{FEV}_1 \text{ preoperatorio} \times \% \text{ de la perfusión del pulmón no intervenido}$$

Se ha demostrado que existe una buena relación entre el FEV<sub>1</sub>-ppo y el FEV<sub>1</sub> postoperatorio real, si bien el FEV<sub>1</sub>-ppo puede ser un 10 % menor que el FEV<sub>1</sub> medido a los 3 meses después de la intervención quirúrgica.

La estimación de la pérdida de FEV<sub>1</sub> tras una lobectomía con la gammagrafía de perfusión pulmonar se realiza de la siguiente manera<sup>(30)</sup>:

$$\text{Estimación de la pérdida de FEV}_1 = \text{FEV}_1 \text{ preoperatorio} \times \% \text{ perfusión pulmón afecto} \\ \times (\text{número de segmentos en el lóbulo a reseca} / \text{número de segmentos en el pulmón})$$

La gammagrafía de perfusión también ha sido utilizada para calcular la DL<sub>CO</sub>-ppo, uti-

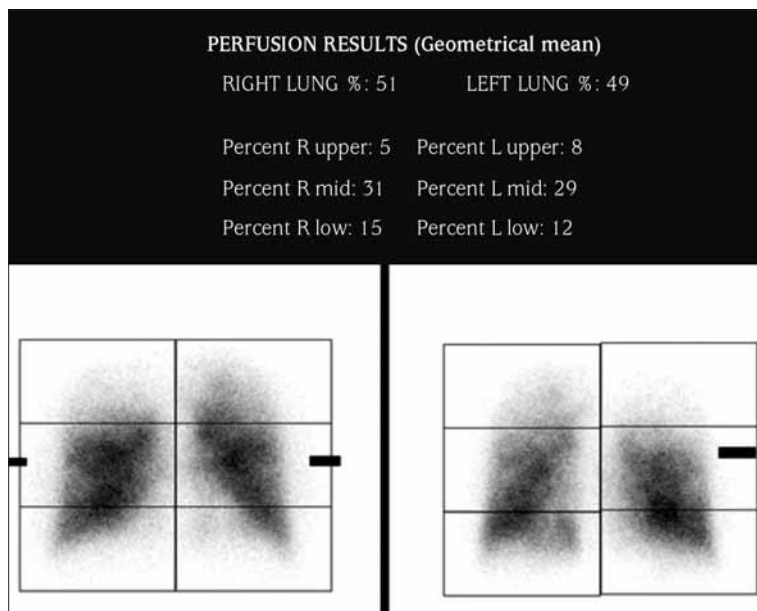


FIGURA 2. Imágenes de una gammagrafía de perfusión con sus medidas en cada zona pulmonar<sup>(28)</sup>.

lizando las mismas fórmulas que permiten estimar la FEV<sub>1</sub>-ppo. Por tanto, la DL<sub>CO</sub>-ppo se calcularía con la siguiente fórmula:

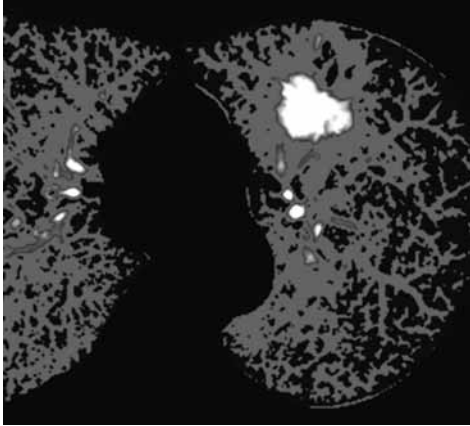
$$DL_{CO}\text{-ppo} = DL_{CO} \text{ preoperatorio} \times \% \text{ de perfusión del pulmón no intervenido}$$

Es difícil establecer un punto de corte definitivo del FEV<sub>1</sub>-ppo o DL<sub>CO</sub>-ppo por encima del cual la resección del parénquima pulmonar será segura. Algunos autores estimaron 0,8 litros como el límite por debajo del cual no es razonable realizar la resección del parénquima pulmonar<sup>(31)</sup>. En diferentes estudios se ha observado que, en pacientes candidatos a resección pulmonar cuando el FEV<sub>1</sub>-ppo es mayor del 40%, disminuye la mortalidad postoperatoria<sup>(32)</sup>, pero otros no observaron un aumento de la misma cuando es menor del 40%<sup>(33)</sup>. En relación a la DL<sub>CO</sub>-ppo, el riesgo de complicaciones postoperatorias también es mayor cuando la DL<sub>CO</sub>-ppo es menor del 40%<sup>(32)</sup>. En la práctica, la gammagrafía no ha sido ampliamente utilizada en la valoración funcional de pacientes que van a ser sometidos a una lobectomía, dada la dificultad en la interpretación de la contribución individual de cada uno de los lóbulos a la totalidad de la ventilación y la perfusión.

La gammagrafía de ventilación también ha sido utilizada para predecir la función pulmonar postoperatoria en pacientes a los que se les realizará una neumonectomía<sup>(22)</sup>. La correlación entre el actual y el FEV<sub>1</sub>-ppo predicho utilizando la gammagrafía de ventilación/perfusión ha sido variable con una r entre 0,67 y 0,9. Tanto la gammagrafía de ventilación como la de gammagrafía de perfusión ofrecen una buena predicción de la función pulmonar postoperatoria de forma individualizada, pero parece que no hay un beneficio adicional en la realización de ambas<sup>(34)</sup>. Sin embargo, la interpretación de los resultados debe tener en cuenta que estas técnicas pueden infraestimar el valor postoperatorio actual<sup>(35)</sup>.

### Otras pruebas

La tomografía computarizada (TC) torácica tiene una eficacia comparable a la de la gammagrafía de perfusión en el cálculo del FEV<sub>1</sub>-ppo<sup>(36)</sup>. En un estudio en el que se comparó la utilidad de la TC torácica (Fig. 3), la SPECT (tomografía de emisión de fotón único) y la RMN (resonancia magnética nuclear) en pacientes con carcinoma broncogénico candi-



**FIGURA 3.** TC cuantitativo pulmonar que muestra zonas de pulmón funcional (gris) de enfisema (negro) y de tumor (blanco)<sup>(37)</sup> (ver en color en págs. finales).

datos a resección pulmonar, la RMN demostró ser más exacta que las otras dos técnicas en la medición del FEV<sub>1</sub>-ppo<sup>(37)</sup>.

El método anatómico consiste en el cálculo de la función pulmonar postoperatoria mediante la utilización de una fórmula que utiliza el FEV<sub>1</sub> o el FVC preoperatorio y el número de segmentos que se planea reseccionar<sup>(35)</sup>. En caso de lobectomía, esta fórmula estima con precisión el FEV<sub>1</sub> y la FCV postoperatoria, algo que no ocurre en el caso de la neumonectomía, siendo por ello considerado el método anatómico como inexacto.

Los estudios de hemodinámica pulmonar también han sido utilizados en el estudio de la función respiratoria de candidatos a resección pulmonar. El riesgo perioperatorio se estima mediante la medición de la presión de la arteria pulmonar y de la PaO<sub>2</sub> durante la oclusión temporal de la arteria pulmonar. Esta técnica simula la “neumonectomía fisiológica” y se realiza tanto en reposo como en ejercicio. Se ha observado que un aumento de la presión de la arteria pulmonar durante el periodo de oclusión aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias<sup>(38)</sup>. Además, se ha visto que si la presión arterial pulmonar es mayor de 35 mmHg y la PaO<sub>2</sub> menor de 45 mmHg, el paciente es inoperable<sup>(39)</sup>. Otro parámetro hemo-

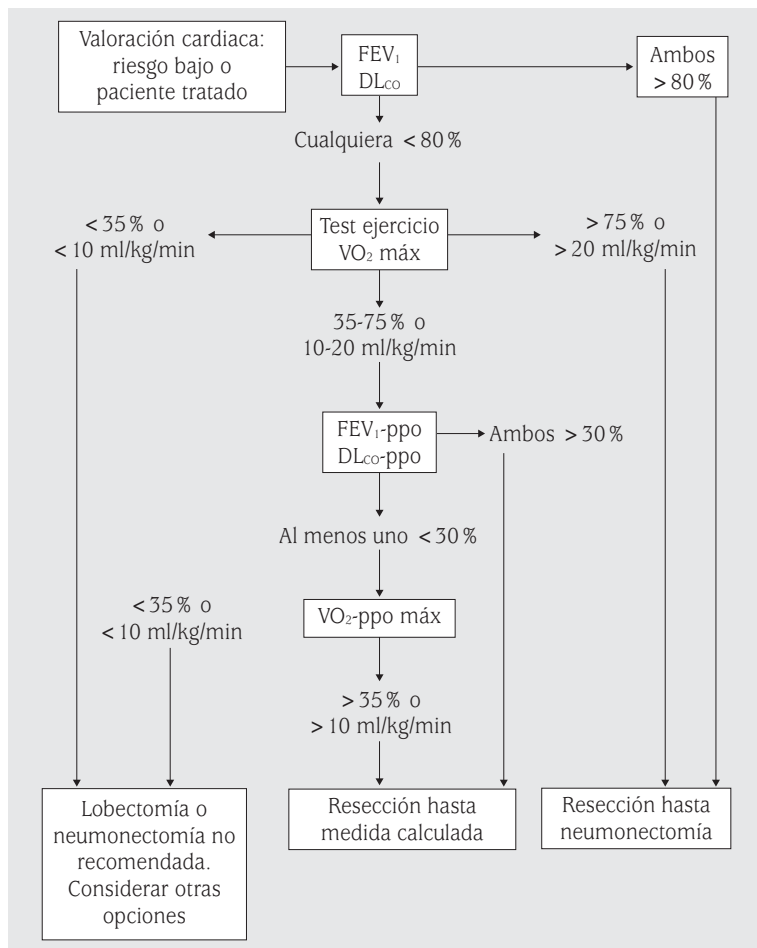
dinámico utilizado en la valoración pulmonar posoperatoria es la medición de la resistencia vascular pulmonar<sup>(40)</sup>.

### ALGORITMOS DE VALORACIÓN PREOPERATORIA

La utilización de algoritmos en la evaluación de la función pulmonar en pacientes candidatos a cirugía torácica tiene como principal objetivo la estandarización escalonada de una serie de pruebas diagnósticas. Estos procedimientos evitan costes innecesarios, contribuyen a una mejora en el cuidado de los enfermos y a una disminución de la morbilidad y mortalidad postoperatoria<sup>(41)</sup>.

A pesar de que han sido propuestos varios algoritmos de valoración funcional respiratoria en pacientes sometidos a cirugía torácica, apenas existen validaciones de los mismos. Además, estos dependen de la población de pacientes a los que se atiende y de las posibilidades técnicas de cada hospital o centro donde se realicen<sup>(41)</sup>. Uno de los algoritmos más aceptados fue propuesto por Bolliger y cols.<sup>(42)</sup> que fue validado posteriormente por Wyser y cols., demostrando un baja tasa de complicaciones postoperatorias (11 %) y de mortalidad (1,5 %)<sup>(25)</sup>.

En base a éstos, el ERS/ESTS *Task Force* ha publicado recientemente su algoritmo de actuación<sup>(9)</sup>, basado fundamentalmente en la realización de tests de ejercicio cuando el FEV<sub>1</sub> o el DL<sub>CO</sub> preoperatorio es menor del 80 %. Si en el test de ejercicio el VO<sub>2</sub> máx es menor del 35 % o de 10 ml/kg/min no estaría recomendado realizar neumonectomía o lobectomía, pero si es mayor del 75 % o del 20 ml/kg/min estaría indicada cualquier resección (incluida la neumonectomía). Si el VO<sub>2</sub> máx está entre estos valores de corte se recomendaría calcular el FEV<sub>1</sub>-ppo y el DL<sub>CO</sub>-ppo. Si éstos son mayores del 30 % estaría indicada la resección pulmonar según la extensión calculada y, si al menos uno de estos parámetros es menor del 30 % habría que calcular el VO<sub>2</sub>-ppo máx. Tras su cálculo y si éste es mayor del 35 % o de 10 ml/kg/min estaría indicada la resección según



**FIGURA 4.** Algoritmo de valoración de la reserva cardiopulmonar antes de la resección pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón<sup>(9)</sup>. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DL<sub>CO</sub>: capacidad de difusión para el monóxido de carbono; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; ppo: postoperatorio.

la extensión calculada y, si su valor es menor de este punto de corte, no se recomendaría realizar neumonectomía o lobectomía (Fig. 4). Posteriormente, Puente y cols. han ayudado a validar estos algoritmos, mostrando también una similar tasa de mortalidad<sup>(5)</sup>.

Una limitación en este tipo de algoritmos, que se centran en la realización del test de ejercicio cardiopulmonar, es que una proporción de los pacientes candidatos a resección pulmonar no son capaces de realizar cualquier tipo de prueba de esfuerzo debido a la aparición de comorbilidades concomitantes. Estos pacientes han demostrado tener una mayor mortalidad tras la resección pulmonar<sup>(45)</sup> y, después de una cuidadosa selección

basada en parámetros cardiopulmonares, deben ser considerados como pacientes de alto riesgo.

### MANEJO TERAPÉUTICO PREOPERATORIO

Los pacientes fumadores tienen riesgo significativamente mayor de complicaciones postoperatorias, por lo que intervenciones para abandonar el hábito tabáquico durante el periodo preoperatorio, como pueden ser las que comienzan de 4 a 8 semanas antes de la cirugía y estén basadas en el consejo semanal y en la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), pueden ser eficaces para disminuir la incidencia de complicaciones. Además, el momento de la intervención quirúrgica puede constituir

una oportunidad única para que los intentos de abandono del tabaquismo tengan éxito<sup>(44)</sup>.

La rehabilitación pulmonar es efectiva en pacientes candidatos a la cirugía de reducción de volumen pulmonar y en el periodo pre y postrasplante pulmonar<sup>(45)</sup>. En cambio, esta efectividad no está claramente demostrada en pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón. Antes de la intervención quirúrgica, el  $VO_2$  preoperatorio es inversamente proporcional a la probabilidad de la presencia de complicaciones después de la resección pulmonar que, a su vez, se asocia con la pérdida de función pulmonar postoperatoria<sup>(46)</sup>. Además, la rehabilitación pulmonar mejora el  $VO_2$  antes de la cirugía en pacientes con EPOC y bajo  $VO_2$  (menor de 15 ml/kg/min), lo que reduce las complicaciones tardías sin influir en la operabilidad ni en el pronóstico<sup>(47)</sup>. La rehabilitación pulmonar en pacientes ingresados ha mostrado beneficios en la capacidad de ejercicio y en los volúmenes pulmonares<sup>(48)</sup>. Por tanto, parece lógico pensar que la rehabilitación pulmonar podría disminuir la tasa de complicaciones en pacientes candidatos a resección pulmonar.

A menudo establecemos el diagnóstico de EPOC durante la evaluación funcional preoperatoria, cuyos pacientes, con un elevado porcentaje de complicaciones respiratorias, pueden ser excluidos de la cirugía si no conseguimos alcanzar, con un tratamiento adecuado, un suficiente valor funcional pulmonar. En la literatura científica encontramos muy pocos estudios que valoren a corto y largo plazo el efecto del inicio del tratamiento en estos pacientes. Varios de ellos valoran el efecto del tiotropio en la función pulmonar, estableciéndose una mejoría de ésta de hasta 226 ml en el  $FEV_1$ <sup>(49)</sup>, pero sin observarse un efecto sobre las complicaciones tras la cirugía<sup>(50)</sup>. El tratamiento con formoterol y budesonida añadido al tiotropio mejoró el  $FEV_1$  en 310 ml y disminuyó el número de complicaciones pulmonares postoperatorias<sup>(51)</sup>. Una de las claves de estos resultados es la mejoría de la función pulmonar que se

produce al añadir corticosteroides a los broncodilatadores de acción larga. Por tanto, una elevación del  $FEV_1$  puede aumentar el número de candidatos a resección quirúrgica, optimizar de este modo el tratamiento oncológico y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta el gran número de algoritmos de valoración preoperatoria descritos en los últimos años, los cuales están basados, fundamentalmente, en la medición del  $FEV_1$  y de la  $DL_{CO}$ , se aconseja la realización de la prueba de ejercicio en pacientes con un  $FEV_1$  o  $DL_{CO}$  preoperatorios menores del 80 % del valor predicho. Un  $FEV_1$  y  $DL_{CO}$  postoperatorios del 30 % del valor predicho son sugestivos de un alto riesgo de complicaciones perioperatorias. La gammagrafía cuantitativa de ventilación-perfusión también podría ser un buen predictor de la función pulmonar postoperatoria.

Además, en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de resección pulmonar se recomienda el cese del hábito tabáquico, la rehabilitación perioperatoria y la correcta optimización de los fármacos inhalados (en aquellos que tengan indicación de éstos).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, Stewart AK. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2051-6.
2. Miller JI, Grossman GD, Hatcher CR. Pulmonary function test criteria for operability and pulmonary resection. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 893-5.
3. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT, Meyrowitz PD, Oxford DE, Golomb HM. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; 80: 535-43.
4. Puente Maestu L, Ruiz Martín JJ. Stress testing and lung resection surgery. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 126-32.
5. Puente-Maestú L, Villar F, González-Casaurrán G, Moreno N, Martínez Y, Simón C, et al. Early and long-term validation of an algorithm offe-

- ring surgery to patients with postoperative FEV<sub>1</sub> and DLco less than 40%. *Chest*. 2011; 139: 1430-8.
6. Swenson ER, Swenson EW. Preoperative Pulmonary Evaluation. En: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. *Clinical Respiratory Medicine*. St. Louis, USA: Mosby; 1999. p. 229-34.
  7. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. American College of Chest Physician. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*. 2003; 123 (Suppl 1): 105S-14.
  8. Vaquero JM, Escribano AM. Cáncer de pulmón. Evaluación preoperatoria. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología*. Madrid: Ergon; 2006. p. 545-53.
  9. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al, on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009; 34: 17-41.
  10. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100: 1043-9.
  11. Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 356-9.
  12. Kumar R, McKinney WP, Raj G, Heudebert GR, Heller HJ, Koetting M, et al. Adverse cardiac events after surgery: assessing risk in a veteran population. *J Gen Intern Med*. 2001; 16: 507-18.
  13. Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation*. 2006; 113: 1361-76.
  14. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*. 2007; 116: 418-99.
  15. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001; 56: 89-108.
  16. Bravo Bravo JL, Heras Gómez F, González Aragonese F, Rivas de Andrés JJ. Valoración del riesgo quirúrgico en cirugía de tórax. Factores de riesgo. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 (Suppl 5): 38-44.
  17. Mittman C, Bruderman I. Lung cancer: to operate or not? *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 477-96.
  18. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest*. 1992; 101: 356-61.
  19. Boushy SF, Billig DM, North LB, Helgason AH. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1971; 59: 383-91.
  20. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, Yasufuku K, Motohashi S, Yoshida S, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 356-61.
  21. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Jiménez MF, Salati M, Gatani T. Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 417-22.
  22. Colice GL, Shafarzand S, Griffin JP, Keenan R, Bollinger CT, American College of Chest Physicians. Physiological evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, 2<sup>nd</sup> edition. *Chest*. 2007; 132 (Suppl 3): 161-77.
  23. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 1158-64.
  24. Brunelli A, Refai MA, Salati M, Sabbatini A, Morgan-Hughes NJ, Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Sug*. 2006; 29: 567-70.
  25. Wyser C, Stulz P, Solèr M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1450-6.
  26. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciruba F. Complication of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med*. 2007; 101: 1790-7.

27. Benzo RP, Scirba FC. Oxygen consumption, shuttle walking test, and the evaluation of lung resection. *Respiration*. 2010; 80: 19-23.
28. Win T, Jackson A, Groves AM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax*. 2006; 61: 57-60.
29. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, Salati M, Sciarra V, Soggi L, Sabbatini A. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 240-47.
30. Kristersson S, Lindell SE, Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using 133 Xe-radiospirometry. *Chest*. 1972; 62: 694-8.
31. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest*. 1974; 66: 13-6.
32. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139: 902-10.
33. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest*. 1992; 101: 356-61.
34. Win T, Tasker AD, Groves AM, White C, Ritchie AJ, Wells FC, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing pneumonectomy. *Am J Roentgenol*. 2006; 187: 1260-5.
35. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. *Chest*. 1995; 108: 68-72.
36. Wu MT, Pan HB, Chiang AA, Hsu HK, Chang HC, Peng NJ, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *Am J Roentgenol*. 2002; 178: 667-72.
37. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshinura M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT and SPECT. *Am J Roentgenol*. 2007; 189: 400-8.
38. Gass GD, Olsen GN. Preoperative pulmonary function testing to predict postoperative morbidity and mortality. *Chest*. 1986; 89: 127-35.
39. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, Castle JR, Wynne JW. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis*. 1975; 111: 379-87.
40. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med*. 2002; 23: 159-72.
41. Juliá Serdà G, Ramírez Rodríguez R, Cabrera López C, Freixinet Gilart J. Aplicación de las pruebas de función cardiopulmonar en la práctica quirúrgica. En: Fernández Fau L, Freixinet Gilart J, eds. *Tratado de Cirugía Torácica*. Madrid: EDIMSA; 2010. p. 187-203.
42. Bolliger C, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest*. 1995; 108: 341-8.
43. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, Borri A, Salati M, Marasco RD, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27: 367-72.
44. Moller A, Villebro N. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD002294.
45. Nici L. ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 1390-413.
46. Nagamatsu Y, Maeshiro K, Kimura NY, Nishi T, Shima I, Yamana H, et al. Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 1273-8.
47. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33: 95-8.
48. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Pasqua F, Bonassi S, Clini E, et al. Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007; 57: 175-80.
49. Kobayashi S, Suzuki S, Niikawa H, Sugawara T, Yanai M. Preoperative use of inhaled tiotropium

- in lung cancer patients with untreated COPD. *Respirology*. 2009; 14: 675-9.
50. Ueda K, Tanaka T, Hayashi M, Hamano K. Role of inhaled tiotropium on the perioperative outcomes of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 58: 38-42.
  51. Bölükbas S, Eberlein M, Eckhoff J, Schirren J. Short-term effects of inhalative tiotropium/formoterol/budesonide versus tiotropium/formoterol in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring surgery for lung cancer: a prospective randomized trial. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2011; 39: 995-1000.
  52. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 211-77.

# TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS. MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA

Ana María Gómez Martínez, Lucía Milla Collado, Isabel Cal Vázquez

## RESUMEN

La única opción de curación de un paciente con carcinoma broncogénico no microcítico (CPCNP) siempre incluye la cirugía. Sin embargo, dadas las consecuencias funcionales y la posible morbimortalidad postoperatoria, no puede ofrecerse a cualquier paciente de forma indiscriminada. Se deben establecer de forma concreta los criterios e indicaciones de la cirugía, diferenciando el concepto de reseccabilidad del de operabilidad. Un tumor es reseccable cuando técnicamente es posible su exéresis de forma completa. Un paciente es operable cuando va a poder tolerar la anestesia y los cambios metabólicos o vasculares que pueden aparecer durante y después de la cirugía, así como cuando va a poder vivir con los déficits funcionales postoperatorios que puede producir la resección con los márgenes suficientes. Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir. Cualquier resección tumoral (neumonectomía, lobectomía o segmentectomía) se debe acompañar de una linfadenectomía mediastínica reglada, haya o no sospecha preoperatoria de afectación tumoral. Pero el tratamiento quirúrgico del paciente con carcinoma broncogénico no está exento de complicaciones. El importante desarrollo observado en las últimas décadas en cuanto a cuidados postoperatorios ha supuesto un significativo avance en el tratamiento quirúrgico de la patología pulmonar y torácica en general, con descensos significativos en la morbimortalidad postquirúrgica. A pesar de todo, se presentan aproximadamente en el 30% de los casos y pueden provocar una mortalidad que oscila entre el 2 y el 12%.

## INTRODUCCIÓN

La única opción de curación de un paciente con carcinoma broncogénico no microcítico (CPCNP) incluye la cirugía. Sin embargo, dadas las consecuencias funcionales y la posible morbimortalidad postoperatoria, no puede ofrecerse a cualquier paciente de forma indiscriminada. Se deben establecer de forma concreta los criterios e indicaciones de la cirugía. Así, en 2008, durante el congreso ESTS (*European Society of Thoracic Surgeons*)-ERS (*European Respiratory Society*) se revisaron las recomendaciones y grado de evidencia actuales, publicando en 2009 la guía ERS/ESTS<sup>(1)</sup>. Posteriormente se ha publicado en 2010 la guía de la BTS (*British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery*)<sup>(2)</sup> para la correcta evaluación de estos pacientes.

Hay que diferenciar el concepto de reseccabilidad del de operabilidad. Un tumor es reseccable cuando técnicamente es posible su exéresis de forma completa. Un paciente es operable cuando va a poder tolerar la anestesia y los cambios metabólicos o vasculares que pueden aparecer durante y después de la cirugía, así como cuando va a poder vivir con los déficits funcionales postoperatorios que puede producir la resección con los márgenes suficientes.

Este capítulo va dirigido al carcinoma broncogénico no microcítico, ya que el microcítico se considera una neoplasia que, salvo excepciones, actualmente en estudio (estadios I de la clasificación TNM de CPCNP), no es susceptible de tratamiento quirúrgico aunque, aparentemente, fuese un tumor reseccable.

TABLA 1. Indicaciones de reseccabilidad\*

T and M		N0	N1	N2	N3
6 <sup>th</sup> ed. TNM	7 <sup>th</sup> ed. TNM	Stg	Stg	Stg	Stg
T1 (< = 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (< = 5 cm)	T2a	IB	IIA (IB)	IIIA	IIIB
T2 (> 5-7 cm)	T2b	IIa (IB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIB (IB)	IIIA (IB)	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIB (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA (IIIB)	IIIA (IIIB)	IIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA (IV)	IIIA (IV)	IIIB (IV)	IIIB (IV)
T4 (pleural effusion)	M1a	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)	IV (IIIB)
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

\*©International Association for the Study of Lung Cancer. Change in classification with 7<sup>th</sup> ed. of TNM from 6<sup>th</sup> ed. in ( ).

## INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### Criterios de reseccabilidad

La resección quirúrgica con finalidad curativa va a depender de una serie de criterios ligados a la extensión anatómica de la enfermedad y al estado físico del paciente. No obstante, los criterios de reseccabilidad quirúrgica no son estáticos y pueden variar según el entorno en el que el paciente ha sido diagnosticado y va a ser tratado. En los últimos años hemos asistido a un desplazamiento en ambos sentidos. Por una parte, se han ampliado criterios de resección por extensión local T4, abarcando estructuras anatómicas cuya afectación había sido considerada inicialmente como criterio de irreseccabilidad y, por otra, se ha limitado el tratamiento quirúrgico por extensión ganglionar, basado en la escasa supervivencia que presentaban pacientes con afectación N2 confirmada preoperatoriamente, y cuyo tratamiento quirúrgico ha de ir precedido por la quimioterapia<sup>(5)</sup>.

Según la reciente clasificación TNM propuesta por la IASLC (Asociación Internacio-

nal para el Estudio del Cáncer de Pulmón) en 2007 llevada a cabo en el seno de la IASLC<sup>(4)</sup> y publicada en 2009, en cuya elaboración se incluyeron más de 2.900 pacientes del Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S)<sup>(6)</sup>, los criterios de reseccabilidad aceptados en la actualidad incluyen<sup>(6,7)</sup> los estadios IA, IB, IIA y IIB, es decir, los tumores pequeños sin afectación ganglionar o con afectación ganglionar hiliar exclusivamente y el estadio IIIA por extensión local T3 o con ganglios hilares positivos (Tabla 1). La no indicación inicial de la cirugía en otros estadios IIIA con afectación ganglionar mediastínica no reside en la imposibilidad técnica, sino en la demostración de que estos pacientes van a tener una mayor supervivencia si se someten, tras el diagnóstico y la estadificación, a un tratamiento quimioterápico de inducción y luego a una cirugía radical. Los estadios IIIB y IV se consideran inicialmente irreseccables. Mención especial merecen los actualmente clasificados como IIIA por T4 debido a otro

**TABLA 2. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)**

**Recomendaciones: resección segmentaria anatómica**

1. Estadio IA (tumor 2-3 cm) con margen de resección superior a 1 cm. Level of evidence 2; grade of recommendation D
2. Estadio I en pacientes con función respiratoria limitada. Level of evidence 2; grade of recommendation D
3. Pacientes con una lobectomía previa. Level of evidence 2; grade of recommendation D

**Recomendaciones: resección en cuña**

1. Estadio IA (tumor menos, 2 cm). Level of evidence 2; grade of recommendation D
2. Adenocarcinoma pequeño periférico (with an air-containing image ground glass opacity) on high-resolution CT scan. Level of evidence 2; grade of recommendation D

nódulo en el mismo lóbulo, que inicialmente se consideran resecables.

Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir.

### Lobectomía

La lobectomía está indicada cuando la neoplasia se limita a un lóbulo y no existe afectación ganglionar. Se trata, generalmente, de carcinomas periféricos, alejados de los bronquios principales, es decir, de los estadios T1 y T2. Si existiese infiltración ganglionar hilar es poco probable que una lobectomía fuese curativa.

### Neumectomía

La neumectomía está indicada en las lesiones del bronquio principal o de los segmentos proximales de los bronquios lobares izquierdos o del bronquio lobar superior derecho o del bronquio intermediario, es decir, en todas las neoplasias que asientan en el eje bronquial principal, o que le afecta por contigüidad. En general, se lleva a cabo una neumectomía simple extrapericárdica en neoplasias proximales con el pedículo broncovascular y ganglios linfáticos libres y una neumectomía simple intrapericárdica cuando el pedículo vascular resulta laborioso de disecar. La cirugía broncoplastica o angioplastica<sup>(8)</sup> se utiliza para evitar

la resección completa del pulmón, preservando parénquima en situaciones en las que el paciente presenta limitación funcional respiratoria o en pacientes de edad avanzada ya que, como describe van Meerbeeck analizando la supervivencia y la mortalidad postoperatoria, en pacientes mayores de 70 años a los que se les realiza neumonectomía derecha, la mortalidad postoperatoria puede ser del 17%<sup>(9)</sup>.

### Resección sublobar

En determinados pacientes, muy comprometidos respiratoriamente, con estadios IA o IB y lesiones periféricas, se puede plantear, bajo condiciones muy concretas, la realización de una resección sublobar (segmentectomía o resección en cuña). Esta posibilidad se plantea en pacientes con una función pulmonar límite que no soportarían una resección mayor, tras apurar todos los procedimientos previos como la fisioterapia respiratoria preoperatoria, el tratamiento médico correcto broncodilatador y una precisa valoración de la función pulmonar prevista tras las posibles resecciones<sup>(2)</sup> mediante una gammagrafía pulmonar cuantificada. Las resecciones menores a la lobectomía se acompañan de un mayor porcentaje de recidivas locoregionales, pero pueden ser una opción terapéutica aceptable para este tipo de pacientes limitados funcionalmente (Tabla 2).

Así, la resección segmentaria anatómica puede ser recomendada en las siguientes situaciones: estadio IA (tumor 2-3 cm) con márgenes de resección superior a 1 cm, estadio I en pacientes con función respiratoria limitada y en pacientes con una lobectomía previa.

Y la resección en cuña también puede ser recomendada en el caso de estadio I (tumor inferior a 2 cm) o en adenocarcinomas periféricos como describe Nakayama en tumores de menos de 2 cm sin afectación ganglionar<sup>(10)</sup>.

### LINFADENECTOMÍA

La estadificación ganglionar intraoperatoria, junto a la resección pulmonar adecuada a la extensión tumoral y a la resección de las estructuras vecinas afectadas, es la mejor forma de clasificación tumoral patológica<sup>(11)</sup>. Esta afectación linfática está directamente relacionada con el pronóstico del CPCNP. Así, la presencia o no de invasión tumoral de la cápsula ganglionar y del tejido circundante, la localización y el número de estaciones ganglionares afectas, influyen en la supervivencia del paciente. Por tanto, ya que por una parte, ofrece la mejor previsión pronóstica y, por otra, facilita la toma de decisiones sobre la indicación de tratamientos de consolidación, su correcta ejecución es elemento clave en la consecución de una cirugía completa y un requerimiento esencial en el control de calidad de la cirugía. Con estas premisas, se ha elaborado un documento de consenso sobre la estadificación ganglionar intraoperatoria en el seno de la SEPAR que se reproduce a continuación<sup>(12)</sup>.

Las formas de estadificación ganglionar intraoperatoria y sus indicaciones consensuadas por el GCCB-S son las siguientes:

#### No realizada

No se realiza la estadificación intraoperatoria cuando no se toman biopsias de los ganglios pulmonares y mediastínicos ni se extirpan. Sus indicaciones son las toracotomías exploradoras y las resecciones incompletas.

#### Biopsia

Se define como biopsia la extirpación o la toma de uno o varios ganglios pulmonares y mediastínicos, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares. Sus indicaciones son las toracotomías exploradoras y las resecciones incompletas.

#### Muestreo ganglionar

Consiste en la exploración mediante extirpación de ganglios de un cierto número preestablecido de estaciones ganglionares pulmonares y mediastínicas para un fin concreto. El GCCB-S recomienda que, entre las estaciones exploradas, se incluyan las paratraqueales, subcarínica e hilar.

#### Dissección ganglionar sistemática

La dissección ganglionar sistemática se define como la extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de ganglios en ese hemitórax. Sus indicaciones, cuando no se realiza en todos los casos independientemente del estadio clínico, incluyen a todos los pacientes con tumores de cualquier localización de más de 3 cm de diámetro; pacientes con tumores de hasta 3 cm de diámetro en los que se comprueba intraoperatoriamente que hay afección de las estaciones N1; pacientes con tumores de hasta 3 cm de diámetro sin afección N1 comprobada intraoperatoriamente, pero con afección en la estación ganglionar centinela correspondiente a la localización lobar del tumor comprobada intraoperatoriamente, y pacientes en quienes el estudio intraoperatorio de los ganglios extirpados en un muestreo ganglionar evidencia una afección N2.

#### Dissección ganglionar extendida

Se define como la realizada sobre los ganglios pulmonares y mediastínicos contralaterales, como complemento a la dissección ganglionar sistemática ipsilateral al tumor. La

disección ganglionar extendida “sistemática”, según Hata<sup>(13)</sup>, estaría indicada en los carcinomas broncogénicos izquierdos y se realizaría por esternotomía media, con o sin toracotomía. La disección ganglionar extendida “selectiva”, según Naruke<sup>(14)</sup>, estaría indicada en los carcinomas broncogénicos izquierdos con afección ganglionar subcarínica o paratraqueal inferior encontrada en el transcurso de la toracotomía izquierda. Se realiza mediante esternotomía media. Según Watanabe<sup>(15)</sup>, este tipo de disección ganglionar estaría indicada en carcinomas broncogénicos izquierdos N2c por criterios radiológicos y en aquellos casos en los que la condición N2 se descubre intraoperatoriamente. La disección ganglionar extendida derecha por videotoracoscopia también se ha descrito<sup>(16,17)</sup> con la finalidad de evitar la esternotomía media.

### Grupo miscelánea

1. *Exéresis de ganglios intrapulmonares e hiliares exclusivamente.* Estaría indicada, con reservas y asumiendo el riesgo de que pase desapercibida la afección N2p, como única forma de estadificación ganglionar intraoperatoria, en carcinomas escamosos de hasta 2 cm de diámetro, si se confirma intraoperatoriamente que no hay afección N1. Exige tener certeza de la estirpe histológica del tumor primario.
2. *Disección de la estación ganglionar centinela exclusivamente (en ausencia de afección ganglionar N1 en el estudio intraoperatorio).* Estaría indicada como única forma de estadificación ganglionar intraoperatoria en tumores de menos de 3 cm de diámetro en cualquier localización si el estudio anatomopatológico intraoperatorio no revela afección en esta estación.

### CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de que cada día están mejor descritas las indicaciones de la cirugía en el CPC-NP, existen algunos campos de controversia<sup>(18)</sup> que conviene tratar de forma específica y que incluyen desde la resección del carcinoma

asociado a cirugía de reducción de volumen, la afectación ganglionar mediastínica, la vía toracoscópica, hasta los tumores de Pancoast, tumores T4N0-1M0, tumores con nódulos satélite en el mismo lóbulo, tumores sincrónicos y metacrónicos, metástasis solitarias en sistema nervioso central, metástasis adrenales y afectación de la pared torácica.

### Resección del carcinoma broncogénico asociada a cirugía de reducción de volumen

La cirugía de reducción de volumen pulmonar (LVRS) surgió como tratamiento paliativo para el enfisema pulmonar severo. En el caso del paciente con carcinoma broncogénico y enfisema pulmonar, ya hay estudios aleatorios que demuestran un significativo aumento en la capacidad funcional y una mejoría en la supervivencia<sup>(19,20)</sup> en el caso del enfisema localizado en los lóbulos superiores, con una morbimortalidad aceptable en estos casos con pruebas de función respiratorias límite. Este efecto “reducción de volumen” se ha apreciado en las lobectomías superiores, no en las lobectomías inferiores como describe Kushibe<sup>(21)</sup>.

### Afectación ganglionar mediastínica

Dada la escasa supervivencia de los estadios IIIA con N2 positivo con tratamiento únicamente quirúrgico, se realizaron varios estudios para valorar si la quimioterapia previa a la cirugía incrementaría aquella<sup>(22)</sup>. Actualmente está totalmente establecido el beneficio de la administración de un régimen de poliquimioterapia neoadyuvante o de inducción, previa a la cirugía radical, en los estadios IIIA, técnicamente resecables, con afectación ganglionar mediastínica homolateral. Por tanto, estos pacientes siempre deberán incluirse en protocolos multimodales de quimioterapia y posterior cirugía radical +/- radioterapia.

### Toracoscopia

En la actualidad, se utiliza la videotoracoscopia cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento quirúrgico del paciente con carcinoma broncogénico, ya que se ha descrito con esta

técnica una reducción en el tiempo de necesidad del drenaje endopleural, con menos estancia postoperatoria y necesidad de transfusión y, por tanto, reducción de costes<sup>(23)</sup>. El beneficio será más importante en los pacientes con una capacidad funcional reducida ya que permitirá una más rápida recuperación, una menor agresividad en la incisión y un menor dolor postoperatorio. Con la misma orientación, recientes estudios apuntan a la posibilidad de realizar resecciones quirúrgicas con el sistema robótico Da Vinci<sup>(24)</sup>.

### **Tumores del sulcus superior o tumores Pancoast**

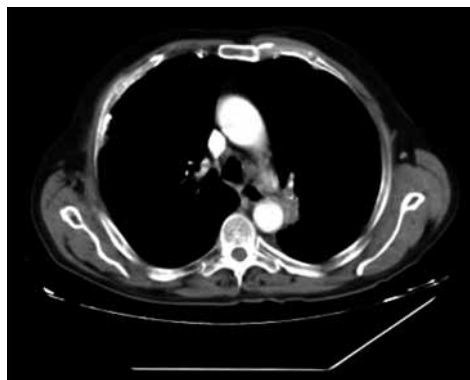
Los tumores del sulcus superior o tumores Pancoast, con la frecuente infiltración locoregional de estructuras óseas, vasculares, plexos nerviosos, pleura, etc., deben ser tratados con radioterapia o quimio y radioterapia seguida de una resección en bloque de todas las estructuras afectadas inicialmente<sup>(25)</sup>. Aunque la supervivencia en estos pacientes a los 5 años solo alcanza el 27 %, puede mejorar si la resección es completa, alcanzando el 41 % presentado por Ginsberg e incluso el 60 % si se trata de una lobectomía con resección de pared completa en bloque aplicando braquiterapia intraoperatoria<sup>(26)</sup>. Factores de mal pronóstico son la persistencia de afectación ganglionar N2 y la presencia de un síndrome de Horner.

### **Tumores T4N0.1M0**

En casos seleccionados con afectación local T4 pero sin invasión de adenopatías mediastínicas, se puede indicar la resección quirúrgica. Se trata de pacientes que requieren resección de carina<sup>(27)</sup>, resecciones extendidas a aurícula<sup>(28)</sup>, a cava superior<sup>(29)</sup>, a pared de aorta<sup>(30)</sup> (Fig. 1) o cuerpo vertebral<sup>(31)</sup>. Precisan estos pacientes una mediastinoscopia previa para descartar afectación ganglionar mediastínica.

### **Nódulos satélite (Tabla 3)**

De acuerdo con la vigente estadificación TNM (7<sup>a</sup>), la presencia de otro nódulo en el mismo lóbulo se considera T3, y T4 si afecta a otro lóbulo. Esta afectación puede presentarse



**FIGURA 1.** Invasión aórtica.

con carácter sincrónico o metacrónico. Cuando se detecta otro nódulo en el mismo lóbulo de forma sincrónica, la resección quirúrgica consigue supervivencias a los 5 años similares cuando no hay afectación ganglionar mediastínica<sup>(32)</sup>. Por otra parte, se consideran tumores metacrónicos aquellos que presentan diferente tipo histológico además de detectarse durante el seguimiento. El intervalo de tiempo para considerar la aparición de un segundo tumor como metacrónico o como metástasis del primitivo, oscila entre 2 y 4 años según las series y su tratamiento es quirúrgico si se cumplen los criterios de operabilidad y reseccabilidad.

### **Afectación cerebral metastásica**

Aunque con menor incidencia que en el CPCP, el no microcítico (CPCNP) se puede acompañar también de la presencia de metástasis cerebrales. Cuando se detecta la presencia de una metástasis cerebral durante el seguimiento (metacrónica), el tratamiento quirúrgico puede ofrecer un aumento en la supervivencia y en el intervalo libre de enfermedad y, cuando se detecta de forma sincrónica en los pacientes que no presenten afectación ganglionar mediastínica, también pueden beneficiarse de la resección de ambas lesiones<sup>(32,33)</sup>. Estos pacientes deben recibir siempre radioterapia holocraneal de consolidación. La supervivencia a los 5 años cuando la resección ha sido completa oscila entre el 16 al 30 %.

TABLA 3. Cambios en la 7ª estadificación

Condition	Descriptor in the 6 <sup>th</sup> ed.	Descriptor in the 7 <sup>th</sup> ed.
Tumor size ≤2 cm	T1	T1a
Tumor size > 2 cm but ≤3 cm	T1	T1b
Tumor size > 3 cm but ≤5 cm	T2	T2a
Tumor size > 5 cm but ≤7 cm	T2	T2b
Tumor size > 7 cm	T2	T3
Additional tumor nodule in the same lobe of the primary tumor	T4	T3
Additional tumor nodule in another ipsilateral lobe	M1	T4
Pleural dissemination (malignant pleural effusion and separated pleural nodules)	T4	M1a
Intrathoracic metastases	M1	M1a
Extrathoracic metastases	M1	M1b

*Courtesy of Remedica Journals. <http://www.remedicajournals.com/CML-Lung-Cancer/BrowseIssues/Volume-4-Issue-4/Article-Incorporating-the-New-IASLC-Staging-System-for-Lung-Cancer-w>*

### Afectación suprarrenal metastásica

No existe un acuerdo entre los distintos autores sobre si el diagnóstico de un CPCNP con una única lesión metastásica adrenal se beneficiaría de un tratamiento radical de ambas lesiones o no. En el caso de una aparición metacrónica de la lesión adrenal metastásica, se tratará como cualquier estadio IV, es decir, con tratamiento quimioterápico. Pero, dada la alta incidencia de adenomas adrenales en pacientes con CP, cuando existan dudas en los métodos de imagen sobre la naturaleza de la lesión adrenal, habrá que acudir a la PAAF o a la biopsia de la misma para decidir la actitud a tomar. Es necesario descartar la afectación ganglionar mediastínica para plantear resección quirúrgica de ambas lesiones. Se han descrito supervivencias a los 5 años que oscilan entre el 10 y el 23%<sup>(34)</sup> pero pueden alcanzar el 38% si el intervalo libre es superior a 6 meses.

### Afectación de pared torácica

Se recomienda el tratamiento quirúrgico cuando se descarta afectación ganglionar mediastínica, consiguiendo supervivencias a los

5 años que oscilan entre el 18 y el 61% en relación directa con la resección completa con bordes libres.

### CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Desde el punto de vista terapéutico, la cirugía está totalmente contraindicada en los pacientes con estadios IV, salvo las excepciones indicadas previamente. En raras ocasiones habrá que acudir a la cirugía para llegar al diagnóstico de enfermedad diseminada, como en el caso de recaídas intestinales o peritoneales, adrenales, o recidivas loco-regionales, etc.

De forma estándar, la cirugía está contraindicada en los estadios IIIB, con una afectación ganglionar mediastínica contralateral o con un importante volumen tumoral e infiltración de las estructuras mediastínicas. En los últimos años, debido a la mayor efectividad de la quimioterapia, se están realizando en estos pacientes tratamientos de inducción y, tras tres o cuatro ciclos, una evaluación radiológica para, en los casos con una buena respuesta, intentar el rescate quirúrgico de los mismos.

## MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA

El tratamiento quirúrgico del paciente con carcinoma broncogénico no está exento de complicaciones como bien describe Duque<sup>(55)</sup> al presentar los resultados iniciales del Grupo del Carcinoma Broncogénico SEPAR en 1997. En esta serie, con los primeros 600 pacientes incluidos en el Registro, la morbilidad fue superior al 32 %. Tras finalizar el registro con más de 2.900 casos, la morbilidad alcanzó el 35,2 % y la mortalidad postoperatoria el 6 %, siendo significativamente superior en pacientes con enfermedad vascular y en aquellos casos en los que se realizó neumonectomía<sup>(56)</sup> (Tabla 4).

El importante desarrollo observado en las últimas décadas en cuanto a cuidados postoperatorios ha supuesto un significativo avance en el tratamiento quirúrgico de la patología pulmonar y torácica en general, con descensos significativos en la morbimortalidad postquirúrgica. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología cardiopulmonar, el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos, la ventilación mecánica asistida y la monitorización cardiopulmonar han contribuido a ello. A pesar de todo, se presentan aproximadamente en el 30 % de los casos y pueden provocar una mortalidad que oscila entre el 2 y el 12 %<sup>(37)</sup>. En general, las complicaciones más frecuentes después de una resección pulmonar son las arritmias, especialmente la fibrilación auricular, seguidas de las atelectasias, relacionadas o no con la comorbilidad previa del paciente.

Suele ser habitual clasificar las complicaciones en mayores y menores, generalmente en función de criterios clínicos<sup>(58,59)</sup>, aunque otros autores<sup>(40)</sup> realizan esta clasificación en función de la necesidad de tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (complicaciones mayores) o en la unidad de cirugía torácica (complicaciones menores), lo que puede suponer cierta subjetividad y variabilidad en su manejo (Tabla 5).

En este apartado comentaremos las complicaciones postoperatorias que debemos tener

siempre presentes para el correcto cuidado de nuestros pacientes<sup>(41)</sup>.

## Complicaciones quirúrgicas locales

### *Toracotomía*

#### *Hemorragia local*

El riesgo de sangrado al practicar una incisión torácica está relacionado con la musculatura de la región y con su extensa vascularización. Durante la transección muscular es importante realizar una correcta hemostasia de todos los puntos sangrantes y, al acceder a la cavidad pleural, vigilar la hemorragia intercostal. Esta atención se debe acentuar al proceder al cierre de la incisión, revisando cuidadosamente la zona, así como no olvidar el riesgo de lesión vascular al colocar los drenajes endotorácicos, lesión que puede pasar inadvertida. La hemorragia en la toracotomía se puede poner de manifiesto como la presencia de un hematoma en la zona, que inicialmente puede ser tratado de forma conservadora, pero que, si progresa, puede requerir revisión quirúrgica y drenaje del mismo. La hemorragia intrapleural se pone de manifiesto generalmente a través de los tubos del tórax, pero hay que destacar la posibilidad de que estos no sean eficaces, bien porque no estén colocados correctamente, o bien porque la hemorragia se produzca en una localización que no recogen los tubos. Además, si se produce un acodamiento en el mismo no advertido o un taponamiento por coágulos, la medición del drenaje no refleja la realidad y permite el acúmulo de sangre en el interior de la cavidad pleural, impidiendo la reexpansión pulmonar completa y cerrando así un círculo que favorece de nuevo el sangrado. Por ello, se debe insistir en mantener un control en todo momento de la permeabilidad de los drenajes en el postoperatorio inmediato y de la cuantificación periódica de los mismos. La realización de radiografías en el postoperatorio permite controlar la posición de los tubos y la situación pulmonar. El diagnóstico, por tanto, de una hemorragia postquirúrgica se basa en la situación clínica del paciente, en los resultados del hemograma y del hematocrito y en la radiografía del tórax.

TABLA 4. Resultados registro grupo cooperativo carcinoma broncogénico SEPAR

Complicación	N.º de complicaciones	Porcentaje sobre la morbilidad	Porcentaje del total de pacientes
<b>Relacionadas con la intervención</b>			
• Fuga aérea	184	9,7	6,1
• Espacio pleural residual	117	5,3	5,2
• Empiema	97	5,1	3,2
• Fístula broncopleural	91	4,8	3
• Hemotórax	69	3,6	2,3
• Infección	80	4,2	2,6
• Neumotórax	49	2,5	1,6
Total	687	36,3	22,9
<b>Respiratorias</b>			
• Neumonía	173	9,1	5,8
• Insuficiencia respiratoria	168	8,8	5,6
• Atelectasia	158	8,3	5,2
• Ventilación mecánica > 72 h	84	4,4	2,8
Total	583	30,8	19,5
<b>Cardiovascular</b>			
• Arritmias	233	12,3	7,7
• Embolia pulmonar	15	0,8	0,5
• Infarto agudo de miocardio	13	0,6	0,4
• Fallo cardíaco congestivo	23	1,2	0,7
• Edema agudo	22	1,1	0,7
• Accidente cerebrovascular	15	0,8	0,5
Total	321	16,9	10,7
<b>Complicaciones extratorácicas</b>			
• Sepsis	47	2,4	1,5
• Fallo multiorgánico	49	2,6	1,6
• Otras	203	10,7	6,7
Total	299	15,8	9,9
N.º de complicaciones	1.890		
• N.º de pacientes con complicaciones	1.057		
• Complicación única	654 (21,8%)		
• Varias complicaciones	403 (13,4%)		

*Tomado de ref. 36.*

**Infección local**

Ya que, como hemos comentado previamente, la pared torácica posee una excelente

vascularización, en presencia de un correcto nivel inmunitario, la posibilidad de una infección local es escasa, su frecuencia oscila entre el 0,5

TABLA 5. Morbimortalidad. Diferencias entre series

Autor	Año	Nº	Respir.	Cardiovasc.	Morbilidad %	Mortalidad %
Rostad	2006	3.224	nd	nd	nd	%
Duque	2007	2.994	5,8	10.7	35,2	6
Suk Choi	2011	842				

y el 2%. El riesgo de infección está pues, relacionado directamente con el grado de inmunocompetencia, con la destrucción tisular, con la presencia de cuerpos extraños, con el nivel de asepsia y con el acúmulo de líquido pleural o de sangre. Así, al realizar una toracotomía, la hemostasia cuidadosa no solo afecta a la aparición de un hematoma o hemorragia posterior, sino que también influye en el desarrollo de una infección. También al realizar una sección bronquial hay que evitar que el contenido del bronquio abierto se drene al espacio pleural. Los signos clínicos que ponen de manifiesto esta complicación son los clásicos: enrojecimiento en la zona, tumefacción y exudados. Su tratamiento es la limpieza, desbridamiento y antibioterapia tras tomar cultivo.

### **Hemotórax**

El hemotórax se define como una hemorragia postoperatoria de la suficiente cuantía como para requerir la reintervención quirúrgica. Su incidencia suele oscilar entre el 1 y el 4%<sup>(42)</sup>. Es una complicación poco frecuente<sup>(43)</sup>, que contribuye de forma muy importante a la mortalidad postoperatoria, y de aparición relativamente precoz. Así pues, la monitorización del sangrado a través de los tubos de tórax es una de las prioridades en el postoperatorio inmediato. Durante las primeras cuatro horas se debe medir el drenaje cada 15 minutos, asegurando que los tubos están permeables. En general y considerando las características individuales de cada caso, se debe considerar cuando la cantidad sobrepasa los 100-200 ml hora durante más de 4 horas seguidas, o bien cuando se produce de forma súbita. La experiencia del equipo de enfermería que atiende

al paciente, la posición del mismo que facilite el drenaje, la valoración del hematocrito y de la tensión arterial, influyen en la evaluación de cada caso. Especial importancia posee la hemorragia tras una neumectomía ya que la presencia de un pulmón o parte del mismo bien reexpandido contribuye a mantener una correcta hemostasia. Es difícil establecer unos criterios fijos de reintervención, ya que en ellos hay que incluir muchas características individuales en cada caso pero, en general, se puede decir que un drenaje hemático superior a 150 ml/h es excesivo en un paciente con pruebas de coagulación normales. En caso de drenaje masivo con sospecha de rotura de arteria o venas pulmonares la indicación es de reintervención inmediata.

### **Drenaje persistente**

Generalmente se considera que un tubo de tórax se puede retirar cuando el drenaje es inferior a 100-200 ml en 24 horas. Entre las causas de drenaje persistente, se encuentran la infección y la presencia de una fistula pleural. Cuando la causa es una fuga aérea persistente, se debe corregir la misma.

### **Fuga aérea prolongada y fistula broncopleurales**

La aparición durante el postoperatorio de una fuga aérea prolongada oscila entre el 4 y el 16%<sup>(39,40,44)</sup>. La significación clínica de la fuga aérea no está en su duración sino en el impacto que supone sobre la evolución postoperatoria del paciente. El 80% de las cámaras pleurales residuales son asintomáticas y no requieren tratamiento adicional, un 10% requerirán drenaje para obliterar la cavidad y



**FIGURA 2.** Hidroneumotórax por fístula del muñón bronquial.

solo el 2 % necesitarán una reintervención. El desarrollo de una fístula de muñón bronquial (Fig. 2) guarda una relación básica con la vascularización del mismo, por tanto el conocimiento, identificación y preservación de esta vascularización, es fundamental para evitar la isquemia y el desarrollo de una fístula bronquial. El segundo concepto básico es la propia estructura bronquial y la disposición de los cartílagos, con una tendencia natural a abrirse. Por tanto, la disposición cuidadosa de la línea de sutura y el aporte de neovascularización con plastias de pleura, pericardio, músculo, van a prevenir la aparición de esta complicación postquirúrgica. Otros factores de riesgo a tener en cuenta son la edad del paciente, su estado nutricional previo, la presencia de enfermedades intercurrentes como la diabetes mellitus, la infección activa de la mucosa bronquial y los tratamientos oncológicos neoadyuvantes. Finalmente, un factor decisivo es la necesidad de mantener o aplicar ventilación mecánica tras la intervención quirúrgica. Clínicamente suele aparecer en las dos primeras semanas tras la intervención. El paciente, generalmente, presenta fiebre y tos productiva o serohemática acompañada de dolor, disnea y aumento de enfisema subcutáneo. En la radiografía de tórax se puede apreciar aumento del nivel hidroaéreo previo, con desviación mediastínica contralateral. El procedimiento básico diagnóstico es la broncoscopia. El tratamiento es uno de los

problemas más debatidos en cirugía torácica. Básicamente, hay que distinguir el carácter agudo o crónico del problema. Si se trata de un cuadro en fase aguda, hay que drenar con carácter urgente la cavidad pleural con un tubo de toracostomía cerrada y, tanto en el cuadro agudo como en el crónico, los principios básicos del tratamiento son: el adecuado drenaje de la cavidad pleural, el cierre de la fístula y la obliteración del espacio pleural residual.

### **Empiema**

Se define como el acúmulo de pus en la cavidad pleural y su prevención está basada en una adecuada profilaxis antibiótica, una técnica quirúrgica correcta y un manejo cuidadoso postoperatorio de los drenajes pleurales. Cuando se sospecha la aparición de un empiema por la aparición de fiebre y leucocitosis, está indicada la toracocentesis inmediata con el fin de obtener muestra para cultivo y antibiograma y, si se confirma la presencia de pus en la cavidad pleural o el cultivo es positivo, se debe colocar un drenaje endopleural, que permita tanto la salida del material como la reexpansión pulmonar y, con ello, la obliteración del espacio pleural. Se ha descrito en el 3,2 % de los casos al 6 %<sup>(36,37)</sup>.

### **Quilotórax**

El quilotórax postoperatorio es una complicación poco frecuente pero que puede ocasionar graves alteraciones hidroelectrolíticas, hipoproteïnemia, deficiencia inmunitaria y problemas respiratorios por compresión pulmonar<sup>(45)</sup>. La incidencia descrita es de entre el 0,5 y el 2 %, siendo más frecuente en neumectomías y tras tratamiento neoadyuvante<sup>(46)</sup>. Puede producirse incluso tras la ligadura profiláctica del conducto torácico, probablemente por las variaciones anatómicas que presenta. Sin tratamiento, la mortalidad puede ascender hasta el 50 %, por eso son importantes el diagnóstico temprano y el correcto tratamiento. Se acepta el tratamiento conservador del quilotórax, que comprende un conjunto de medidas que deben ser progresivas y escalona-

das. La duración del tratamiento conservador alcanza 1-2 semanas, después de las cuales la cirugía sigue indicándose como procedimiento de elección independientemente de la vía y forma de abordaje<sup>(47)</sup>.

### ***Complicaciones de la neumectomía***

La resección de todo un pulmón conlleva una serie de alteraciones en la dinámica de funcionamiento de la caja torácica, sobre todo de la posición del mediastino. La cavidad que queda en el hemitórax vacío se llena de líquido que, progresivamente, sufre un proceso de organización y fibrosis. Durante los primeros días del postoperatorio se debe controlar la posición del mediastino, que tiende a desplazarse hacia el lado resecado. Los cambios en la posición del mismo afectan a los grandes vasos que, a su través, discurren, sobre todo los venosos (vena cava superior), pudiendo aparecer fenómenos de disminución del retorno venoso y consiguiente bajo gasto cardíaco si estos se acodan. Puede que no se dejen drenajes torácicos en estas cavidades permitiendo que se rellenen espontáneamente, pero su colocación permite ser testigo de sangrado y favorece un relleno más gradual y mejor control de la posición del mediastino.

En estos casos es especialmente importante ajustar al máximo el balance hídrico como ya ha sido expuesto dado que un solo pulmón ha de hacerse cargo súbitamente de todo el gasto cardíaco. Por ello, las posibilidades de edema agudo de pulmón postneumectomía son mayores, sobre todo si esta es derecha. Esta complicación se presenta entre el 3 y el 5% de los pacientes sometidos a neumectomía y puede alcanzar una mortalidad del 80 al 100% de los casos. Otros factores que influyen son el daño endotelial, la interrupción linfática, el barotrauma, la disfunción ventricular derecha y los mediadores vasoactivos.

Se debe observar escrupulosamente la vigilancia en la detección de fístulas del muñón bronquial que quedan denunciadas si aumenta el nivel de aire en la cavidad torácica, aparece

enfisema subcutáneo o burbujea el sello de agua. Esta es una de las complicaciones más grave de esta cirugía y que exige cuidados y pronta corrección dada la alta mortalidad que conlleva.

La herniación cardíaca es una complicación poco frecuente de la neumectomía intrapericárdica. Allison en 1946 describió la potencial herniación en este tipo de procedimiento quirúrgico, recomendando la sutura pericárdica. En general, depende del tamaño de la ventana que se ha dejado, y se considera que los defectos superiores a 5 por 5 cm son los más peligrosos.

### **Complicaciones respiratorias**

Las complicaciones respiratorias forman un conjunto que se interrelaciona entre sí, de manera que, circunstancias como el incremento del trabajo respiratorio, el descenso de la distensibilidad y/o la disminución del surfactante, unidos al dolor, a la ineficacia de la tos y a la hipoventilación, pueden desembocar en la aparición de atelectasia, neumonía e insuficiencia respiratoria, con lo que se cierra un círculo patológico que tiende a la autoalimentación<sup>(56)</sup>.

### ***Atelectasia y neumonía***

La neumonía es uno de los factores más importantes de morbilidad y mortalidad postquirúrgica. Se puede presentar en un porcentaje tan amplio que oscila entre el 5,3<sup>(56)</sup> y el 22%<sup>(48)</sup>, diferencias que pueden explicarse en base al modelo para definir este cuadro<sup>(49)</sup> y que pueden guardar relación con la tos no productiva en caso de lesión de las ramas vagales durante la linfadenectomía<sup>(50)</sup>.

### ***Fallo respiratorio***

Ha sido descrito con una frecuencia que oscila entre 2,4<sup>(58)</sup> y el 17%<sup>(44)</sup>, estimando la media en el 9% cuando se agrupan los estudios más importantes<sup>(51)</sup>. Se asocia a una elevada mortalidad relacionada con la necesidad de ventilación mecánica y, por tanto, con el desarrollo de neumonía<sup>(52)</sup> y fístula broncopulmonar<sup>(53)</sup>.

**TEP**

Las consecuencias pulmonares del TEP son: el aumento del espacio muerto alveolar, la broncoconstricción, atelectasia e infarto pulmonar. En el caso concreto de cirugía torácica, hay que destacar la importancia de la movilización temprana y la administración de profilaxis que debe continuar en domicilio hasta 30 días postcirugía. Condiciona una elevada mortalidad, aunque su aparición es poco frecuente (oscila entre el 0,3 y el 2,5 %)<sup>(54)</sup>.

**Complicaciones cardiovasculares****Arritmia**

La arritmia se presenta en un rango que oscila entre el 3,8 y el 40 %<sup>(55)</sup>. Es más frecuente en pacientes neumonectomizados (el 28,7 frente al 5 % en el estudio de Duque) que en el resto de las resecciones, así como en mayores de 70 años (el 11,8 frente al 6,3 %), quizá debido a la disminución de las células marcapasos, que desaparecen con la edad. En consecuencia, las alteraciones del ritmo parecen guardar más relación con el tipo de técnica quirúrgica y la edad que con la comorbilidad<sup>(56)</sup>.

**El infarto agudo de miocardio**

El infarto agudo de miocardio condiciona una elevada mortalidad<sup>(56)</sup>. Sin embargo, el control de sus factores de riesgo puede disminuir su frecuencia.

**Complicaciones generales****Fiebre**

Una de las causas más frecuentes de fiebre en el postoperatorio de una intervención quirúrgica es la infección urinaria, en relación con el alto porcentaje de pacientes que han precisado sonda vesical durante y después de la cirugía y con la analgesia epidural que se utiliza con bastante frecuencia en el caso de las toracotomías, ya que proporciona uno de los mejores niveles de analgesia. La medicación utilizada a través del catéter epidural, generalmente opiáceos, provoca como efecto secundario una retención urinaria que obliga a mantener la sonda hasta la retirada del ca-

téter. Por otra parte, por la edad y el sexo, hay que tener en cuenta la presencia de patología prostática asociada. La segunda opción en el paciente con fiebre en el postoperatorio es la infección local de la herida, más frecuente en el caso de intervenciones urgentes, o con patología infecciosa asociada o por contaminación durante el acto quirúrgico. En este sentido, el grado de destrucción tisular, la presencia de hematomas o de colecciones, contribuyen a este proceso. La tercera opción son las complicaciones pulmonares, con atelectasias postquirúrgicas, neumonías o fistulas cuyo diagnóstico, además del examen clínico, precisa también de exploraciones radiológicas y cuyo tratamiento incluye antibioterapia, intensificación de fisioterapia respiratoria, broncoscopia aspirativa y, en el caso de confirmar la presencia de fístula de muñón bronquial, tratamiento quirúrgico. Hay que poner de manifiesto las sobreinfecciones hospitalarias por gérmenes resistentes que se suelen producir en pacientes con ingresos prolongados, especialmente en unidades de vigilancia intensiva. Si se han descartado estas tres causas como origen de la fiebre, es el examen clínico del paciente y el resultado de los hemocultivos, cultivos del catéter central en su caso, exploraciones radiológicas, etc., los que nos deben ir guiando en el proceso diagnóstico y terapéutico en cada caso, ya que son multitud las posibles causas de fiebre en el postoperatorio torácico.

**Fallo renal**

La insuficiencia renal aguda es la complicación renal más importante que se puede presentar tras una intervención de cirugía torácica. Se diferencia del fallo renal crónico en que éste se instaura de forma progresiva en el curso de meses o años, y se suele clasificar en dos apartados: oligúrica y no oligúrica. Se divide en tres grandes apartados: fallo prerrenal, fallo renal y fallo postrrenal.

**Alteraciones hidroelectrolíticas**

La alteración hidroelectrolítica más frecuente es la hiponatremia, cuya presentación

clínica es inespecífica, destacando los signos neurológicos de confusión y letargo. En segundo lugar, están las hiperkaliemias, generalmente de curso clínico silente, que pueden provocar arritmias, sobre todo si los niveles de potasio superan los 6 mEq/L.

### **Complicaciones gastrointestinales**

Son relativamente infrecuentes, en relación con la comorbilidad previa que presentan estos pacientes, y aunque poco frecuentes, se asocian a una considerable mortalidad. Es preciso, por lo tanto, realizar una correcta evaluación preoperatoria de estos pacientes y una adecuada profilaxis de estas complicaciones entre las que destacan:

#### *Hemorragia gastrointestinal*

Con la adecuada profilaxis que se utiliza en la actualidad, la hemorragia gastrointestinal presenta una frecuencia no superior al 5 %, pero con una elevada mortalidad que puede alcanzar el 50 %. Entre las causas más frecuentes destacan, en primer lugar, la úlcera de *stress* seguida de la úlcera péptica.

#### *Isquemia gastrointestinal*

Isquemia mesentérica aguda: en ella encontramos una porción de intestino con inadecuada perfusión, causada por la combinación tanto de una hipoxia tisular como de lesión por reperfusión.

#### *Colitis por Clostridium difficile*

En los últimos años se ha producido un incremento significativo en el número de pacientes quirúrgicos que presentan colitis por *Clostridium difficile*, generalmente debido al uso de antibióticos de amplio espectro, en pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos. Al igual que en los casos previos, el éxito en su tratamiento se basa en el diagnóstico precoz. Su tratamiento es inicialmente conservador y dirigido a erradicar el microorganismo con metronidazol vía oral o por vía intravenosa ya que se elimina por la bilis.

#### *Pseudoobstrucción colónica*

También llamado síndrome de Ogilvie, es un cuadro en el que el paciente desarrolla una distensión masiva del colon, con un cuadro clínico obstructivo de náuseas, vómitos y dolor abdominal, a veces pero no siempre, acompañado de estreñimiento. En la exploración destaca una distensión abdominal masiva generalmente con ruidos hidroaéreos presentes.

#### *Íleo intestinal*

Tras un procedimiento de cirugía torácica, generalmente el paciente inicia tolerancia al día siguiente a la intervención y la aparición de un íleo puede guardar relación con la analgesia vía catéter epidural, de uso muy extendido ya que consigue unos buenos niveles de analgesia postoperatoria.

#### *Colecistitis aguda alitiásica*

Se ha observado esta complicación en el 3-5 % de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, con un curso clínico que puede evolucionar rápidamente hacia la gangrena y la perforación y con una elevada mortalidad que puede alcanzar el 50 %, fundamentalmente en los casos con diagnóstico posterior a 48 horas.

#### *Hepatitis*

Las causas más frecuentes de hepatitis postoperatoria son la hipoxia y la hipovolemia. Esta privación de oxígeno provoca necrosis celular, hemorragias y ectasia biliar. También guarda relación con fármacos como el halotano o el metoxyfluorano en pacientes con hipersensibilidad. Los signos clínicos incluyen ictericia, aumento de transaminasas y de fosfatasa alcalina.

#### *Pancreatitis*

El páncreas puede ser un órgano diana en las lesiones de los cuadros de sepsis y *shock*, con factores añadidos como la presencia de enfermedades pancreáticas previas o el uso de fármacos, entre los que destacan la azathioprina, la 6 mercaptopurina, los estrógenos, los diuréticos o las tetraciclinas.

**Insuficiencia suprarrenal aguda**

Es una complicación muy poco frecuente que puede ocurrir por necrosis hemorrágica uni o bilateral de las suprarrenales y que cursa con hiponatremia y dolor abdominal<sup>(57)</sup>. La persistencia del dolor abdominal y los hallazgos de la TAC abdominal junto con las alteraciones bioquímicas como hiponatremia e hiperpotasemia ayudan a diagnosticar este cuadro.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al, and on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy) *Eur Respir J*. 2009; 34: 17-41.
2. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 (3 Supp): 1-27.
3. Vasteenkiste J, De Leyn P, Deneffe G, Menten J, Lerut T, Demedts M. Present status of induction treatment in stages IIIA N2 non small cell lung cancer: A review. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 1998; 13: 1-12.
4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al; on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions 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*. 2007; 2 (8): 706-14.
5. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al; on behalf of the International Staging Committee The IASLC Lung Cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007; 2 (7): 593-602.
6. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D et al; on Behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (Seventh) edition of the TNM Classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009; 4 (9): 1049-59.
7. Goldstraw P. The 7<sup>th</sup> edition of TNM in lung cancer: What now? *Journal of Thoracic Oncology*. 2009; 4 (6): 671-3.
8. Jiménez MF, Varela G, Novoa N, Aranda JL. La lobectomía broncoplástica frente a la neumonectomía en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 160-4.
9. van Meerbeeck JP, Damhuis RAM, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer *Eur Respir J* January. 2002; 19: 141-5.
10. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84: 1675-9.
11. Thomas PA. Role of mediastinal staging of lung cancer. *Chet*. 1994; 106: S331-3.
12. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 495-503.
13. Hata E, Miyamoto H, Kohijama R, Tanaka M, Sakao Y, Harada R. Resection of N2/N3 mediastinal disease: En: Motta G, ed. Lung cancer, frontiers in science and treatment. Génova: Gráfica LP; 1994. p. 431-44.
14. Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. En: Shields TW, ed. General thoracic surgery (Vol. 1). 4<sup>a</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 469-80.
15. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatsuzawa Y, et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg*. 1991; 51: 253-61.
16. Shitara Y, Tanaka S, Yajima Y, Mogi A, Nouchi T, Endoh H et al. Evaluation of extended lymph node dissection by right side VATS. *Lung Cancer*. 2000; 29 (Supl 1): 152.
17. Kawahara K, Shiraishi T, Iwasaki A, Okabayashi K, Yoneda S, Shirakusa T. Minimally invasive surgery for primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2000; 29 (Supl 2): 112.
18. Meyers BF, Larner JM, Jones DR. FCCP Special Treatment Issues in Lung Cancer\*ACCP

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest*. 2007; 132: 290S-305S.
19. Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ, et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 829-35.
  20. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 431-43.
  21. Kushibe K, Takahama M, Tojo T, et al. Assessment of pulmonary function after lobectomy for lung cancer-upper lobectomy might have the same effect as lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29: 886-90.
  22. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A Randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994; 330: 153-8.
  23. Leshnower BG, Miller DL, Fernández FG, Pickens A, Force SD. Video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy: a safe and effective procedure. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89 (5): 1571-6.
  24. Blasberg JD, Belsley SJ, Schwartz GS, Evans A, Wernick I, Ashton Jr RC, et al, and C. P. Connery Robotic Brachytherapy and Sublobar Resection for T1 non-small cell lung cancer in high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89 (2): 360-7.
  25. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 1990-7.
  26. Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg*. 1994; 57: 1440-5.
  27. de Perrot M, Fadel E, Mercier O, et al. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 81-9.
  28. Ratto GB, Costa R, Vassallo G, et al. Twelve-year experience with left atrial resection in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78: 234-7.
  29. Suzuki K, Asamura H, Watanabe S, et al. Combined resection of superior vena cava for lung carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion. *Ann Thorac Surg*. 2004; 78: 1184-9.
  30. Ohta M, Hirabayashi H, Shiono H, Minami M, Maeda H, Takano H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 129: 804-8.
  31. Grunenwald D, Mazel C, Girard P, et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123: 271-9.
  32. Detterbeck FC, Jones DR, Funkhouser WK, Jr. Satellite nodules and multiple primary cancers. En: Detterbeck, FC Rivera, MP Socinski, MA et al., eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. p. 437-49.
  33. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, MD, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122: 548-53.
  34. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthe F, Jancovici R, Bernard A, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 981-5.
  35. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, García-Yuste M, et al, Grupo Cooperativo Carcinoma Broncogénico SEPAR. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 1997; 63: 944-50.
  36. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, Castanedo M, Freixinet J, Fernández de Rotae A. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 143-9.
  37. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, et al. Pulmonary complications following lung resection. *Chest*. 2000; 118: 1263-70.
  38. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest*. 1994; 106: 329S-30S.
  39. Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: acceptable morbidity and mortality expected results and quality control. *Surg Oncol*. 2002; 11: 263-6.
  40. Myrdal G, Gutafsson G, Lambe M, Hörte LG, Stable E. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 20: 694-9.

41. Torres AJ, Gómez A, Hernando F, Calatayud J, Balibrea JL. Complicaciones quirúrgicas generales en cirugía torácica. *Archivos de Bronconeumología*. 2002; 38 (Sup 6): 101-6.
42. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 84-8.
43. Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61: 977-82.
44. Abolhoda A, Liu D, Brooks A, et al. Prolonged air leak following radical upper lobectomy: an analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 1998; 113: 1507-10.
45. Fahimi H, Casselman FP, Mariani MA, Van Bowen WJ, Knaepen PJ, Van Swieten HA. Current management of postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 448-50.
46. Vallieres E, Shamji FM, Todd TR. Postpneumonectomy chylothorax. *Ann Thorac Surg*. 1993; 55: 1006-8.
47. Gómez-Caro A, Marrón Fernández C, Moradiellos Díeza FJ, Díaz-Hellín Gudea V, Pérez Antón JA, Martín de Nicolás JL. Tratamiento conservador con octreótido del quilotórax posquirúrgico. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 473-5.
48. Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest*. 1994; 105: 760-6.
49. Shiono S, Yoshida J, Mitsuyo N, Masaru H, Tomoyuk Hi, Jun-ichi N. Risk factors of postoperative respiratory infections in lung cancer surgery. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007; 2 (1): 34-8.
50. Mom T, Filaire M, Advenier D, Guichard C, Naamee A, Escande G, et al. Concomitant type I thyroplasty and thoracic operations for lung cancer: Preventing respiratory complications associated with vagus or recurrent laryngeal nerve injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 642-8.
51. Hirschler-Schulte CJW, Hylkema BS, Meyer RW. Mechanical ventilation for acute postoperative respiratory failure after surgery for bronchial carcinoma. *Thorax*. 1985; 40: 387-90.
52. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 110-6.
53. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, et al. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 1367-71.
54. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheyrel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1161-7.
55. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 106: 1104-10.
56. Gómez-Caro A, Moradiellos FJ, Ausin P, Díaz-Hellín V, Larrú E, Pérez Antón JA, et al. Factores de riesgo en el desarrollo de fibrilación auricular tras cirugía torácica. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 9-13.
57. Stern JB, Cosserat J, Strauss C, Girard P, Gossot D, Caliandro R, et al. Abdominal pain and severe hyponatremia after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90: 299-301.



# QUIMIOTERAPIA. NUEVAS TERAPIAS DIANA

*Ignacio Manuel Sánchez Hernández, María Pilar Resano Barrio*

## RESUMEN

El tratamiento del cáncer de pulmón avanzado ha estado fundamentado en las últimas décadas en la quimioterapia con citostáticos. Este tratamiento solo diferenciaba entre carcinoma de células pequeñas y carcinoma pulmonar no células pequeñas y estaba basado en dipletes de platino. Se trataba más de una apuesta de resultados, tasa de respuestas y supervivencia global, en función de la mayor o menor efectividad de un fármaco o grupo de fármacos sobre la evolución de la enfermedad.

Actualmente, con el descubrimiento de diferentes marcadores moleculares se intenta buscar un tratamiento más individualizado en función de datos específicos del tumor, como la histología o subtipo histológico, y características genéticas o moleculares concretas, que nos permitan elegir un tratamiento más *ad hoc* para cada caso. No solo disponemos de marcadores que nos ayudan a elegir una quimioterapia más específica en cada paciente sino que, además, podemos utilizar fármacos no citostáticos como inhibidores enzimáticos, anticuerpos monoclonales, etc., que unas veces sustituyen y otras complementan los tratamientos clásicos de quimioterapia, incrementando las opciones terapéuticas y dando lugar a un tratamiento dirigido, en lo que se conoce como dianas terapéuticas. Esto ha ampliado el horizonte tanto en el momento del diagnóstico y clasificación de cada paciente con cáncer de pulmón como en el enfoque terapéutico de cada caso.

## QUIMIOTERAPIA

El tratamiento médico del cáncer de pulmón avanzado está basado en el empleo de

fármacos y, por ello, a diferencia de la cirugía y la radioterapia, persigue un efecto sistémico. Al hablar de tratamiento médico, normalmente pensamos en quimioterapia pero, gracias a los avances producidos en los últimos años en el campo de la biología molecular, han aparecido numerosas sustancias, los llamados nuevos “fármacos antidiana” que compiten o complementan a los tratamientos clásicos, resultando incluso el tratamiento de primera elección en situaciones determinadas.

Por ello, dividiremos este capítulo en dos apartados. Por un lado, hablaremos del tratamiento médico clásico, esto es, la quimioterapia y, en un segundo apartado, nos centraremos en los nuevos biomarcadores y sus terapias específicas.

## Principios básicos de quimioterapia

Paul Ehrlich<sup>(1)</sup> fue el primero en acuñar el término de quimioterapia (QT); concibió la idea de tratar el cáncer con moléculas de estructura conocida que destruyeran células cancerosas y respetaran las sanas. Paradójicamente, la QT no se empleó inicialmente con fines médicos, sino como arma militar, con la utilización del gas mostaza en la Primera Guerra Mundial. En general, el término QT se reserva a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas o cancerígenas que tienen como función impedir la reproducción de las células tumorales. Dichos fármacos se denominan medicamentos citostáticos o citotóxicos.

Para entender cómo actúa la QT, es necesario conocer el ciclo vital de una célula normal o *ciclo celular*<sup>(2)</sup>. El ciclo celular de las células cancerosas es similar al de las células

normales y consiste en una serie de fases o etapas sucesivas para formar células nuevas. Se divide en cuatro fases o periodos. En la fase G0 o de *reposo*, la célula aún no ha comenzado su división, cuando la célula recibe una señal de reproducirse, pasa a la siguiente fase o G1. En la etapa G1 o de *presíntesis de ADN*, la célula, en respuesta a estímulos extracelulares, decide replicar el ADN y dividirse, pasando sucesivamente a las siguientes fases del ciclo. Pasado un punto en G1, llamado de restricción, el paso hacia la siguiente etapa es irreversible. En la *fase S* los cromosomas, que contienen el código genético (ADN), se replican para que las nuevas células tengan hebras similares de ADN. Posteriormente, en la fase G2 o de *postsíntesis de ADN*, la célula revisa el ADN y comienza a prepararse para dividirse. Finalmente, en la fase M o de *mitosis* la célula se replica para formar dos células nuevas. Las distintas fases del ciclo celular están mediadas por cinasas CDK (*cyclin-dependent kinases*) que, a su vez, son activadas por otras proteínas o inhibidas por inhibidores de CDK (CKI). Los quimioterápicos pueden actuar de forma inespecífica tanto sobre las células que están en reposo como sobre las que están en división (agentes ciclo-inespecíficos), o bien sobre las diferentes fases o etapas del ciclo celular (agentes ciclo-específicos), o también pueden actuar específicamente sobre una fase concreta del ciclo celular (agentes fase-dependientes).

Una de las bases de la QT, establecida por Skipper<sup>(3)</sup>, es que los citostáticos destruyen una fracción constante de células con independencia de su número. Existe una relación dosis-respuesta propia de cada fármaco y tipo de tumor. Una de sus consecuencias más importantes es que es improbable que un solo ciclo de QT pueda resultar curativo, por tanto la QT deberá administrarse en múltiples ciclos repetidos para incrementar las posibilidades de curación. Así, en el mejor de los casos, un hipotético fármaco capaz de matar el 99% de las células dejaría al menos una célula viva en el caso de actuar sobre 100 células. Otro

principio básico en QT es que el efecto citotóxico (destrucción celular) de esta sobre las células tumorales sigue una cinética *gomperztziana*, según la cual, el tumor tiene un crecimiento exponencial rápido hasta alcanzar el 37% del que va a ser su tamaño máximo para, posteriormente, disminuir su crecimiento hasta alcanzar una estabilización, lo cual se ha denominado “curva de crecimiento de Gompertz”<sup>(4)</sup>. En los tumores humanos existe una relación inversa entre el volumen tumoral y su fracción de crecimiento. Esto significa que el fármaco destruye un porcentaje fijo de células, independientemente del número absoluto, y que este porcentaje disminuye a medida que transcurre el tiempo y el tumor crece. De ello se deduce que será más fácil eliminar completamente el tumor cuando la carga de células neoplásicas es baja o cuando la tasa de proliferación es muy alta mientras que, por el contrario, será muy difícil si la masa es muy voluminosa o si la tasa de proliferación es baja. Esto explica la poca eficacia de la QT en la enfermedad avanzada y, a su vez, justifica su administración adyuvante en la enfermedad localizada tras la resección quirúrgica del tumor, actuando sobre las células tumorales residuales microscópicas con una tasa de crecimiento elevada.

Por otra parte, existen otros dos conceptos importantes en QT, “intensidad y densidad de dosis”. El intervalo entre los ciclos de tratamiento puede resultar crítico para impedir la repoblación tumoral. La intensidad de dosis suele estar definida como la dosis por metro cuadrado de superficie corporal por semana ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ ) con independencia del esquema empleado. Así, el aumento de intensidad de dosis puede realizarse incrementando la dosis de los fármacos administrados. Una reducción en la intensidad de dosis es directamente proporcional a la tasa de respuestas. La densidad de dosis consiste en la administración de una dosis estándar de quimioterapia en intervalos más cortos del ciclo, refiriéndose al máximo acortamiento posible de los intervalos entre ciclos.

## Tipos de quimioterapia (QT)

La QT abarca una amplia variedad de tratamientos. Los términos como neoadyuvante, adyuvante, inducción y paliativo a menudo generan confusión si no se definen y explican de manera adecuada. En el tratamiento del cáncer de pulmón (CP), la QT se puede combinar con cirugía y radioterapia, de manera que el mejor abordaje terapéutico será, en ocasiones, multidisciplinar.

Según **cuándo y con qué finalidad** se administre la QT respecto a las otras modalidades terapéuticas del cáncer, ésta se clasifica en:

- *Neoadyuvante*. Un tratamiento neoadyuvante es el que se administra antes del tratamiento radical (cirugía o radioterapia) y tiene como objetivo fundamental reducir el tamaño del tumor para posibilitar o facilitar dicho tratamiento radical. En estos casos, el tumor está localizado pero es demasiado grande como para garantizar el éxito del tratamiento radical. Especialmente indicada en los estadios III-a y algunos III-b del carcinoma de pulmón no células pequeñas.
- *Adyuvante*. Hace referencia a un tratamiento que se administra después de una terapia radical, con objeto de reducir el riesgo de recidiva local o a distancia y se aplica en pacientes con elevado riesgo de recaída. Aquí se asume el principio de que, tras la cirugía o la radioterapia, pueden quedar células ocultas, por tanto, la carga tumoral será baja y será más sensible al tratamiento médico. Su indicación viene establecida por la estadificación en base a los hallazgos de la pieza quirúrgica.
- *Inducción*. Nos referimos a una QT de inducción cuando la aplicamos a pacientes con enfermedad localmente avanzada o diseminada (algunos estadios III-b y IV) y tiene una finalidad paliativa, siendo el objetivo principal el incremento en la supervivencia del paciente.
- *Primaria*. En pacientes con determinados tipos de tumores muy quimiosensibles podemos hablar de una QT primaria, donde los tratamientos locales (cirugía y/o radio-terapia) no han demostrado mayor supervivencia, como es el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- *Quimio-radioterapia concomitante o concurrente*. Si se administra de forma concurrente o simultánea con la radioterapia, buscamos potenciar un efecto local y conjugar la acción local y la sistémica de la QT.
- *Primera línea*. Se define la QT de primera línea como aquella combinación de fármacos que, gracias a estudios de investigación y ensayos clínicos, se ha mostrado superior en cuanto a incremento en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida frente a otros regímenes de QT. Los fármacos denominados “de primera línea” son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento y se consideran de referencia.
- *Segunda línea*. Nos referiremos a la administración de un segundo esquema terapéutico cuando el tratamiento inicial o de referencia (primera línea) no ha resultado eficaz (progresión) o la enfermedad se reactiva tras una respuesta parcial o total inicial (recaída). Los fármacos llamados de “segunda línea” son los utilizados para retratamientos, enfermedad progresiva o recurrente o, en caso de toxicidad o contraindicación de los de primera línea. La selección de los antineoplásicos en segunda línea se determina de acuerdo al intervalo libre de enfermedad, comorbilidad, eficacia y toxicidad, así como la historia de antineoplásicos empleados previamente.
- *Mantenimiento*. Hace referencia al uso de al menos un fármaco de continuación tras finalizar el tratamiento de primera línea (después de 4 o 6 ciclos de QT), en ausencia de progresión de enfermedad. Puede emplearse uno de los fármacos utilizados en la primera línea en cuyo caso hablamos de mantenimiento (*continuation maintenance*), o bien un fármaco no incluido en la primera línea de tratamiento, lo que conocemos como terapia secuencial (*switch maintenance*). En esta

TABLA 1. Grupos o familias de fármacos más utilizados en QT del CP

Agentes alquilantes	Derivados de platino	Antimetabolitos	Inhibidores de topoisomerasas	Inhibidores de los microtúbulos	Antibióticos
Ciclofosfamida	Cisplatino	Gemcitabina	Topotecán	Paclitaxel	Doxorrubicina
Ifosfamida	Carboplatino	Pemetrexed	Irinotecán	Docetaxel	
			Etopósido	Vinorelbina	
				Vincristina	

última modalidad podríamos hablar de una segunda línea precoz, pero en ausencia de progresión.

Según el **modo de administración** también podemos hablar de:

- *Monoterapia*: administración de un único fármaco antineoplásico.
- *Poliqumioterapia*: es la asociación de varios agentes antineoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de aumentar la potencia terapéutica y disminuir la dosis de cada fármaco individual. Esta asociación de quimioterápicos suele estar definida según el tipo de fármacos que forman la asociación, dosis e intervalo de tiempo de administración, formando un “esquema de QT”.

### Tipos de fármacos empleados en quimioterapia<sup>(5)</sup>

Algunas de las categorías más utilizadas en la QT del CP se agrupan por familias de fármacos en la tabla 1. Los aspectos prácticos de su uso en la clínica, como dosis habituales, intervalos de administración, precauciones de uso y efectos adversos más frecuentes, se muestran en la tabla 2. Respecto a sus mecanismos fundamentales de acción destacaremos:

- *Agentes alquilantes*: actúan directamente sobre el ADN al incorporar grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes inter o intracatenarios responsables de la alteración funcional del ADN y, en último término, de la muerte celular.
- *Derivados del platino*: forman enlaces covalentes con la guanina y adenina del ADN.

La mayoría de estas uniones son intracatenarias, aunque también pueden ser intercatenarias.

- *Antimetabolitos*: estos fármacos bloquean el crecimiento celular al interferir con la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular. Se trata de análogos de compuestos esenciales en la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, dando lugar a una depleción celular de estas sustancias.
- *Agentes que interaccionan con las topoisomerasas*: las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN. Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos. En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).
- *Agentes que interaccionan con los microtúbulos*: los microtúbulos son polímeros proteicos que están presentes en el citoplasma de las células y son vitales para su viabilidad, ya que forman parte del uso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis, previa a la división celular. Además, participan en otras acciones celulares como transporte, secreción, locomoción, adhesión, mantenimiento de la forma, etc.
- *Antibióticos antitumorales*: son sustancias naturales producidas por microorganismos, generalmente hongos, capaces de interferir en el crecimiento de otras células.

TABLA 2. Fármacos en QT del CP. Dosis, intervalos, precauciones y efectos tóxicos

Fármaco	Dosis habituales	Precauciones	Toxicidad
Ciclofosfamida Genoxal®	1.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1º, cada 21 días	Abundantes líquidos Administrar MESNA	Mielodepresión Náuseas y vómitos Cistitis hemorrágica (10%) Cardiotoxicidad Fibrosis pulmonar Amenorrea/azoospermia SIADH Segundas neoplasias
Cisplatino Neoplatin®	60-100 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1º, cada 21 o 28 días	Ritmo infusión: 1 mg/min Diluirse en suero salino Hidratación adecuada Forzar diuresis > 250 ml/h No asociar con otros nefrotóxicos Monitorizar función renal: Cr, iones	Nefrotoxicidad Emesis Neurotoxicidad a dosis acumulativas Ototoxicidad Mielodepresión Otros: patología cardio-vascular, elevación de GOT, GPT y bilirrubina, sabor metálico, alopecia, mialgias, SIADH, neuritis óptica
Carboplatino Paraplatin®	Fórmula de Calvert (5-7 AUC) o 300-400 mg/m <sup>2</sup> Día 1º, cada 21 o 28 días	Infusion en 15 a 60 min No asociar nefrotóxicos	Mielosupresión: trombopenia Riesgo de hipersensibilidad
Pemetrexed Alimta®	500 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1º, cada 21 días	Eliminación renal Precaución en insuf. renal Ácido fólico: 350 µg/día Vitamina B <sub>12</sub> : 1.000 µg/ cada 3 ciclos	Mielosupresión Mucositis Rash cutáneo Otras: aumento GOT y GPT, anorexia, astenia
Gemcitabina Gemzar®	-1.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. Días 1º, 8º y 15º, cada 28 días -1.250 mg/m <sup>2</sup> i.v. Días 1º y 8º, cada 21 días	Tiempo de infusión < 60 min Riesgo elevado de hepatotoxicidad si Bil total > 1,6 mg/dl	Mielosupresión Síntomas gripales Astenia, aumento GOT y GPT Disnea SHU Radiotóxico
Topotecán Hycamptin®	-1,5 mg/m <sup>2</sup> i.v. Días 1º a 5º, cada 21 días -4 mg/semanal, i.v. -2,3 mg/m <sup>2</sup> v.o. Días 1º a 5º cada 21 días	Insuficiencia renal moderada	Mielosupresión Náuseas y vómitos Diarrea Otros: elevación GOT y GPT, cefalea, dermatitis
Etopósido Vepesid®	120 mg/m <sup>2</sup> i.v. día 1º Duplicar dosis 2º y 3º día por v.o., cada 21 días	Reducir dosis en Ccr 15 a 25 ml/min y < 15 ml/min Reducir dosis en pacientes con ictericia obstructiva	Mielosupresión

.../...

TABLA 2. (continuación) Fármacos en QT del CP. Dosis, intervalos, precauciones y efectos tóxicos

Fármaco	Dosis habituales	Precauciones	Toxicidad
Paclitaxel Taxol®	175-200 mg/m <sup>2</sup> Día 1º, cada 21 días	Metabolismo hepático: GOT/GPT > 10 veces o bilirrubina > 5 veces: no administrar Premedicación: reacciones de hipersensibilidad. Administración previa al platino Radiosensibilizante	Mielosupresión Hipersensibilidad Alopecia Bradicardia Alteraciones transaminasas Neurotoxicidad
Docetaxel Taxotere®	75-100 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1º, cada 21 días	Reducir dosis en caso de disfunción hepática Contraindicado si: -Bilirrubina total > 1,5 veces o -GOT/GPT > 1,5 veces o -FA > 2,5 veces Dexametasona 8 mg	Mielosupresión Cardiovascular: retención de líquidos Mucositis Alopecia Neurotoxicidad
Vinorelbina Navelbine®	-30 mg/m <sup>2</sup> i.v. semanal -25-30 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1º y 8º día cada 21 días -60 mg/m <sup>2</sup> v.o. semanal las tres primeras semanas y, después, 80 mg/m <sup>2</sup>	En hiperbilirrubinemia	Mielosupresión Neurotoxicidad (10%) Náuseas y vómitos
Vincristina Oncovin®	1,4 mg/m <sup>2</sup> (máximo, 2 mg) i.v. Día 1º, cada 21 días	Evaluación neurológica previa completa En hepatopatía Recomendaciones antiestreñimiento	Neurotoxicidad: Pérdida de reflejos osteotendinosos, neuropatía periférica, afectación de pares craneales, disfunción autónoma, SIADH, encefalopatía, parkinsonismo, ataxia Flebitis local Extravasación: celulitis Mielosupresión Estreñimiento
Doxorrubicina (Adriamicina) Myocet®	40-45 mg/m <sup>2</sup> i.v. Día 1º, cada 21 o 28 días	En cardiopatía: seguimiento ecocardiográfico En afectación hepática	Cardiopatía: alteraciones en ECG, ICC, miocardiopatía dilatada no isquémica Mielodepresión Náuseas y vómitos Hiperpigmentación venosa Flebitis

## Quimioterapia en el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP)

El CPCP representaba hasta hace pocas décadas el 20-25 % de los carcinomas pulmonares, este porcentaje ha ido reduciéndose y esa cifra apenas llegaba en 1998 al 14 %. Este tumor se caracteriza por su tendencia a la diseminación, facilidad de recidiva y su quimiosensibilidad, y sin tratamiento la supervivencia media es de 2-4 meses desde el diagnóstico. La QT ha mejorado de forma significativa el pronóstico tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la enfermedad extendida (EE), con una tasa de respuestas globales y mediana de supervivencia del 80-95 % y 12-20 meses para la EL y 60-80 % y 7-11 meses para la EE, respectivamente. En el CPCP el objetivo de la QT es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida con objetivos secundarios como tasa de respuestas y tiempo o supervivencia libre de progresión (SLP). La QT se ha mostrado superior a la mejor terapia de soporte (MTS)<sup>(6)</sup>.

El tratamiento de referencia en QT del CPCP es la poliquimioterapia frente a la monoterapia. Se han estudiado numerosas combinaciones de fármacos, que no han superado en los ensayos a los esquemas clásicos de CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina) o PE (cisplatino, etopósido), descritos en 1978 y 1984, respectivamente<sup>(7,8)</sup>. Se ha comprobado en varios meta-análisis la superioridad de esquemas basados en cisplatino frente a esquemas sin este fármaco<sup>(9)</sup> y de la asociación con etopósido<sup>(10)</sup>. Actualmente se considera al esquema PE como combinación de referencia por sus resultados en supervivencia global tanto en la EL, en este caso asociada a radioterapia, como en la EE, además de por su menor perfil de toxicidad hematológica y mejor tolerancia.

El carboplatino ha mostrado similar eficacia al cisplatino asociado a etopósido, pero con un mejor perfil de toxicidad, aunque presenta mayor mielosupresión, por lo que resulta más indicado en aquellos pacientes con peor estado general o condiciones clínicas que desaconsejen el uso de cisplatino.

Habitualmente, los pacientes ancianos no son incluidos en ensayos clínicos y, en ocasiones, estos pacientes son infratratados debido a su edad. Datos retrospectivos de diferentes estudios y protocolos muestran que estos pacientes presentan respuestas y supervivencia similares al resto; además, suelen recibir menos QT que la planificada y muestran una toxicidad mayor. Se aconseja, por tanto, que estos pacientes sean seleccionados, más que por su edad, por su comorbilidad y situación general<sup>(11)</sup>. Las pautas de monoterapia con etopósido o carboplatino no se recomiendan en estos pacientes por su inferioridad en la supervivencia frente a los tratamientos combinados.

El aumento del número de fármacos no ha demostrado beneficio, aunque algún estudio ha mostrado beneficio en la supervivencia al añadir una tercera droga (ifosfamida), incluso dos drogas adicionales (vincristina y adriamicina) al esquema clásico de PE. Asimismo, tampoco se recomienda aumentar la intensidad de dosis por ciclo ni el número de ciclos, aunque el incremento de densidad de dosis podría aplicarse en algunos pacientes de forma individualizada.

Respecto a terapias de mantenimiento con etopósido o topotecán<sup>(12,13)</sup>, han mostrado mejoría del tiempo libre de progresión aunque no modificaban la supervivencia global.

### **Enfermedad recurrente. QT de 2ª línea**

A pesar de la quimiosensibilidad y alta tasa de respuestas del CPCP, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) suele ser corta, 12 y 4 meses para EL y EE, respectivamente. La tasa de respuestas y SLP a drogas de segunda línea es claramente menor. Los factores que definen el pronóstico en la recurrencia son la respuesta al tratamiento previo y el intervalo tras la administración de la primera línea. Definimos enfermedad refractaria si no existe respuesta a QT de primera línea, enfermedad resistente si existe un tiempo libre de progresión menor de 90 días tras la primera línea y enfermedad sensible si la recurrencia aparece después de los 90 primeros días. Existen casos

con un tiempo libre de progresión prolongado, mayor de 6 meses, donde la repetición del esquema inicial de primera línea es la estrategia recomendada. En los pacientes refractarios o con recaída precoz se han ensayado fármacos en monoterapia como paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina, etopósido e, incluso, combinaciones tipo CAV.

El topotecán es la droga que ha mostrado mejores resultados en segunda línea en pacientes con recaídas. Un estudio aleatorizado frente a CAV, en este tipo de pacientes, la tasa de respuestas fue de 24,3 frente a 18,3% para CAV con una SLP de 13,3 frente 12,3 semanas y una mediana de supervivencia de 25 frente a 24,7 semanas<sup>(14)</sup>. En ninguno de los conceptos existía diferencia significativa aunque el control de síntomas fue mejor con topotecán. El topotecán se puede suministrar en ciclos cada 21 días, ciclos semanales y en forma oral. Este fármaco ha mostrado superioridad frente a la MTS en la mediana de supervivencia y supervivencia a 6 meses.

### **Nuevas terapias**

La mediana de supervivencia se ha estancado con las terapias actuales en CPCP. Ante el pobre pronóstico de estos tumores tras la recurrencia, debemos valorar la posibilidad de participación de los pacientes en ensayos clínicos de nuevas quimioterapias o terapias diana. Otro escenario posible para esta elección serían los casos en que a pesar de existir respuesta, continúa observándose enfermedad mínima residual.

Se están ensayando líneas de investigación con nuevos agentes quimioterápicos como platino oral, amrubicina o camptotecina, así como nuevas combinaciones y nuevas dianas terapéuticas. Se han realizado ensayos fases I y II con dianas moleculares utilizadas en la interrupción de las vías autocrinas, antiangiogénicas como las metaloproteasas, talidomida, inhibidores de señales de transducción (tirosin cinasa), terapia génica, tecnología antisentido con inhibidores de ARN mensajero, anticuer-

pos monoclonales, vacunas, etc. Sin embargo, los estudios en fase III no han mostrado resultados en mejoría de la supervivencia tanto en la adicción de estas terapias a la QT estándar, como en su uso en terapias de mantenimiento, frente al uso de QT convencional. Actualmente, las terapias biológicas no han demostrado mejoría de la supervivencia y pronóstico de estos pacientes.

### **Quimioterapia en el carcinoma de pulmón no células pequeñas (CPNCP)**

En el tratamiento CPNCP avanzado, hemos asistido a cambios importantes en la última década con la aparición de terapias biológicas dirigidas frente a dianas moleculares y a la elección del tratamiento quimioterápico basado en un diagnóstico histológico más preciso. Hasta entonces, la elección de un tratamiento quimioterápico se había basado en una serie de premisas extraídas de meta-análisis de estudios aleatorizados que habían establecido una serie de líneas de actuación:

- Los dobletes de quimioterápicos resultan superiores a los regímenes de monoterapia. No se ha apreciado un aumento de la supervivencia al añadir una tercera droga citotóxica<sup>(15)</sup>.
- La QT basada en cisplatino se muestra superior, en términos de supervivencia y calidad de vida<sup>(16)</sup>, a la basada en dobletes sin platinos, observándose una cierta superioridad del cisplatino sobre carboplatino<sup>(17)</sup>.
- Los diferentes diptetes basados en platinos se han comparado entre sí y resultaron similares en términos de supervivencia global<sup>(18,19)</sup>.
- La duración de la QT será de 4 ciclos en caso de estabilización y 6 si existe respuesta, pues la prolongación no incrementa la supervivencia y sí la toxicidad<sup>(20)</sup>.

Estos datos hacían que la decisión terapéutica individualizada en primera línea se tomara en función de factores como toxicidad del protocolo elegido, comorbilidad existente, conveniencia paciente/médico, aspectos económicos, etc.

### **Quimioterapia de 1ª línea en CPNCP**

Hasta hace pocos años, los dípletes de platino asociados a gemcitabina, vinorelbina o taxanos eran los esquemas de referencia en primera línea para el CPNCP en estadios avanzados<sup>(18,21)</sup>, siendo el régimen de cisplatino-gemcitabina el que mostraba un mayor beneficio en el tiempo libre de progresión<sup>(18)</sup>. Hasta entonces la selección de los diferentes esquemas terapéuticos no se hacía en función a criterios concretos o definidos.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular que, al impedir su actividad biológica, reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, inhibe el crecimiento del tumor. La FDA aprobó su indicación clínica en 2006 para el CPNCP como tratamiento de primera línea, en combinación con carboplatino y paclitaxel<sup>(22)</sup>, y la EMEA posteriormente lo ha aprobado asociado a QT basada en platino, para el tratamiento en primera línea de CPNCP avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo en los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas, resultando así el primer marcador que seleccionaba las indicaciones por características del tumor. Además de en el caso de carcinomas con histología escamosa, deberá evitarse su uso en pacientes con historia de hemoptisis o sangrado recientes. La presencia de metástasis cerebrales ya no contraindica formalmente su indicación.

En 2008 Scagliotti<sup>(23)</sup> publica un estudio fundamental para la selección del tratamiento quimioterápico en el CPNCP en función de aspectos concretos del tumor. En este trabajo comparaba en 1.725 pacientes con CPNCP avanzado dos esquemas de platino, uno novedoso (cisplatino-pemetrexed) frente a otro clásico y considerado de referencia (cisplatino-gemcitabina). Se observaron medianas de supervivencia idénticas con ambos esquemas y una relación entre histología, respuesta de los tumores y supervivencia de los pacientes en relación con los respectivos protocolos. La supervivencia media fue estadísticamente superior con cisplatino-pemetrexed en los casos

con histología adenocarcinoma (n = 847; 12,6 vs 10,9 meses) y carcinoma de células grandes (n = 153; 10,4 vs 6,7 meses) y, por el contrario, en pacientes con histología escamosa se obtuvieron mejores resultados con el esquema cisplatino-gemcitabina (n = 473; 10,8 vs 9,4 meses). En los 252 pacientes en que no se llegó a un diagnóstico histológico más concreto no se observó diferencia en la supervivencia entre ambos esquemas (p = 0,58)<sup>(23)</sup>. Desde este estudio ya se selecciona el tratamiento de primera línea por aspectos concretos del tumor, como es la histología.

Actualmente, en las nuevas guías terapéuticas, la selección del tratamiento de QT en primera línea se realiza inicialmente en función de la histología (Fig. 1), junto a la utilización de determinados marcadores moleculares o dianas que nos ayudarán en la indicación de ciertas terapias biológicas, como los fármacos inhibidores de tirosín cinasa. Este aspecto se desarrollará en el apartado específico a nuevas terapias dianas.

Si, tras la administración de QT de primera línea existe respuesta o estabilización, podemos optar por terapias de mantenimiento (continuación o secuencial). La elección de los fármacos para este tratamiento opcional dependerá de la histología del tumor, toxicidad con la QT previa, situación general del paciente e información previa sobre presencia o ausencia de mutación EGFR. Este tratamiento se mantendrá hasta progresión tumoral o toxicidad inaceptable. La mayoría de las opciones estudiadas lo fueron para la histología no escamosa, empleándose bevacizumab, pemetrexed, erlotinib o cetuximab; mientras para los pacientes con histología escamosa se ha utilizado cetuximab, gemcitabina y, más recientemente, erlotinib (Fig. 1). Los mejores datos se han conseguido en SLP, sin que la supervivencia global y calidad de vida se hayan modificado de forma sustancial en muchos de estos estudios.

### **Enfermedad recurrente. QT de 2ª línea**

Ante la progresión o recaída tumoral en pacientes previamente tratados con QT basada

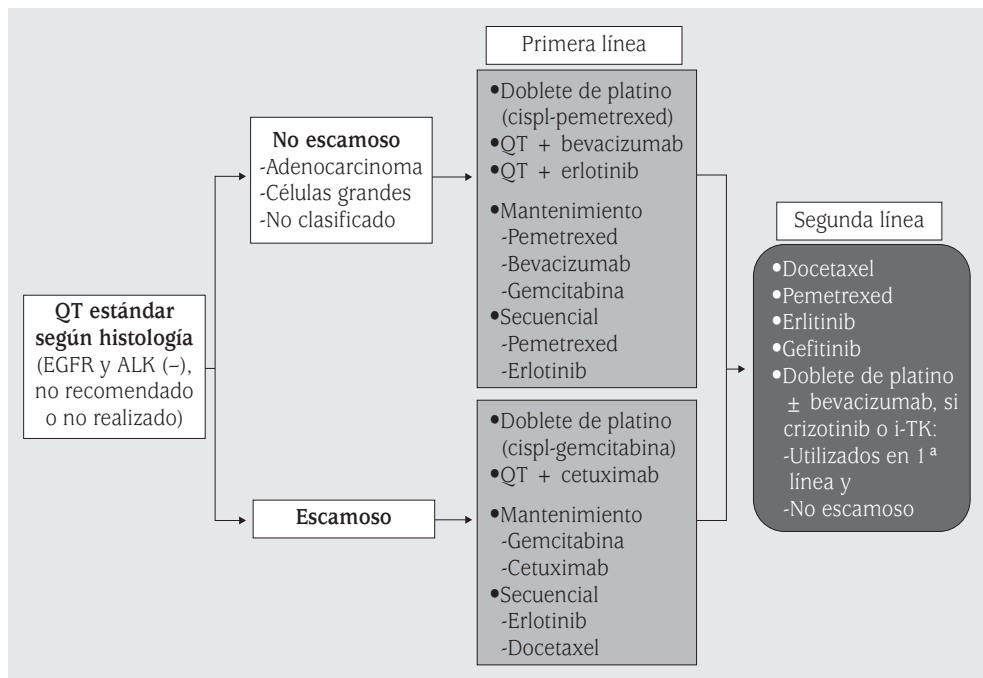


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de QT estándar en pacientes con CPNPC avanzado.

en platinos cabe plantearse una QT de segunda línea (Fig. 1).

Se han utilizado esquemas de monoterapia con docetaxel, pemetrexed, erlotinib y gefitinib. A pesar de que docetaxel ha mostrado mejoría en la supervivencia en comparación con vinorelbina, ifosfamida y MTS<sup>(24)</sup>, no existe un criterio definido para la selección de pacientes y fármacos para la QT de segunda línea<sup>(25)</sup>.

Pemetrexed mostró su no inferioridad frente a docetaxel en un estudio aleatorizado de 571 pacientes previamente tratados<sup>(26)</sup>. Otro estudio aleatorizado también ha comparado gefitinib frente a docetaxel y mostrado su no inferioridad en términos de supervivencia, validando este tratamiento en segunda línea<sup>(27)</sup>. Las tasas de respuesta objetiva a i-TK (gefitinib y erlotinib) son más altas en pacientes con adenocarcinomas, no fumadores, mujeres y de raza asiática.

### NUEVAS TERAPIAS DIANA

El tratamiento del CP localmente extendido y diseminado ha estado fundamentado en la

QT basada en dipletes de platino. Esta QT “estándar” no había variado de forma significativa en los últimos años, en décadas para el caso del CPCP. En los últimos años se han producido cambios en el abordaje del CPNPC debido a la aparición de tratamientos o esquemas terapéuticos dirigidos en función de la histología y modificaciones en los cronogramas con las modalidades de terapias de continuación con las pautas de mantenimiento o las secuenciales.

Donde quizás sí se está produciendo un cambio relevante es en el descubrimiento de marcadores moleculares con importancia predictiva y pronóstica con repercusión en la aplicación, tanto de los tratamientos estándar de QT como de nuevas moléculas terapéuticas. Este mayor conocimiento en el campo de la biología molecular del CPNPC ha permitido el desarrollo de tratamientos oncológicos más eficaces y específicos frente a moléculas o alteraciones moleculares concretas, conocidas como terapias dirigidas.

Es importante que definamos inicialmente dos conceptos clave. Se habla de un biomar-

cador pronóstico en el caso de una molécula relacionada con la supervivencia del paciente, independientemente del tratamiento recibido. Relaciona el efecto del tumor sobre el paciente y es un indicador de la agresividad inherente al tumor<sup>(28)</sup>. Por otra parte, nos referiremos a un biomarcador como predictivo cuando se trate de una molécula relacionada con la eficacia terapéutica, es decir, con el efecto del tratamiento sobre el tumor. Existirá, por tanto, una relación entre la molécula y el resultado de un determinado tratamiento en el paciente<sup>(28)</sup>.

### Histología como primer biomarcador

La evaluación patológica tras la cirugía debe cubrir todos los aspectos recomendados por la *American Joint Committee on Cancer*<sup>(29)</sup> como son tamaño del tumor, extensión de la invasión (pleural y bronquial), estado de los márgenes quirúrgicos y presencia o ausencia de metástasis linfáticas ganglionares. También recomienda la determinación de las alteraciones moleculares específicas, que ayuden a predecir sensibilidad o resistencia a un creciente número de terapias dirigidas, especialmente inhibidores de tirosín cinasa (i-TK), e incluso a fármacos de QT estándar.

El diagnóstico morfológico ya se considera el primer biomarcador con valor predictivo para establecer un tratamiento oncológico, por tanto el diagnóstico patológico deberá incluir de una forma lo más exacta posible el tipo histológico de tumor y sus posibles subtipos, de acuerdo con las últimas clasificaciones, resultando especialmente necesarios en los adenocarcinomas. El término de carcinoma pulmonar no célula pequeña, debería evitarse como diagnóstico único, especialmente en las muestras pequeñas de biopsia o citología. Actualmente, se aconseja realizar sistemáticamente técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para, al menos, concretar términos como CPNCP posible o probable adenocarcinoma o escamoso. Un diagnóstico histológico exacto determinará, no solo el uso de esquemas oncológicos de QT concretos<sup>(23)</sup>, sino también la indicación o contraindicación de terapias dirigidas, como es

el caso de los fármacos antiangiogénicos<sup>(22)</sup> en los tumores de estirpe escamosa.

En las muestras diagnósticas, por su tamaño y en ocasiones escasa cantidad de material útil, puede resultar más difícil un diagnóstico exacto, pero deberemos esforzarnos en conseguir, no solo un diagnóstico histológico completo, sino también en realizar de forma rutinaria las determinaciones moleculares ya contrastadas por su utilidad terapéutica y valor predictivo. No deberemos olvidar que, puesto que a la cirugía solo llegan un 15% de los pacientes con CPNCP, la mayoría de los casos reciben tratamiento oncológico en función a los resultados obtenidos sobre estas pequeñas muestras. Aunque las muestras de tumor fijadas en parafina pueden ser usadas para análisis moleculares, deberían conseguirse muestras en fresco y criopreservadas para posibles estudios moleculares avanzados posteriores. Por tanto, todos los profesionales implicados, neumólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos, deberemos aunar esfuerzos en la consecución de suficiente y adecuado material para el diagnóstico así como en la planificación de todas y cada una de las técnicas de procesamiento, tinción, IHQ y análisis moleculares. En las muestras pequeñas será necesario un uso preciso y selectivo de las técnicas de IHQ con objeto de preservar tejido tumoral para posibles y posteriores estudios moleculares (Fig. 2).

En la subclasificación de los CPNCP, es importante separar los carcinomas escamosos del resto por las importantes implicaciones terapéuticas que esto conlleva. La estirpe adenocarcinoma se ha convertido en foco de especial atención en el CP, no solo porque es ya la más frecuente sino porque, además, está relacionada con la mayoría de los biomarcadores moleculares estudiados en los últimos años y sus terapias dirigidas. A pesar de que en 2004 se actualizó la clasificación del cáncer de pulmón<sup>(30)</sup>, recientemente, en 2011, se ha vuelto a publicar una nueva actualización específica para los adenocarcinomas<sup>(31)</sup>, promovida tanto por sociedades de patólogos como de neumólogos y cirujanos torácicos, donde se incide

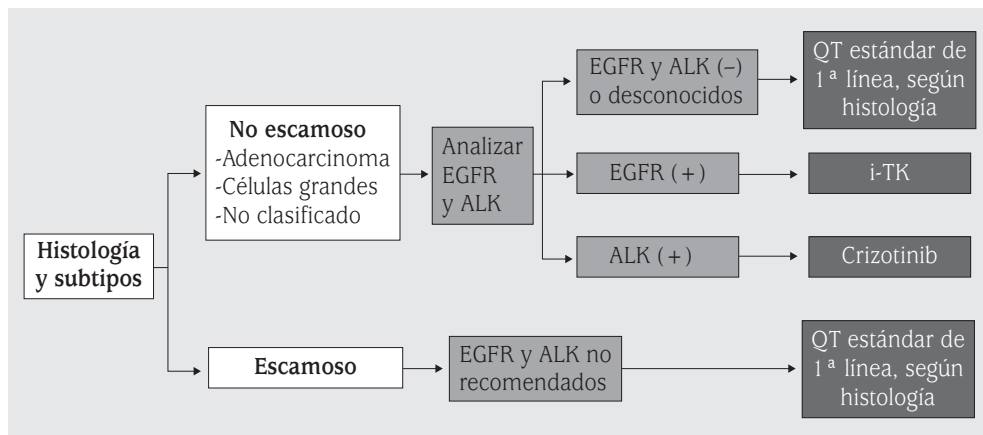


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en pacientes con CPNPC avanzado.

en los diferentes subtipos de esta estirpe. Este aspecto resulta importante por su relación con una mayor incidencia de alteraciones moleculares según el subtipo y un mejor pronóstico y respuesta ante los nuevos tratamientos<sup>(31,32)</sup>. La utilización de la IHQ resulta fundamental para establecer un diagnóstico exacto, especialmente en los casos en que solo disponemos de una cantidad escasa de material y en los tumores pobremente diferenciados. Entre los objetivos de las técnicas de IHQ estará distinguir el adenocarcinoma primario pulmonar de las variantes escamoso o carcinoma de células grandes, diferenciar el adenocarcinoma pulmonar primario del metastásico, no confundir al adenocarcinoma pulmonar con el mesotelioma y detectar la posible existencia de diferenciación neuroendocrina en las muestras analizadas. La pareja de anticuerpos más aceptada es TTF-1 y p63, que puede complementarse con la citoqueratina 5/6 o la napsina. Se recomienda en muestras pequeñas (p. ej., biopsia bronquial) realizar el diagnóstico con la primera sección histológica, para aplicar técnicas imprescindibles de IHQ, y reservar el resto de material para estudios moleculares<sup>(33)</sup>.

Aunque la mutación más frecuente en adenocarcinomas se da en el KRAS, por su transcendencia clínica merecen especial atención las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y en los reorde-

namientos de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

### Mutaciones del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Quizás el ejemplo más evidente de la aplicación de marcadores biomoleculares como dianas terapéuticas y el hallazgo más relevante en el tratamiento del CPNPC en los últimos años ha sido la determinación de la mutación en el EGFR y su respuesta a los fármacos inhibidores de la tirosín cinasa (i-TK). El EGFR es un receptor de membrana de la familia ERBB con actividad tirosín cinasa. Se trata de una glicoproteína formada por varias porciones, un dominio extracelular aminoterminal, una porción transmembrana de hélice hidrófoba, una porción citoplasmática que contiene el dominio tirosín cinasa y una parte terminal carboxilica con residuos de tirosina y elementos reguladores del receptor. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y está codificado por 28 exones. La unión de ligandos al receptor aminoterminal extracelular activa la porción tirosín cinasa intracitoplasmática de la molécula y origina la autofosforilación de ambos dominios del receptor. La activación de la porción tirosín cinasa del EGFR desencadena una cascada de señales intracelulares que dan lugar a cambios en la división celular, apoptosis y estructura del citoesqueleto.

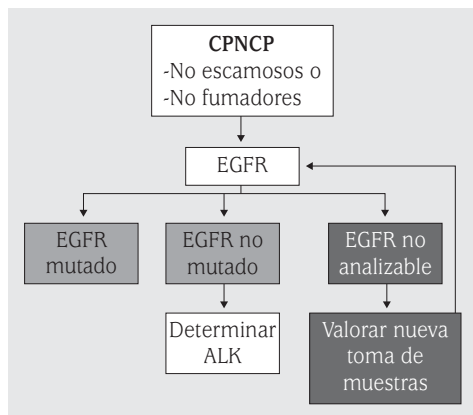
El EGFR está expresado en todas las células epiteliales y muchas células mesenquimales normales, tiene un amplio rango de funciones dependiendo del origen del tejido y de su estado de diferenciación. Además de su papel en las células normales, la disregulación en la señalización del EGFR se ha implicado en la patogénesis de muchos tumores<sup>(34)</sup>. La vía EGFR puede estar aberrantemente activada por un aumento de la expresión del receptor, por incremento del número de copias o por la presencia de mutaciones en determinados exones del receptor. El EGFR mutado activará, preferentemente, la vía de señalización Pi3K-AKT, que es una vía antiapoptótica. Los receptores mutados, además, aumentan la afinidad por el ATP, amplifican la señal oncogénica (actuarían como un oncogen dominante) y mantienen el receptor en la superficie celular, en lugar de ser degradado intracelularmente tras su activación<sup>(35-37)</sup>. Al administrar i-TK, esta sobreactivación se interrumpe y se favorece la muerte celular.

Aunque se han utilizado técnicas de hibridación *in situ* por inmunofluorescencia (FISH) para determinar el número de copias del gen y de IHQ para conocer su nivel de expresión, son las técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el método elegido para conocer el estado mutacional del EGFR. Se han utilizado varios métodos de PCR para determinar las mutaciones del EGFR, pero son la secuenciación directa y la PCR en tiempo real los más utilizados. Habitualmente se estudia la situación de los exones 18 a 21 pero, cuando la cantidad o calidad del material sea escasa, se evaluarán de forma preferente los exones 19 y 21. Aunque no existe un consenso de cuándo realizar los estudios (antes del tratamiento, tras la progresión) y de qué zonas o lesiones (tumor primario, metástasis o ambos), parece que los últimos hallazgos sobre cambios mutacionales durante la evolución de la enfermedad aconsejan realizarlas al menos al inicio del tratamiento y tras la progresión del tumor.

La identificación de mutaciones somáticas en el dominio tirosín cinasa del EGFR se ha

asociado a elevadas tasas de respuestas a los i-TK. Las mutaciones asociadas a esta respuesta son la delección en el exón 19 (Edel19, LREA), que se aprecia en el 45% de los casos, y la mutación en el exón 21 (L858R), 40% de los casos. Otras mutaciones encontradas, menos frecuentes, son una segunda mutación en el exón 21 (L816Q), otra en el exón 18 (G719X), estas últimas sin clara relación con respuesta a los i-TK y, finalmente, la mutación en el exón 20 (T790X), que se asocia a resistencia primaria a los i-TK y se ha descrito en el 50% de los pacientes con progresión de enfermedad<sup>(38,39)</sup>, lo que hace fundamental su detección en el caso de progresión tumoral. Las mutaciones se detectaron a su inicio en un perfil clínico determinado de paciente (mujer, no fumadora, asiática e histología adenocarcinoma), no obstante la identificación de este perfil como único dato para establecer el tratamiento, no resulta suficiente para iniciarlo y es preciso conocer previamente los datos concretos del estado mutacional del EGFR. Se han descrito prevalencias del 50% en pacientes asiáticos<sup>(40)</sup>, suele ser de un 10% en pacientes caucásicos y en población de nuestro entorno se ha descrito en el 16,6%<sup>(41)</sup>. En este estudio se detectó en un 30% en mujeres frente a 8,2% en varones, un 38% en no fumadores frente a 9,5% en fumadores y en un 17% en los adenocarcinomas, que era del 23% en la variante bronquioloalveolar y 11,5% de los carcinomas de células grandes. Esto ha llevado a aconsejar su determinación rutinaria en los pacientes con histología no escamosa y en pacientes no fumadores, independientemente de la histología<sup>(33)</sup> (Fig. 3).

No está claro si la presencia de mutaciones (LREA o L858R) tienen significado pronóstico, los datos publicados de algunos estudios no mostraron clara asociación entre la presencia de mutaciones y una mayor supervivencia<sup>(42)</sup>, aunque en estudios retrospectivos de pacientes tratados en primera línea con i-TK se observó mejoría significativa en la supervivencia media cuando presentaban mutaciones EGFR<sup>(43)</sup>. A nivel predictivo, la eficacia del tratamiento con i-TK en pacientes de CPNCP portadores



**FIGURA 3.** Algoritmo de diagnóstico molecular en pacientes con CPNCP avanzado.

de mutaciones activadoras se basa en resultados de ensayos clínicos fase III con gefitinib y erlotinib frente a tratamiento estándar de QT.

El estudio IPASS se diseñó para valorar la no inferioridad del i-TK gefitinib frente a QT estándar basada en un díplete de platino (carboplatino-paclitaxel) en la SLP en 1.217 pacientes seleccionados por criterios clínicos y previamente no tratados<sup>(44)</sup>. El estudio demostró la no inferioridad de gefitinib (SLP 5,7 vs 5,8 meses para QT). Cuando retrospectivamente se analizó la SLP en función del estado mutacional en 437 pacientes con muestra disponible para determinaciones moleculares del EGFR, se demostró la superioridad de gefitinib para SLP (HR = 0,48;  $p < 0,0001$ ) y para la tasa de respuestas (71,2 vs 47,3%;  $p = 0,0001$ ). La relación, como factor predictivo, entre la presencia de mutaciones EGFR y la respuesta al tratamiento fue claramente significativa (prueba de interacción,  $p < 0,001$ ). En los pacientes con ausencia de mutación, por el contrario, la QT estándar fue significativamente más eficaz (HR = 2,85;  $p < 0,001$ ). Parámetros como tolerancia a la medicación y calidad de vida también fueron mejores en la rama de gefitinib.

Posteriormente, otros ensayos realizados en población asiática, utilizando gefitinib o erlotinib, han corroborado estos hallazgos frente a QT basada en diferentes dípteros de platinos<sup>(45-48)</sup>. El estudio EURTAC, liderado

por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, realizado en población caucásica<sup>(49)</sup>, compara erlotinib frente a QT basada en platino en pacientes con CPNCP con mutación positiva y también ha mostrado una mejor SLP con i-TK (mediana 9,4 vs 5,2 meses; HR = 0,42;  $p < 0,0001$ ) con mejor tasa de respuestas y tolerabilidad. En otros estudios con diferentes poblaciones, las tasas de respuesta a i-TK de los pacientes con mutación positiva oscila entre un 53 y 90%<sup>(50-52)</sup>. Por tanto, la determinación de mutaciones activadoras de EGFR es un factor determinante para una selección exacta de tratamientos específicos en pacientes con CPNCP, ante la marcada asociación predictiva entre la presencia de estas mutaciones y la respuesta terapéutica a los i-TK.

Esto ha llevado a indicar en las guías terapéuticas, tanto nacionales como internacionales, la determinación de mutaciones de EGFR de forma rutinaria en los pacientes con histología no escamosa y en pacientes no fumadores y a incluir en primera línea de tratamiento a los fármacos i-TK en los pacientes con mutación positiva<sup>(28,52-55)</sup> (Fig. 2).

### Translocación EML4-ALK

La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosín cinasa de la insulina con una función no del todo clara. Se identificó inicialmente como parte de una translocación asociada al linfoma anaplásico y otros linfomas no Hodgkin<sup>(56)</sup>. Se trata de una proteína transmembrana con un dominio aminoterminal extracelular, un dominio intracelular para la unión del receptor de insulina y otro dominio carboxílico intracelular. La EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) es una proteína citoplasmática que participa en la formación de microtúbulos.

El reordenamiento EML4-ALK se ha identificado recientemente en un grupo de pacientes con CPNCP en los que los inhibidores de la ALK son una importante y novedosa estrategia terapéutica. Descrito en 2007 cuando se encontró una pequeña inversión en el brazo corto de cromosoma 2, que daba lugar a una

proteína quimérica con actividad tirosín cinasa y oncogénica tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta proteína combina una parte de EML4, exones 1-13, con el dominio intracelular de ALK, exones 20-29<sup>(57)</sup>. Posteriormente se ha observado que ALK puede reordenarse no solo con EML4 sino también con otros genes como c-MET (*hepatocyte growth factor receptor*), TGF-11 y KIF5B<sup>(58)</sup>.

Las alteraciones de ALK se pueden detectar por FISH, IHQ o PCR (transcripción inversa), siendo la FISH el procedimiento actualmente de referencia. Esta alteración se ha descrito en un 2-7% de los adenocarcinomas, aunque estudios mutacionales han llegado a encontrarla en un 13% de los pacientes estudiados<sup>(59)</sup>. De forma similar a las mutaciones EGFR, los pacientes presentaban un perfil clínico característico. Eran algo más jóvenes que los casos de mutación EGFR, con cierto predominio en varones, no fumadores o escasamente fumadores (IPA < 10) y con histología de adenocarcinomas con producción de mucina intracelular. Estos pacientes no presentaban diferencias en la tasa de respuestas a QT estándar, se mostraban resistentes a los i-TK clásicos y la presencia de esta alteración era excluyente con las mutaciones EGFR o KRAS.

Crizotinib es un inhibidor dual de tirosín cinasa de la ALK y del receptor MET, recientemente aprobado por la FDA para pacientes con CPNCP avanzado y translocación ALK positiva. En un estudio de 1.500 pacientes se encontraron 83 casos con translocación EML4-ALK<sup>(60)</sup>, que ya habían sido previamente tratados con QT y en los que se obtenían unos resultados muy esperanzadores, con una tasa de respuestas del 57% (46 respuestas parciales y una respuesta completa), con un 33% de estabilización de enfermedad y al tiempo de corte del estudio el 77% de los pacientes seguían en tratamiento con un incremento en la SLP en el 72% de los pacientes y una mediana de supervivencia no alcanzada al cierre del estudio. Los pacientes recibían crizotinib 250 mg oral cada 12 horas en ciclos de 20 días con una duración media de los tratamientos de 6,4 meses. Esto

ha llevado a la FDA a aprobar recientemente el fármaco para el tratamiento de los casos de CPNCP con translocación ALK positiva y a incluir su determinación previa a los tratamientos de primera línea en recientes guías y consensos<sup>(28)</sup> (Fig. 2), aunque actualmente existen ensayos clínicos pendientes de finalización comparando crizotinib y quimioterapia en distintas líneas de tratamiento.

### Otros biomarcadores

Existen otros biomarcadores actualmente en diferentes fases de estudio y solo con datos preliminares pendientes de confirmación y valoración sobre su utilidad y eficacia, que hace que su determinación rutinaria no esté todavía indicada.

- **KRAS.** La mutación KRAS se produce en los codones 12 y 13 y es la alteración más frecuentemente detectada en las vías de señalización del EGFR, se trata de una proteína implicada en la unión del GTP al receptor de señalización del EGFR. El KRAS mutado conforma una proteína muy activa capaz de transformar las células en inmortales, promueve la proliferación celular y la supervivencia de la célula<sup>(61)</sup>. Es una mutación excluyente con la mutación EGFR y ambas resultan clave en la patogénesis de un gran número de adenocarcinomas. Presenta prevalencias entre el 10 y 30% en los CPNCP, con datos de un 26% en poblaciones de carcinomas de células grandes y adenocarcinomas y sexo femenino y está aparentemente asociado a la presencia de tabaquismo activo y resistencia a i-TK. A principio de los noventa ya se conocía su valor pronóstico negativo en pacientes resecaos<sup>(62,63)</sup> con adenocarcinomas donde se observaba una peor SLP y supervivencia global si los paciente mostraban en la pieza quirúrgica presencia de mutación KRAS positiva frente a los que no la presentaban. Estos datos no se han comprobado en estudios recientes, en un trabajo sobre 482 pacientes resecaos con estadios iniciales I-b, II-a y II-b, que recibieron terapia adyu-

vante basada en cisplatino y vinorelbina *versus* observación<sup>(64)</sup> la presencia de mutación KRAS no mostró valor pronóstico para la supervivencia, tanto en un análisis univariante como multivariante, ni valor predictivo para la respuesta a QT. Solo la ausencia de mutación en KRAS presentaba un valor predictivo de mejor respuesta a QT adyuvante. Donde sí ha mostrado un importante valor predictivo es en la ausencia de respuesta a i-TK en pacientes portadores de adenocarcinoma o BAC, tratados en primera línea con erlotinib, donde se observó una tasa de respuesta del 0 frente al 32 % si se trataban de pacientes con KRAS mutado o nativo, respectivamente<sup>(50)</sup>.

- **Amplificación de MET.** MET es el gen que codifica para el receptor de crecimiento hepatocitario, se ha identificado tanto en adenocarcinomas como en carcinomas escamosos, es independiente de la presencia de KRAS y EGFR y actualmente están en investigación anticuerpos monoclonales e i-TK con actividad frente a esta molécula.
- **Mutación Her-2.** Se trata del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico. Es excluyente con mutaciones KRAS y EGFR, los pacientes suelen presentar un perfil clínico similar a la mutación EGFR y parece más sensible a i-TK duales, tipo lapatinib, y no a i-TK exclusivos de EGFR.
- **Mutación de BRAF.** Suele darse en pacientes fumadores o exfumadores y actualmente están en desarrollo inhibidores específicos.

## CONCLUSIONES

Una adecuada selección del tratamiento en los pacientes con CPNCP comenzará por un completo y exacto diagnóstico histológico y la determinación de aquellos marcadores moleculares que han demostrado utilidad en la elección de terapias específicas y dirigidas. La determinación de mutaciones EGFR y translocaciones en la ALK son las únicas las alteraciones moleculares indicadas actualmente para su determinación rutinaria. Los casos subsidiarios de estas determinaciones serán

los que presenten histología no escamosa y los pacientes no fumadores, independientemente de la histología. En la figura 3 se muestra un algoritmo de diagnóstico molecular aconsejado para la realización sistematizada de los 2 biomarcadores que, hasta ahora, han mostrado utilidad en el tratamiento de los pacientes con CPNCP avanzado. Deberían realizarse antes del inicio del tratamiento y se aconseja también ante la progresión de la enfermedad.

En los pacientes con CPNCP con mutación EGFR y translocación ALK negativas, la selección del tratamiento de QT, basado en dobles de platino se realiza, inicialmente, en función a la histología, escamosa *versus* estirpes no escamosas. Por ello, resulta de vital importancia conseguir suficiente y adecuado material para técnicas de IHQ, que nos ayude a evitar diagnósticos morfológicos inespecíficos o poco concretos, así como en la posterior realización rutinaria de técnicas más complejas, FISH y PCR, para análisis moleculares contrastados. Resulta cada vez más aconsejable la preservación de material histológico en fresco para determinaciones de futuras dianas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel TM. Paul Ehrlich and the origins of chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 113-4.
2. Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981; 304: 453-9.
3. Skipper HE, Schabel FM Jr, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1964; 35: 1-111.
4. Chu E DV. Principles of medical oncology. En: Devita VT HS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 295-306.
5. García Mata J, et al. Quimioterapia antineoplásica. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch R, eds. *Principios del tratamiento oncológico.* Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 219-59.
6. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M, Sacristán A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001990.

7. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, Bottomley R, Lehane D, Rivkin SE, et al. Small-cell carcinoma of the lung: combine chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. *Ann Intern Med.* 1978; 88: 194-9.
8. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. Vp-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 1471-7.
9. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer.* 2000; 83: 8-15.
10. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000; 30: 23-36.
11. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, Del Gaizo F et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *The Oncologist.* 2005; 10: 399-411.
12. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF 3rd, Johnson DH. Topotecan vs observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593; a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 2114-22.
13. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ Sr, Ansari R, Jung SH, Lane K, et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol.* 2002; 13: 95-102.
14. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 658-67.
15. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (4):CD004569.
16. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lug Cancer.* 2006; 51: 335-45.
17. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3860-7.
18. 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; 346: 92-8.
19. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4285-91.
20. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1335-43.
21. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3210-8.
22. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2542-50.
23. 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-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3543-51.
24. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2354-62.
25. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3722-30.
26. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel

- in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1589-1597.
27. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008; 372: 1809-18.
  28. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2012. NCCN.org. (www.nccn.com).
  29. Edg SB, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.
  30. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005; 40 (2): 90-7.
  31. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6 (2): 244-85.
  32. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011; 6 (9): 1496-504.
  33. Gómez JJ, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol.* 2012. doi:10.1016/j.patol.2011.11.002.
  34. Baselga J. New technologies in epidermal growth factor receptor-targeted cancer therapy. *Signal.* 2000; 1: 12-21.
  35. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305: 1163-7.
  36. Arteaga CL. EGFR receptor mutations in lung cancer: from humans to mice and maybe back to humans. *Cancer Cell.* 2006; 9: 421-3.
  37. Hendriks BS, Griffiths GJ, Benson R, Kenyon D, Lazzara M, Swinton J, et al. Decreased internalisation of erbB1 mutants in lung cancer is linked with a mechanism conferring sensitivity to gefitinib. *Syst Biol (Stevenage).* 2006; 153: 457-66.
  38. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005; 2: e73.
  39. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, Takenoyama M, Hanagiri T, Sugio K, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer.* 2010; 68: 198-203.
  40. Hirsch FR, Bunn PA Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 432-3.
  41. Rosell R, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958-67.
  42. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer. Molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005; 353: 133-44.
  43. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5900-9.
  44. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361: 947-57.
  45. Lee JS, Park K, Kim S-W, et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* 2009; 4 (Suppl 1): PRS4.
  46. 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.
  47. 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; 362: 2380-8.

48. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735-42.
49. Rosell R, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial [abstract]. En: ASCO Annual Meeting; 2011. p. 7503.
50. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J. Clin Oncol.* 2008; 26: 1472-8.
51. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2442-9.
52. 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; 350: 2129-39.
53. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R; Panel Members. Metastatic nonsmall-cell lung cancer: Consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol.* 2011; 22: 1507-19.
54. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Epidermal growth factor receptor (EGFR). Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2121-7.
55. Trigo Pérez JM, Garrido López P, Felip Font E, Isla Casado D; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: An updated edition. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12: 735-41.
56. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene ALK. To a nucleolar protein gene, NPM, in nonHodgkin's lymphoma. *Science.* 1994; 263: 1281-4.
57. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small lung cancer. *Nature.* 2007; 448: 561-6.
58. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008; 68: 3077-80.
59. 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 harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4247-53.
60. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1693-703.
61. Gregory JR, Jenifer M, William P. KRAS Mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 201-5.
62. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1990; 323: 561-5.
63. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, Mulshine JL, Phelps R, Viallet J, et al. Ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. *Cancer Res* 1991; 51: 4999-5002.
64. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5240-7.



# RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

*Aurora Rodríguez Pérez, Jesús Ángel Escobar Sacristán, Eva María Arias Arias*

## RESUMEN

La radioterapia es una modalidad de tratamiento loco-regional basado en el uso de radiaciones ionizantes con finalidad antineoplásica. Su objetivo es administrar una dosis alta de radiación sobre el tumor con el menor daño posible sobre los tejidos sanos adyacentes (índice terapéutico).

La radiación induce alteraciones a nivel molecular, celular y tisular, que son responsables de los efectos biológicos sobre los distintos órganos.

Los avances tecnológicos han permitido dejar atrás los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y adoptar una radioterapia de alta precisión, la radioterapia conformada 3D como tratamiento estándar en el cáncer de pulmón.

Un aspecto importante es la planificación de cada tratamiento que incluye una serie de fases perfectamente interrelacionadas y que conlleva un manejo exquisito de cada paciente desde que entra en el Servicio de Oncología Radioterápica hasta que recibe tratamiento.

Diferenciamos el tratamiento con radioterapia externa en el que la fuente radiactiva se sitúa a distancia del paciente, del tratamiento con braquiterapia que permite insertar la fuente radiactiva en el tumor o cavidad quirúrgica.

Existen guías de práctica clínica con nivel de evidencia que establecen las indicaciones de tratamiento en cada caso según la estirpe histológica, la estadificación y la situación clínica del paciente.

Hoy en día contamos con avances tecnológicos que están permitiendo optimizar la *ratio* terapéutica al administrar dosis muy altas a volúmenes pequeños, minimizando el daño radioinducido en los órganos de alrededor,

que han ampliado las opciones de tratamiento en aquellos casos en que la situación clínica-funcional del paciente nos limita el uso de las técnicas convencionales.

## INTRODUCCIÓN

Con más de 110 años de vida, esta modalidad de tratamiento loco-regional ha recorrido un largo camino en su desarrollo tecnológico y radiobiológico. Aplicada a la mayoría de pacientes con cáncer de pulmón a lo largo de su enfermedad, desde sus inicios, la radioterapia (RT) ha tratado de conseguir el mejor índice de control tumoral, administrando una dosis alta sobre el tumor con la menor toxicidad sobre los tejidos sanos. Este equilibrio control/complicaciones define el índice terapéutico, concepto básico en RT. Los avances tecnológicos han permitido dejar atrás los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y adoptar una radioterapia de alta precisión, la radioterapia conformada 3D (RTC-3D) como tratamiento estándar en el cáncer de pulmón, a la que dedicaremos este capítulo. En ella, se utilizan múltiples haces de radiación conformados o adaptados al volumen de irradiación mediante bloques de protección o colimadores multiláminas. La planificación del tratamiento se basa en una información tridimensional completa de la anatomía del paciente, obtenida mediante la adquisición de una tomografía computarizada (TC). En el momento actual, modernas técnicas de planificación, irradiación y verificación, que incluyen la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia guiada por la imagen (IGRT) permiten, junto a medidas de control del movimiento respiratorio, la realización de estereotaxia pulmonar

(SBRT). Todas ellas tratan de optimizar la *ratio* terapéutica escalando dosis o modificando el fraccionamiento. Sin embargo, ese avance tecnológico no será suficiente sin un sólido conocimiento radiobiológico que permita una perfecta integración con la genómica y proteómica, para establecer una radioquimioterapia individualizada en el cáncer de pulmón.

## EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES

La radioterapia emplea radiaciones ionizantes (fundamentalmente, rayos X, gamma o electrones acelerados) con finalidad terapéutica. La propiedad más importante de estas radiaciones y base de su uso clínico es la capacidad de ceder energía al interactuar con la materia viva<sup>(1)</sup>. Tras la interacción, la energía transferida al medio irradiado por unidad de masa se denomina dosis absorbida y su unidad en el sistema internacional es el Gray (Gy).

La radiación induce alteraciones a nivel molecular, celular y tisular, que son responsables de los efectos biológicos sobre los distintos órganos.

### Efectos a nivel molecular y celular

Se producen con mayor frecuencia si la interacción tiene lugar sobre el núcleo celular, especialmente sobre el ADN<sup>(1)</sup>. El efecto biológico es la pérdida de la proliferación celular o la muerte celular diferida cuando la dosis administrada es baja o moderada, la exposición no es única sino fraccionada y el volumen de irradiación es de una parte del organismo (lo habitual en RT). La radiación puede inducir entonces dos tipos distintos de lesión, lesión letal directa por impacto único y lesión subletal o inicialmente reparable que puede llegar a ser letal si se acumula un número excesivo de las mismas sobre el genoma celular.

### Efectos a nivel tisular

Los tejidos se comportan de distinto modo según sean tejidos proliferativos o de respuesta rápida o tejidos no proliferativos o de res-

puesta lenta. En los primeros (médula ósea, epitelio intestinal, piel, mucosa orofaríngea, epitelio germinal), la función se deteriora al actuar sobre las células madre pluripotenciales y son responsables de los efectos agudos que aparecen días o semanas después de la irradiación<sup>(2)</sup>. En los tejidos no proliferativos (sistema nervioso central y periférico, hígado, pulmón, riñón, tejido conjuntivo, cartílago, hueso, vasos), la pérdida de la función se asocia con la disminución del número de elementos celulares maduros, bien diferenciados, que componen su estructura y son responsables de los efectos tardíos que aparecen meses después de la irradiación.

En los tumores malignos y los tejidos normales proliferativos, el mecanismo principal de muerte celular a dosis bajas por fracción ( $\leq 2$  Gy) es la inducción de lesiones letales por impacto único, mientras que, en los tejidos no proliferativos, el efecto biológico se produce por acúmulo de lesiones subletales. Sin embargo, parte del daño inducido por este mecanismo es susceptible de ser reparado y esta es la razón por la que, cuando se irradian conjuntamente un tumor (tejido proliferativo por excelencia) y un tejido sano no proliferativo (o de respuesta lenta), el efecto de la radiación a las dosis utilizadas en la clínica (1,5-2,5 Gy) es más acusado sobre el tejido tumoral. Este es el mecanismo básico que permite la destrucción de células tumorales sin excesivo daño sobre las normales.

Cuatro son los mecanismos generales subyacentes de respuesta a la radiación de los tumores y de los tejidos normales que explican el porqué del fraccionamiento de la dosis en radioterapia<sup>(2)</sup>.

1. Reparación del daño subletal: al dividir la dosis total en un determinado número de fracciones, se protege a los tejidos irradiados ya que, durante el tiempo interfacciones, se produce la reparación de las lesiones subletales y potencialmente letales radioinducidas.
2. Redistribución celular: las células son más radiosensibles en las fases G2 y M del ciclo

celular y más radiorresistentes en G1 y al final de la fase S. El periodo de tiempo entre fracciones favorece la redistribución de las células proliferativas en fases más radiosensibles y afecta, sobre todo, a las células tumorales (en las mismas fases del ciclo mitótico su radiosensibilidad es mayor que la de las células normales).

3. Reoxigenación: las células hipóxicas son resistentes a la radiación. Se han propuesto varios mecanismos que explican la reoxigenación. Entre otros, el incremento de la densidad vascular tumoral consecutiva a la depleción celular radioinducida; la reducción del volumen tumoral con disminución de la distancia existente inicialmente entre los vasos y las células hipóxicas distales a los mismos; menor demanda tumoral de oxígeno como consecuencia de la destrucción progresiva de las células mejor oxigenadas con el fraccionamiento de la dosis y, finalmente, las variaciones cíclicas en el flujo sanguíneo tumoral subsiguientes a la apertura de vasos tumorales previamente ocluidos.
4. Regeneración celular (tumoral y del tejido normal de respuesta aguda): en la radioterapia del cáncer, la prolongación del tiempo de irradiación tiene la ventaja de reducir la intensidad de las reacciones agudas y permitir la reoxigenación tumoral. Sin embargo, una prolongación excesiva de este tiempo permite la proliferación de células tumorales supervivientes e incide negativamente sobre el control tumoral.

En los tumores malignos, la regeneración coincide en el tiempo con la regresión tumoral clínica y es más acusado cuanto menor es el número de células supervivientes. Una manera sencilla de limitar la regeneración tumoral consiste en intensificar los tratamientos, que puede conseguirse mediante el acortamiento del tiempo de irradiación, adición de quimioterapia (QT) o mediante el hiperfraccionamiento (más de una fracción/día separadas al menos por 6 horas, sin prolongar el tiempo de irradiación)<sup>(2)</sup>.

### Efectos de la radiación a nivel de órganos<sup>(1)</sup>

Se describen los efectos producidos por la radiación en los órganos implicados en la irradiación torácica:

- Pulmón: es un tejido de respuesta tardía y los principales efectos de la radiación se traducen en neumonitis y fibrosis pulmonar. La primera es de presentación precoz, entre 2-6 meses después de la irradiación y se produce por las lesiones inducidas sobre el endotelio vascular y las células blanco del tejido (neumocitos tipo II). Clínicamente se caracteriza por la asociación de tos seca, reducción del espacio alveolar y disnea progresiva.
- Médula espinal<sup>(3)</sup>: la radiación induce sobre la médula efectos comparables a los producidos sobre el tejido cerebral. La mielitis por radiación se debe tanto a una desmielinización y necrosis de la sustancia blanca como a la lesión vascular.
- Corazón: su tolerancia a la radiación es mayor que la del pulmón. Las lesiones radioinducidas más frecuentes son la pericarditis y la miocardiopatía; esta última se caracteriza por fibrosis intersticial y perivascular difusa que aparecen entre 4-9 meses tras la irradiación.
- Esófago: la esofagitis aguda radioinducida es una complicación habitual y un factor limitante de la dosis en este órgano. Algunos autores han relacionado la longitud esofágica y la dosis total recibida con complicaciones tardías como la estenosis esofágica o la perforación<sup>(3)</sup>.
- Piel: no es un órgano de riesgo en el tratamiento del cáncer de pulmón con RTC-3D ya que las energías utilizadas permiten el tratamiento de tumores en profundidad, siendo la dosis recibida por la piel inferior a su dosis de tolerancia.

### PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Consta de una serie de etapas clínicas<sup>(4)</sup>, desarrolladas de forma sucesiva e interrelacionadas, en las que participan un gran número

de profesionales con tareas especializadas y complejas; ese es el motivo por el que, desde la llegada de un paciente a un Servicio de Oncología Radioterápica hasta que finaliza el tratamiento, transcurre un periodo de tiempo variable.

### Primera consulta

Tras el enfoque clínico multidisciplinar, en la *primera consulta o evaluación inicial*<sup>(4)</sup>, se determinará la indicación e intención de la radioterapia.

- Indicación: las condiciones basales para poder administrar RT con intención radical serán un VEMS  $\geq 1$  l (o 40%) y un DL<sub>CO</sub>  $\geq 50\%$ . VEMS inferiores a 800 cc, pO<sub>2</sub> < 50 mm de Hg, pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg y un bajo *performance status*, contraindican la RT.
- Intención: de forma general, la RT puede administrarse con finalidad curativa o paliativa y como modalidad de tratamiento exclusiva o combinada con otras terapias.

Con finalidad curativa, la RT se prescribe con intención radical (tratamiento exclusivo con o sin quimioterapia radiosensibilizante), con intención neoadyuvante (previa al tratamiento definitivo, generalmente antes de la cirugía) o con intención adyuvante (tras el tratamiento definitivo, generalmente tras la cirugía).

Se utilizará RT paliativa ante síntomas locales por progresión tumoral (síndrome de vena cava superior, dolor torácico, obstrucción de la vía aérea o hemoptisis, entre otros) o ante metástasis en diversas localizaciones que puedan causar dolor, síndrome de hipertensión intracraneal, compresión medular o con alto riesgo de fractura patológica.

De forma profiláctica, la RT holocraneal se administra en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y su uso es objeto de investigación en cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNPC).

### Simulación

Tras la evaluación inicial, se realizará la localización de los volúmenes a irradiar y de los



**FIGURA 1.** Posicionamiento e inmovilización del paciente. Alineación con láseres. Los puntos grises representan marcas tatuadas sobre el paciente. Cinturón Anzai sobre tórax para TC4D (ver en color en págs. finales).

órganos de riesgo a proteger. Para ello, el paciente será remitido a *simulación* o fase del proceso radioterápico que consiste en reproducir las mismas condiciones en las que posteriormente y cada día se efectuará el tratamiento en la máquina. En esta etapa, es fundamental el correcto posicionamiento e inmovilización del paciente, no solo para la realización de la TC de simulación, sino también para el tratamiento diario<sup>(4)</sup>.

- Posicionamiento: decúbito supino (posición más confortable) con los brazos por encima de la cabeza, que permitirá dejar libre el tórax para la entrada de los haces de radiación. La inmovilización<sup>(5)</sup>, especialmente de los brazos, se realizará con sistemas T-bar, colchones de vacío o cunas de espumas rígidas, sobre una mesa plana (Fig. 1).
- Alineación: consiste en marcar sobre el paciente o sobre los dispositivos de inmovilización, puntos de triangulación para relacionar el eje de coordenadas del paciente con el de la TC y con el de la unidad de tratamiento. Los sistemas de alineación más utilizados son los láseres y los tatuajes (Fig. 1).

### Adquisición de imágenes

Los sistemas de planificación tridimensionales, basados en densidades TC, permiten al oncólogo radioterápico localizar y definir el tumor y los órganos adyacentes. Es posible

fusionar las imágenes obtenidas en la TC de simulación o de planificación con las de la PET/TC de estadificación o con TC previos.

- TC de simulación con contraste iv: cortes cada 3-5 mm desde el cartílago cricoides hasta L2. Así se adquieren las imágenes para delimitar los volúmenes sobre las mismas. En algunos Centros es posible la realización de una TC4D que permite establecer el movimiento de tumores torácicos y de abdomen superior con la respiración (Fig. 1).
- PET/TC de simulación: si bien su uso no está contemplado en la ficha técnica de la <sup>18</sup>F-FDG, con la bibliografía disponible, se **recomienda** para la planificación de RT, tanto en CPNPC como en CPCP. Es especialmente útil cuando hay atelectasias significativas, permite reducir la variabilidad interobservador y puede mejorar significativamente la exactitud en la determinación del volumen de tratamiento o volumen blanco<sup>(6)</sup>.

### Definición de volúmenes de tratamiento

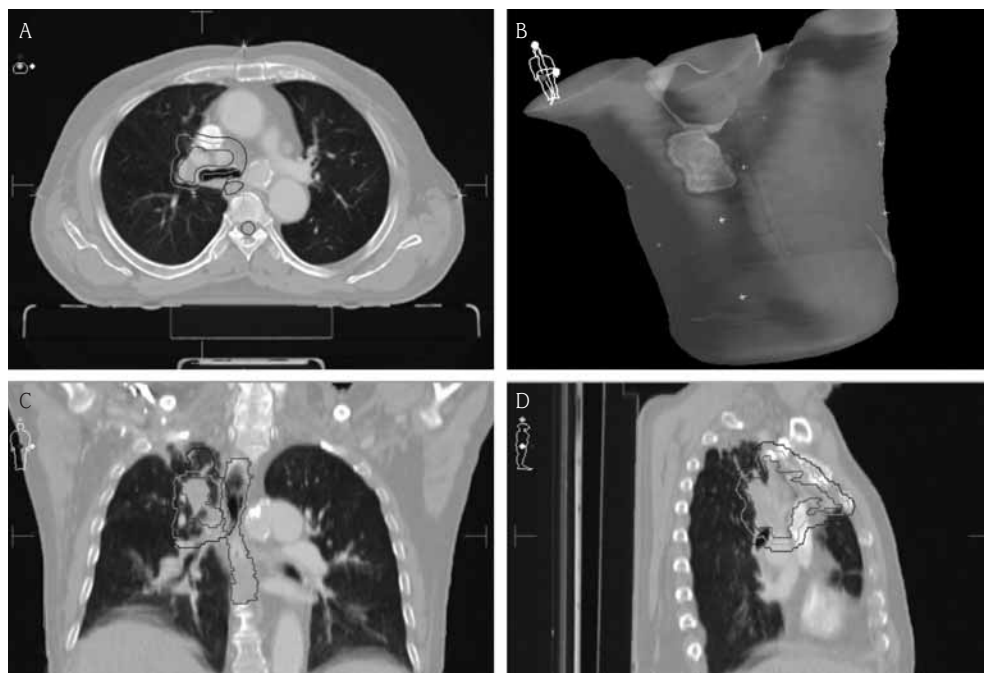
La Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) ha elaborado varios informes que incluyen una serie de recomendaciones para utilizar un lenguaje común a la hora de prescribir, informar y registrar los volúmenes y las dosis empleadas en RT<sup>(7)</sup>.

### Volúmenes tumorales

- GTV (*Gross Tumour Volume*): volumen tumoral macroscópico; estará presente en los tratamientos radicales y no existirá si el tumor ha sido extirpado. En el caso de pacientes con CPNPC que han recibido QT de inducción, aunque sigue siendo controvertido, la mayoría de autores recomiendan incluir el GTV prequimioterapia siempre que el estado funcional del paciente y la dosis de tolerancia de los órganos críticos lo permitan<sup>(6)</sup>; en estos casos, se recomienda la fusión de imágenes pre y postratamiento de inducción.
- En el CPCP, la delimitación del GTV es, también, discutida. En la mayoría de Centros, se planifica la RT tras el 1º o 2º ciclo de

QT y se delimita como GTV el volumen presente en la TC de simulación<sup>(6)</sup>.

- GTV ganglionar: para su correcta delimitación se recomienda el uso del mapa modificado de Naruke/ATS-LCSG<sup>(6)</sup>. Tradicionalmente, la valoración del mediastino se ha hecho con TC, considerando patológica la adenopatía con un diámetro > 10 mm y aceptando como normal un diámetro de 12 mm en ganglios subcarinales. Hoy día, la PET/TC y técnicas invasivas quirúrgicas y no quirúrgicas permiten una valoración mediastínica más precisa.
- CTV (*Clinical Target Volume*): margen que se añade al GTV para incluir la enfermedad subclínica. El estudio de las piezas quirúrgicas representa el *gold standard* para determinar el CTV y parece razonable añadir un margen entre 5 y 9 mm, algo mayor en adenocarcinomas que en carcinomas escamosos.
- CTV ganglionar: hasta fechas recientes, se realizaba una “irradiación ganglionar electiva”, es decir, el volumen de tratamiento incluía el mediastino sano y, en aquellos tumores del lóbulo superior, también la fosa supraclavicular para tratar la enfermedad subclínica. Sin embargo, varios trabajos prospectivos en los que se ha hecho una irradiación ganglionar solo de áreas afectas, no ha mostrado una recidiva significativa en áreas no incluidas. Así pues, no está justificada la irradiación ganglionar electiva. Aunque no existe consenso sobre el margen que debe añadirse, la mayoría añade 5 mm al GTV ganglionar para incluir la enfermedad microscópica.
- PTV (*Planning Target Volume*): constituye el volumen definitivo de tratamiento. Se le añade un margen al CTV para incluir tanto las incertidumbres en el reposicionamiento como las modificaciones en la forma y posición del CTV. En general se añaden 5 mm a las adenopatías mediastínicas metastásicas y entre 1 y 2 cm para obtener el PTV tumoral (menor margen si se dispone de protocolos de posicionamiento o de control del movimiento y mayor margen en



**FIGURA 2.** GTV, CTV y PTV. A) corte axial. B) imagen 3D. C) corte coronal. D) corte sagital (ver en color en págs. finales).

tumores de lóbulos inferiores por su mayor movilidad) (Fig. 2).

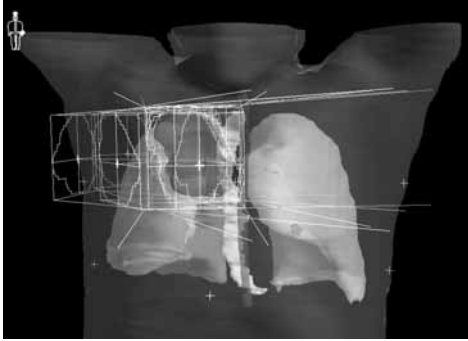
### Órganos de riesgo

Además de los volúmenes tumorales, se deben delimitar los tejidos normales, cuya sensibilidad a la radiación puede influir significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita. El margen que compensa los movimientos de estos órganos y las incertidumbres en el posicionamiento, se denomina PRV. El PRV puede solaparse con el PTV y, en este caso, debe elegirse entre el riesgo de no incluir parte de la población tumoral (sacrificar PTV) y el riesgo de producir complicaciones graves en los tejidos sanos (sacrificar PRV). Los órganos de riesgo en el cáncer de pulmón son el esófago, el corazón, la médula espinal y el pulmón sano (incluye el volumen de ambos pulmones excluyendo el PTV). En SBRT se tendrán en cuenta, además, las dosis recibidas por la piel, tráquea y bronquios principales, plexo braquial, grandes vasos, costillas y estómago.

### Prescripción de la dosis

Las dosis utilizadas varían en función de la intención del tratamiento (dosis mayores si es radical) y de la radiosensibilidad de cada tumor.

- **Tratamientos radicales:** el fraccionamiento convencional consiste en administrar 1 sola dosis diaria de 1,8-2 Gy durante 5 días a la semana ( $5 \times 180$  cGy o  $5 \times 200$  cGy). La dosis total en estos tratamientos será de 60-70 Gy<sup>(8)</sup>. La QT concomitante incrementa la respuesta a expensas de mayor toxicidad. Con SBRT se administran en varias fracciones, dosis que equivalen biológicamente a  $\geq 100$  Gy (dosis muy altas en pocas sesiones a volúmenes pequeños).
- **Tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes:** dosis entre 45-50 Gy. Se administrarán 60 Gy en caso de extensión extracapsular patológica, factor predictivo de recidiva y de menor supervivencia para diversos autores<sup>(5)</sup>.
- **Tratamientos paliativos:** se barajan varios esquemas según la localización del tumor



**FIGURA 3.** Simulación en el planificador de los haces de irradiación conformados (ver en color en págs. finales).

primario o de las metástasis. Por lo general, se utilizan esquemas hipofraccionados con dosis altas por fracción. 1 fracción de 8 Gy o de 10 Gy (frecuente en metástasis óseas), 5 fracciones de 4 Gy (dosis total 20 Gy) o 10 fracciones de 3 Gy (dosis total 30 Gy).

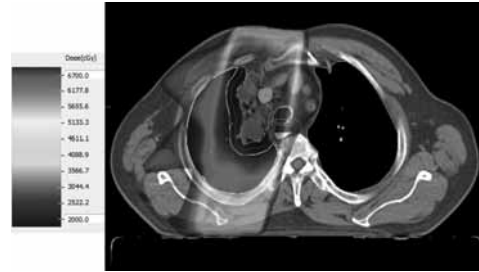
- Irradiación craneal profiláctica: 15 sesiones con una dosis por fracción de 2 Gy (dosis total 30 Gy) o 10 sesiones con una dosis por fracción de 2,5 Gy.

Sobre los órganos de riesgo: al prescribir la dosis sobre el volumen de tratamiento se establecerán los límites de dosis sobre los órganos críticos para reducir el riesgo de complicaciones<sup>(9)</sup>. Se define la dosis de tolerancia, como la dosis de radiación que, administrada con fines de control tumoral, genera un índice de complicaciones razonable sobre los tejidos normales de respuesta lenta.

- Pulmón: se recomienda que el volumen de pulmón (calculado como la suma de ambos menos el PTV) que recibe 20 Gy (V20) no supere el 30% (o el 25% con QT concomitante)<sup>(10)</sup>. El V5 no debe superar el 45%. También se relaciona con el riesgo de neumonitis la dosis pulmonar media, que no debe ser superior a 20-23 Gy.

### Dosimetrías

Una vez que los Radiofísicos hospitalarios realizan distintos planes de tratamiento (Fig. 3), la evaluación y aceptación de las dosime-



**FIGURA 4.** Distribución de dosis tras la planificación (ver en color en págs. finales).

trías es una de las principales responsabilidades del oncólogo radioterápico. Entre las herramientas más útiles para esta evaluación, los histogramas dosis volumen resumen en forma de gráfico la información dosimétrica y, permiten el análisis de la distribución de dosis en los volúmenes de tratamiento y en los órganos de riesgo, así como la comparación entre distintos planes (Figs. 4 y 5).

### Puesta en tratamiento y verificación

Tras la aceptación del plan de tratamiento, el paciente inicia el mismo en la unidad. La verificación o control de calidad, comprobando que el tratamiento coincide con el planificado, se realizará con imágenes radiográficas reconstruidas digitalmente (DRR) y generadas directamente con los datos de la TC de simulación, con imagen radiográfica portal o con los sistemas de imagen electrónica portal (verificación 2D). Los aceleradores lineales de última generación disponen de un *cone-beam* o sistema de tomografía de haz cónico que, previamente a la sesión, realiza una TC de verificación que, fusionada con la TC de planificación, permite IGRT y terapia adaptada en caso de regresión tumoral durante la RT (Fig. 6).

Durante el tratamiento, las revisiones semanales permitirán la valoración de la toxicidad aguda. La toxicidad tardía o crónica será evaluada en las revisiones periódicas tras la finalización del tratamiento radioterápico<sup>(4)</sup>.

## TRATAMIENTO

### Radioterapia externa

El paciente se sitúa a distancia de la fuente radiactiva.

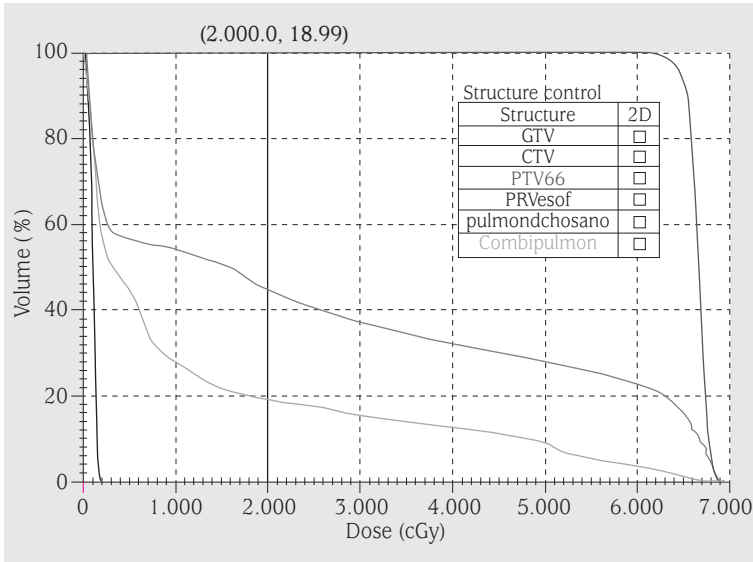


FIGURA 5. Histograma dosis-volumen (ver en color en págs. finales).



FIGURA 6. Fusión cone-beam CT y TC de planificación (ver en color en págs. finales).

**Cáncer de pulmón no células pequeñas.**

**Tratamiento por estadios**

Todas las indicaciones de tratamiento tienen un nivel de evidencia o categoría 2 y un grado de recomendación A, salvo que se especifique lo contrario<sup>(11)</sup>.

*Estadio IA*

Tras la cirugía y solo en caso de márgenes positivos tanto microscópicos (R1) como macroscópicos (R2), cuando la reintervención quirúrgica no pueda efectuarse, estaría indicada la RT con o sin QT (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).

*Estadio IB. Estadio IIA (T2b N0)*

Tras la cirugía<sup>(12)</sup> y solo en caso de márgenes positivos sin reintervención quirúrgica, se realizará RT ± QT (se administra QT en estadio IIA). La QT-RT concomitante es de elección en muchas Instituciones cuando los márgenes son positivos por el mayor riesgo de recidiva local.

*Estadio IIA (T1ab-T2a N1) y estadio IIB (T2b N1-T3 N0)*

Tras la cirugía, si existen márgenes positivos y sin reintervención quirúrgica, se recomienda QT-RT concomitante en tumores R2 y secuencial en R1.

En los estadios precoces, la RT radical ± QT es una alternativa a la cirugía en pacientes inoperables por comorbilidad asociada o rechazo a la misma. Es posible realizar SBRT en tumores T1, T2 ≤ 5 cm con PET/TC negativo para enfermedad regional y a distancia.

*Estadio IIB (T3 invasión N0) y estadio IIIA (T3-4 N1; T4 extensión N0-1)*

Las opciones de tratamiento dependerán de la localización del tumor (Pancoast, pared torácica, vía aérea proximal o mediastino).

- **Tumor de Pancoast (T3-4 N0-1):** especialmente en tumores T3 invasión N0-1: QT-RT neoadyuvante seguida de cirugía y QT adyuvante. La decisión de realizar QT-RT concomitante si se va a realizar neu-

monectomía, debe ser evaluada de forma individual por un equipo multidisciplinar. En algunos Centros la concomitancia se evita ante neumonectomía derecha.

En tumores T4 extensión N0-1: si es un tumor potencialmente resecable: QT-RT concomitante preoperatoria. Si, tras la evaluación quirúrgica, el tumor no es resecable, se completará la RT a dosis radicales + QT. Es importante en esta situación reducir el tiempo de parada de RT si finalmente la cirugía no fuera posible. Algunos cirujanos experimentados aceptan que el paciente reciba dosis radicales de RT concomitante a QT antes de la cirugía<sup>(13)</sup>.

En tumor irreseccable de inicio: QT-RT concomitante y radical seguida de QT.

- **Tumor en la pared torácica, vía aérea proximal o mediastino:** tras la cirugía, el tratamiento adyuvante dependerá del estado de los márgenes. Si es un tumor potencialmente resecable, se realizará neoadyuvancia con QT-RT concomitante o QT exclusiva, seguido de cirugía. Si los márgenes son positivos y no se efectúa reintervención quirúrgica, QT-RT seguido de QT (si no se administró previamente).

*Estadio IIIA (T4 N0-1)*

Incluye tumor T4 por presencia de nódulos tumorales separados en distintos lóbulos del pulmón ipsilateral. El tratamiento de elección es la cirugía y, si los márgenes son positivos, QT-RT concomitante (si se tolera).

Si es irreseccable, sin derrame ni pleural ni pericárdico, el tratamiento de elección QT-RT concomitante y radical (categoría 1) seguido de QT (categoría 3).

*Estadio IIIA (T1-3 N2)*

*Si no existe afectación ganglionar N2 ni N3 en el estudio previo*

Cirugía (incluye también a tumores T3 por presencia de nódulos en el mismo lóbulo). Tras la evaluación patológica:

- Si N0 o N1: se administrará tratamiento adyuvante en función del estado de los

márgenes y de la presencia o no de factores adversos.

- Si N2, como hallazgo incidental: 2 opciones:
    - Márgenes negativos: QT (categoría 1) + RT.
    - Márgenes positivos: QT-RT seguido de QT o QT seguida de RT.
- Si existe afectación ganglionar N2*
- Si es un tumor T1-T2 o T3 (solo por tamaño  $\geq 7$  cm), 2 opciones de tratamiento:
    - QT-RT concomitante y radical (categoría 1)<sup>(14)</sup>.
    - QT de inducción  $\pm$  RT. En este caso, se evaluará la respuesta al tratamiento neoadyuvante:
      - Si respuesta: cirugía  $\pm$  QT (categoría 2B)  $\pm$  RT (si no se ha administrado previamente).
      - Si hay progresión local: RT (si no se ha administrado antes)  $\pm$  QT.
  - Si es un tumor T3 (por invasión): QT-RT concomitante radical<sup>(15)</sup>.

#### *Estadio IIIB (T1-3 N3)*

QT-RT concomitante y radical (categoría 1) seguido de QT.

#### *Estadio IIIB (T4 por extensión N2-3)*

Requiere confirmación patológica.

- Sin afectación mediastínica contralateral. 2 posibilidades:
  - Sin afectación mediastínica ipsilateral. El tratamiento se realizará en función del estadio tumoral.
  - Con afectación mediastínica ipsilateral: el tratamiento de elección es la QT-RT concomitante radical (categoría 1) seguido de QT.
- Con afectación mediastínica contralateral: El tratamiento de elección es la QT-RT concomitante radical (categoría 1) seguido de QT.

#### *Estadio IV*

- **Nódulo solitario en pulmón contralateral:** Siempre que sea posible se tratarán como 2 tumores primarios.

- **Nódulos separados en pulmón contralateral:** 2 opciones de tratamiento:

Inducción con QT-RT o con QT exclusiva, seguida de cirugía:

- Con márgenes negativos: 2 opciones:
  - QT en pacientes seleccionados  $\pm$  RT (si no se ha dado previamente).
  - Observación.

- Con márgenes positivos: RT (si no se ha dado) seguida de QT.

Cirugía de entrada y si los márgenes son positivos:

- Microscópicos: QT-RT seguido de QT. La mayoría de instituciones administran la QT-RT concomitante.
- Macroscópicos: QT-RT concomitante seguido de QT.

- **Derrame pleural o pericárdico:** si es negativo para malignidad: tratamiento según estadio tumoral y si es positivo: tratamiento local y sistémico.

- **Lesión cerebral única:** opciones de tratamiento:

- Resección quirúrgica de la lesión cerebral + RT holocraneal (categoría 1) o radiocirugía<sup>(16)</sup>.

- Radiocirugía + RT holocraneal (categoría 1 para metástasis única).

- Radiocirugía exclusiva.

### **Cáncer de pulmón de células pequeñas**

#### *Cirugía*

En pacientes con estadio clínico I en los que se haya realizado cirugía, recibirán QT-RT adyuvante si existe afectación ganglionar mediastínica. En este grupo de pacientes y tras la finalización del tratamiento adyuvante, se efectuará irradiación craneal profiláctica (PCI).

#### *Enfermedad limitada*

El tratamiento estándar es *RT temprana y concomitante a QT*.

1. Inicio de la RT con el ciclo 1 o 2 de QT (categoría 1) con un fraccionamiento de 1,5 Gy/ 2 veces al día hasta 45 Gy<sup>(17)</sup> o de 1,8-2 Gy/ día hasta 60-70 Gy.

2. QT-RT concomitante es de elección frente al tratamiento secuencial en pacientes con un buen estado general o *performance status* (ECOG 0-2). Categoría 1.
3. Pacientes con mal estado general (ECOG 3-4) recibirán tratamiento individualizado que incluirá tratamiento de soporte, QT ± RT secuencial.
4. RT conformada 3D o RT de intensidad modulada serán las técnicas de elección (categoría 1).

Puede estar indicada la QT-RT en pacientes que presenten derrame pleural negativo (o no determinado) para malignidad pero no para aquellos con derrame pericárdico.

#### *Enfermedad extendida*

Tratamiento con QT exclusiva. Pacientes seleccionados con enfermedad diseminada no voluminosa con respuesta completa o casi completa a la QT, deberán considerarse candidatos a RT torácica secuencial. Para pacientes con enfermedad diseminada y sintomática, la RT ofrece una excelente paliación.

#### *Irradiación craneal profiláctica (PCI)<sup>(18)</sup>*

Se recomienda tanto a pacientes con enfermedad limitada como extendida que alcanzan una respuesta completa o parcial (categoría 1). No se recomienda en pacientes con un bajo PS (3-4) o con alteraciones mentales y no debe administrarse con QT concomitante al aumentar el riesgo de neurotoxicidad.

#### *Braquiterapia*

El término braquiterapia procede del griego (*braqui*: corto) y se refiere a la pequeña distancia entre la fuente radiactiva y el volumen tumoral a irradiar.

La braquiterapia endobronquial HDR o de alta tasa de dosis es una modalidad avalada en el tratamiento paliativo y, en casos muy seleccionados, curativo de la obstrucción de la vía aérea producida por tumores malignos, ya sean primitivos o metastásicos<sup>(19-21)</sup>. Una de sus mayores ventajas es la reducción del tiempo de tratamiento, lo que permite la realización del

procedimiento con mínima estancia hospitalaria, en régimen de hospital de día, reduciendo costes, disminuyendo el riesgo de movilización del catéter, y con mínima exposición radiactiva<sup>(19,20)</sup>.

Se aplica esta técnica con intención paliativa o curativa<sup>(22)</sup>. Paliativa ante sintomatología debida a tumoración endobronquial maligna no susceptible de tratamiento curativo. En pacientes con lesión residual maligna en el borde de resección bronquial tras la cirugía o en caso de tumor maligno de localización endobronquial no susceptible de tratamiento quirúrgico, la intención será curativa.

Igualmente se siguen como criterios de exclusión<sup>(23,24)</sup>, la imposibilidad de colocar adecuadamente el catéter vía endoscópica, una supervivencia esperada inferior a dos meses, un índice de Karnofsky inferior al 60% o la falta de consentimiento informado por parte del paciente.

La técnica consiste en colocar mediante visión directa de un broncoscopio flexible en la zona de la lesión endobronquial, un catéter de polietileno de 2 mm de sección y 995 mm de longitud, asegurándose de que este pase, si es posible, la totalidad de la zona enferma<sup>(25)</sup>. Una vez colocado el catéter que contiene una guía metálica y bajo visión radioscópica, se retira el catéter por el canal de trabajo del broncoscopio para garantizar que este no se desplace de su emplazamiento adecuado. Se retira la guía metálica y se coloca en el interior del catéter una sonda de simulación, que lleva marcas cada centímetro desde la punta de éste, que coinciden con el extremo distal del catéter y que servirán de referencia para la planificación del tratamiento. Se realizan radiografías en proyecciones antero-posterior y lateral derecha para planificación 2D (o una TC de simulación para planificación 3D). Sobre estas radiografías y con las referencias de las marcas de la sonda de simulación en relación al árbol bronquial, se determinan los segmentos a tratar.

No existe acuerdo en la dosis total a aplicar, ni en el fraccionamiento, aunque se acepta una dosis en torno a los 20 Gy en tres a cuatro fracciones con carácter semanal; de esta forma

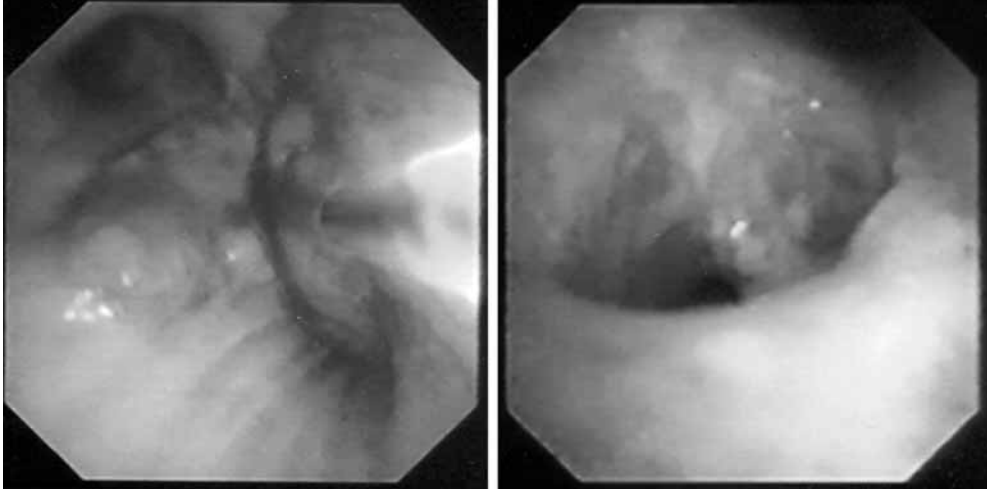


FIGURA 7. Carcinoma epidermoide en BPD tratado con braquiterapia HDR (ver en color en págs. finales).

se obtienen mejores respuestas y hay menos complicaciones.

La respuesta al tratamiento se valora al mes aproximadamente de realizar la última aplicación, mediante una broncoscopia, de esa forma se define:

**Respuesta completa:** no existe patología macroscópica sugerente de enfermedad tumoral en la zona bronquial tratada y en la biopsia no se ven células tumorales.

**Respuesta parcial:** persistencia de enfermedad macroscópica, aunque con mejoría de las lesiones o, si estas han desaparecido, hubiera lesión maligna en la biopsia.

**No respuesta:** escasa o nula progresión de las lesiones endoscópicas con biopsia positiva.

El tratamiento endobronquial con braquiterapia HDR consigue en torno al 60% de respuestas completas, siendo el porcentaje de respuestas parciales del 35% y solo un 5% de los pacientes tratados no responden.

En cuanto a la respuesta clínica<sup>(22)</sup>, se valoran los síntomas debidos a la obstrucción de la vía aérea producidos por la enfermedad neoplásica, tos, disnea y estridor, mejorando de forma completa, es decir, desapareciendo o volviendo a ser como antes de la enfermedad neoplásica en más del 80% de los enfermos.

Por síntomas, consigue controlar la hemoptisis en más el 95% de los pacientes, si bien hay que tener en cuenta que nunca debe utilizarse como una técnica que pretenda conseguir un control rápido de este síntoma. Se consigue control de la tos en un 75% de los pacientes, en prácticamente el 70% se mejora la disnea y, según las series publicadas hasta en el 100% de los enfermos desaparece el estridor<sup>(26)</sup>.

Las complicaciones de hemoptisis letal y de fístulas están por debajo del 2%<sup>(22)</sup> y este tratamiento puede ser aplicado a través de prótesis endobronquiales.

En resumen, la braquiterapia endobronquial HDR es un método terapéutico avalado y constatado, tanto en el tratamiento de la obstrucción de la vía aérea por procesos malignos avanzados, primitivos o metastáticos, como en el tratamiento de los procesos incipientes con intención curativa<sup>(20)</sup> (Fig. 7).

## AVANCES TECNOLÓGICOS EN CÁNCER DE PULMÓN

La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) define la SBRT como “un tratamiento que aúna un alto grado de precisión y reproducibilidad con muy altas dosis de radiaciones ionizantes, extremadamente

precisas y generadas externamente, maximizando el efecto antitumoral, mientras se minimizan los daños radioinducidos en los tejidos sanos adyacentes". Alternativa a la cirugía, si no existe afectación ganglionar mediastínica, se utiliza tanto en tumores primarios como en metástasis pulmonares<sup>(27)</sup>.

Esta técnica reduce errores interfracción debidos al posicionamiento y errores intrafracción ocasionados por los movimientos respiratorios. Utiliza un sistema de coordenadas tridimensional que permite localizar con exactitud el tumor, bien con fiduciales externas o un marco de estereotaxia que inmoviliza al paciente o bien con sistemas de IGRT. La exactitud al localizar el tumor disminuye el margen al CTV y, con ello, la irradiación de tejidos sanos. Para compensar el movimiento respiratorio, existen distintas posibilidades: compresión abdominal para limitar el movimiento diafragmático, sistemas de *gating* que activan la radiación en una parte del ciclo respiratorio o sistemas de *tracking* o de seguimiento del tumor con el haz de radiación.

Sin datos concluyentes respecto al número de fracciones, dosis por fracción y dosis total, habitualmente se prescriben tratamientos hipofraccionados, no diarios, lo que varía las características de la respuesta biológica, especialmente en el tejido más próximo al tumor. La dosis es variable, desde 36 Gy en 3 fracciones en lesiones metastásicas, hasta 60-66 Gy en 3 fracciones de 20 Gy o 5 de 12 Gy en estadio I.

Numerosos estudios han documentado la eficacia y seguridad de la estereotaxia en CPNCP precoz y en metástasis pulmonares<sup>(28)</sup>. Aunque los seguimientos son cortos, la tasa de control local es elevada sin incrementar la tasa de complicaciones pulmonares. En general, la incidencia de toxicidad pulmonar  $G \geq 3$  es menor del 5% en todas las series.

Mención especial requieren la tomoterapia helicoidal y la *cyberknife*. La primera integra la radioterapia de intensidad modulada con un sistema de radioterapia guiado por TC<sup>(29)</sup>. Consta de un acelerador lineal y una TC ensamblados en el mismo caballete de rotación.

El haz rotatorio generado emite radiación de forma continua mientras la mesa de tratamiento desplaza longitudinalmente al paciente a través del haz de irradiación. Previo a cada sesión y tras el posicionamiento e inmovilización del paciente, se realiza la tomoimagen (imagen TC con megavoltaje), que se fusiona en tiempo real con la TC de planificación, lo que permite observar la regresión tumoral durante la radioterapia y realizar una terapia adaptada.

*Cyberknife* es un nuevo sistema de radiocirugía sin marco estereotáxico que incorpora los avances en tecnología robótica y en procesamiento de imágenes computarizada para realizar radiocirugía guiada por la imagen. Incorpora un acelerador lineal ligero montado en un brazo robótico para administrar el tratamiento, 2 tubos de radiodiagnóstico instalados en el techo de la sala y acoplados a detectores de imágenes digitales colocados ortogonalmente respecto al paciente que guían el tratamiento en tiempo real, y una mesa de tratamiento que se mueve en torno a 5 ejes para ajustar la posición. Para la localización de la lesión utiliza como sistemas de referencia estructuras óseas o marcadores radiopacos implantados cerca de la lesión<sup>(30)</sup>. Dispone, además, de un sistema de seguimiento dinámico para aumentar la precisión del tratamiento durante la respiración. La tasa de control local con esta técnica varía entre el 85 y 95,5% y la supervivencia a los 11 meses es del 82%<sup>(31)</sup>.

### Agradecimientos

Agradecemos a Juan Ramón Gómez Ferrienza, Técnico Superior en Radioterapia y a la Dra. Caballero, su ayuda para la obtención de las imágenes que ilustran este capítulo. Al resto de oncólogas radioterápicas del Hospital Universitario de Fuenlabrada y a la Dra. Carmen Vallejo, sus sabias y pertinentes aportaciones.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pedraza Muriel V. Radiobiología General. En: Calvo FA. Oncología radioterápica, principios,

- métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 29-41
2. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Respuesta tumoral a la radiación. En: Calvo FA. *Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 55-60.
  3. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Efectos en tejidos normales. En: Calvo FA, ed. *Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 42-8.
  4. Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia. BOE nº 206, 1998. p. 29383-7.
  5. Casas F, Jorcano S, Fernández Ibiza J, Planas I, Marruecos J, Sánchez M, et al. Cáncer de pulmón. En: Samper Ots PM, ed. *Volúmenes Blanco en radioterapia Conformada 3D*. AERO/SEOR 2006. p. 179-204.
  6. Caballero B, Castaño H, Asensio C, Llorente E. Revisión de las indicaciones de la PET/TC en el cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas. En: *Guía PET/TC Protocolo de prescripción MUFACE 2011*. NIPO 853-11-025-7.
  7. ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements. 1999.
  8. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non small-cell-lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 2005; 61: 318-28.
  9. Emami B, Lyman J, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21: 109-22.
  10. Graham MV, Purdy JA, Emami B. Clinical Dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 1999; 45: 323-9.
  11. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2012. (NCCN Guidelines™) Disponible en <http://nccn.org>
  12. Douillard JY, Rosell R, de Lena M, 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 and Phys*. 2008; 72: 695-701.
  13. Vallejo Ocaña C, Garrido López P, Muguuruza Trueba I. Multidisciplinary approach in stage III non-small-cell lung cancer: standard of care and open questions. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13: 629-35.
  14. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy base don platin compounds in patients with locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473-83.
  15. Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY et al. ACR Appropriateness Criteria: non surgical treatment for non small cell lung cancer:good performance status/ definitive intent. *Curr Prob Cancer*. 2010; 34: 228-49.
  16. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96: 33-43.
  17. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Long term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy or twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 2004; 59: 943-51.
  18. Auperin A, Arriagada R, Pignon JL. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. *N Engl Med*. 1999; 341: 476-84.
  19. Villanueva AG, Lo TCM, Beamis JF. Endobronchial Brachytherapy. *Cli Chest Med*. 1995; 16: 445-54.
  20. Nag S, Abitbol A, Anderson L, Blasko JC, Flores A, Harrison LB, e al. Consensus guidelines for high dose rate brachytherapy in cervical, endometrial and endobronchial tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1993; 27: 1241-4.
  21. Hilaris BS, Porrazzo MS, Moorthy CR. Endobronchial radiation therapy. En: Wang KP, Metha AC, eds. *Flexible bronchoscopy*. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1995. p. 275-87.
  22. Escobar-Sacristán JA, Granda-Orive JI, Gutiérrez Jiménez T, Delgado JM, Rodero Baños A, Sáez Valls. Endobronchial brachytherapy in the treatment of malignant lung tumours. *Eur Respir J*. 2004; 24: 348-52.

23. Freitag L, Ernst A, Thomas M, Prenzel R, Wahlers B, Macha HN. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax*. 2004; 59 (9): 790-3.
24. Lorchel F, Spaeth D, Scheid P, Aletti P, Thariat J, Peiffert D. High dose rate brachytherapy: a potentially curative treatment for small invasive T1N0 endobronchial carcinoma and carcinoma in situ. *Rev Mal Respir*. 2003; 20 (4): 515-20.
25. Samper PM, Caeiro M, Escobar J. Braquiterapia endobronquial. En *Guía de braquiterapia*. Ed. Medical Practice Group/SEOR; 2008. p. 441-8.
26. Allison R, Sibata C, Sarma K, Childs CJ, Downie GH. High-dose-rate brachytherapy in combination with stenting offers a rapid and statistically significant improvement in quality of life for patients with endobronchial recurrence. *Cancer J*. 2004; 10 (6): 368-73.
27. Sánchez Iglesias AL, Bouché A, Ferrer C. Radioterapia estereotáctica en cáncer de pulmón. En: *Cáncer de Pulmón. Grupo Oncológico para el estudio del cáncer de pulmón GOECP/SEOR*. EdikaMed; 2008. p. 125-30.
28. Dahele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early stage and oligometastatic non-small-cell lung cancer: evidence for changing paradigms. *Cancer Res Treat*. 2011; 43: 75-82.
29. Morera López R. Tomoterapia en cáncer de pulmón. En: *Cáncer de pulmón. Grupo Oncológico para el estudio del cáncer de pulmón GOECP/SEOR*. EdikaMed; 2008. p. 131-8.
30. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, Martin DP, Rice TW, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75 (4): 1097-101.
31. Gibbs IC, Loo BW Jr. Cyberknife stereotactic ablative radiotherapy for lung tumors. *Technol Cancer Res Treat*. 2010; 9 (6): 589-96.



# OTROS TRATAMIENTOS: MANEJO TERAPÉUTICO ENDOBRONQUIAL, RADIOFRECUENCIA

*Prudencio Díaz-Agero Álvarez, José Marcelo Galbis Caravajal, Delia Romera Cano*

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo experimentado por las técnicas broncoscópicas y la tecnología quirúrgica en los últimos 30 años ha permitido el desarrollo de la broncoscopia intervencionista. La broncoscopia incluye varias técnicas quirúrgicas que fueron desarrolladas por los cirujanos como herramienta terapéutica, primero por los laringólogos, Gustav Killian 1898<sup>(1)</sup>, para la extracción de cuerpos extraños, después por los otorrinolaringólogos<sup>(2)</sup> y, finalmente, por los cirujanos torácicos. Fue uno de estos cirujanos torácicos, Shigedo Ikeda<sup>(3)</sup>, el que impulsó el desarrollo del broncofibroscopio, facilitando sobremanera la exploración de la vía aérea. Con la introducción del fibroscopio las técnicas broncoscópicas se difundieron fuera del campo quirúrgico, permitiendo su utilización por los clínicos, que desarrollaron y expandieron la broncoscopia diagnóstica con tal éxito que la broncoscopia rígida fue olvidada.

Cerrando el ciclo fueron los mismos neumólogos los que, a través de la figura de Dumon, en la década de los 80 introdujeron el láser<sup>(4)</sup> y las endoprótesis para el tratamiento de las lesiones obstructivas del árbol traqueobronquial<sup>(5,6)</sup>. Asimismo, fueron los que rescataron la broncoscopia rígida y flexible como instrumentos terapéuticos, creando la disciplina de la broncoscopia intervencionista<sup>(7)</sup>. Su expansión se ha visto muy impulsada por la introducción de nuevas tecnologías, láser, electrocirugía, coagulación por argón plasma, crioterapia, terapia fotodinámica, braquiterapia y endoprótesis. Con estos procedimientos se puede cortar, coagular, irradiar, congelar o soportar con endoprótesis todo tipo de lesiones,

lo que cubre por completo el espectro de la patología de la vía aérea, desde lesiones inflamatorias, pseudoinflamatorias, tumoraciones benignas, tumoraciones de bajo grado de malignidad a tumoraciones malignas.

Uno de los principales campos de actuación de la broncoscopia intervencionista, por su incidencia, es el cáncer de pulmón. Las técnicas broncoscópicas se pueden aplicar con tres fines: primero, con intención curativa en los carcinomas superficiales microinvasivos traqueobronquiales, segundo, como puente para facilitar la cirugía y, tercero, con fines paliativos para mejorar la calidad de vida y alargar la supervivencia en los carcinomas de pulmón avanzados que causan complicaciones malignas de las vías aéreas centrales.

No se conocen la incidencia y la prevalencia de las complicaciones endobronquiales sintomáticas por afectación traqueobronquial de situación central en el cáncer de pulmón<sup>(8)</sup>. Se estima que un 20-30% de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollaran en algún momento de su evolución complicaciones relacionadas con una obstrucción endobronquial<sup>(9)</sup>. Por otra parte, se sabe que un 40% de los fallecimientos por cáncer se debe a progresión locoregional de su enfermedad<sup>(10)</sup>.

En la actualidad la broncoscopia intervencionista se centra casi exclusivamente en el tratamiento paliativo del carcinoma de pulmón dentro de tratamientos multidisciplinarios. La actuación sobre los carcinomas microinvasivos superficiales es muy pequeña y, como puente a la cirugía, es ya anecdótica. Esta última no se analizará por su baja relevancia. Los resultados de ambos tratamientos son muy dispares,

mientras que el tratamiento con fines paliativos se centra en mejorar la calidad de vida con supervivencias entre los 6 y 12 meses, los segundos permiten lograr curaciones definitivas con supervivencias prolongadas de un 66% a los 5 años<sup>(11)</sup>. Debido a la urgencia con que se suele plantear, en el caso de los tumores con obstrucción de las vías aéreas centrales no se ha logrado el diseño de estudios prospectivos y aleatorios que permitan obtener conclusiones relevantes y conocer cuál de las múltiples terapias disponibles es la más efectiva o la que posee una mejor relación coste-efectividad<sup>(12,13)</sup>. La mayoría de los estudios disponibles son series de casos analizados retrospectivamente. Teniendo en cuenta esa limitación, en el presente capítulo se hace una revisión de los diferentes procedimientos, sus indicaciones, complicaciones y resultados que deben permitir una razonable aplicación de las terapias disponibles.

### **Técnicas de tratamiento endobronquial**

Las técnicas endobronquiales de la vía aérea para el tratamiento del cáncer de pulmón son múltiples y permiten planificar tanto tratamientos con intención curativa como paliativa. Si las clasificamos por su mecanismo de actuación se distinguen los siguientes tipos de procedimientos endobronquiales: mecánicos, térmicos por transferencia de energía, por crioterapia, por acción foto-oxidativa y por acción ionizante (Tabla 1).

#### ***Por acción mecánica***

La enucleación mecánica del tumor endobronquial mediante la punta biselada del broncoscopio, después de la aplicación de las técnicas de hemostasia, láser, electrocoagulación, crioterapia, etc., es el procedimiento estándar de la broncoscopia terapéutica en los tumores de crecimiento intraluminal. Esta acción mecánica con el broncoscopio se puede realizar, en caso de ser necesario, sin necesidad de emplear otras técnicas de coagulación. Algunos autores sostienen que este uso directo es igual del efectivo y menos costoso que la utilización

del láser<sup>(14)</sup>. Recientemente se ha introducido el microdesbridador para broncoscopia, otro instrumento mecánico que permite la retirada de tejido endoluminal de forma fácil, rápida y segura<sup>(15)</sup>.

De forma complementaria a las técnicas de recanalización endobronquiales para las obstrucciones con crecimiento tumoral intraluminal, existe un sin número de endoprótesis que permiten abordar las obstrucciones por compresión extrínseca a la pared bronquial debidas a tumoraciones o adenomegalias de crecimiento hiliomediastínico. La indicación primaria de las endoprótesis son, precisamente, las compresiones extrínsecas y las lesiones con componente mixto: extrínseco e intrínseco (Fig. 1). Alternativamente, las endoprótesis se pueden asociar a todas las técnicas endobronquiales cuando el resultado no es satisfactorio o se quiere prolongar el tiempo libre de recurrencia local. Previamente al disparo de las endoprótesis es necesario dilatar la estenosis tumoral, bien con el propio broncoscopio de calibres crecientes o con un balón de dilatación esofágico. Las endoprótesis disponibles en la actualidad para su uso clínico son de dos tipos, rectas y en Y (Tabla 2). A su vez, dependiendo del mecanismo de disparo hay de dos tipos, las autoexpandibles y las fijas. Un punto esencial en las endoprótesis es la elección de su tamaño. El objetivo debe ser dilatar la estenosis hasta los 8-11 mm, o al menos doblar su diámetro y, entonces, disparar una endoprótesis 2 mm más ancha que la luz lograda, pero cuyo diámetro sea unos milímetros inferior a la luz del bronquio en su zona no patológica.

#### ***Por transferencia de energía***

En todas estas técnicas el efecto biológico se debe a la densidad de energía aplicada, que se transforma en calor aplicado al tejido tumoral independientemente del procedimiento físico empleado para realizar la transferencia de energía: láser, electrocauterio o coagulación por argón plasma. Cuando la temperatura del tejido diana se eleva entre 60 y 100 grados se produce una necrosis coagulativa, por encima

**TABLA 1. Técnicas de permeabilización de la vía aérea**

Tipo de procedimiento	Técnicas de aplicación	Tipo de efecto y penetración	Ventajas	Inconvenientes	Complicaciones	Referencias
Mecánico	Broncoscopio rígido Microdesbridador	Permite por corte directo resecar y reducir el tumor endobronquial Efecto inmediato y superficial Corte y aspiración directa del tejido por una cuchilla rotante Inmediato y superficial	Es rápido, eficaz, y fácilmente disponible a bajo costo Permeabiliza y dilata Es rápido, eficaz y fácilmente disponible a bajo costo	Aislado sin combinarlo con otras técnicas puede sangrar o ser más difícil Sangrado moderado fácilmente controlable con otras técnicas	Morbilidad 19,6 % Hemorragia 5,35 % Mortalidad 3,57 % No conocidas	(14) (15)
	Balón de dilatación/ balón de taponamiento Endoprótesis	Superficial Inmediato y superficial Inmediato y superficial	Facilita el implante de las endoprótesis. Permite el control de las hemoptisis Permiten mantener abierta la vía aérea mejorando la supervivencia	Falta de tacto durante la dilatación Tiene que permanecer 24-72 h insuflado Dificultades para su adaptación anatómica	Roura por sobreexpansión Desplazamiento Propia de cada endoprótesis Comunes a todos: granulomas, migración, apomamiento por moco, colonización (halitosis) Fractura del material	(13)
Transferencia de energía	Láser Nd:YAG (1.064 nm) Electrocoagulación	Efecto inmediato y diferido Gran penetración hasta 6-10 mm Efecto citotóxico diferido 102 días entre tratamientos Efecto inmediato Penetración de 2-3 mm	Vaporizan y coagulan simultáneamente 95 % de efectividad Cortan y coagulan Fácilmente accesible de bajo coste Fácil de usar	Ignición de los gases anestésicos. Efecto en palomizas de maíz a distancia Recurrencia rápida Puede dañar al cartilago y perforar	Morbilidad 1,4 % Hemorragia 0,04 % Mortalidad 0,4 %	(72) (80)
	Coagulación por argón plasma	Efecto en spray sobre la mucosa Trabaja tangencialmente Penetración de 2-3 mm	Su baja penetración protege al cartilago del daño térmico Muy efectivo en lograr la hemostasia	No permite la destrucción y reducción del volumen tumoral	Morbilidad - Taquicardia 35 % Hemorragia 13,1 % Empeoramiento 4,6 % Perforación 0,8 % Mortalidad 0 %	(91)
Crioterapia	Criosondas enfriadas a -89°C por N <sub>2</sub> O 196°C por LN <sub>2</sub>	Efecto diferido Penetración de 2-3 mm Efecto citotóxico por ciclos de congelación-descongelación	El cartilago es crioresistente	No es adecuado para tratamientos urgentes Necesita de broncoscopias de limpieza	Morbilidad 11 % principalmente por hemorragia, enfisema mediastínico Mortalidad 7,1 % por hemoptisis	(17)
Terapia fotodinámica	Mediante fotosensibilizante porfirimero sódico 2 mg/kg IV	Efecto diferido Penetración hasta 6 mm	Efecto a largo plazo	No es adecuado para tratamientos urgentes No se puede aplicar en la tráquea Necesita de broncoscopias de limpieza	Fosensibilización Hemoptisis masiva	(18)
Braquiterapia	Radiación ionizante liberada endobronquial con un catéter cargado con iridio-192	Efecto diferido Gran penetración de 10 a 20 mm	Efecto a largo plazo Puede utilizarse después de radioterapia externa	No es adecuado para tratamientos urgentes	Fallecimiento por hemoptisis masiva 8 % En un 10 % se da bronquitis actínica	(92)



**FIGURA 1.** Obstrucción bilateral por carcinoma de célula grande a nivel de la carina traqueal. Imagen inicial antes de la terapia endobronquial. Se aprecia obstrucción casi completa de ambos bronquios, derecho e izquierdo. Hay crecimiento intraluminal y compresión extrínseca, sobre todo a nivel de la membranosa (ver en color en págs. finales).

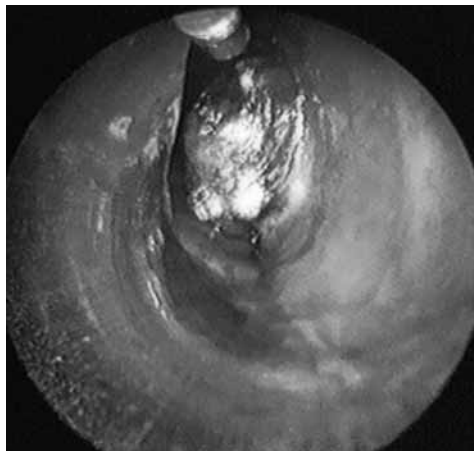
de los 100 grados centígrados el efecto es la vaporización y combustión del tejido que se elimina en forma de humo (Fig. 2). Todas estas técnicas tienen el riesgo de ignición de los gases anestésicos. Su poder de penetración es máximo con el láser 6-10 mm y de 2-3 mm con la electrocoagulación y la coagulación por argón plasma, esta última actúa principalmente en superficie.

**Por crioterapia**

La crioterapia actúa por medio de sondas endoscópicas, que pasan por el canal de trabajo del broncoscopio flexible, que congelan el tejido a menos 89-196°C. El ciclo de congelación-descongelación produce daños a diferentes niveles: molecular, celular y tisular. El efecto citotóxico se distribuye de forma radial y disminuye según nos alejamos de la criosonda o la cercanía de vasos. Sus principales características son distri-

**TABLA 2. Tipos y características de las endoprótesis disponibles en la actualidad en España**

Tipo de endoprótesis	Modelo	Ventajas	Inconvenientes
Rectas (traqueales o bronquiales)	Dumon (Novatech Dumon™ Boston Medical)	Fácil de implantar, muy segura Silicona no autoexpandible	Mala relación diámetro interno/externo
	Polyflex (Boston Scientific)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles/mejor adaptación Poliéster-silicona	Fácil migración Fractura del material
	Ultraflex (Boston Scientific)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles/mejor adaptación Nitinol recubierta	Granulomas en los extremos Fractura del material
	Aerstent (Leufen Medical)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles/mejor adaptación Nitinol-silicona	Poca experiencia
En Y (carina traqueal y ambos bronquios principales)	Dumon en Y (Novatech Dumon™ Boston Medical)	Muy bajo índice de migración Silicona no autoexpandible	Difíciles de implantar
	Freitag Dynamic stent (Boston Scientific)	Muy bajo índice de migración Diseño anatómico y dinámico con la tos Alta resistencia a la compresión Silicona y metal no autoexpandible	Difíciles de implantar
	Aerstent (Leufen Medical)	Buena relación diámetro interno/externo Autoexpandible/flexibles Nitinol-silicona	Poca experiencia



**FIGURA 2.** Tratamiento con láser Nd-YAG de un carcinoma epidermoide de situación traqueal. La transferencia de energía ajustada a bajas potencias, 18 w, permite aplicar temperaturas inferiores a 100°C, que producen la retracción del tumor por la pérdida de agua y su necrosis coagulativa de forma muy selectiva sin afectar a los tejidos vecinos (ver en color en págs. finales).

bución volumétrica esférica, efecto citotóxico diferido y criorresistencia de los cartílagos<sup>(16,17)</sup>.

### **Por terapia fotodinámica**

En esta terapia se emplea un fotosensibilizante que, inyectado varias horas antes del tratamiento, es retenido selectivamente en el tejido tumoral. El fotosensibilizante es inerte biológicamente hasta que no se activa pero, desde el momento de su inyección, el paciente se ha fotosensibilizado durante al menos 4-6 semanas y debe de ser protegido de la luz y las fuentes de calor. El fotosensibilizante, para que ejerza su efecto, debe activarse lumínicamente, con un láser ajustado en los 630 nm. El periodo durante el cual la activación es más eficaz se conoce como ventana terapéutica, que va desde las 40 a las 120 horas de la inyección del fotosensibilizante. Durante ese periodo se pueden realizar, si son necesarias, dos irradiaciones. Estas se deben seguir siempre de una broncoscopia de limpieza de los restos tumorales necrosados. El fotosensibilizante aprobado para su uso clínico es el porfímero sódico (Photofrin™). Una vez activado por el láser de diodo

con una dosis de energía de 100-200 Julios/cm<sup>2</sup>, liberados en 500 segundos, se produce una reacción citotóxica de foto-oxidación mediada por la formación de oxígeno singlete. El efecto es un daño celular que induce apoptosis y un daño de la microvasculatura tumoral que produce necrosis tumoral diferida<sup>(18)</sup>.

### **Por braquiterapia**

La braquiterapia endoluminal permite la introducción por broncoscopia de un catéter cargado con una fuente de iridio-192 que permite una irradiación ionizante de alta dosis limitada a los dos primeros centímetros de la sonda. El tratamiento tipo se realiza en 1 a 6 sesiones en un intervalo de 1 a 3 semanas, permitiendo liberar una dosis de 3-20 Gy por sesión<sup>(19)</sup>. La principal ventaja de la braquiterapia es que es factible después de la radioterapia externa a dosis completas, cuando se da progresión bronquial del tumor<sup>(20)</sup>.

### **Tratamiento endobronquial con intención curativa en el carcinoma de pulmón microinvasivo radiológicamente oculto, “ROLC”**

Cuando nos planteamos tratar con técnicas endobronquiales los carcinomas microinvasivos con fines curativos, los resultados de estos tratamientos tienen que ser similares o mejores que los obtenidos con la cirugía abierta de resección anatómica, que es el patrón de referencia, para saber si esta indicación es válida. Si nos fijamos en la supervivencia obtenida en la serie quirúrgica de la Clínica Mayo, esta es superior a un 90% a los 5 años<sup>(21)</sup>. En este estudio sólo se incluyeron los carcinomas radiológicamente ocultos detectados por citología de esputo en sus estadios muy iniciales 0-I de carcinoma *in situ* (TisN0M0) y microinvasivos (T1N0M0). Aunque los resultados de supervivencia del tratamiento quirúrgico fueron muy buenos, la cirugía no dejó de tener importantes inconvenientes, como es una mortalidad operatoria asociada al procedimiento del 5,6%. En esa misma serie, a un 70% de los pacientes se les realizó una lobectomía, a un 13%, una bi-

lobectomía y a un 17 %, una neumonectomía. El coste, en términos de amputación de tejido pulmonar funcionante, que la cirugía supuso para esos pacientes fue muy relevante. Un 22 % de esos mismos pacientes desarrollaron en los siguientes años un segundo carcinoma metacrónico, cuyo tratamiento fue dificultado por la cirugía previa realizada<sup>(21)</sup>. Las ventajas de la ablación endobronquial es la actuación mínimamente invasiva, sin heridas quirúrgicas, con recuperación rápida e impacto mínimo en la vida del paciente. La gran ventaja del abordaje endoscópico es que evita la amputación de tejido pulmonar, permitiendo una mejor calidad de vida y haciendo posibles las reintervenciones. Queda por precisar la efectividad de las técnicas broncoscópicas para erradicar el carcinoma. Si las técnicas de broncoscopia intervencionistas aplicadas en estos tumores en estadios muy iniciales lograran tasas de supervivencia elevadas superponibles a las resecciones quirúrgicas, su elección frente a la cirugía abierta sería clara, ya que permitiría salvar gran cantidad de tejido funcionante con un coste económico y biológico muy inferior. En las siguientes secciones analizaremos en detalle en qué carcinomas se puede indicar un tratamiento endoscópico y cómo tenemos que estadiar esas lesiones para acercarnos a los resultados de las series quirúrgicas.

### **Definición de carcinoma superficial microinvasivo radiológicamente oculto**

Existe un grupo muy reducido de carcinomas del epitelio bronquial que son diagnosticados en fases muy precoces de su evolución cuando todavía, por sus pequeñas dimensiones, no han podido desarrollar síntomas o estos han sido mínimos. En las contadas series en que se analizan estos tumores su incidencia se sitúa entre un 0,96 %<sup>(22)</sup> a un 1,4 %<sup>(23)</sup>. Por tanto, constituyen una porción muy pequeña de los carcinomas de pulmón intervenidos. Watanabe, en los 14 años que cubre su serie de carcinomas de pulmón resecaos por toracotomía, sólo operó a 27 pacientes en este estadio<sup>(24)</sup>. Su diagnóstico suele hacerse por ci-

tología o broncoscopia y dentro de programas de detección precoz, que incluyen la citología de esputo y, recientemente, la broncoscopia con autofluorescencia.

La terminología que se emplea para describirlos es variada, con leves cambios entre unas definiciones y otras. La primera descripción precisa de estos tumores la realizó el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas<sup>(25)</sup> en el “Atlas de Patología Tumoral” publicado en 1995. El carcinoma *in situ* se definía como la transformación maligna de todas las capas celulares del epitelio, que mostraban atipias nucleares con ausencia de cilios y pérdida de su polaridad, que respetaba la membrana basal sin invadir el tejido circundante. En el mismo Atlas, junto al carcinoma *in situ*, se definía el carcinoma microinvasivo como aquel con las mismas características histológicas que el carcinoma *in situ*, pero que rompía la membrana basal infiltrando la pared bronquial en unos pocos milímetros sin afectar al músculo ni al cartilago. La siguiente expresión que se usó fue la de carcinoma bronquial superficial de pulmón (en inglés *superficial endobronchial lung cancer*, SELC). Esta denominación se aplica a tumores que, tanto macroscópica como microscópicamente se limitan a la luz del bronquio, sin mostrar crecimiento o invasión por fuera de la pared bronquial<sup>(22)</sup>. Este término se empleó por primera vez en la revisión del Sistema Internacional de Estadificación del cáncer de pulmón publicada en 1988 y realizada por el *American Joint Committee*<sup>(26)</sup>. Se hacía una excepción con los carcinomas *in situ* y tumores superficiales cuya invasión se limitaba a la pared bronquial, que se seguían clasificando como Tis o T1 independientemente de su localización en el árbol bronquial. Esta definición se ha mantenido sin cambios en la quinta edición publicada en 1997<sup>(27)</sup> y en la última, séptima edición del 2009<sup>(28)</sup>. Existen otras dos definiciones más operativas dirigidas a planificar un tratamiento endoscópico, la más importante fue desarrollada por la Sociedad Japonesa del Cáncer de Pulmón, que creó el acrónimo CELC (*Central Early Lung cancer*)<sup>(29)</sup>, en esta clasificación se

**TABLA 3. Definiciones operativas y estadificación del carcinoma de pulmón incipiente de situación central radiológicamente oculto que permiten realizar tratamientos con intención curativa**

Criterios	Clasificación del cáncer de pulmón incipiente de situación central de la Sociedad Japonesa de cáncer de pulmón (CELCC)*	Clasificación del cáncer de pulmón radiológicamente oculto ROLC de Vonk-Noordegraaf**	Técnicas de elección en la estadificación del ROLC, en la planificación de la terapia endobronquial y en el seguimiento
Broncoscópicos	Localización en un: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bronquio subsegmentario</li> <li>• bronquio segmentario</li> <li>• bronquio lobar</li> <li>• tráquea</li> </ul>	Los bordes de la lesión deben de ser visibles tanto en broncoscopia con luz blanca como en autofluorescencia	Vídeo-broncoscopio de alta definición con banda estrecha
	Los bordes de la lesión deben de ser visibles	El tamaño de la tumoración debe de ser $\leq 10$ Mm en su eje mayor	Broncoscopia con autofluorescencia
	El tamaño de la tumoración debe de ser $\leq 20$ Mm en su eje mayor	Biopsia de carcinoma microinvasivo excluyéndose los carcinomas <i>in situ</i>	Ultrasonografía endobronquial USEB para valoración de la profundidad de infiltración
	Biopsia de carcinoma escamoso		
Clínicos	Radiológicamente oculto en Rx y TC de tórax	Radiológicamente oculto en TC de tórax de alta resolución	Ultrasonografía endobronquial USEB para valoración de los ganglios linfáticos
	Ausencia de metástasis linfáticas	Ausencia de metástasis linfáticas	TACAR
	Ausencia de metástasis a distancia	Ausencia de metástasis a distancia	PET-TC

\*Kanehara 2000 Japan LC Society Clasificación of Lung Cancer Central Early Lung Cancer (CELCC)<sup>(69)</sup>.

\*\*Vonk-Noordegraaf 2003<sup>(12)</sup>.

usan tanto criterios clínicos como radiológicos (Tabla 3). Existe una segunda definición ROLC (*Radiographically Occult Lung Cancer*) prácticamente sinónima de la anterior, pero que ha sido empleada de una forma más amplia y menos precisa para describir cualquier lesión no visible con técnicas de imagen<sup>(50-52)</sup>. Sin embargo, recientemente se ha usado el término ROLC de forma más restrictiva y precisa aplicándose al carcinoma superficial que no supere los 10 mm; se han excluido los carcinomas *in situ* y se han exigido dos condiciones más, de acuerdo con la nueva tecnología disponible, que la lesión examinada con autofluorescencia sea accesible a un tratamiento endobronquial y que, realizada a un tratamiento endobronquial y que, realizada una TAC de alta resolución, la lesión siga siendo invisible<sup>(12)</sup>. La utilidad de ambas definiciones

es que permiten identificar los carcinomas que más se pueden beneficiar de un tratamiento endoscópico con fines curativos.

### **Clínica de presentación**

La población en la que aparecen este tipo de lesiones son pacientes con tabaquismo intenso y de larga duración, con consumo de más de 30 paquetes año, aunque no hay un nivel de hábito tabáquico por debajo del cual se puedan excluir. Son tumores asintomáticos o paucisintomáticos, que quedan enmascarados dentro del cuadro de EPOC. La norma es que sean un hallazgo casual o se detecten dentro de un programa de cribado con utilización de la citología de esputo o técnicas de autofluorescencia. El único síntoma precoz que puede

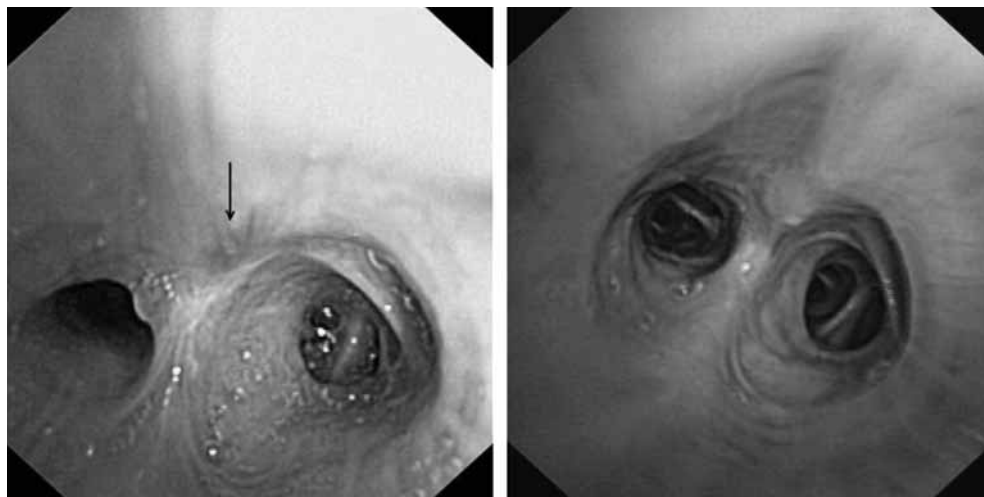
llevar a su diagnóstico es el episodio aislado de un esputo hemoptoico. Cuando son sintomáticos sus síntomas son inespecíficos, tos, expectoración, sibilancias o dolor torácico<sup>(22)</sup>. Muchos de estos tumores son sincrónicos o metacrónicos a otros cánceres de pulmón y constituyen un hallazgo casual de la broncoscopia de estadificación preoperatoria o de seguimiento. La incidencia de carcinomas sincrónicos es de un 7-14 % y la de lesiones metacrónicas, de aproximadamente 5 % por año<sup>(30)</sup>. La asociación de estos tumores con la EPOC es muy clara y fuerte, como lo muestran los estudios de cribado para detección precoz realizados en pacientes de EPOC con fuerte consumo de tabaco, donde se encuentra una prevalencia del cáncer de pulmón de un 2 %, con una incidencia de nuevos casos en los siguientes 5 años entre el 2 y 3 %<sup>(33)</sup>.

### **Métodos de diagnóstico**

Hay tres procedimientos diagnósticos que permiten la identificación de los CELC o ROLC son la citología de esputo, la broncoscopia convencional y la broncoscopia con autofluorescencia. Recientemente se han añadido distintas técnicas de broncoscopia con análisis de imagen avanzado<sup>(34)</sup>, de las que todavía es pronto para tener una perspectiva de su rentabilidad. Entre ellas cabe destacar el videobroncoscopio de alta definición con imagen de banda estrecha y la tomografía por coherencia óptica.

La citología de esputo es una técnica que llega a tener una sensibilidad del 100 % para la detección de carcinomas escamosos de las vías aéreas centrales<sup>(35)</sup>. Es, por tanto, una técnica ideal para detectar esos carcinomas, no así los adenocarcinomas de situación periférica en el parénquima pulmonar. A pesar de esa limitación, sigue siendo una herramienta de diagnóstico importante, ya que el carcinoma escamoso suele comprender un 17-29 % de los cánceres de pulmón<sup>(36)</sup>. La citología de esputo hecha con el método de Saccomanno<sup>(37,38)</sup> seguida de la tinción de Papanicolaou<sup>(39)</sup> permite el estudio de las células descamadas procedentes del epitelio

respiratorio y de esa forma detectar de forma precoz el carcinoma<sup>(40)</sup>. Este método tiene una sensibilidad de un 60-70 % y es conocido como la "broncoscopia de los pobres"<sup>(35,41)</sup>. La citología es más efectiva cuando se recoge el esputo inicial de la mañana durante 3 días seguidos<sup>(42)</sup>. El análisis citológico permite clasificar los esputos en siete categorías: normal, metaplasia escamosa, leve displasia, moderada displasia, grave displasia, carcinoma *in situ* y finalmente carcinoma invasivo<sup>(43)</sup>. Los métodos de Saccomanno permitieron establecer una historia natural del desarrollo del cáncer de pulmón de origen escamoso. Definieron claramente que los cambios citológicos en el esputo, como la displasia grave, preceden en 4-5 años al desarrollo franco de un carcinoma de pulmón, permitiendo por tanto su detección precoz o en fases iniciales<sup>(37)</sup>. A la inversa, la ausencia de anomalías citológicas en el esputo tiene un alto valor predictivo negativo del 94 % de tener carcinoma escamoso de las vías aéreas centrales<sup>(35)</sup>. El valor de la citología para detectar los carcinomas escamosos de situación central queda aun más reafirmado por los estudios prospectivos aleatorios realizados por el Instituto Nacional del Cáncer en EE.UU. (INC) en los años 70. En estos estudios se asignaron aleatoriamente los pacientes a dos grupos, uno con citología de esputo cada cuatro meses y otro sin citología. El examen citológico incrementó el diagnóstico de los carcinomas de pulmón en un 28 %<sup>(44)</sup>. En esos ensayos clínicos y en el estudio Checoslovaco<sup>(45)</sup> la citología de esputo no disminuyó la mortalidad por cáncer de pulmón. Esto llevó a un abandono de la citología de esputo y a una infrutilización de la técnica. Las conclusiones del estudio realizado por el INC han sido revisadas recientemente, encontrándose que la citología por sí sola permitió el diagnóstico en un 50 % de los casos. Los carcinomas detectados por citología estaban en un estadio más precoz, traducándose en una reducción de la mortalidad en los carcinomas escamosos y en los grandes fumadores, si bien esa reducción fue de sólo un 10 %<sup>(46)</sup>. El examen de nuevos marcadores moleculares relacionados con el



**FIGURA 3.** Visión macroscópica de un carcinoma superficial. Carcinoma epidermoide de 8 mm en el segmento 8 del LID, con leve engrosamiento de la mucosa, antes y a los 2 años de tratamiento con láser Nd-YAG (ver en color en págs. finales).

cáncer de pulmón en el esputo ha revitalizado el interés por esta técnica<sup>(47,48)</sup>. Por ejemplo, los microRNA analizados en esputo han permitido diagnosticar carcinomas de pulmón con una sensibilidad del 70 % y una especificidad del 100 %<sup>(49)</sup>.

La broncoscopia convencional con luz blanca es el siguiente paso después de la citología que nos permite llegar al diagnóstico de las lesiones premalignas y de los carcinomas en estadio 0-I. Sin embargo, las displasias y el carcinoma *in situ* son lesiones de la mucosa respiratoria difíciles de identificar, por su escaso tamaño y los mínimos cambios en la coloración y el grosor de la mucosa que producen (Fig. 3). Por tanto, las opciones de llegar a una identificación correcta por broncoscopia convencional son sólo de un 30 %<sup>(50)</sup>. Existe además una importante variabilidad interobservador. Esas dificultades han llevado a buscar nuevas técnicas de imagen que mejoren la precisión de la broncoscopia en el diagnóstico de las lesiones malignas en sus estadios iniciales y de las lesiones premalignas. Entre las técnicas de imagen introducidas se encuentran la autofluorescencia, el videobroncoscopio de alta definición con visualización de banda estrecha y la tomografía por coherencia óptica.

El sistema de autofluorescencia (LIFE) fue desarrollado a principios de los años 90<sup>(51,52)</sup>. El principio en que se basa fue descrito previamente por Lycette en 1965, quién describió la diferente intensidad de la fluorescencia emitida entre el tejido normal y el maligno<sup>(53)</sup>. El mecanismo se basa en que la mucosa normal, cuando se ilumina con luz láser azul, emite una autofluorescencia de color verde (500-600 nm); por el contrario, los tejidos malignos carecen de fluorescencia. Amplificando la diferente intensidad de fluorescencia se pueden identificar las zonas patológicas. En España existen varios modelos de broncoscopios con autofluorescencia, son el Xillin LIFE-lung<sup>(54)</sup>, el Karl Storz D-Light<sup>(55)</sup>, el Pentax SAFE-1000<sup>(56)</sup> y su sucesor el Pentax 3000<sup>(29)</sup> y, por último, el sistema DAFE de Richard Wolf. La autofluorescencia es 1,2-6,2 veces más sensible que la broncoscopia convencional con luz blanca en detectar las displasias y los carcinomas *in situ*<sup>(11)</sup>. Sin embargo, esa mayor sensibilidad lleva aparejada una menor especificidad. Otras alteraciones inflamatorias de la mucosa, infecciones y alteraciones presentes en la EPOC dan lugar a falsos positivos<sup>(57)</sup>. Esa menor precisión puede ser problemática y traducirse en la realización de un mayor número de pruebas

diagnósticas innecesarias, aumento del coste y del riesgo al que se somete al paciente. En este momento no existe un consenso sobre cuándo y a quién hay que realizar broncoscopia con autofluorescencia. Las indicaciones se deben individualizar basándose en los riesgos y beneficios que pueden representar para un paciente determinado. Los expertos consideran que ambas técnicas de exploración, con luz blanca y con autofluorescencia, son complementarias.

El vídeobroncoscopio de alta definición combinado con la imagen de banda estrecha fue desarrollado por Shibuya, para mejorar la visualización de los patrones de vascularización de la mucosa bronquial. En concreto, permite una mejor distinción entre la displasia escamosa angiogénica y otras formas de lesiones premalignas<sup>(58)</sup>. Se basa en el empleo de diferentes filtros de imagen combinado con una iluminación secuencial de la mucosa con luz roja, verde y azul de forma sucesiva. El resultado es una mejor discriminación espacial del patrón vascular de la mucosa bronquial. La utilización de la imagen de banda estrecha permite medir el diámetro de los vasos en las distintas lesiones, además de describir tres patrones vasculares: vasos en punteado, en espiral y en tornillo. Utilizando la banda estrecha se ha visto que el diámetro medio de los vasos se incrementa de forma significativa cuando se comparan la displasia angiogénica escamosa, el carcinoma *in situ*, el carcinoma microinvasivo y el carcinoma invasivo<sup>(59)</sup>.

La tomografía por coherencia óptica (TCO) es una modalidad de examen óptico de alta discriminación espacial que alcanza una discriminación microscópica de 5-30 micrómetros, mediante una sonda de 1,5 mm. Colocada esta sobre la mucosa, no requiere contacto y tiene una penetración de 2-3 mm, que nos permite tener una representación de la microestructura de la misma<sup>(60)</sup>. Se basa en la luz infrarroja y un análisis por interferometría de las ondas ópticas reflejadas. Su precisión es tal que se ha comparado a una biopsia óptica. Sin embargo su interpretación es compleja. Su uso ha permitido distinguir entre una mucosa normal y

un carcinoma o microinvasivo<sup>(61)</sup>. La medición del grosor de las diferentes lesiones malignas y premalignas de la mucosa respiratoria: hiperplasia, metaplasia, displasia, carcinoma *in situ* y carcinoma microinvasivo por TCO fue significativamente diferente, permitiendo distinguir unas lesiones de otras<sup>(62)</sup>.





Otras técnicas de imagen broncoscópica que, como la TCO, mejoran la especificidad en el análisis de las lesiones premalignas y malignas de la mucosa bronquial, son el examen microscópico con fluorescencia confocal<sup>(63)</sup>, la espectroscopia de fluorescencia<sup>(64)</sup> y la espectroscopia de reflectancia, en concreto la *Differential path length spectroscopy*. Esta última da información morfológica y funcional de la mucosa y se puede considerar complementaria de la TCO<sup>(54)</sup>.

A pesar de todos estos avances en la imagen broncoscópica la biopsia bronquial sigue siendo el patrón de oro para enjuiciar de forma adecuada las diferentes lesiones premalignas y malignas endobronquiales. Las nuevas técnicas de imagen como la TCO, la fluorescencia confocal, la espectroscopia de fluorescencia y la espectroscopia de reflectancia sólo tienen por el momento aplicación en la investigación clínica.

### **Selección de pacientes, estadificación**

Para que un carcinoma *in situ* o microinvasivo superficial pueda ser tratado con intención curativa debe cumplir los criterios desarrollados por la Sociedad Japonesa o los más restrictivos de Vonk-Noordegraaf (Tabla 3). Es decir, el tumor tiene que tener un tamaño limitado y no debe de tener extensión extrabronquial ni extensión linfática, ya que estas zonas quedan fuera de la acción ablativa de las terapias endobronquiales, que tienen limitada su acción terapéutica a los primeros milímetros de la pared bronquial. Para seleccionar los pacientes que cumplen esas condiciones disponemos en la actualidad de las siguientes pruebas: el vídeobroncoscopio con luz blanca, la autofluorescencia y la ultrasonografía endobronquial.

**TABLA 4. Clasificación broncoscópica de las lesiones endobronquiales superficiales microinvasivas radiológicamente ocultas y su correlación con el grado de infiltración y afectación nodal**

Tipo de lesión de la mucosa bronquial	Esquema	Descripción	Infiltración de la pared bronquial y afectación ganglionar
Invisible		El examen macroscópico es normal, pero el cepillado o la biopsia muestran un carcinoma	Muy baja menos de un 5% de infiltración del cartilago Si tamaño < 15 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial
Engrosamiento		La mucosa esta elevada frecuentemente a nivel de las carinas de bifurcación	Muy baja menos de un 5% de infiltración del cartilago Si tamaño < 15 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial
Nodular		La mucosa se eleva más de 2 Mm con base de implantación amplia	Más alta un 18% de infiltración del cartilago Si tamaño < 10 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial
Polipoide		La lesión es pedunculada moviéndose con la respiración	Más alta un 27% de infiltración del cartilago Si tamaño < 10 mm no infiltran el cartilago ni hay afectación ganglionar pueden tratarse con terapia endobronquial

*Ikeda et al. 2007<sup>(64)</sup>. Konaka et al. 1999<sup>(65)</sup>.*

Con el videobroncoscopio podemos hacer una evaluación y clasificación de los carcinomas CELC y ROLC de acuerdo con su morfología y tamaño, que se correlacionan con la profundidad de infiltración y las probabilidades de afectación ganglionar linfática (Tabla 4). Las formas nodulares o las polipoideas tienden a invadir en mayor profundidad que las invisibles o planas<sup>(65)</sup>. Las lesiones planas y con un tamaño menor de 15 mm y las lesiones nodulares y polipoideas con un tamaño menor de 10 mm no infiltraban el cartilago y carecían de afectación linfática<sup>(66)</sup>. La importancia del tamaño queda contrastada por los estudios anatomopatológicos de los carcinomas superficiales, en donde tamaños inferiores a 15 mm no mostraban afectación ganglionar<sup>(22)</sup>.

La autofluorescencia, debido a su gran sensibilidad (1,2-6,2 superior a la broncoscopia

con luz blanca), permite detectar con precisión la distribución superficial de estos tumores y planificar su tratamiento con más eficacia. Sin embargo, la ultrasonografía endobroncoscópica (USEB) es muy precisa tanto en definir la extensión superficial, los bordes de la lesión, como en cuantificar la profundidad de las lesiones. La USEB con la sonda radial permite identificar 5 zonas hiperecoicas en la pared bronquial, permitiendo estimar con precisión la profundidad de infiltración de la pared bronquial<sup>(67)</sup>. Los carcinomas *in situ* son invisibles para la USEB ya que no superan el primer reflejo ecográfico, la membrana basal.

### **Selección de la técnica de tratamiento y resultados**

Casi todas las técnicas que permiten el tratamiento de los carcinomas de pulmón con

TABLA 5. Profundidad del efecto térmico y fotodinámico

Tipo de terapia		Efecto	
Coagulación de argón plasma	Arco eléctrico por ionización del gas argón	Coagulación en superficie	2-3 mm
Electrocauterio	350 kHz	Corte y coagulación	2-3 mm
Láser de Nd-YAG	1.064 nm	Coagulación Vasos 0,5 mm	10 mm
Láser diodo	630 nm	Activación del porfímero sódico/terapia fotodinámica	6 mm

finés paliativos en las obstrucciones bronquiales sintomáticas permiten el tratamiento con intención curativa. En principio, de una forma teórica, las técnicas endoscópicas de ablación con mayor capacidad de penetración en la pared bronquial son las ideales para lograr un tratamiento adecuado de los carcinomas *in situ* y microinvasivos definidos como ROLC o CELC. Las técnicas con mayor capacidad de penetración son la terapia fotodinámica, la braquiterapia y el láser de Nd-YAG, que alcanzan entre 5 y 10 mm de profundidad (Tabla 5).

En la práctica se han empleado casi todas las técnicas endoscópicas de ablación para el tratamiento de los carcinomas ROLC. Se ha descrito el uso de la terapia fotodinámica<sup>(68,69)</sup>, el láser de Nd-YAG<sup>(70-72)</sup>, el electrocauterio<sup>(73)</sup>, la braquiterapia<sup>(74)</sup>, la crioterapia<sup>(75)</sup> y la coagulación por plasma de argón<sup>(12)</sup>.

En todas estas series, las remisiones completas (RC) tras el tratamiento inicial fueron muy altas. Después de aplicar braquiterapia a 18 pacientes, 15 (83%) alcanzaron RC<sup>(74)</sup>. El empleo de crioterapia en 35 pacientes logró la RC en 35 (91%)<sup>(75)</sup>. Estos resultados iniciales indican que cualquiera de estos procedimientos permite una destrucción de los carcinomas *in situ* y los microinvasivos que no superen el cartilago bronquial y puedan ser clasificados como ROLC o CELC. La terapia que cuenta con la mayor experiencia en su aplicación es la terapia fotodinámica, usando como fotosensibilizante el porfímero de sodio (Photofrin™). Sin embargo, a pesar de los buenos resultados

a corto y a largo plazo, su uso, fuera de Japón, no se ha extendido por el elevado coste del procedimiento y la fotosensibilización prolongada que sufren los pacientes.

La terapia fotodinámica tiene un índice de remisiones completas iniciales muy alto, entre el 95-67%, dependiendo del tamaño del tumor y de la visibilidad de sus márgenes. El tamaño máximo para lograr altas remisiones completas se sitúa en los 10 mm. A largo plazo, entre un 13-44% recidivan con un tiempo libre de enfermedad hasta la recurrencia de 2,7-4,1 años. La experiencia en usar este tratamiento en pacientes quirúrgicos es muy limitada para poder sacar conclusiones<sup>(11)</sup>. Los resultados a largo plazo de las otras modalidades de tratamiento son similares a los de la terapia fotodinámica, indicando probablemente que una correcta selección de los pacientes es el punto crucial más que el tipo de terapia aplicada (Tabla 6).

#### Tratamiento endobronquial con intención paliativa del cáncer de pulmón con obstrucción sintomática de las vías aéreas centrales

En España se diagnostican aproximadamente unos 20.000 nuevos casos de cáncer de pulmón cada año. De los nuevos casos, sólo el 15% son, finalmente, intervenidos. El 75% restante no son susceptibles de resección por criterios de riesgo quirúrgico o criterios oncológicos de irreseccabilidad. De estos, una proporción no bien determinada,

**TABLA 6. Resultados de las principales series de tratamiento del carcinoma superficial con fines curativos, incluyendo una serie quirúrgica**

Procedimiento	Referencia	Lesiones tratadas	Respuesta	Supervivencia en meses
Terapia fotodinámica	(95)	14	RC: 13/14 (93 %)	7-59
	(96)	59	RC: 50/59 (85 %)	2-32
	(97)	39	RC: 25/39 (64 %)	4-169
Electrocoagulación	(73)	15	RC: 12/15 (80 %)	16-43
Láser Nd-YAG	(72)	23	RC: 23/23 (100 %)	-
Cirugía de resección	(21)	54	RO: 54/54 (100 %)	91 % a los 5 años (22 % segundos primarios)

que se estima entre un 20-30 %, desarrollarán complicaciones de la vía aérea en algún momento de su evolución. Un grupo más reducido de estos pacientes con afectación endobronquial se presentarán con un cuadro sintomático grave que precisará de la aplicación preferente o urgente de técnicas de broncoscopia terapéutica con fines paliativos. La patología más importante que requiere de esa intervención es la obstrucción maligna de las vías aéreas centrales, tráquea y bronquios principales, ya sea por crecimiento endoluminal o por compresión extrínseca desde adenopatías o por una combinación de ambos procesos etiopatogénicos. El procedimiento de elección que permite tratar a estos pacientes es la broncoscopia rígida bajo anestesia general. A través del broncoscopio rígido se puede emplear el broncoscopio y aplicar todo al armamento terapéutico disponible, láseres, diatermia, crioterapia, terapia fotodinámica y endoprótesis. El objetivo último, independientemente de la tecnología que se emplee, es lograr la repermeabilización de la vía aérea, restaurando su diámetro, disminuyendo o eliminando la estenosis maligna, que muchas veces se estabiliza con la implantación de una endoprótesis para evitar la reestenosis temprana y lograr un beneficio más prolongado.

Otras complicaciones más infrecuentes que pueden necesitar de tratamiento endobronquial son la hemoptisis y la neumonía obstructiva, que no responde a la antibioterapia.

### ***Clinica de presentación***

La manifestación más habitual de la obstrucción maligna de las vías respiratorias centrales, si excluimos la tos, es la disnea. El grado de disnea que causan recorre todo el rango desde la disnea de esfuerzo al subir las cuestas, a la disnea en llano con la marcha, a la disnea con los esfuerzos pequeños, como el aseo, hasta llegar a ser, en su máxima expresión, de mínimos esfuerzos. En estos casos el paciente permanece recluido en su silla de ruedas o encamado. La disnea suele ser de desarrollo progresivo pero, llegado un momento en que el diámetro de la vía aérea es crítico, por debajo de 4-3 mm, cualquier suceso banal, como un tapón mucoso, puede precipitar el cuadro asfíctico vital. Cuando el paciente llega a este punto, suele mostrar estridor tanto inspiratorio como espiratorio, roncus con retención de secreciones, aumento acusado del trabajo respiratorio, taquipnea y uso de la musculatura auxiliar. Si el paciente llegara a este punto, la actuación urgente es necesaria. Otras expresiones de la obstrucción maligna son la atelectasia, la neumonía obstructiva y la hemoptisis.

El grado de trabajo respiratorio que experimenta el paciente depende de varios factores. Estos son: el grado de EPOC subyacente, la localización de la estenosis maligna, el diámetro de la misma y la existencia de otras comorbilidades que causen disnea, como el derrame pleural o la linfangitis carcinomatosa. La localización de la estenosis determina la

clínica de presentación. Las estenosis malignas de localización traqueal o situadas en la carina con compromiso bilateral suelen cursar con un cuadro de compromiso respiratorio grave que progresa a un cuadro asfíctico que precisa de broncoscopia urgente. En estos pacientes su calidad de vida se ve muy afectada, tienen una tolerancia mínima al ejercicio, con disnea incluso con el habla y llegan a experimentar angustia y pánico por su sensación de sofocación inminente. Cuando la afectación es distal a la carina en los bronquios lobares o principales la disnea sigue siendo la manifestación principal, pero pueden sufrir de cuadro infeccioso con fiebre, debido a la neumonía obstructiva, y también de hemoptisis sintomática. En estos casos el pulmón contralateral salva al paciente del cuadro asfíctico vital y da un margen para la planificación terapéutica.

### ***Selección de los pacientes, indicaciones***

Los pacientes que más se benefician de las técnicas de reopermeabilización bronquial son los que tienen una obstrucción localizada de la vía aérea sin otras causas de disnea añadidas, como son el embolismo pulmonar, la linfangitis carcinomatosa, la neumonitis actínica, el derrame pleural, el taponamiento cardíaco, etc., entre las muchas que pueden sufrir estos pacientes. El criterio de selección más importante es la localización de la estenosis maligna, obteniendo el máximo beneficio de la reopermeabilización las obstrucciones que asientan, por este orden: en la tráquea, en la carina traqueal, en el bronquio principal derecho, en el principal izquierdo y en el bronquio intermediario. La efectividad de la recanalización, que realizada en la tráquea, en el bronquio principal derecho y en el izquierdo es de un 97, 95, 92 %, respectivamente, disminuye hasta un 60-70 % cuando la lesión obstructiva se sitúa a nivel lobar<sup>(72)</sup>. El lóbulo menos susceptible de permeabilización es el LSD, por su angulación con respecto al broncoscopio rígido. El objetivo prioritario debe ser el tratamiento sintomático del paciente dirigido a mejorar su calidad de vida, no tanto

la mejoría de la supervivencia, aunque el aumento de la supervivencia es obvio al salvar al paciente de una complicación grave. Las técnicas de recanalización han demostrado que son útiles incluso en los pacientes que han precisado ingreso en UCI por cuadro de insuficiencia ventilatoria aguda, permitiendo la retirada de la ventilación mecánica y su salida de los cuidados críticos<sup>(76)</sup>. Los métodos principales que permiten seleccionar al paciente son una correcta valoración clínica, la broncoscopia, las curvas de flujo-volumen y la TAC helicoidal con reconstrucción en 3D<sup>(77)</sup>. Este tiene su máxima rentabilidad cuando se realiza con contraste. La visualización de una obstrucción vascular simultánea con la bronquial, contraindica la permeabilización bronquial, ya que no mejoraríamos la oxigenación, sólo aumentaríamos la ventilación de un espacio muerto. Las curvas flujo-volumen son menos prácticas ya que pueden ser de difícil interpretación<sup>(78)</sup>.

La valoración clínica no es fácil y requiere grandes dosis de juicio clínico para no someter al paciente a pruebas diagnósticas innecesarias y, al mismo tiempo, no infravalorar una estenosis maligna, que podría beneficiarse de un tratamiento endoscópico. Para evaluar la disnea en estos pacientes se aconseja hacer un diagnóstico diferencial paso a paso que excluya las múltiples causas de disnea<sup>(79)</sup>. En ese contexto no hay que olvidar que la broncoscopia diagnóstica es una exploración fácilmente realizable y muy eficaz en excluir una obstrucción central de la vía aérea. La resolución de las obstrucciones tráqueo-bronquiales es de los escenarios clínicos donde la medicina puede tener un mayor impacto en la sintomatología y calidad de vida del paciente. En la tabla 7 se resumen los principales criterios broncoscópicos que permiten seleccionar los mejores candidatos para las técnicas de reopermeabilización con fines paliativos. Después de la disnea, el síntoma que más puede beneficiarse de la terapia endobronquial es la hemoptisis. Al igual que en la anterior, el método diagnóstico de elección es la broncoscopia<sup>(79)</sup>.

**TABLA 7. Criterios bronoscópicos y clínicos que permiten seleccionar los mejores candidatos para las técnicas de reperfmeabilización con fines paliativos**

Indicaciones	Desventajas o contraindicaciones
Obstrucción tumoral localizada en la tráquea o bronquios principales	Obstrucción de longitud superior a 40 mm
Existencia de luz bronquial distal a la estenosis	Pérdida del marco anatómico por infiltración masiva
Parénquima distal funcionante	Obstrucción tumoral de la arteria pulmonar
Cuadro asfíctico o disnea grave	Disnea leve o de poca magnitud

### **Selección de la técnica de permeabilización de la vía aérea y resultados**

La selección de la terapia endobronquial debe realizarse teniendo en cuenta criterios clínicos, de disponibilidad de la técnica en el entorno donde se atiende al paciente y de la experiencia del endoscopista.

Muchas de las técnicas son competitivas entre sí, realizando los mismos objetivos con procedimientos distintos, mientras que otras son complementarias. Un ejemplo de uso complementario son las endoprótesis, que pueden usarse después de un tratamiento de reducción tumoral intraluminal, ya sea con el láser o con electrocoagulación, para mejorar los resultados o estabilizar a largo plazo la vía aérea (Fig. 4). Desde el punto de vista clínico, los dos elementos a considerar son la urgencia del tratamiento y el tipo de síntoma a paliar. Si el estado del paciente es crítico, se debe optar siempre por terapias de efecto inmediato. Si se persigue reperfmeabilizar la vía aérea, las técnicas mecánicas o por transferencia de energía son las de elección. Si se busca el control de la hemoptisis, los tratamientos más eficaces son la coagulación con argón plasma y la braquiterapia, uno de acción inmediata y otro de acción diferida. Los resultados de reperfmeabilización de las estenosis malignas son excelentes con el láser de Nd-YAG, 93 % de efectividad<sup>(72)</sup>, o con la electrocoagulación, 96 % de efectividad<sup>(80)</sup>. Los resultados son casi superponibles, existiendo una experiencia mucho más amplia con el láser de Nd-YAG. Estos resultados no

se pueden lograr con el resto de las técnicas que, al no tener un efecto inmediato, pierden eficacia.

### **RADIOFRECUENCIA PULMONAR**

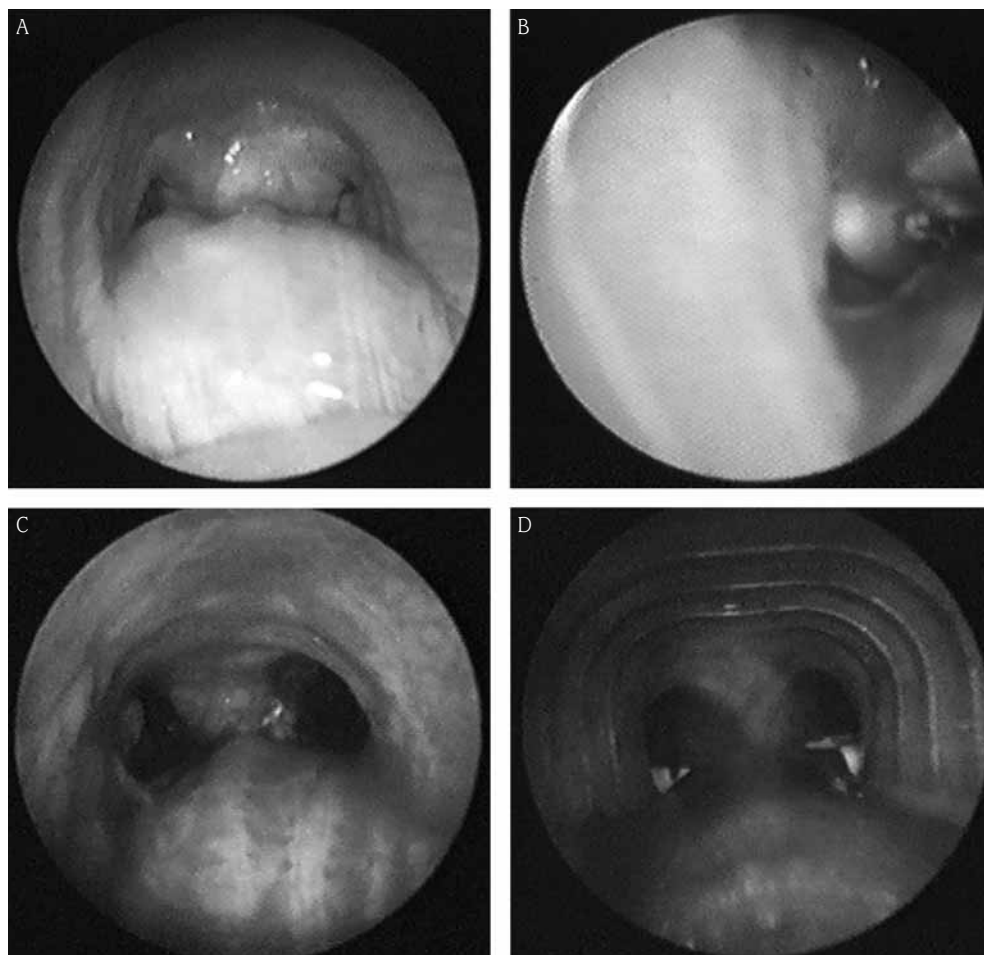
#### **Justificación**

El cáncer de pulmón se encuentra a la cabeza entre las causas de muerte por neoplasia a nivel mundial<sup>(81)</sup>. El 80 % de ellos son carcinomas no de células pequeñas, y el tratamiento de elección lo constituye la resección anatómica (lobectomía *versus* neumonectomía) con linfadenectomía mediastínica.

Sin embargo, al diagnóstico, muchos pacientes no son subsidiarios del tratamiento quirúrgico bien, por lo avanzado en la estadiificación como por la co-morbilidad presente<sup>(82)</sup>.

Además, recordemos que el parénquima pulmonar es un tejido donde las metástasis asientan con gran frecuencia. La metastasectomía, cuando está indicada, es el tratamiento de elección aunque también cuenta con importantes limitaciones.

Como alternativas terapéuticas han surgido distintas técnicas en los últimos años, entre las que cabe citar la **ablación por radiofrecuencia (RF)**. Desde que Dupuy et al.<sup>(83)</sup>, en el año 2000, describieron la ablación de lesiones pulmonares mediante RF, la técnica se ha impuesto paulatinamente como una más dentro del arsenal terapéutico en el manejo multidisciplinar de los tumores pulmonares primarios y metastásicos. Así, su uso se ha incrementado de una forma exponencial desde esa primera descripción por Dupuy, estimándose que, en el



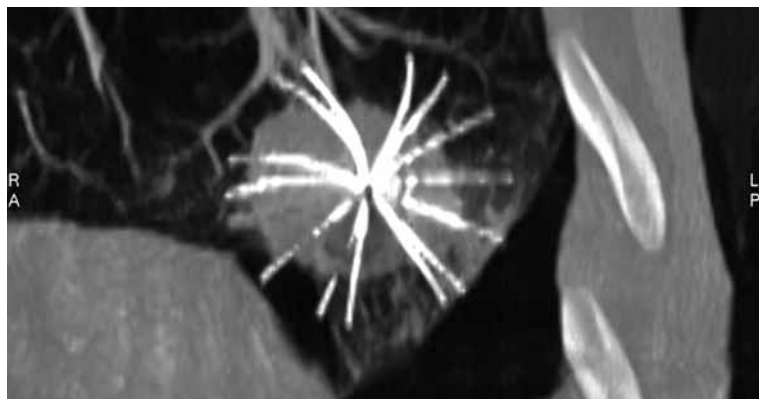
**FIGURA 4.** Secuencia de tratamiento endobronquial en una obstrucción central por carcinoma. A) Obstrucción inicial antes de aplicación de la terapia endobronquial. B) Aplicación del láser Nd-YAG. C) Resultado tras láser, los bronquios están repermeabilizados, pero persiste la compresión extrínseca de la membranosa. D) Resultado final con endoprótesis en Y (Freitag) (*ver en color en págs. finales*).

año 2010, se superaron los 150.000 pacientes por año<sup>(64)</sup>. Los trabajos publicados hasta ahora sugieren que la ablación por radiofrecuencia es segura y eficaz, en pacientes muy bien seleccionados, en lograr la eliminación del tumor pulmonar en sus estadios iniciales cuando la cirugía no es factible debido a la presencia de comorbilidad<sup>(65)</sup>, teniendo un potencial de curación definitiva en los estadios iniciales, sin afectación ganglionar. A pesar de su uso creciente, existe una ausencia de estandarización tanto en sus indicaciones, como en la

valoración de los resultados, que impiden la comparación de los mismos entre unas publicaciones y otras. Para superar esa dificultad la Sociedad de Radiología Intervencionista ha propuesto una serie de definiciones y de descripciones para mejorar la uniformidad en la comunicación de resultados<sup>(65)</sup>.

#### **Mecanismo de acción de la radiofrecuencia**

El pulmón constituye un medio idóneo para aplicar la RF al estar lleno de aire, excelente aislante del calor producido por la ra-



**FIGURA 5.** Apertura del paraguas del electrodo consiguiendo una adecuada cobertura de la lesión pulmonar.

diofrecuencia, permitiendo una termoablación más selectiva.

Durante la RF el paciente constituye parte de un circuito eléctrico. La colocación de un electrodo en forma de paraguas que engloba la lesión (Fig. 5) a tratar y un margen de seguridad permite la rápida oscilación de iones que es transmitida al tejido circundante. Cuando la temperatura supera los 57°C se produce la necrosis coagulativa, que provoca la muerte celular.

La principal desventaja del pulmón es su rica irrigación que puede reducir el calor en la zona diana al disiparlo, reduciendo la adecuada necrosis en la zona.

La elección del tipo y tamaño del electrodo varía en función de la lesión y las preferencias del radiólogo que realice la prueba.

#### **Indicaciones y contraindicaciones: el candidato idóneo**

Como toda técnica, presenta una serie de indicaciones y contraindicaciones que exponemos a continuación.

#### **Indicaciones**

Pacientes con co-morbilidad que contraindique el tratamiento quirúrgico o la no aceptación de dicho tratamiento por el paciente, y que cumplan uno o varios de los siguientes criterios:

- Tumores malignos pulmonares (primarios o metastáticos).
- Tumores de pared torácica.

- Complementario a la quimioterapia y/o radioterapia en ausencia de respuesta.
- En combinación con la radioterapia en reducción de masa tumoral en neoplasias de gran tamaño.
- Paliación del dolor en metástasis óseas y tumores de Pancoast.
- Paliación de otros síntomas derivados del tumor.
- En pacientes con toracotomías previas y en los que sea previsible la posibilidad de recurrencia para preservar el parénquima pulmonar.

#### **Criterios de exclusión**

- Lesiones de predominio endobronquial visibles en endoscopia.
- Progresión de enfermedad oncológica a otros niveles, excepto en la indicación de terapia paliativa.
- Pacientes con neumonectomía previa.
- Hipertensión pulmonar severa.
- FEV<sub>1</sub> < 600 ml.
- Existencia de bullas circundantes a la lesión.

#### **Candidato idóneo**

- Tumor pequeño (< 3 cm de diámetro máximo).
- Distancia al mediastino > de 2 cm.
- FEV<sub>1</sub> > 1.500 ml.
- Lesión rodeada de parénquima pulmonar.
- Mínima co-morbilidad.

## **Técnica de la radiofrecuencia**

### ***Preparación de los pacientes y técnica***

Debe realizarse una valoración previa por parte del clínico y del anestesiólogo. Una analítica preoperatoria, unas pruebas funcionales respiratorias, una broncoscopia y una TC reciente, son los estudios básicos para el paciente ya aceptado para la prueba.

Deben retirarse fármacos antiagregantes y anticoagulantes 5 días antes de la prueba<sup>(86)</sup>.

La valoración de una adecuada cobertura antibiótica previa a la RF en pacientes con válvulas cardíacas o prótesis es fundamental. Es recomendable la administración de antibióticos y broncodilatadores tras la RF en pacientes con morbilidad o enfermedad pulmonar crónica.

Durante la técnica, una adecuada sedación consciente es el procedimiento anestésico de elección. La combinación con catéteres paravertebrales, bloqueos nerviosos o epidural torácica proporcionará un buen nivel de analgesia y confort del paciente durante y tras la RF.

El uso de presión positiva ventilatoria se ha asociado a la existencia de hemorragia pulmonar y fistulas pleurales persistentes<sup>(87)</sup>.

Una cuidadosa valoración debe preceder al posicionamiento del paciente y colocación del electrodo. La posición en decúbito supino o prono es aconsejada. Por supuesto, debe contarse con un diagnóstico histopatológico previo, o aprovechar el momento para la toma de muestras.

Antes de la punción, debe tenerse en cuenta la posición de la estructura ósea de la caja torácica, la localización de las cisuras pulmonares y la topografía de los vasos intrapulmonares y mediastínicos. En las lesiones subpleurales debe procurarse una mínima ablación de la pleura parietal y de la pared torácica.

El paciente debe monitorizarse y en la sala debe disponerse del material necesario para una posible intubación orotraqueal y resucitación cardiopulmonar.

La técnica se realiza en la sala de TC con visión directa, de esta forma se controla la adecuada posición del electrodo en cada mo-

mento y la existencia de complicaciones en tiempo real.

Tras la ablación adecuada, se comprueba la existencia de un halo de 5-10 mm en todas las direcciones que confirma la idoneidad del procedimiento.

Al finalizar el paciente pasa a la sala de despertar y, posteriormente, a la sala de hospitalización. En nuestro centro, realizamos una TC de control la mañana siguiente tras lo que el paciente es dado de alta, continuando un seguimiento en consultas externas.

## **Complicaciones**

Según aumenta el número de procedimientos referidos en la literatura, aparecen nuevas complicaciones, todas ellas plausibles desde el punto de vista fisiopatológico y técnico, y, generalmente, resueltas con tratamiento médico o drenaje torácico.

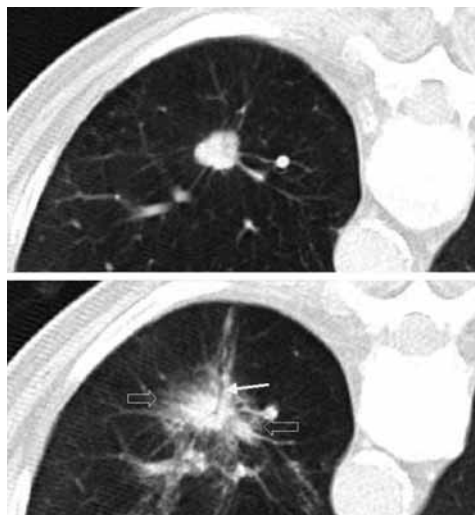
El neumotórax es la más frecuente, con un rango en la literatura de alrededor del 30 %<sup>(88)</sup>. Generalmente es detectado en la misma sala de TC o en las 2 primeras horas tras el procedimiento, y en muchos casos requiere un drenaje endopleural al tratarse de pacientes con escasa reserva funcional respiratoria.

El derrame pleural es frecuente, aunque suele aparecer a los pocos días y no precisa más que un adecuado seguimiento clínico. Aunque la hemorragia pulmonar circundante a la zona de necrosis es frecuente, la hemoptisis es rara, de escasa cuantía y autolimitada.

La ablación de lesiones cercanas o en contacto con la pleura parietal provoca un dolor pleurítico subsidiario de tratamiento médico (suele controlarse con antiinflamatorios no esteroideos) durante 3-7 días. Estos casos se benefician de la colocación de un dispositivo de bloqueo analgésico por los anestesiólogos (catéter paravertebral, epidural o bloqueo nervioso) previo a la técnica.

Otras complicaciones son anecdóticas, como las fistulas broncopleurales persistentes, embolia gaseosa o bronquiolitis obliterante<sup>(89)</sup>.

Una adecuada indicación de la técnica y la realización por grupos con experiencia



**FIGURA 6.** Lesión pulmonar maligna antes y después (1<sup>er</sup> día) de aplicar la radiofrecuencia.

ayudarán a minimizar las complicaciones esperables.

### Seguimiento tras la ablación

Tras la ablación, la TC muestra una zona de opacidad pseudonodular, correspondiente a la zona afectada por el tratamiento (Fig. 6). Durante el 1<sup>er</sup> mes, se aprecia un incremento de la densidad de la opacidad que comienza por la periferia lesional. En el 3<sup>er</sup> mes puede diferenciarse una zona central de cavitación rodeada por un halo de densidad aumentada (Fig. 6)<sup>(90)</sup>. Dicha cavitación no precisa de tratamiento pues se trata de una caverna estéril que suele resolverse en 6 meses.

Normalmente a partir de entonces el seguimiento se realiza con un TC cada 6 meses. En caso de duda o crecimiento de la lesión nosotros realizamos una PET-TC (como mínimo 6 meses tras la prueba, para evitar falsos positivos debidos a los cambios inflamatorios) para evidenciar la actividad que nos haga valorar una nueva radiofrecuencia u otro tipo de tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Killian G. Über direkt Bronchoskopie. *Munch Mediz Wochenschr.* 1898; 27: 844-7.

2. Jackson C, Jackson CL. *Bronchoscopy, Esophagoscopy and Gastroscopy.* edition, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1934.
3. Ikeda S, Yanai N. Flexible bronchofiberscope. *Kejo J Med.* 1968; 17: 1-16.
4. Dumon JF, Reboud E, Garbe L, Aucombe F, Meric B. Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest.* 1982; 81 (3): 278-84.
5. Dumon JF. A specific tracheobronchial endoprosthesis. *Presse Medicale (Paris, France):* 1983; 18 (42): 2055-8.
6. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest.* 1990; 97 (2): 328-32.
7. *Interventional Bronchoscopy.* 1<sup>a</sup> ed. Bolliger CT, Mahtur PN, eds. Basel: Karger; 2000. p. 297.
8. Ayers ML, Beamis JF, Jr. Rigid bronchoscopy in the twenty-first century. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (2): 355-64.
9. Ginsberg R, Vokes E, Ruben A. Non-small cell lung cancer. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 858-911.
10. Noppen M, Meysman M, D'Haese J, Schlessner M, Vincken W. Interventional bronchoscopy: 5-year experience at the Academic Hospital of the Vrije Universiteit Brussel (AZ-VUB). *Acta Clinica Belgica.* 1997; 52 (6): 371-80.
11. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R, et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> ed). *Chest.* 2007; 132 (3 Suppl): 221S-33S.
12. Vonk-Noordegraaf A, Postmus PE, Sutedja TG. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. *Lung Cancer.* 2003; 39 (1): 49-53.
13. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004; 169 (12): 1278-97.
14. Mathisen DJ, Grillo HC. Endoscopic relief of malignant airway obstruction. *Ann Thoracic Surg.* 1989; 48 (4): 469-73; discussion 73-5.
15. Lunn W, Garland R, Ashiku S, Thurer RL, Feller-Kopman D, Ernst A. Microdebrider bronchoscopy: a new tool for the interventional bronchoscopist. *Ann Thoracic Surg.* 2005; 80 (4): 1485-8.

16. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM, Onoscuri M, Bernardi V. Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience. *Chest*. 1993; 103 (2): 472-4.
17. Lee SH, Choi WJ, Sung SW, Kim YK, Kim CH, Zo JI, et al. Endoscopic cryotherapy of lung and bronchial tumors: a systematic review. *Korean J Int Med*. 2011; 26 (2): 137-44.
18. Simone CB, 2nd, Friedberg JS, Glatstein E, Stevenson JP, Sterman DH, Hahn SM, et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thoracic Dis*. 2012; 4 (1): 63-75.
19. Speiser BL. Brachytherapy in the treatment of thoracic tumors. Lung and esophageal. *Hematol/Oncol Clinics North Am*. 1999; 13 (3): 609-34.
20. Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008; (2): CD004284.
21. Cortese DA, Pairolero PC, Bergstralh EJ, Woolner LB, Uhlenhopp MA, Piehler JM, et al. Roentgenographically occult lung cancer. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86 (3): 373-80.
22. Chen C, Zheng H, Gao W, Zhou Y, Jiang S, Suen HC. Prognosis and staging of superficial endobronchial lung cancer: the impact of invasion depth, tumor diameter, and coexistent pneumonitis or atelectasis. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123 (12): 1505-9.
23. Terzi A, Pelosi G, Falezza G, Lonardonì A, Pasini F, Calabro F. Early hilar lung cancer—clinical aspects and long term survival. Identification of a subgroup of stage IA patients with more favorable prognosis. *Lung Cancer*. 2000; 27 (2): 119-24.
24. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Iwa T, Takashima T, Kamimura R, et al. Early hilar lung cancer: its clinical aspect. *J Surg Oncol*. 1991; 48 (2): 75-80.
25. Colby TK, Koss MN, Travis, WD. Atlas of tumor pathology. En: Humphrey P SM, Roggli V, Sheilburne J, eds. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1995.
26. Beahrs O, Henson D, Hutter R, Myers M. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Lung Cancer. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1988.
27. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111 (6): 1710-7.
28. Goldstraw P. The 7<sup>th</sup> edition of TNM in lung cancer: what now? *J Thorac Oncol*. 2009; 4 (6): 671-3.
29. Ikeda N, Honda H, Hayashi A, Usuda J, Kato Y, Tsuboi M, et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer*. 2006; 52 (1): 21-7.
30. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Roufosse C, Berghmans T, Sculier JP, et al. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest*. 2000; 117 (3): 779-85.
31. Nagamoto N, Saito Y, Ohta S, Sato M, Kanma K, Sagawa M, et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and microscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13 (12): 1009-13.
32. Shimizu J, Watanabe Y, Oda M, Ohta Y, Tsunozuka Y, Itoh Y, et al. Evaluation of sleeve segmentectomy for early hilar lung cancer. *Int Surg*. 2002; 87 (1): 53-9.
33. Petty TL. The early diagnosis of lung cancer. *Disease-a-month: DM*. 2001; 47 (6): 204-64.
34. van der Leest C, Amelink A, van Klaveren RJ, Hoogsteden HC, Sterenborg HJ, Aerts JG. Optical detection of preneoplastic lesions of the central airways. *ISRN Oncol*. 2012; 2012: 957835.
35. Lam B, Lam SY, Wong MP, Ooi CG, Fong DY, Lam DC, et al. Sputum cytology examination followed by autofluorescence bronchoscopy: a practical way of identifying early stage lung cancer in central airway. *Lung Cancer*. 2009; 64 (3): 289-94.
36. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *Cancer J Clin*. 2001; 51 (1): 15-36.
37. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer*. 1974; 33 (1): 256-70.
38. Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M, Beckler PA. Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol*. 1965; 9 (6): 413-23.
39. Papanicolaou GN, Cromwell HA. Diagnosis of cancer of the lung by the cytologic method. *Diseases of the chest*. 1949; 15 (4): 412-21.

40. National Lung Program Final Report and Data Summary, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Bethesda: National Cancer Institute; 1984.
41. Ammanagi AS, Dombale VD, Miskin AT, Dandagi GL, Sangolli SS. Sputum cytology in suspected cases of carcinoma of lung (Sputum cytology a poor man's bronchoscopy!). *Lung India*. 2012; 29 (1): 19-23.
42. Ng AB, Horak GC. Factors significant in the diagnostic accuracy of lung cytology in bronchial washing and sputum samples. II. Sputum samples. *Acta Cytol*. 1983; 27 (4): 397-402.
43. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, Merrick TA, Saccomanno G, Corkill ME, et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res*. 1996; 56 (20): 4673-8.
44. Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130 (4): 549-54.
45. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000; 89 (11 Suppl): 2363-8.
46. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer*. 2009; 115 (21): 5007-17.
47. Kennedy TC, Hirsch FR. Using molecular markers in sputum for the early detection of lung cancer: a review. *Lung Cancer*. 2004; 45 Suppl 2: S21-7.
48. Spira A, Beane JE, Shah V, Steiling K, Liu G, Schembri F, et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer. *Nature medicine*. 2007; 13 (3): 361-6.
49. Xie Y, Todd NW, Liu Z, Zhan M, Fang H, Peng H, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010; 67 (2): 170-6.
50. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sander-son DR, Bernatz PE, Payne WS, et al. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc*. 1984; 59 (7): 453-66.
51. Palcic B, Lam S, Hung J, MacAulay C. Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest*. 1991; 99 (3): 742-3.
52. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 105 (6): 1035-40.
53. Lycette RM, Leslie RB. Fluorescence of malignant tissue. *Lancet*. 1965; 2 (7409): 436.
54. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest*. 1998; 113 (3): 696-702.
55. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax*. 2005; 60 (6): 496-503.
56. Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I, Malicevic H. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur Archives Oto-Rhino-Laryngol*. 2004; 261 (5): 233-7.
57. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, Franklin WA, Dempsey EC, Murphy JR, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93 (18): 1385-91.
58. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, Sekine Y, et al. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax*. 2003; 58 (11): 989-95.
59. Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T, Chiyo M, Hoshino H, Moriya Y, et al. Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2010; 69 (2): 194-202.
60. Ohtani K, Lee AMD, Lam S. *Frontiers in bronchoscopic imaging*. *Respirology*. 2012; 17 (2): 261-9.
61. Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, Honda H, Kato Y, Ichinose S, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions. *Lung Cancer*. 2005; 49 (3): 387-94.

62. Lam S, Standish B, Baldwin C, McWilliams A, leRiche J, Gazdar A, et al. In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (7): 2006-11.
63. Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T, Peltier E, Cave C, Bourg Heckly G. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175 (1): 22-31.
64. DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE. Fluorescence and spectral imaging. *Scient Worl J.* 2007; 7: 2046-71.
65. Konaka C, Hirano T, Kato H, Furuse K, Takada M, Saito Y, et al. Comparison of endoscopic features of early-stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer.* 1999; 80 (9): 1435-9.
66. Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Yamamoto T, et al. Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer.* 1994; 74 (12): 3113-7.
67. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (6): 832-7.
68. Edell ES, Cortese DA. Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma: a 5-year experience. *Mayo Clin Proc.* 1987; 62 (1): 8-14.
69. Ono R, Ikeda S, Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree. *Cancer.* 1992; 69 (7): 1696-701.
70. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd: YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest.* 1988; 94 (1): 15-21.
71. Gerasin VA, Levashov YN, Shafirovsky BB, Berezin YD, Jurba VM, Palamarchuk GF. Bronchoscopic laser photocoagulation of superficial cancer of the bronchi. *Chest.* 1990; 98 (1): 235-6.
72. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest.* 1996; 110 (6): 1536-42.
73. van Boxem TJ, Venmans BJ, Schramel FM, van Mourik JC, Golding RP, Postmus PE, et al. Radiographically occult lung cancer treated with fibreoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J.* 1998; 11 (1): 169-72.
74. Perol M, Caliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, et al. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high-dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. *Chest.* 1997; 111 (5): 1417-23.
75. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest.* 2001; 120 (1): 26-31.
76. Colt HG, Harrell JH. Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction. *Chest.* 1997; 112 (1): 202-6.
77. Boiselle PM, Reynolds KF, Ernst A. Multiplanar and Three-Dimensional Imaging of the Central Airways with Multidetector CT. *Am J Roentgenol.* 2002; 179 (2): 301-8.
78. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, Zamel N. Nd:YAG laser surgery for severe tracheal stenosis physiologically and clinically masked by severe diffuse obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1987; 91 (2): 166-70.
79. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> ed.). *Chest.* 2007; 132 (3): 368S-403S.
80. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion: a cost effective treatment for tracheobronchial obstruction. *Thorax.* 1993; 48 (11): 1156-9.
81. Eradat J, Abtin F, Gutiérrez A, Suh R. Evaluation of treatment response after nonoperative therapy for early - stage non - small cell lung carcinoma. *Cancer J.* 2011; 17: 38-48.
82. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet.* 2000; 355: 479-85.
83. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentgenol.* 2000; 174: 57-9.
84. McTaggart RA, Dupuy DE. Thermal Ablation of Lung Tumors. *Techn Vasc Intervent Radiol.* 2007; 10 (2): 102-13.
85. Rose SC, Dupuy DE, Gervais DA, Millward SF, Brown DB, Cardella JF, et al. Research Reporting Standards for Percutaneous Thermal Ablation of Lung Neoplasms. *J Vasc Intervent Radiol.* 2009; 20 (7 Suppl): S474-S85.
86. Sharma A, Moore WH, Lanuti M, Shepard J. Radiofrequency ablation and cryoablation of lung tumors. *J Thorac Imaging.* 2011; 26: 162-74.

87. Nachiappan AC, Sharma A, Shepard JA, Lanuti M. Radiofrequency ablation in the lung complicated by positive airway pressure ventilation. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89: 1665-67.
88. Nour-Eldin NE, Naguib NN, Saeed AS, Ackermann H, Lehnert T, Korkusuz H et al. Risk factors involved in the development of pneumothorax during radiofrequency ablation of lung neoplasms. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193: W43-8.
89. Hiraki T, Gobara H, Kato K, Toyooka S, Mimura H, Kanazawa S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after radiofrequency ablation of lung cancer: report of 3 cases. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23: 126-30.
90. Anderson EM, Lees WR, Gillams AR. Early indicators of treatment success after percutaneous radiofrequency of pulmonary tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 478-83.
91. Jin FG, Mu DG, Chu DL, Fu EQ, Xie YH, Liu TG, et al. Efficacy and safety of argon plasma coagulation in the treatment of obstructive tracheobronchial stenosis. *Zhonghua zhong liu za zhi. Chinese J Oncol.* 2008; 30 (6): 462-4.
92. Gollins SW, Ryder WD, Burt PA, Barber PV, Stout R. Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiotherapy and oncology. J Eur Soc Therap Radiol Oncol.* 1996; 39 (2): 105-16.
93. Kanehara. The Japan Lung Cancer Society Classification of Lung Cancer. Tokyo 2000.
94. Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, Honda H, Tsuboi M, Usuda J, et al. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer.* 2007; 56 (3): 295-302.
95. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest.* 1992; 102 (5): 1319-22.
96. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *Journal of clinical oncology. J Am Soc Clin Oncol.* 1993; 11 (10): 1852-7.
97. Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji N, Kudo S, Matsui K, Masuda N, et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer. *Cancer.* 1994; 73 (6): 1608-14.



# Índice de autores

---

## **Dolores Álvaro Álvarez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid

## **Eva María Arias Arias**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Juan Bertó Botella**

Servicio de Neumología. Clínica Universidad de Navarra

## **Teresa Bilbao-Goyoaga Arenas**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid

## **José Luis Bravo Bravo**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

## **Paloma Caballero Sánchez-Robles**

Servicio de Radiología. Hospital de La Princesa. Universidad Autónoma. Madrid

## **Isabel Cal Vázquez**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **Eva Belén de Higes Martínez**

Unidad de Neumología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

## **Eduardo de Miguel Poch**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. CIBERES. Madrid

## **Beatriz de Olaiz Navarro**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

## **Prudencio Díaz-Agero Álvarez**

Cirugía Torácica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## **Jesús Ángel Escobar Sacristán**

Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla. Madrid

## **Isabel Esteban Rodríguez**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

## **José Marcelo Galbis Caravajal**

Cirugía Torácica. Hospital Universitario de la Ribera. Valencia

## **María Belén Gallegos Carrera**

Servicio de Neumología, IIS. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

## **Ricardo García Luján**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Neumología. Hospital Quirón. Madrid

## **Mercedes García-Salmones Martín**

Unidad de Neumología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

## **Ana María Gómez Martínez**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **Luis Jiménez Hiscock**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

## **Raquel López Vime**

Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid

## **José Carlos Meneses Pardo**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## **Lucía Milla Collado**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## **F. Javier Montoro Zulueta**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

## **Raúl Moreno Zabaleta**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

## **M<sup>a</sup> José Pavón Fernández**

Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid

**Natividad Quílez Ruiz-Rico**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de  
Móstoles. Móstoles. Madrid

**Ángela Ramos Pinedo**

Unidad de Neumología. Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón. Madrid

**María Pilar Resano Barrio**

Sección de Neumología. Hospital General Universitario  
Guadalajara

**M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Infanta  
Cristina. Parla. Madrid

**María Jesús Rodríguez Nieto**

Servicio de Neumología, IIS. Fundación Jiménez Díaz.  
CIBERES. Madrid

**Aurora Rodríguez Pérez**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital  
Universitario de Fuenlabrada. Madrid

**Delia Romera Cano**

Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Paloma Rosado Caracena**

Servicio de Radiología. Hospital La Moraleja. Madrid

**Ignacio Manuel Sánchez Hernández**

Sección de Neumología. Hospital General Universitario  
Guadalajara

**Diego Tomás Vázquez Guil**

Servicio de Neumología. Hospital Severo Ochoa.  
Leganés. Madrid

**Felipe Villar Álvarez**

Servicio de Neumología, IIS. Fundación Jiménez Díaz.  
CIBERES. Madrid

**Javier J. Zulueta Francés**

Servicio de Neumología. Clínica Universidad de  
Navarra

# Índice de materias

---

- A**denocarcinoma 28, 74
  - in situ* 44
- Afectación
  - cerebral metastásica 146
  - de pared torácica 147
  - ganglionar mediastínica 145
  - suprarrenal metastásica 147
- Algoritmos de valoración preoperatoria 135
- Alteraciones
  - genético-moleculares 19
  - moleculares carcinogénicas 46
- Angiogénesis y migración celular 48
- Aspirado bronquial 88
  
- B**iología molecular 18
- Biopsia 144
  - bronquial 88
  - transbronquial 89
- Broncoscopia 45
  
- C**arcinoma
  - de célula escamosa 26
  - de célula grande 31
  - de célula pequeña 26
  - de células pequeñas o microcítico (CPM) 75
  - epidermoide 74
  - indiferenciado de células grandes 75
- Cepillado bronquial 88
- Citología del esputo 44
- Clasificación
  - de la IASLC, ATS y ERS para biopsias pequeñas y muestras citológicas (2011) 32
  - de tumores de la OMS (2004) 26
  - según el sistema TNM 76
  - TNM, 7ª edición 100
- Complicaciones
  - cardiovasculares 153
  - generales 153
  - quirúrgicas locales 148
  - respiratorias 152
- Contraindicaciones del tratamiento quirúrgico 147
- Criterios de reseccabilidad 142
  
- D**escriptor
  - M 106
  - N 102
  - T 102
- Diseccción ganglionar
  - extendida 144
  - sistemática 144
  
- E**cobroncoscopia (EBUS)
  - lineal 91
  - radial 89
- Efectos biológicos de las radiaciones 180
- Ensayos de cribado con radiografía de tórax 53
- Epidemiología 11
- Espirometría 130
- Estadificación 99
- Estrategia diagnóstica patológica 32
- Estudio (s)
  - de cribado con TAC torácica
  - de baja dosis de radiación (TCBD) 54
  - de *screening* 71
  - IELCAP 55
  - moleculares de muestras endoscópicas 92

- NELSON 56
- NLST 56
- Etiopatogenia 15
- Evaluación preoperatoria 125
- F**actor (es)
  - de riesgo 126
  - endógenos 18
  - exógenos 15
  - M 80
  - N 79
  - T 78
- Fisiología perioperatoria 126
- G**ammagrafía pulmonar 133
- Gasometría arterial 130
- Genes
  - reparadores 21
  - supresores 20
  - supresores del tumor 47
- H**iperplasia adenomatosa atípica (HAA) 43
- Histología 113
  - como primer biomarcador 169
- I**ncidencia y mortalidad 12
- Inestabilidad genómica 46
- L**avado broncoalveolar 88
- Lesiones
  - centrales 73
  - periféricas 72
  - preinvasivas de adenocarcinoma 43
  - preinvasivas de células escamosas 41
  - premaligñas 41
- Linfadenectomía 144
- Lobectomía 143
- M**anejo terapéutico preoperatorio 136
- Manifestaciones clínicas
  - debidas al crecimiento y extensión regional del cáncer de pulmón 64
  - debidas a metástasis a distancia 65
- Marcadores
  - moleculares 115
  - tumorales serológicos 114
- Mediastinoscopia cervical anterior 93
- Mediastinotomía anterior o paraesternal 94
- Morbimortalidad postoperatoria 148
- Muestreo ganglionar 144
- Múltiples carcinomas 76
- Mutaciones del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) 170
- N**avegación electromagnética 89
- Neumectomía 143
- Nódulos satélite 146
- Nuevas terapias diana 168
- O**ncogenes 47
- P**ET 46
- Planificación del tratamiento radioterápico 181
- Proliferación de células neuroendocrinas 44
- Protooncogenes 20
- Punción transbronquial ciega 90
- Q**uimioterapia 159
  - en el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) 165
  - en el carcinoma de pulmón no células pequeñas (CPNCP) 166
- R**adiofrecuencia pulmonar 209
- Radioterapia 179
  - externa 185
- Resección
  - del carcinoma broncogénico asociada a cirugía de reducción de volumen 145

sublobar 143  
 Resonancia magnética 84  
  
**Sexo y edad** 13  
 Síndromes paraneoplásicos 66  
  
**TAC** 46  
 Técnicas  
     de tratamiento endobronquial 196  
     endoscópicas 87  
 TEMPLA 95  
 Test  
     de difusión 131  
     de ejercicio 131  
 Tomografía por emisión de positrones 81  
 Toracosopia 145  
 Toracotomía diagnóstica 96  
 Translocación EML4-ALK 172

Tratamiento endobronquial  
     con intención curativa en el carcinoma de  
     pulmón microinvasivo radiológicamente  
     oculto, "ROLC" 199  
     con intención paliativa del cáncer de  
     pulmón con obstrucción sintomática de  
     las vías aéreas centrales 206  
 Tratamientos quirúrgicos 141  
 Tumor (es)  
     carcinoide 76  
     del sulcus superior 146  
     Pancoast 146  
     T4N0.1M0 146  
  
**Valoración**  
     cardiaca 128  
     funcional respiratoria 129  
 VAMLA 94  
 Videotoracosopia diagnóstica 95



# **LÁMINAS COLOR**



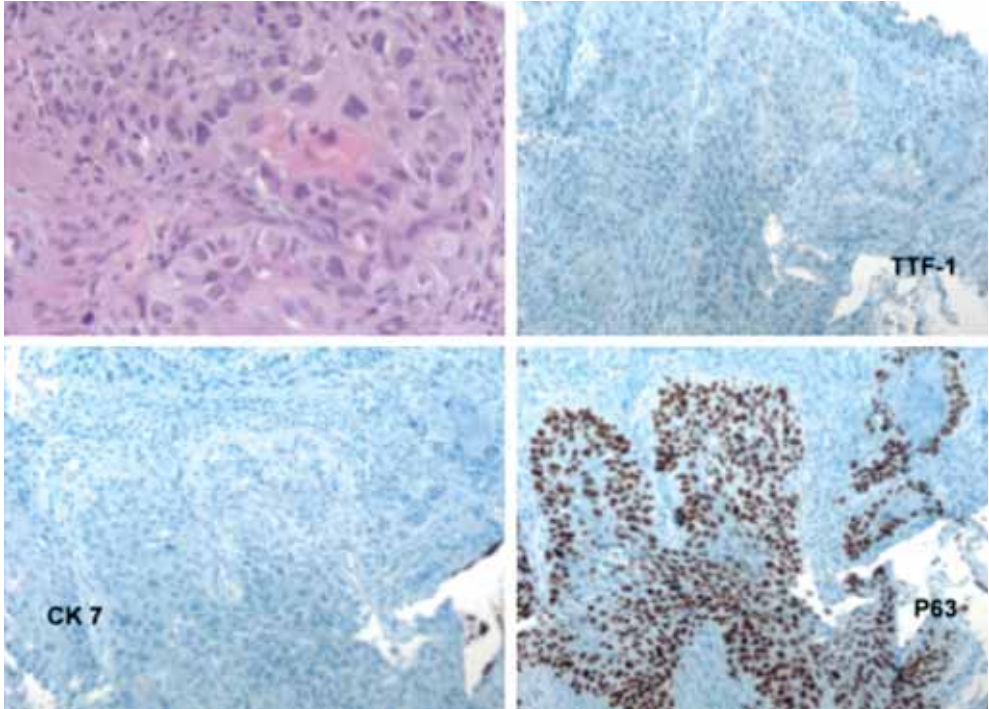


FIGURA 2.1. Carcinoma escamoso. Hematoxilina-eosina. TTF-1-, CK7-, p63+ difuso.

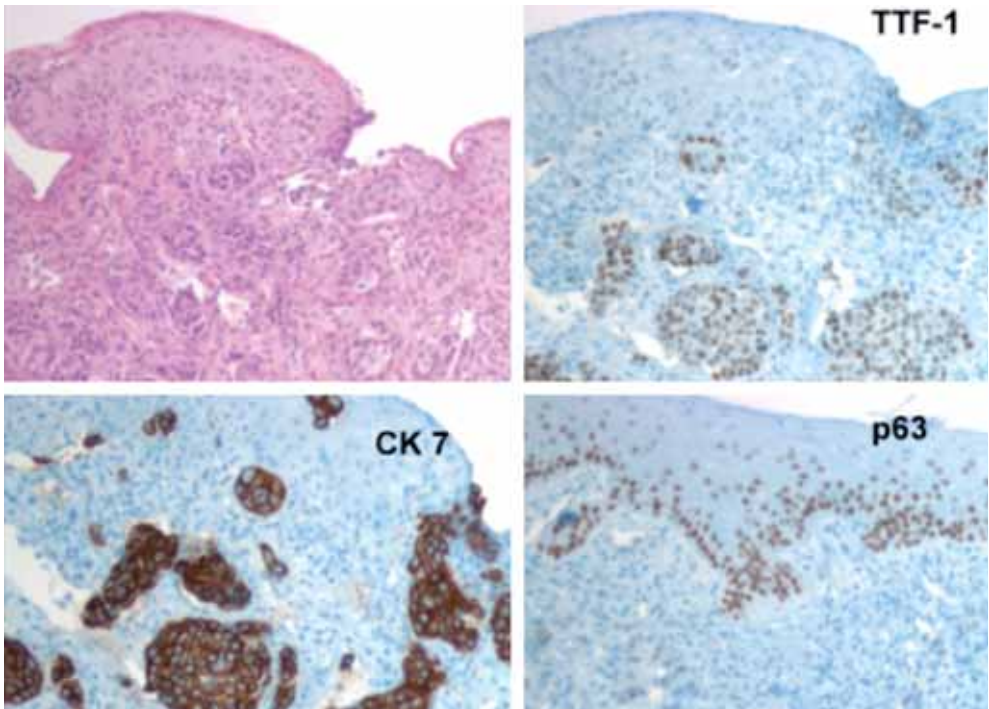
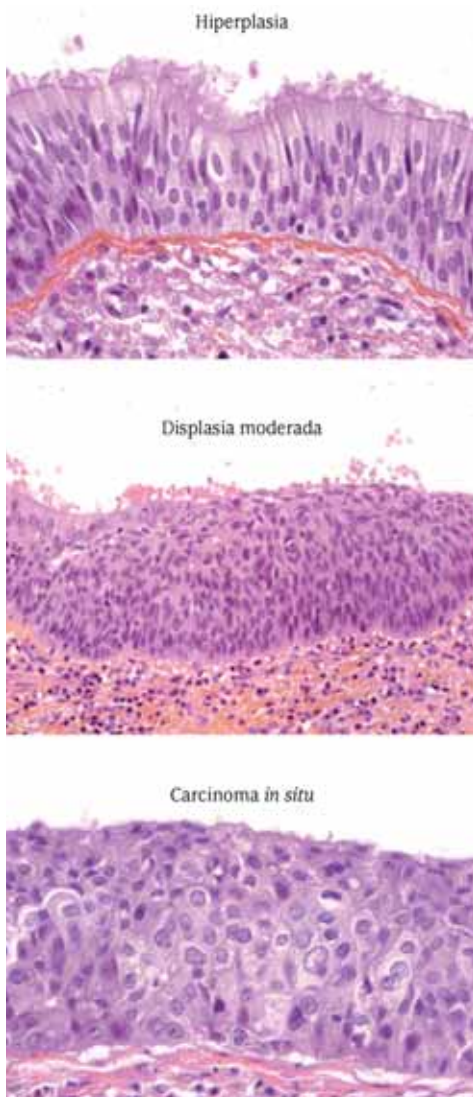
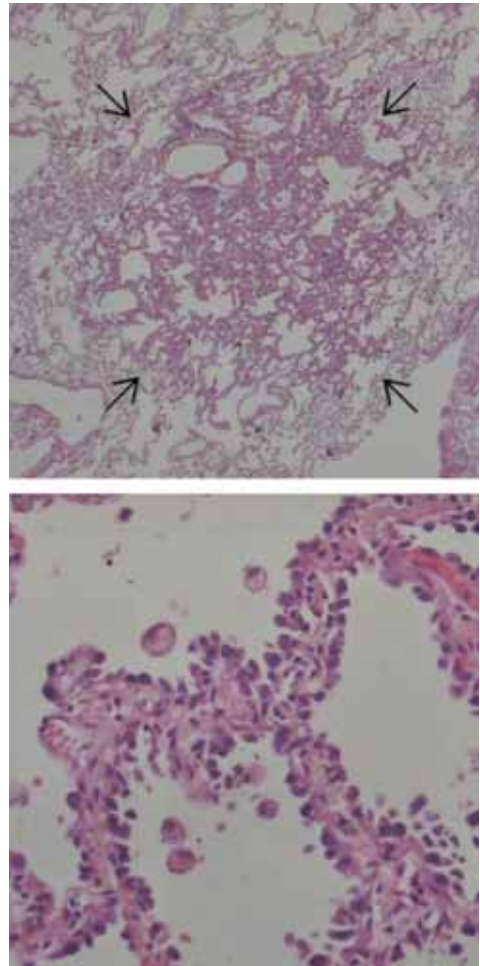


FIGURA 2.2. Adenocarcinoma. Hematoxilina-eosina. TTF-1+, CK7+, p63+ focal.



**FIGURA 3.1.** Lesiones preinvasivas de células escamosas (tomado de referencia 4).



**FIGURA 3.3.** Cambios histológicos de la hiperplasia adenomatosa atípica (AAH) (Suster, Moran. Diagnostic pathology thoracic. Lung neoplasms. Atypical Adenomatous Hyperplasia. 1-2-232).

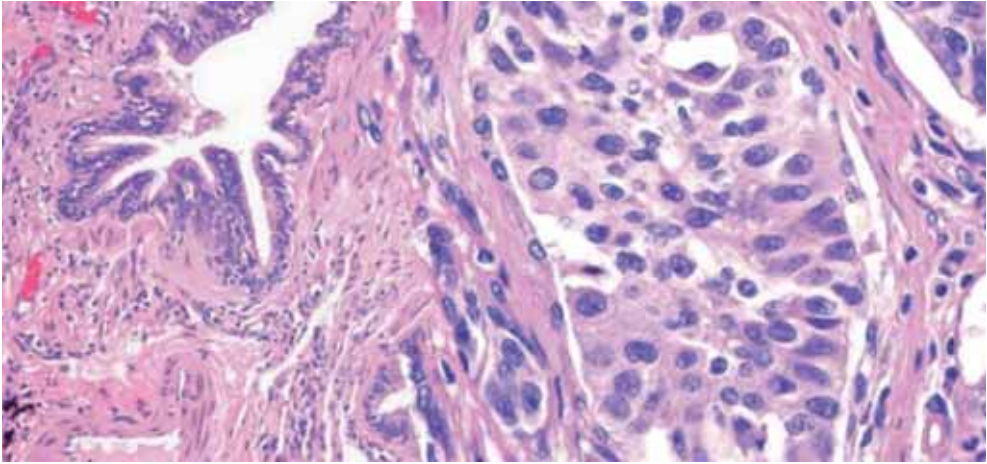


FIGURA 3.4. Hiperplasia de células neuroendocrinas y *tumorlet* carcinoides (HE x 400) y (HE x 100) [tomado de Revista Española de Patología 2009; 42 (2)].

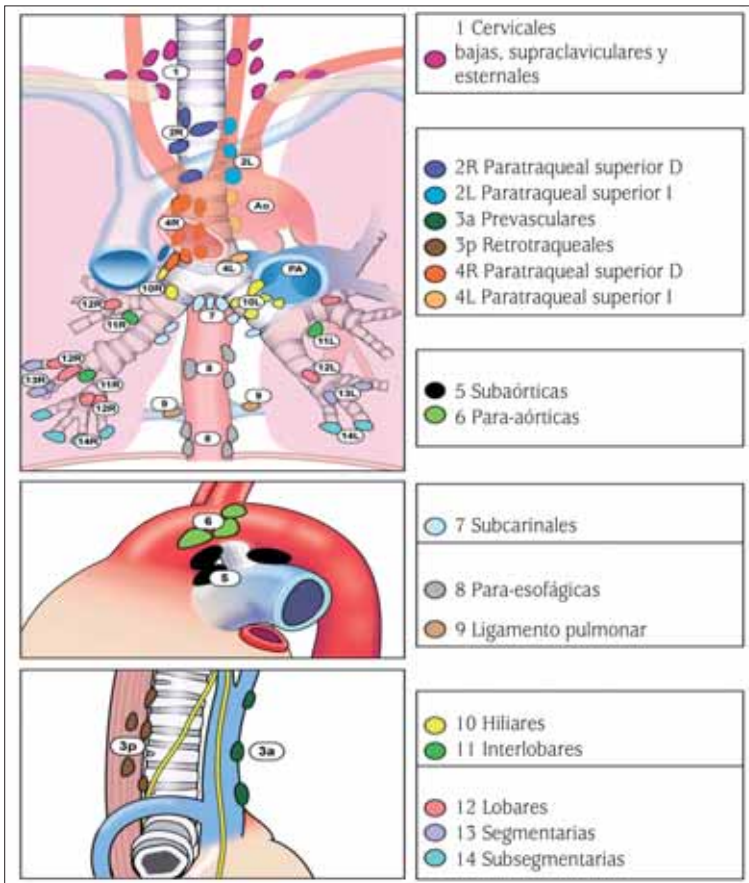
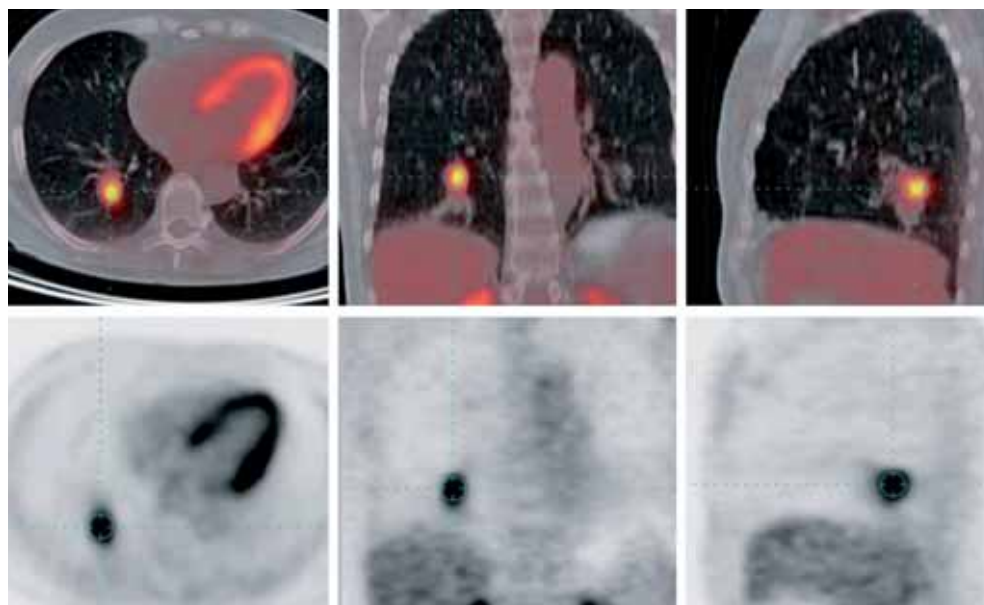
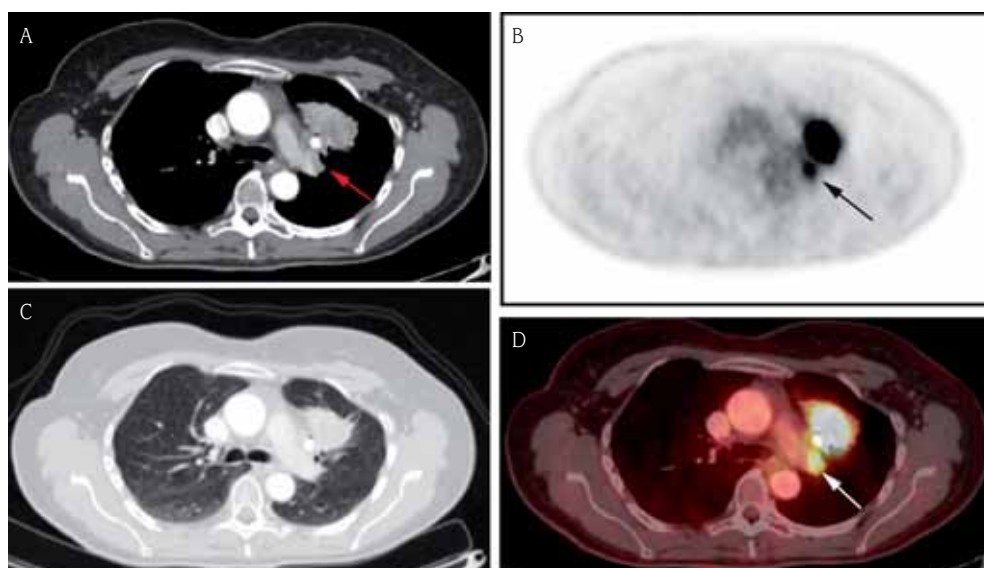


FIGURA 6.8. Representación del nuevo mapa ganglionar descrito por la IASLC en 2009 (reproducida con autorización del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, por cortesía de la IASLC. Copyright Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009).



**FIGURA 6.9.** Paciente asintomático con NPS diagnosticado incidentalmente en el lóbulo inferior derecho. Imágenes axiales, coronales y sagitales de PET-TC que muestran una captación de 18-FDG por la lesión nodular que histológicamente correspondió a un carcinoma epidermoide. Existe una captación fisiológica del miocardio.



**FIGURA 6.10.** Mujer de 50 años con adenocarcinoma pulmonar. TC axial con contraste con ventana para mediastino (A) y con ventana para pulmón (C). Se identifica una masa en el lóbulo superior izquierdo de 5,5cm de diámetro con probable invasión de la pleura mediastínica y adenopatías hiliares homolaterales (flecha). En las imágenes de PET axiales (B) y de fusión PET-TC (D) se observa una intensa fijación de 18-FDG en la masa y en las adenopatías (flechas).

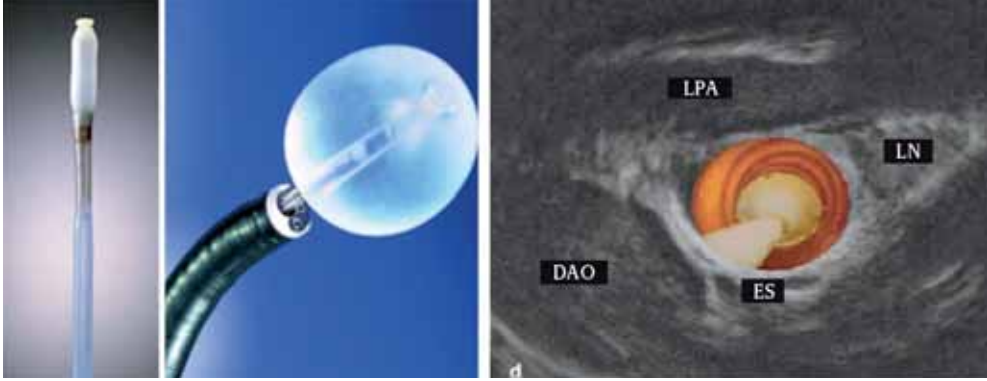


FIGURA 7.1. Imagen de EBUS radial. Permite la visualización de la estructura de la pared.

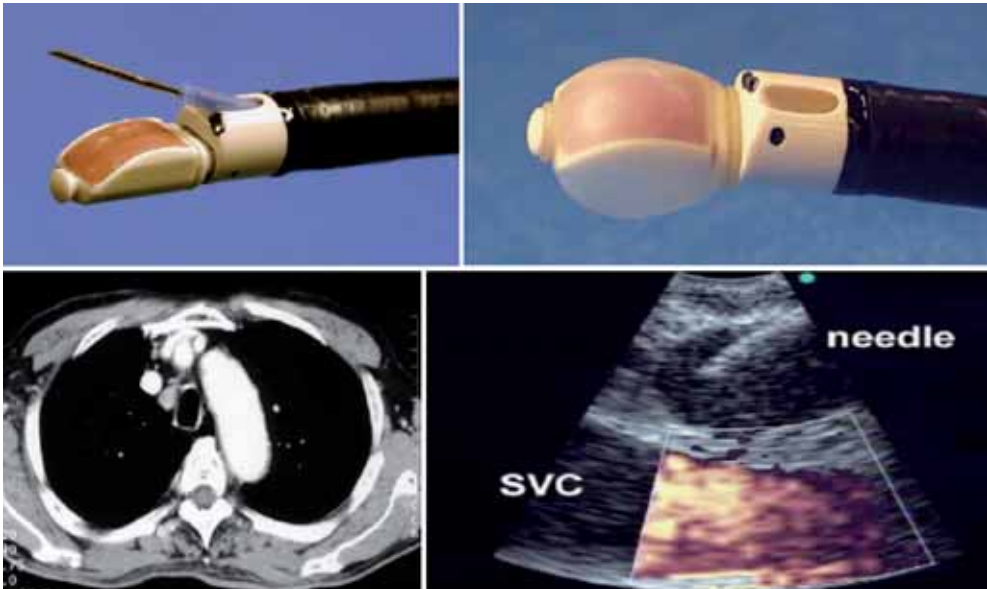
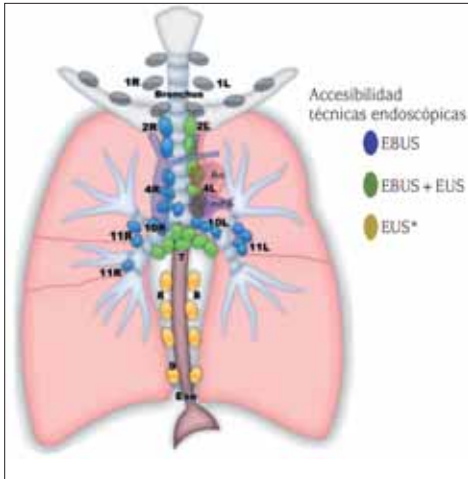


FIGURA 7.2. EBUS lineal. Imagen de adenopatía paratraqueal en TAC. Punción en tiempo real (tomado de Yasufuku K. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. Lung Cancer. 2005; 50: 347-54).



**FIGURA 7.3.** Estaciones ganglionares accesibles a ecobroncoscopia y ecoendoscopia. USEB: ultrasonografía endobronquial; USE: ultrasonografía endoscópica; \* + SR izq y lóbulo hepático izq.



**FIGURA 7.4.** Videomediastinoscopia transcervical. Disección con sistema de aspiración.



**FIGURA 7.5.** Toracotomía y resección segmentaria de pulmón "en cuña", con grapadora protegida con goretex.

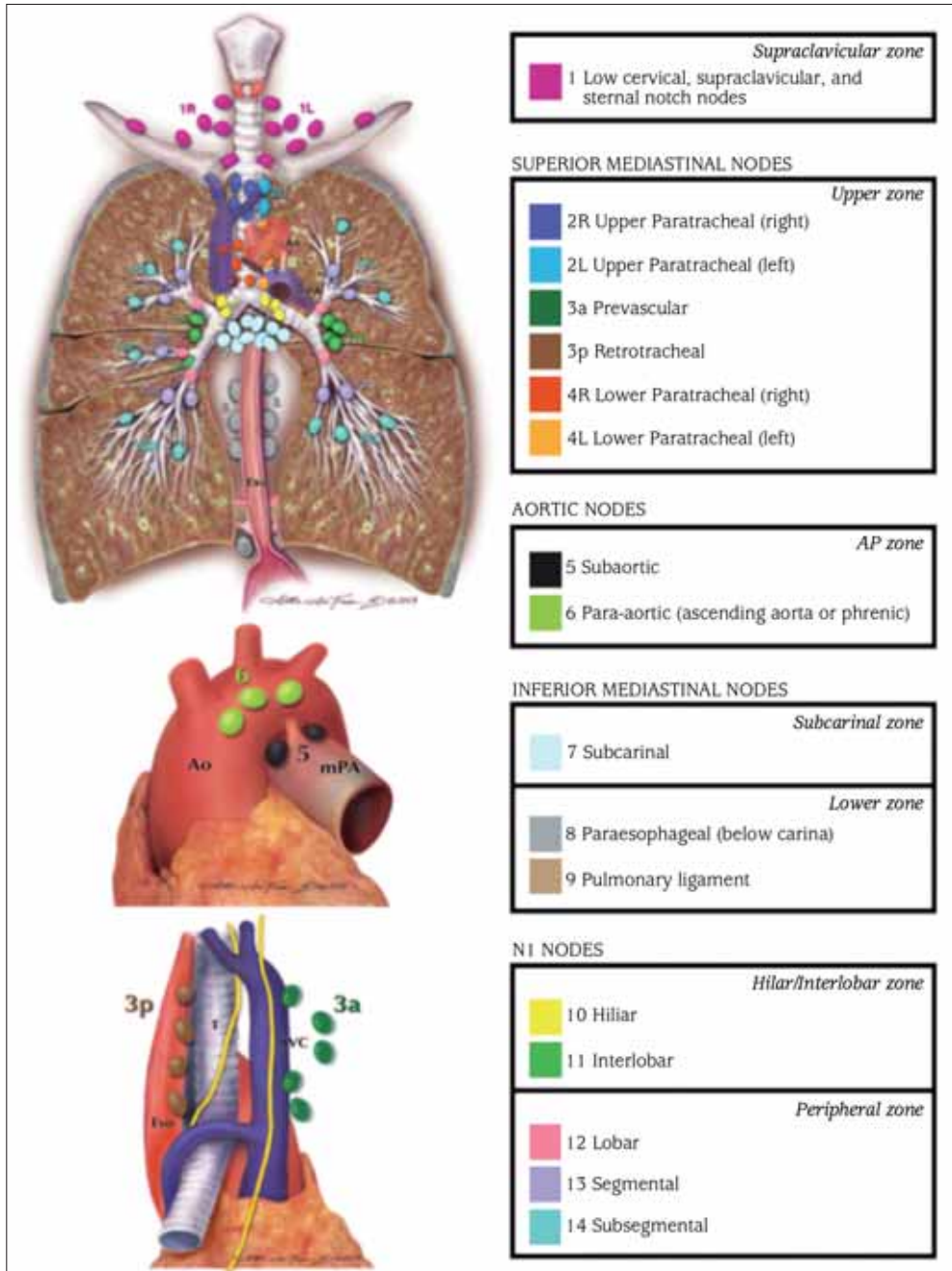
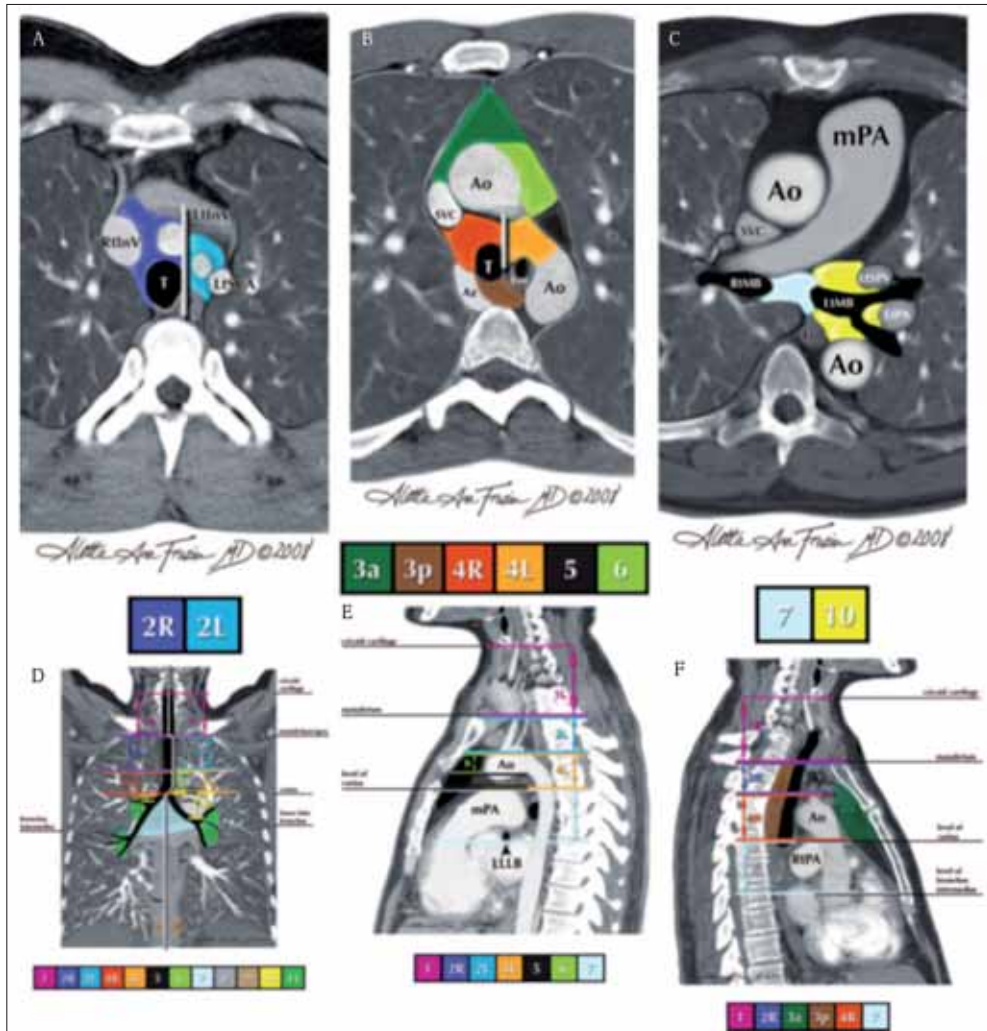
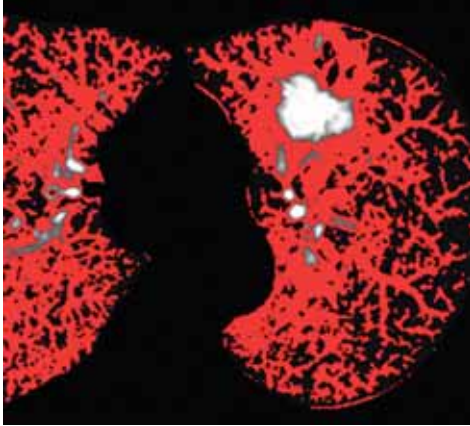


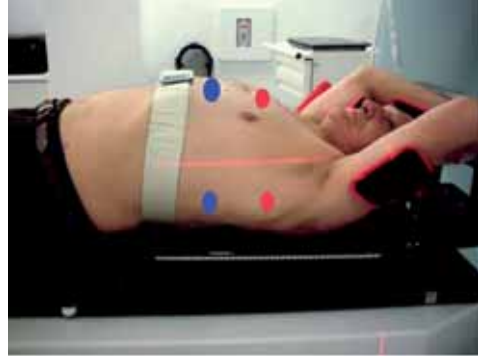
FIGURA 8.1. Mapa ganglionar de la IASLC con sus estaciones y zonas<sup>(1,18)</sup> (reproducida con autorización de Aletta Frazier, MD, por cortesía de la IASLC. Copyright Aletta Frazier, MD, 2010).



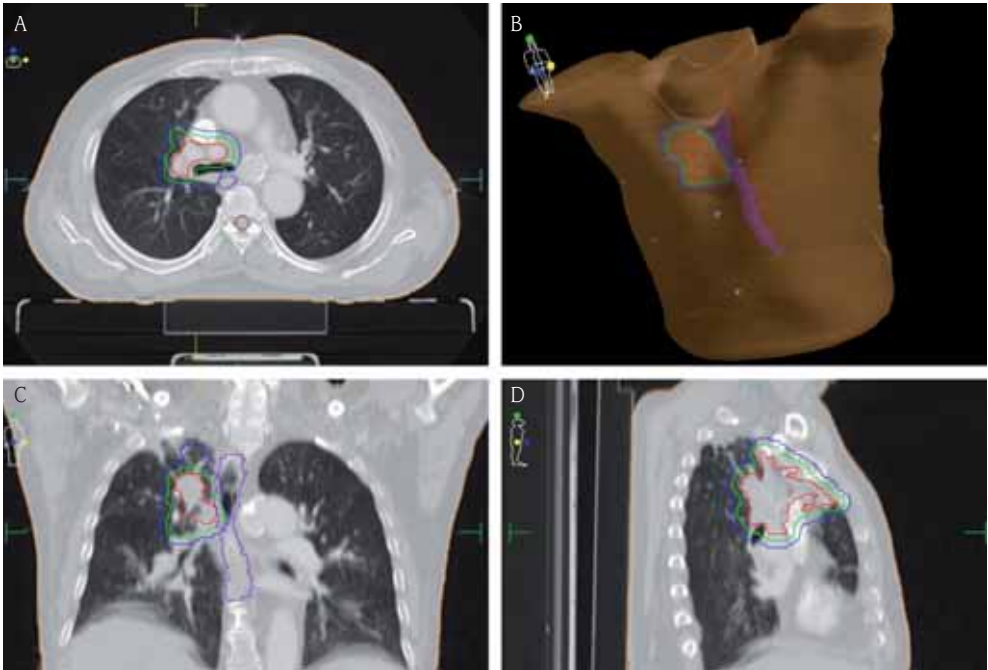
**FIGURA 8.2.** Aplicación del nuevo mapa ganglionar de la IASLC a imágenes de TC<sup>(1,18)</sup>. En cortes axiales (A–C), corte coronal (D) y cortes sagitales (E, F). Se muestra la línea de separación entre la región para-traqueal derecha e izquierda en las imágenes A y B. Ao: aorta. AV: vena ácigos; Br: bronquio; IA: arteria innominada; IV: vena innominada; LA: *ligamentum arteriosum*; LIV: vena innominada izquierda; LSA: arteria subclavia izquierda; PA: arteria pulmonar; PV: vena pulmonar; RIV: vena innominada derecha; SVC: vena cava superior (reproducida con autorización de Aletta Frazier, MD, por cortesía de la IASLC. Copyright Aletta Frazier, MD, 2010).



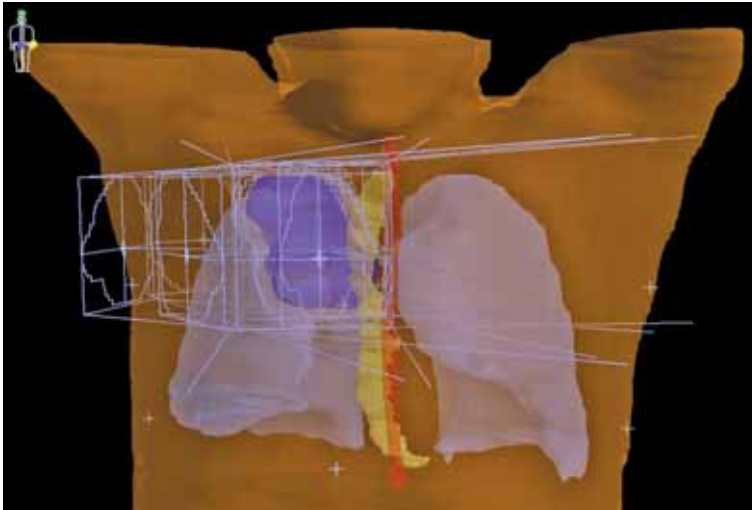
**FIGURA 9.3.** TC cuantitativo pulmonar que muestra zonas de pulmón funcional (rojo) de enfisema (negro) y de tumor (blanco)<sup>(37)</sup>.



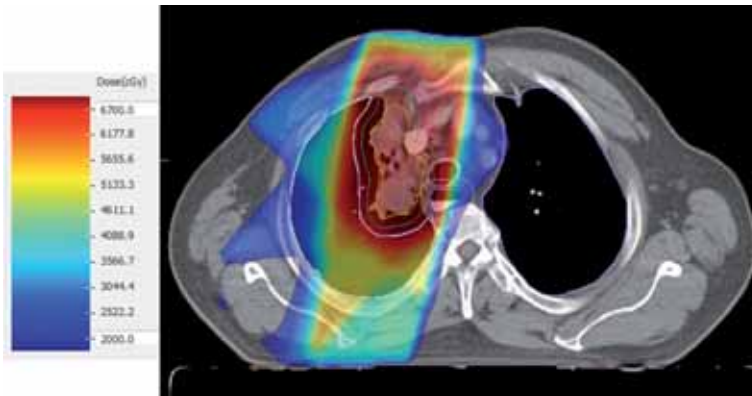
**FIGURA 12.1.** Posicionamiento e inmovilización del paciente. Alineación con láseres. Los puntos rojos y azules representan marcas tatuadas sobre el paciente. Cinturón Anzai sobre tórax para TC4D.



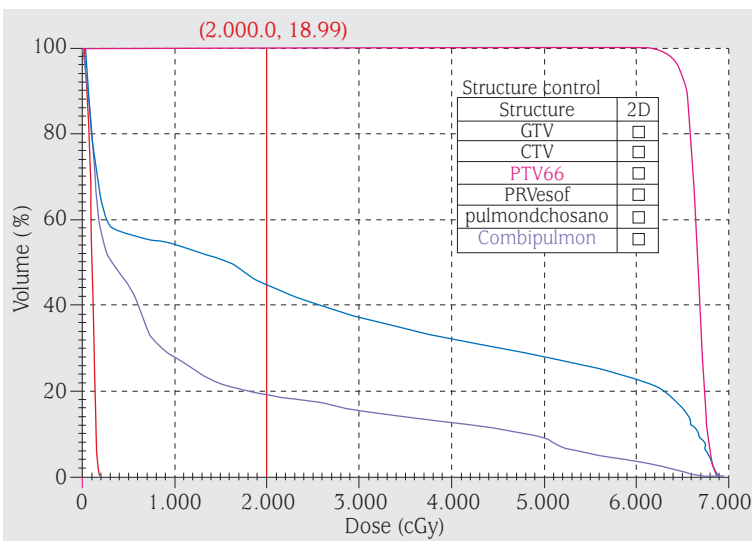
**FIGURA 12.2.** GTV (rojo), CTV (verde) y PTV (azul). A) corte axial. B) imagen 3D. C) corte coronal. D) corte sagital.



**FIGURA 12.3.** Simulación en el planificador de los haces de irradiación conformados.



**FIGURA 12.4.** Distribución de dosis tras la planificación.



**FIGURA 12.5.** Histograma dosis-volumen.

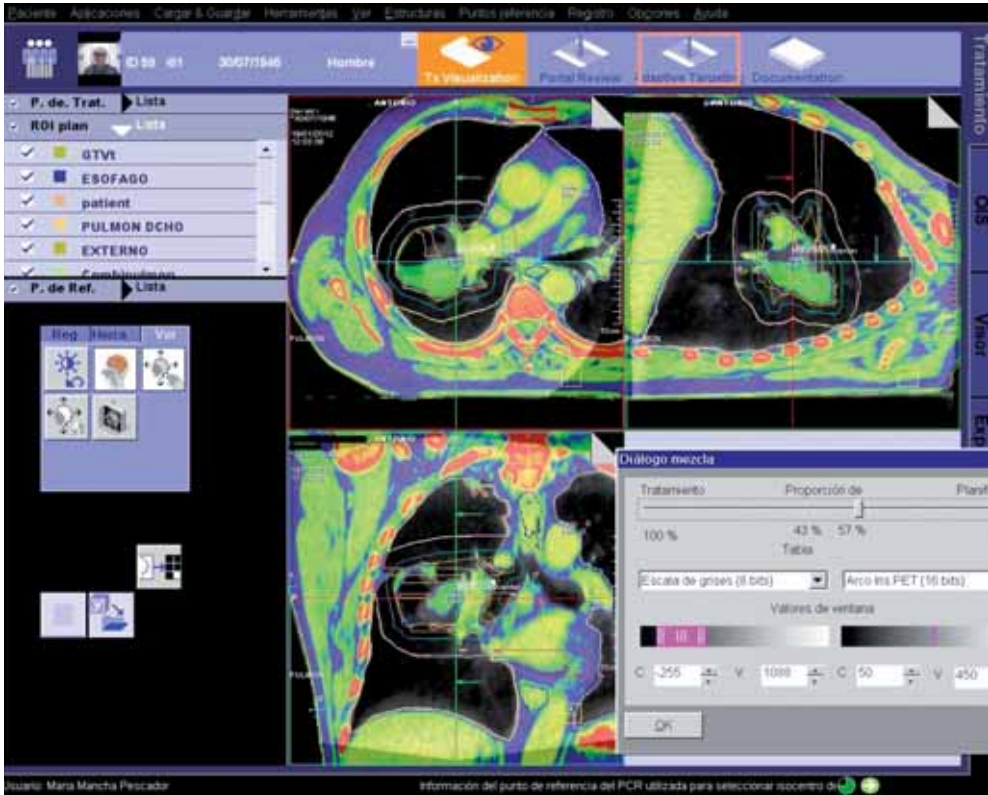


FIGURA 12.6. Fusión *cone-beam* CT y TC de planificación.

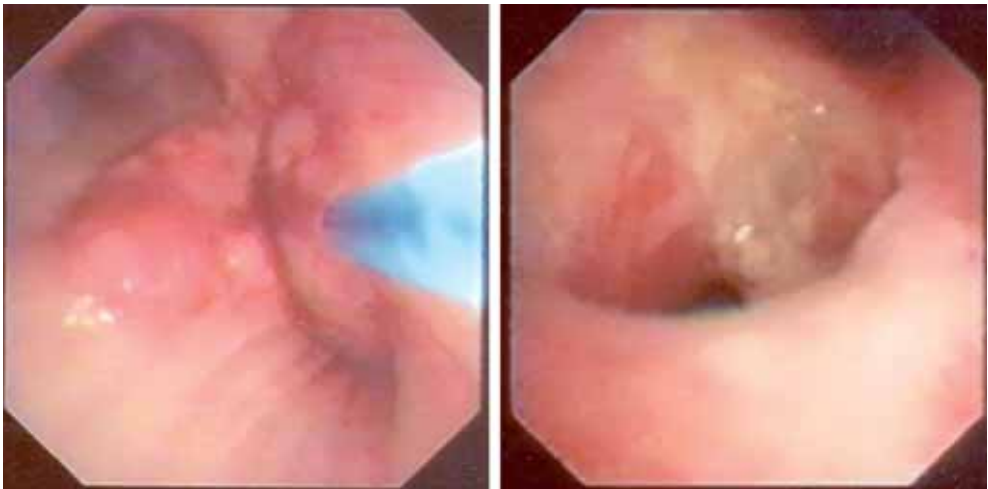


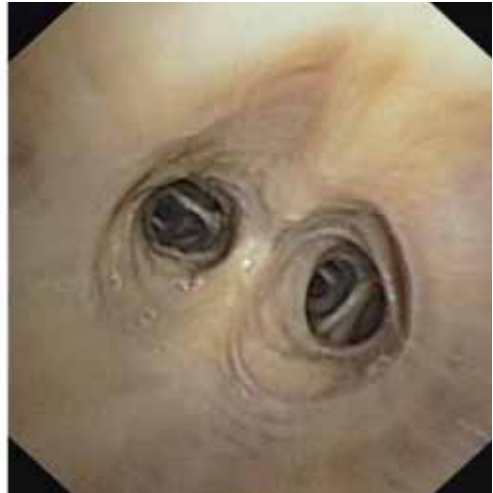
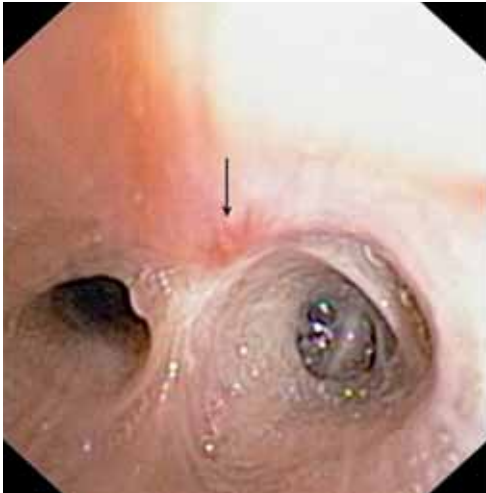
FIGURA 12.7. Carcinoma epidermoide en BPD tratado con braquiterapia HDR.



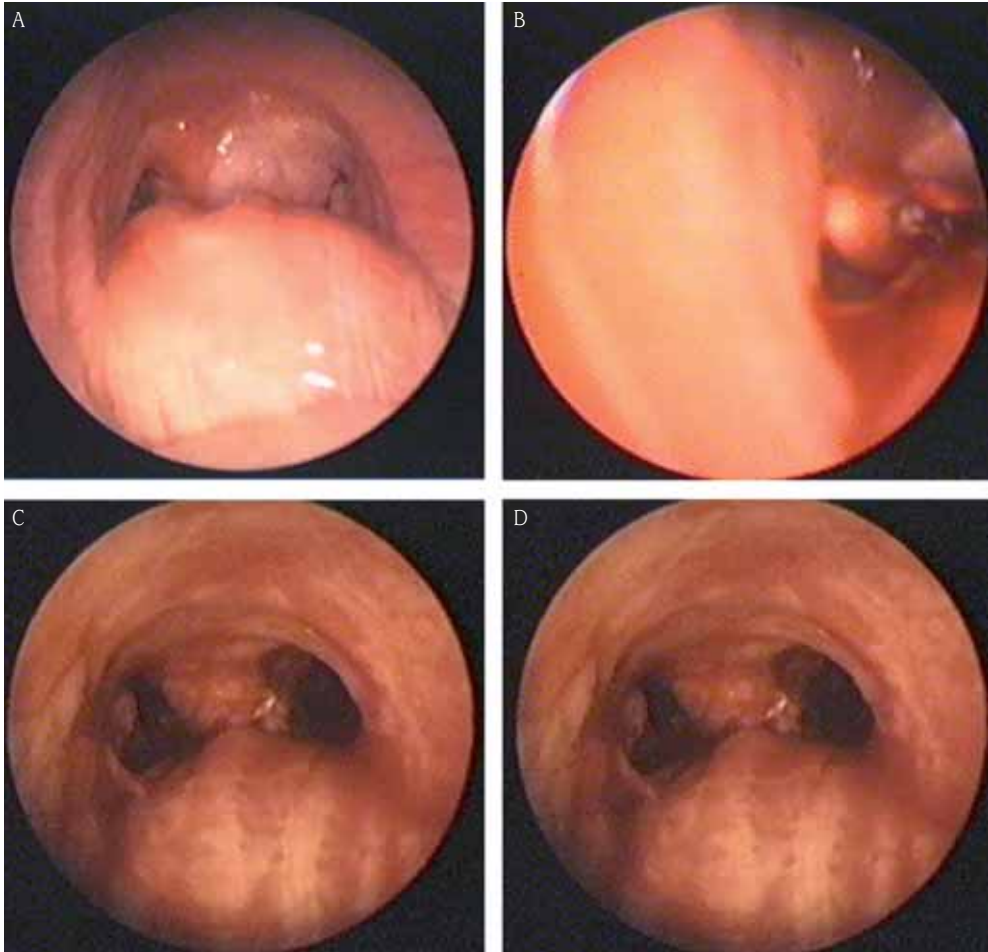
**FIGURA 13.1.** Obstrucción bilateral por carcinoma de célula grande a nivel de la carina traqueal. Imagen inicial antes de la terapia endobronquial. Se aprecia obstrucción casi completa de ambos bronquios, derecho e izquierdo. Hay crecimiento intraluminal y compresión extrínseca, sobre todo a nivel de la membranosa.



**FIGURA 13.2.** Tratamiento con láser Nd-YAG de un carcinoma epidermoide de situación traqueal. La transferencia de energía ajustada a bajas potencias, 18 w, permite aplicar temperaturas inferiores a 100°C, que producen la retracción del tumor por la pérdida de agua y su necrosis coagulativa de forma muy selectiva sin afectar a los tejidos vecinos.



**FIGURA 13.3.** Visión macroscópica de un carcinoma superficial. Carcinoma epidermoide de 8 mm en el segmento 8 del LID, con leve engrosamiento de la mucosa, antes y a los 2 años de tratamiento con láser Nd-YAG.



**FIGURA 13.4.** Secuencia de tratamiento endobronquial en una obstrucción central por carcinoma. A) Obstrucción inicial antes de aplicación de la terapia endobronquial. B) Aplicación del láser Nd-YAG. C) Resultado tras láser, los bronquios están repermeabilizados, pero persiste la compresión extrínseca de la membrana. D) Resultado final con endoprótesis en Y (Freitag).

