

# REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

ISSN: 1889-7347



Publicado por Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Suplemento 1. Año 2017

Documento de consenso Neumosur sobre el  
diagnóstico, estadificación y tratamiento  
del cáncer de pulmón

INCLUIDA EN IBECs  
<http://www.neumosur.net>



# REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA TORÁCICA

Publicado por la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur



## Junta Directiva de Neumosur

### Presidente

Aurelio Arnedillo Muñoz

### Vicepresidente

Juan Fco. Medina Gallardo

### Presidente saliente

Francisco Casas Maldonado

### Tesorero

Jesús Fdo. Sánchez Gómez

### Vocal por Cirugía de Tórax

Florencio Quero Valenzuela

### Vocal por Andalucía Occidental

Eva Vázquez Gandullo

### Vocal por Andalucía Oriental

Mercedes Martín Romero

### Vocal por Extremadura

José Antonio Gutiérrez Lara

### Vocal por Médicos Jóvenes

Marta Entrenas Castillo

### Relaciones Institucionales y Profesionales

Francisco Casas Maldonado

### Director de la Revista

Aurelio Arnedillo Muñoz (Cádiz)

### Adjunto a la Dirección

Carmen Calero Acuña (Sevilla)

### Jefe de Redacción

Antonio Álvarez Kindelán (Córdoba)

### Secretaria de Redacción

Rut Ayerbe García. (Huelva)

### Comité de Redacción

Bernardino Alcázar Navarrete (Granada)

Virginia Almadana Pacheco (Sevilla)

Ricardo Arrabal Sánchez (Málaga)

Candelaria Caballero Eraso (Sevilla)

José Calvo Bonachera (Almería)

Adolfo Domenech del Río (Málaga)

Dionisio Espinosa Jiménez (Cádiz)

Nuria Feu Collado (Córdoba)

German García de Vinuesa Calvo (Mérida)

Bernabé Jurado Gámez (Córdoba)

Paula Moreno Casado (Córdoba)

Alicia Padilla Galo (Marbella)

Gerardo Pérez Chica (Jaén)

### Consejo Editorial

Inmaculada Alfageme Michavila (Sevilla)

María del Sol Arenas de Larriva (Córdoba)

Manuel Arenas Gordillo (Sevilla)

Emilia Barrot Cortes (Sevilla)

Ana Isabel Blanco Orozco (Sevilla)

Alberto Beitztegui Sillero (Sevilla)

Carmen Carmona Bernal (Sevilla)

Luis Fdo. Cassini Gómez de Cádiz (Granada)

M.ª del Pilar Cejudo Ramos (Sevilla)

Manuel Cepero Valdés (La Habana-Cuba)

Pilar Cordero Montero (Badajoz)

Jaime Corral Peñafiel (Cáceres)

Francisco Javier Cosano Povedano (Córdoba)

Antonio Cueto Ladrón de Guevara (Granada)

Daniel del Castillo Otero

(Jerez de la Frontera, Cádiz)

José Luis de la Cruz Ríos (Málaga)

Carlos Disdier Vicente (Cáceres)

Teresa Elías Hernández (Sevilla)

Victor M. Encinas Tobajas (Sevilla)

Luis Manuel Entrenas Costa (Córdoba)

Javier Fernández de Córdoba Gamero (Huelva)

José Fernández Guerra (Málaga)

Enrique García Martínez (Granada)

Rafael García Montesinos (Málaga)

Cayo J. García Polo (Cádiz)

Marcos García Rueda (Málaga)

Lourdes Gómez Izquierdo (Sevilla)

Jesús Grávalos Guzmán (Huelva)

Jacinto Hernández Borge (Badajoz)

Fernando Hernández Utrera (Huelva)

Pilar Íñigo Naranjo (Badajoz)

Luis Jara Palomares (Sevilla)

Rafael Jiménez Merchán (Sevilla)

Rafael Lama Martínez (Córdoba)

Antonio León Jiménez (Cádiz)

José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)

Francisco Marín Sánchez (Málaga)

Francisca Lourdes Márquez Pérez (Badajoz)

Juan Fernando Masa Jiménez (Cáceres)

Juan Fco. Medina Gallardo (Sevilla)

Teodoro Montemayor Rubio (Sevilla)

Antonio Pereira Vega (Huelva)

Antonio M. Pérez Fernández (Badajoz)

Francisco Ortega Ruiz (Sevilla)

Remedios Otero Candelera (Sevilla)

Elvira Pérez Escolano (Jerez de la Frontera)

Esther Quintana Gallego (Sevilla)

Florencio Quero Valenzuela (Granada)

Juan Antonio Riesco Miranda (Cáceres)

Ignacio Rodríguez Blanco (Badajoz)

Francisco Rodríguez Panadero (Sevilla)

José A. Rodríguez Portal (Sevilla)

Mª Auxiliadora Romero Falcón (Sevilla)

Ana Dolores Romero Ortiz (Granada)

Pedro José Romero Palacios (Granada)

Beatriz Romero Romero (Sevilla)

Fernando Romero Valero (Cádiz)

Ángel Salvatierra Velázquez (Córdoba)

Mª Angeles Sánchez Armengol (Sevilla)

Julio Sánchez de Cos Escuin (Cáceres)

Francisco Santos Luna (Córdoba)

Dolores Sebastián Gil (Málaga)

Agustín Sojo González (Cáceres)

J. Gregorio Soto Campos

(Jerez de la Frontera)

José M. Vaquero Barrios (Córdoba)

Rosa Vázquez Oliva (Huelva)

Rosario Ysamat Marfá (Córdoba)

## Redacción y administración

Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur

Secretaría Técnica

C/ Virgen de la Cinta, 21

Edificio Presidente B-2, 11º C. 41011 Sevilla

Tel.: 954 28 27 37 – Fax: 954 27 60 80

e-mail: [neumosur@neumosur.net](mailto:neumosur@neumosur.net)

<http://www.neumosur.net>

© Copyright 2017 Asociación de Neumología y

Cirugía Torácica del Sur

Reservados todos los derechos

Diseño maquetación: Neumosur

Revista Española de Patología Torácica es el Órgano Oficial de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur.

Incluida en el Índice Médico Español.

Publicación trimestral, de difusión nacional, con cuatro números al año.

Foro que incluye artículos sobre ciencia básica y enfermedades médicas y quirúrgicas del tórax.

Revista Española de Patología Torácica se distribuye

exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Todos los artículos se someten a crítica, por dos revisores, antes de su aceptación para publicación.

La Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur no comparte necesariamente las opiniones vertidas en la revista.

Título clave: Rev Esp Patol Torac

Depósito Legal. S. 872-2009

ISSN: 1889-7347

**SUMARIO**

**Capítulo 1**  
**EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN EL ÁMBITO DE NEUMOSUR** .....5  
*Aurelio Arnedillo Muñoz, Mercedes Merino Sánchez*

**Capítulo 2**  
**CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA** .....13  
*Germán García de Vinuesa Calvo*

**Capítulo 3**  
**MARCADORES TUMORALES Y BIOLÓGICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN** .....25  
*Ana M<sup>a</sup> Escribano Dueñas*

**Capítulo 4**  
**CRIBADO Y DIAGNÓSTICO PRECOZ** .....27  
*M<sup>a</sup> Auxiliadora Romero Falcón, Rosa M<sup>a</sup> Sánchez Gil, Angeles González Castro*

**Capítulo 5**  
**MANIFESTACIONES CLÍNICAS** .....35  
*Rafael Lama Martínez*

**Capítulo 6**  
**DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

6.1. Técnicas de imagen (radiología, TAC, RM, PET-TAC). *Nuria Reyes Núñez, Ángela Reina* .....38

6.2. Técnicas endoscópicas de diagnóstico y estadificación (Broncoscopia, EBUS, EUS). *Estefanía Luque Crespo, Agustín Valido Morales* .....49

6.3. Técnicas quirúrgicas de estadificación (mediastinoscopia, mediastinostomía, videotoracoscopia, TEMPLA, VAMLA)  
*Francisco Hernández Escobar, José Ramón Cano García, David Pérez Alonso, Santiago Quevedo Losada, Luis López Rivero* .....58

6.4. Clasificación TNM del Cáncer de Pulmón. *Roberto Mongil Poce* .....63

**Capítulo 7**  
**TRATAMIENTO**

7.1. Valoración funcional preoperatoria. *Antonio Álvarez Kindelán, Paula Moreno Casado* .....66

7.2. Lesiones premalignas y preinvasoras. Manejo y tratamiento. *Nicolás Moreno Mata, José Luis López Villalobos, Lourdes Gómez Izquierdo* .....72

7.3. Tratamiento quirúrgico del CPNCP estadios I y II. *Inmaculada Piedra Fernández, Florencio Quero Valenzuela, Antonio Cueto Ladrón de Guevara* .....79

7.4. Tratamiento quirúrgico del CPNCP estadio III. *Florencio Quero Valenzuela, Inmaculada Piedra Fernández, Antonio Cueto Ladrón de Guevara* .....85

7.5. Tratamiento quirúrgico del CPNCP estadio IV. *Miguel Congregado, Sergio B. Moreno Merino* .....88

7.6. Quimioterapia y nuevas terapias en el CP. *Julio Sánchez de Cos* .....93

7.7. Radioterapia y otros tratamientos del CP (braquiterapia, crioterapia, fototerapia, radiofrecuencia). *María Rosario Guerrero Tejada, José Expósito Hernández* .....98

7.8. Terapia broncoscópica del CP. *Manuel Gallardo Medina, Luis Cassini Gómez de Cádiz, Enrique García Martínez* .....107

7.9. Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas. *Javier Valdivia Bautista* .....111

7.10. Medidas de soporte y paliativas en el CP. *Paulina García López* .....117

**Capítulo 8**  
**PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN** .....127  
*Dionisio Espinosa*



## ABREVIATURAS

ACV.....	Accidente cerebrovascular agudo.	NPS.....	Nódulo pulmonar solitario.
AINES.....	Antiinflamatorios no esteroideos.	NSE.....	Enolasa neuronal específica.
AIS.....	Adenocarcinoma in situ.	OMS.....	Organización Mundial de la Salud.
BAS.....	Broncoaspirado.	PAAF.....	Punción aspiración con aguja fina.
BQ.....	Braquiterapia.	PEEP.....	Presión espiratoria final positiva.
CEA.....	Antígeno carcinoembrionario.	PET.....	Tomografía de emisión de positrones.
CNECG.....	Carcinoma neuroendocrino de células grandes.	$P_aO_2$ .....	Presión arterial de oxígeno.
CPAP.....	Presión continua positiva en la vía aérea.	$P_aCO_2$ .....	Presión arterial de dióxido de carbono.
CP.....	Cáncer de Pulmón.	P <sub>3</sub> TD.....	Terapia fotodinámica.
CPCP.....	Cáncer de Pulmón de células pequeñas.	PVC.....	Presión venosa central.
CPCNP.....	Cáncer de Pulmón de células no pequeñas.	QT.....	Quimioterapia.
CV.....	Capacidad vital.	RNM.....	Resonancia Nuclear Magnética.
DIPNECH.....	Hiperplasia neuroendocrina pulmonar difusa idiopática.	R0.....	Ausencia de tumor residual.
DLCO.....	Difusión de monóxido de carbono.	R1.....	Tumor residual microscópico.
E.....	Especificidad.	R2.....	Tumor residual macroscópico.
EBUS.....	Ultrasonografía-broncoscopia.	RFA.....	Radiofrecuencia.
ECA.....	Ensayo clínico aleatorizado.	RT.....	Radioterapia.
EGFR.....	Receptor del factor de crecimiento epidérmico.	RV.....	Volumen residual.
EUS.....	Ultrasonografía-Endoscopia.	S.....	Sensibilidad.
ECG.....	Electrocardiograma.	T6M.....	Test de 6 minutos marcha.
EPID.....	Enfermedad pulmonar intersticial difusa.	TAC.....	Tomografía axial computerizada.
EPOC.....	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	TACAR.....	Tomografía axial computerizada de alta resolución.
FB.....	Fibrobroncoscopia.	TBNA.....	Punción aspiración transbronquial.
FEV <sub>1</sub> .....	Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.	THBD.....	Tomografía helicoidal baja dosis de radiación.
FVC.....	Capacidad vital forzada.	TEMLA.....	Linfadenectomía mediastínica transcervical extendida.
GGO.....	Ground glass opacity.	VAMLA.....	Linfadenectomía mediastinoscópica vídeoasistida.
HAA.....	Hiperplasia adenomatosa atípica.	VATS.....	Cirugía tórax vídeoasistida.
IAM.....	Infarto agudo de miocardio.	VMC.....	Videomediastinoscopia.
IASCL.....	Asociación internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón.	VT.....	Videotoracoscopia.
MC.....	Mediastinoscopia.	VPN.....	Valor predictivo negativo.
MCE.....	Mediastinoscopia cervical extendida.	VPP.....	Valor predictivo positivo.
MIA.....	Adenocarcinoma mínimamente invasor.	VO <sub>2</sub> max.....	Consumo máximo de oxígeno.
MT.....	Mediastinotomía.		

## ● ● ● ● INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Pulmón (CP) es un importante problema de salud pública. Desde hace años es uno de los tumores diagnosticados con mayor frecuencia en varones de países industrializados y también el que origina mayor número de muertes. Aunque sabemos que el consumo activo de tabaco es la causa fundamental para desarrollar un CP, debemos mejorar de forma muy significativa en la detección y diagnóstico de pacientes en estadios tempranos que posibiliten un tratamiento quirúrgico con intención curativa. A la alta tasa de incidencia de CP se añade su elevada letalidad, presentando cifras de supervivencia globales a los 5 años en torno al 9%. El diagnóstico tardío en la mayoría de las ocasiones condiciona los desalentadores resultados registrados.

En los últimos años se han producido importantes cambios en el diagnóstico y tratamiento del CP que intentan mejorar los pobres resultados globales obtenidos hasta el momento. Prueba de ello es la generalización del uso de la PET-TAC, los cambios en la clasificación TNM, la estadificación por ecoendoscopia, las nuevas terapias dirigidas y las resecciones pulmonares mayores por videotoracoscopia. Estas modificaciones justifican la realización de un

documento que recoja todos los aspectos diagnósticos, de estadificación y tratamiento actuales.

En la elaboración del presente documento sobre CP de Neumosur han participado neumólogos, cirujanos torácicos y oncólogos, dotándolo de un carácter multidisciplinar e integral.

A pesar de que el propósito de este documento dista del objetivo perseguido por las guías de práctica clínica, hemos querido clasificar la evidencia disponible y emitir algunas recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible según el Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford (disponible en [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)).

Florencio Quero Valenzuela  
*Coordinador Grupo de Trabajo de Oncología y Cirugía Torácica Neumosur*

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN EL ÁMBITO DE NEUMOSUR

---

Aurelio Arnedillo Muñoz, Mercedes Merino Sánchez.

---

### Introducción

El cáncer es actualmente uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia, letalidad, el sufrimiento que provoca, los recursos sanitarios implicados en su asistencia y los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología. Por este motivo y durante los últimos años, en muchos países o regiones se han desarrollado, como una de las prioridades sanitarias, planes para el control del cáncer que incluyen medidas de prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, cuidados paliativos e investigación. Además, a lo largo del siglo pasado se ha observado en casi todos los países un evidente aumento del cáncer, en gran parte debido a la mayor longevidad de la población, ya que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición del mismo. Otro motivo es el cambio del patrón de morbilidad y mortalidad de las sociedades occidentales. El control de las infecciones y de la malnutrición ha contribuido a ello. Las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico de tumores, como la resonancia nuclear magnética (RNM) o la tomografía de emisión de positrones (PET) y el mejor acceso a la atención sanitaria, fundamentalmente de las personas de edad avanzada, también están facilitando el diagnóstico de cánceres que, en otros momentos, habrían permanecido ocultos más tiempo o no se hubieran diagnosticado. También mencionar el aumento de la incidencia de ciertos cánceres, como el de mama, consecutivo a la implantación de programas de cribado<sup>1</sup>.

La incidencia del cáncer en una población definida geográficamente se conoce mediante la implantación de un sistema de registro de todos los casos

nuevos. La prevalencia hace referencia al número de pacientes con cáncer en una determinada población, independientemente del momento en que fueron diagnosticados y depende de la frecuencia de aparición de la enfermedad (incidencia) y de la letalidad de la misma (supervivencia). Los registros poblacionales son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer y para evaluar la supervivencia de los pacientes. Permiten cuantificar la incidencia de cáncer en cohortes específicas seguidas en el tiempo, como en el caso del proyecto EPIC (Estudio Europeo de Dieta y Cáncer), facilitan la evaluación de los programas de diagnóstico precoz y son imprescindibles para la implementación de estudios de casos y controles en la investigación sobre factores de riesgo. Los registros también pueden ser considerados como un sistema de vigilancia, ya que proporcionan información que ha resultado ser imprescindible para afrontar diferentes crisis sanitarias relacionadas con exposiciones ambientales<sup>1</sup>.

La mortalidad es el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal disponible en nuestro país. Para algunos tumores malignos, la tasa de mortalidad es un buen indicador de su incidencia, por ejemplo, el Cáncer de Pulmón por su alta letalidad. Sin embargo, para tumores con alta supervivencia, la mortalidad no refleja adecuadamente la importancia de éstos. No obstante, en términos globales, la mortalidad sigue representando un buen estimador del impacto global de cada tumor en la población, en términos de frecuencia y gravedad. A principios del siglo XX el Instituto Nacional de Estadística (INE) inició la serie “Estadísticas de Defunciones según la Causa de Muerte”, utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). El INE ha continuado hasta la actualidad, con periodicidad anual, la serie de publicaciones sobre mortalidad basadas en los boletines estadísticos de defunción (BED). Contiene datos sobre las defunciones según la causa de muerte y su distribución por grupos de edad y género, así como información de la mortalidad en cada una de las Comunidades Autónomas y provincias.

Parte de esta información se presenta en forma de mortalidad proporcional por 1.000 fallecidos, tasas brutas por 100.000 habitantes, tasas específicas por edad y género, tasas estandarizadas y años potenciales de vida perdidos. Esta información, inicialmente en papel, puede encontrarse actualmente en la página web del INE. Algunos estudios realizados permiten afirmar que los BED son una fuente de información válida, estimándose que éstos subestimarían la mortalidad real por cáncer en un 5%, y preferentemente en los grupos de mayor edad, en las mujeres y en las muertes domiciliarias<sup>2</sup>.

En ausencia de un registro de cáncer de población, se pueden realizar estimaciones de la incidencia y de supervivencia de poblaciones concretas a partir de los datos de mortalidad de las áreas geográficas en las que hay estadísticas de suficiente calidad y extrapolarlas a áreas que puedan ser semejantes. Por ejemplo, la incidencia de cáncer en Andalucía se ha estimado a partir de la mortalidad observada en el período 1981-2002, según datos del Registro de Mortalidad de la Comunidad Autónoma de Andalucía. Según estos datos, en Andalucía, para el total de cánceres, excluidos los tumores cutáneos no melanomas, las tasas brutas de incidencia estimadas para el año 2002 fueron de 396/100.000 hombres y de 291/100.000 mujeres. Para el año 2007, las tasas brutas de incidencia se estimaron en 426/100.000 hombres y 333/100.000 mujeres. Se observa en ambos sexos, por tanto, un aumento de las tasas brutas de incidencia en el período de 5 años, que se traduce en un aumento del 11,6% en el número de casos. Este incremento es mucho menor si se consideran las tasas estandarizadas, lo que pone de manifiesto que, en parte, está vinculado al envejecimiento de la población<sup>3</sup>.

La supervivencia de los pacientes con cáncer, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años, por ejemplo) es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida, los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos. Los datos de supervivencia pueden obtenerse de varias fuentes, entre las que resaltamos los ensayos clínicos y los registros hospitalarios. Sin embargo, a pesar de que los ensayos clínicos randomizados demuestran la eficacia de nuevos protocolos terapéuticos, suelen incluir muestras muy seleccionadas de pacientes, por lo que los resultados de estos estudios no muestran la efectividad real de estos tratamientos para toda la población. Además, la supervivencia estimada a partir de series hospitalarias está sujeta a numerosos sesgos, relacionados con el proceso de selección de

los pacientes incluidos en estos estudios. Por ello, para valorar el impacto real de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes afectados de cáncer, es necesario disponer de información poblacional. De lo contrario se corre el riesgo de sobreestimar la supervivencia porque de todas las fuentes disponibles, los registros poblacionales son los únicos que incluyen enfermos que no tienen acceso a los tratamientos adecuados o que no cumplen los criterios de inclusión para participar en ensayos clínicos.

El primer esfuerzo para coordinar datos de supervivencia de los pacientes de cáncer del conjunto de países europeos a partir de los registros poblacionales es el proyecto *European Cancer Registry-based Study of Survival and Care of Cancer Patients (EUROCARE)*. Es la única fuente homogénea y sistematizada de información existente en Europa que permite la interpretación de los resultados y la comparación entre países y regiones. Si la supervivencia para un tipo de cáncer determinado en un país es marcadamente inferior a la supervivencia de otros países de nivel económico y desarrollo similares, es una clara indicación de que el sistema asistencial no está funcionando como es debido, lo que sugiere un análisis más profundo de las posibles causas (diagnósticos más tardíos, poca disponibilidad o dificultad de acceso a los servicios sanitarios). Ante la dificultad en muchos casos de determinar si la muerte de un paciente de cáncer está directa o indirectamente relacionada con el proceso tumoral subyacente, EUROCARE ha optado por establecer las comparaciones en términos de supervivencia relativa. La supervivencia relativa consiste en dividir la supervivencia observada entre la supervivencia esperada, teniendo en cuenta la mortalidad general de la población. Se trata, por tanto, de un estimador ajustado por otras posibles causas de muerte, por lo que permite establecer comparaciones entre regiones o entre periodos de tiempo, eliminando el efecto de dicha mortalidad no relacionada con el tumor. Entre los tipos de cáncer que resaltan por su mala supervivencia (inferior al 20% a los 5 años) está el Cáncer de Pulmón. Se observan algunas diferencias geográficas en la supervivencia relativa de algunos tipos de cáncer, por ejemplo en el caso del Cáncer de Pulmón, con una supervivencia más alta en los países nórdicos (excepto Dinamarca) y Europa central, intermedia en el sur de Europa, baja en el Reino Unido e Irlanda, y muy baja en Europa del Este<sup>1</sup>.

Durante las últimas décadas, como ya se ha comentado, la incidencia y, con ello, la mortalidad por cáncer, ha mantenido un aumento progresivo. Por este motivo, se observa un incremento tanto de las tasas brutas como de las estandarizadas, de tal forma que la incidencia de cáncer en los registros españoles

en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres. A principios del siglo XX se producían aproximadamente 10.000 muertes por cáncer en España, mientras que en el año 2006 hubo más de 98.000 defunciones por esta causa, 61.184 en hombres y 36.862 en mujeres, es decir, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer<sup>2</sup>. Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio. Desde el año 2005 son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres. En el ámbito de Neumosur, en Andalucía también es así y, en el rango de edad comprendido entre los 34 y los 75 años, es la primera causa de muerte en ambos sexos. Las provincias de Cádiz, Huelva y Sevilla se sitúan por encima de la media andaluza y las de Jaén, Córdoba y Granada por debajo. En Extremadura<sup>2</sup>, en términos de mortalidad, el cáncer representa la segunda causa de muerte. Según género, es la primera causa de mortalidad en hombres y la segunda en mujeres, al igual que en el resto de Comunidades, entre las que también se incluyen Ceuta y Melilla y es la primera causa de años potenciales de vida perdidos tanto en hombres como en mujeres. Según los últimos datos del Sistema de Información de Base Poblacional sobre Cáncer de Extremadura (SICaP) del año 2004, la tasa de incidencia de cáncer fue de 506 casos/100.000 habitantes, lo que supone que durante ese año se diagnosticaron 5.361 casos nuevos de cáncer. Por sexos, la incidencia fue de 626 casos/100.000 hombres, lo que supone un total de 3.284 casos nuevos diagnosticados en el año, y fue de 383 casos/100.000 mujeres, lo que supone 2.045 casos nuevos<sup>4</sup>.

En España, el cáncer representa el 31% de la mortalidad en el hombre y el 21% de la mortalidad en la mujer. La mortalidad proporcional varía con la edad: en los niños de 1-14 años se aproxima al 20% y en el grupo de 45-64 años, casi la mitad de los hombres y más de la mitad de las mujeres murieron por cáncer. El riesgo de presentar un cáncer a lo largo de la vida (tasas acumulativas 0-74 años) es más elevado en los hombres. Si las tendencias no se modifican, el riesgo de presentar un cáncer antes de los 75 años se cifra en 1 de cada 3 ó 4 hombres y en 1 de cada 5 ó 6 mujeres, según los diferentes registros de cáncer españoles, lo cual nos da una idea de la magnitud del problema. Sin embargo, la lucha contra el cáncer llevada a cabo a partir de 1990 ha empezado a dar frutos, que quedan reflejados en la mejora de las tasas de supervivencia para algunos de los cánceres más importantes. La mortalidad por cáncer había aumentado de forma progresiva desde los años 50, pero a partir

del año 2000 se observa una disminución del número de muertes debidas a tumores malignos. Esta tendencia temporal se puede ver representada por sexos en la figura 1. Para evaluar la efectividad de las políticas implementadas en la lucha contra el cáncer, así como para estimar los recursos asistenciales necesarios en el futuro, es fundamental conocer las tendencias de la mortalidad por cáncer en España.

### Epidemiología del Cáncer de Pulmón

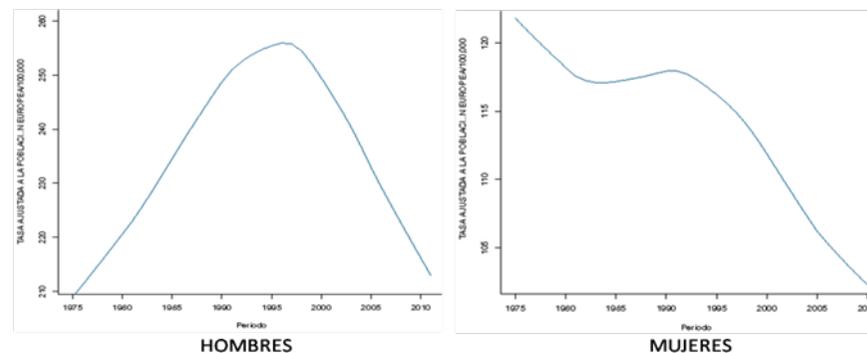


Figura 1: Evolución temporal de la mortalidad por tumores malignos en España en hombres y mujeres. Figura adaptada del Instituto de Salud Carlos III (cita 5).

De todos los tipos de cáncer, el Cáncer de Pulmón (CP) es el tumor más importante en cuanto a mortalidad en el mundo. En el año 2002, 1,35 millones de personas fueron diagnosticadas de Cáncer de Pulmón y 1,18 millones murieron debido a este tumor, mucho más que por cualquier otro tipo de cáncer. Es uno de los tumores más frecuentes en hombres en España y fue la primera causa de mortalidad en 2006 en el sexo masculino. En ese año fue responsable de 16.859 muertes, que representan el 27% del total de muertes producidas por tumores malignos. En las mujeres fue el tercer tumor más letal, causante de 2.624 muertes en ese mismo año. En 2011, murieron 17.512 hombres y 3.585 mujeres por esta enfermedad en España<sup>3</sup>. Llama la atención las altas tasas de CP en Extremadura y Andalucía, además de en Asturias, Baleares, Ceuta y Melilla. En Andalucía, la mortalidad por CP es mayor que la media de la Unión Europea (75,8 casos/100.000 frente a 68,32 casos/100.000)<sup>3</sup>. En Extremadura, la tasa de mortalidad por CP es más elevada en la provincia de Badajoz, mientras que en Andalucía las tasas más elevadas se dan en las

provincias de Huelva, Almería, Cádiz y Sevilla. En las figuras 2 y 3 se puede ver representado el mapa nacional con las tasas de mortalidad en 2011 por CP4 en hombres y mujeres respectivamente y en la tabla 1 las tasas en valores numéricos en el ámbito de Neumosur<sup>5</sup>.

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el CP sigue siendo alta-

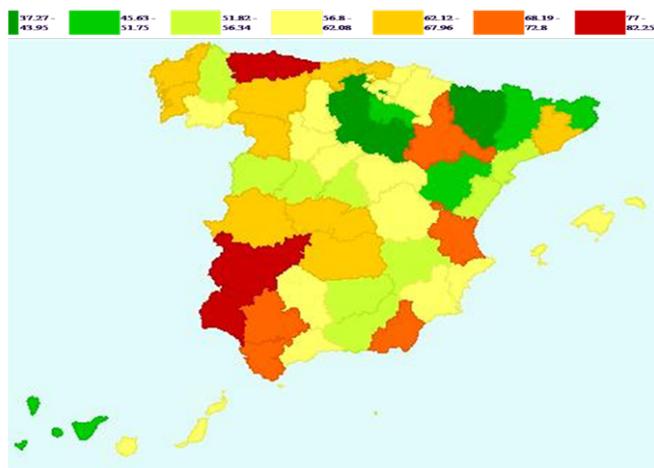


Figura 2. Tasas de mortalidad por Cáncer de Pulmón en 2011 en hombres\*.  
(\*)Las tasas vienen expresadas en tasa ajustada a la población europea/100.000. Figura modificada de cita 7.

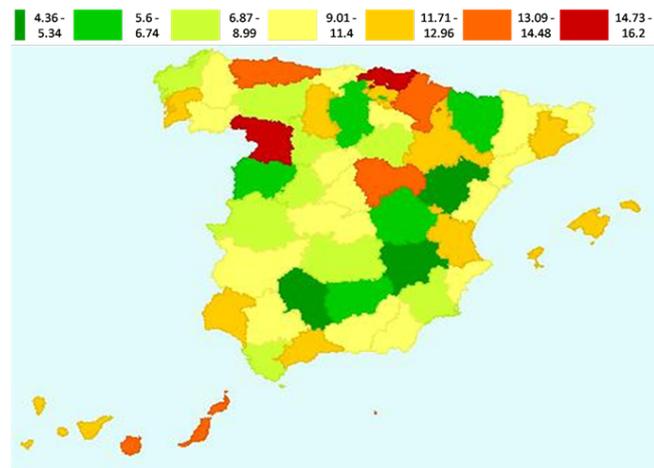


Figura 3. Tasas de mortalidad por Cáncer de Pulmón en 2011 en mujeres\*.  
(\*)Las tasas vienen expresadas en tasa ajustada a la población europea/100.000. Figura modificada de cita 7.

**Tabla 1. Tasas de mortalidad por Cáncer de Pulmón en 2011 según el sexo en el ámbito de Neumosur\***

PROVINCIA O CIUDAD AUTÓNOMA	TASA EN HOMBRES	TASA EN MUJERES
Badajoz	82,2	9,3
Cáceres	67,9	6,8
Huelva	77	11,7
Almería	72,8	10,4
Cádiz	71,6	7,6
Sevilla	69,7	9,1
Córdoba	59,1	5,3
Málaga	58,9	11,7
Jaén	55	5,9
Granada	52,6	9
Ceuta	58,1	7,3
Melilla	52,4	14,2
España (media nacional)	60,9	10,8

(\*)Las tasas vienen expresadas en tasa ajustada a la población europea/100.000. Datos obtenidos del Instituto de Salud Carlos III (cita 5).

mente letal: menos del 15% de los pacientes logran sobrevivir cinco años tras el diagnóstico. En España, la supervivencia del CP para pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999 fue del 10,8%<sup>2</sup>. Por ello, la mortalidad sigue siendo un buen indicador para el estudio de la frecuencia de este tumor.

La epidemiología del CP merece una visión amplia, comparando su incidencia y mortalidad en distintas regiones, por su marcada variabilidad geográfica y temporal. Esta variabilidad refleja la distribución de sus factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco, que constituye el agente etiológico más importante. Para Europa, se ha estimado que el 91% de las muertes por CP en hombres y el 65% en mujeres son atribuibles al tabaco. Otros factores de riesgo que influyen en el porcentaje total de muertes, aunque en mucha menor medida, son las exposiciones ocupacionales a diferentes sustancias (como el arsénico, el asbesto, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.), las radiaciones ionizantes, la contaminación atmosférica y la menor ingesta de vegetales y frutas frescas, probablemente reflejando el efecto de los agentes antioxidantes contenidos en estos alimentos. Aunque la prevalencia de fumadores ha disminuido en toda Europa, todavía un porcentaje muy elevado de

la población europea fuma en la actualidad. En España, según la última encuesta de Salud 2011-20126, desde 1993 a 2012 el porcentaje de población que consume tabaco a diario muestra un continuo descenso, fundamentalmente a expensas de los hombres. Desde 2003 también se aprecia un declive en mujeres, aunque menos acusado. Así, mientras que en 1987 fumaban diariamente el 55% de los hombres y el 23% de las mujeres, en 2001 ese porcentaje fue del 39,2% de los hombres y 24,7% de las mujeres y en 2012 (población de 15 y más años) del 27,9% de los hombres y 20,2% de las mujeres, mostrando un global del 24% de fumadores diarios en ambos sexos. En los jóvenes entre 15 y 24 años fuman a diario el 21,7%, sin gran diferencia por sexo (22,5% de los hombres frente al 21,0% de las mujeres)<sup>7</sup>.

En el ámbito de Neumosur, Extremadura ocupa un lugar intermedio, con un consumo de tabaco global del 24,7% (29,3% de los hombres y 20,1% de las mujeres), mientras que Andalucía está un poco por encima de la media, con un 27% de fumadores (29,7% de los hombres y 24,5% de las mujeres). En Ceuta, la media actual de fumadores diarios es del 18,6% (24,5% de los hombres y 13,6% de las mujeres), mientras que en Melilla aunque la media es similar a la de Ceuta (18,9%), hay más diferencia entre hombres y mujeres (27,2% vs 9,6% respectivamente). En cuanto al consumo, más del 70% de los fumadores consumen más de 10 cigarrillos al día, y el 35,5% más de 20. En este sentido, todo el ámbito de Neumosur está por encima de la media nacional (Andalucía 38,2%, Extremadura 36,7%, Ceuta 37,8% y Melilla 42,1%). En la figura 4 está representada la prevalencia de tabaquismo en 2012 en el ámbito Neumosur, según datos de la Encuesta Nacional de Salud<sup>8</sup>.

En cuanto a la exposición pasiva del humo del tabaco, según la última Encuesta Nacional de Salud, se reduce drásticamente, por la aplicación de la ley antitabaco, de tal forma que la exposición al humo del tabaco en el trabajo (2,6%) y en los lugares y transportes públicos cerrados (2,4%) pasa a ser mínima, y el hogar pasa a ser el lugar más frecuente de exposición al tabaco (17,8%). Cabe destacar que 8 de cada 10 personas declaran no estar expuestas al humo del tabaco en su casa nunca o casi nunca<sup>8</sup>. Reflejo también de la diferente exposición a factores de riesgo entre ambos sexos, es un patrón diferente del CP en hombres y en mujeres. Tanto incidencia como mortalidad son más elevadas en hombres, reflejando el retraso en la adquisición del hábito tabáquico y el menor riesgo laboral de las mujeres españolas. Sin embargo, se está observando un cambio de tendencia, ya que la mortalidad por Cáncer de Pulmón en hombres durante el periodo 1990-2007 descendió un 4% en Espa-

ña<sup>2</sup>. En el ámbito de Neumosur, disponemos de datos de Andalucía, donde a partir de 1994 empezó a descender en los hombres, con un porcentaje anual de cambio de -1,25%<sup>3</sup>. Sin embargo, el cambio de los patrones de consumo de tabaco que tuvo lugar en las mujeres en los años 70, propició el aumento actual de la incidencia y mortalidad de CP en el sexo femenino. La mortalidad en mujeres entre 1990 y 2007 se incrementó en España un 73%<sup>3</sup>, con un incremento del 3,12% anual. Este patrón se repite, sin excepción, en todas las comunidades autónomas. En nuestro ámbito, disponemos de datos de Andalucía, en la que el cambio de tendencia en la mujer empezó en 1992, con un porcentaje anual de cambio de +1,33%<sup>3</sup>. Por tanto, el dato destacado es, que a diferencia de los hombres, la mortalidad por CP y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente en la mujer. Este dato es preocupante y pone de manifiesto la necesidad de una estrategia eficaz de lucha antitabáquica dirigida específicamente a la población femenina. En las figuras 5, 6, 7 y 8 se puede observar el cambio de tendencias en las tasas de mortalidad en ambos sexos en las distintas regiones que engloba el ámbito de Neumosur.

La razón de tasas entre hombres y mujeres es muy elevada, lo que indica

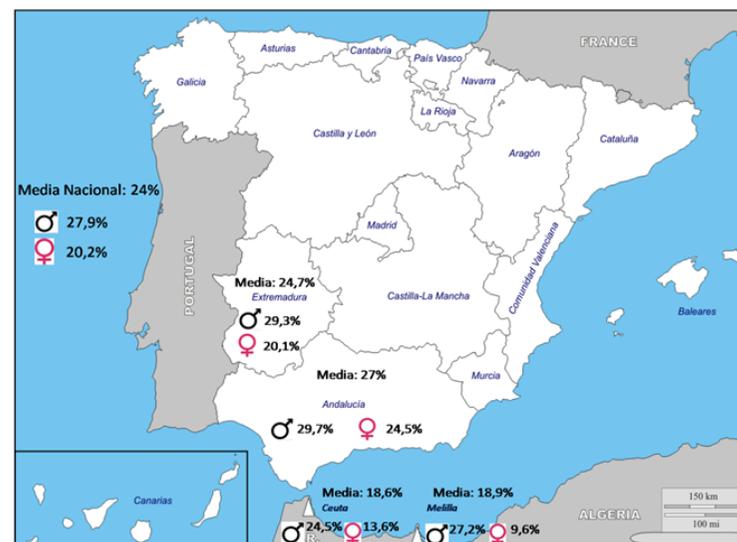


Figura 4. Prevalencia de tabaquismo en 2012 en el ámbito de Neumosur. Figura elaborada a partir de datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012, Instituto Nacional de Estadística (cita 8).

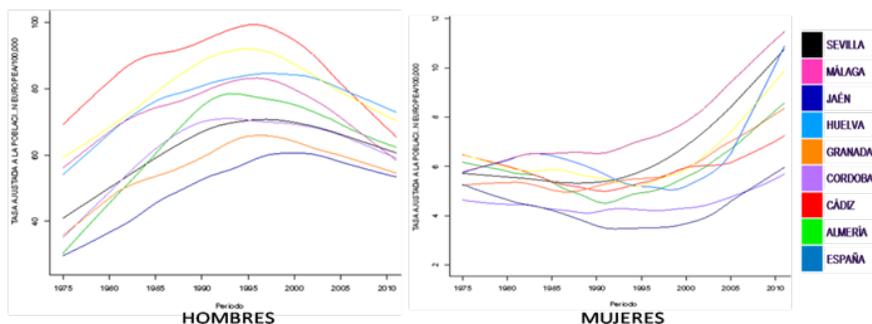


Figura 5. Evolución temporal de la mortalidad por Cáncer de Pulmón en Andalucía en el periodo 1975-2011. Figura adaptada del Instituto de Salud Carlos III (cita 5).

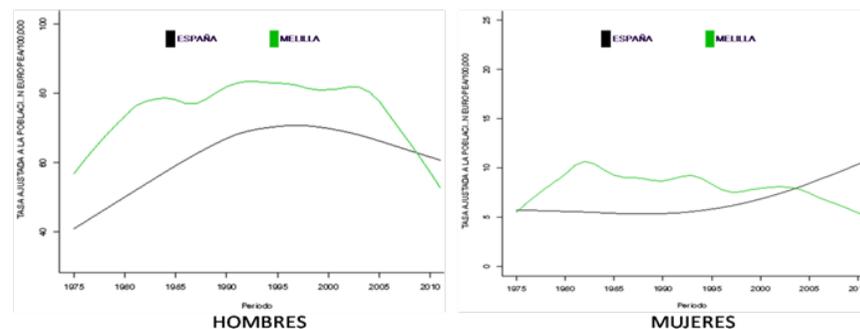


Figura 8. Evolución temporal de la mortalidad por Cáncer de Pulmón en Melilla en el periodo 1975-2011. Figura adaptada del Instituto de Salud Carlos III (cita 5).

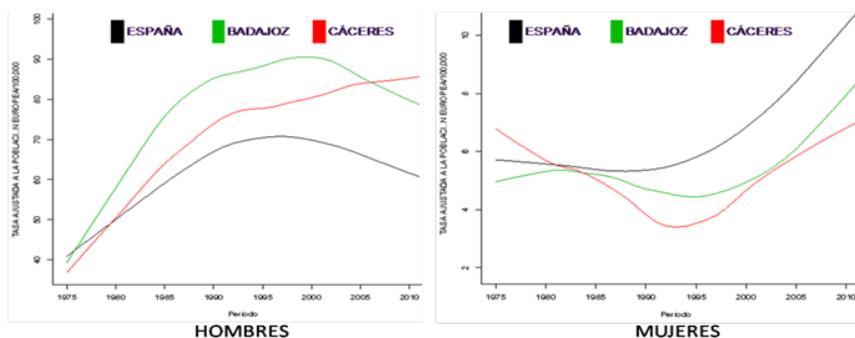


Figura 6. Evolución temporal de la mortalidad por Cáncer de Pulmón en Extremadura en el periodo 1975-2011. Figura adaptada del Instituto de Salud Carlos III (cita 5).

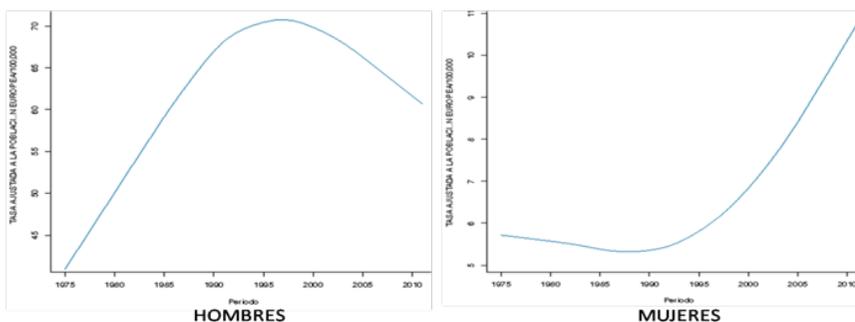


Figura 7. Evolución temporal de la mortalidad por Cáncer de Pulmón en Ceuta en el periodo 1975-2011. Figura adaptada del Instituto de Salud Carlos III (cita 5).

diferentes patrones de consumo de tabaco entre ambos sexos hace unos años. Sin embargo, el consumo de tabaco en mujeres españolas no empezó hasta los años 70 y ha continuado creciendo desde entonces. Entre 1987 y 2003 el número de mujeres fumadoras aumentó en un 7,9%. Por tanto, aunque aún es elevada, la razón entre la incidencia de CP en hombres y mujeres ha descendido de forma significativa en todos los registros españoles en 10 años. En el periodo 1988-1992, la proporción de hombres que desarrollaron CP fue 15 veces superior a la proporción de mujeres. Diez años más tarde la razón era de 10:1. Lo mismo ocurre con la mortalidad: la razón varón:mujer fue de 12 en el año 1996, de 8,3 en 2003 y de 7,5 en 2006. Este dato refleja el paulatino abandono de éste hábito en los hombres y la incorporación de las mujeres al mismo. Sin embargo, hay bastantes diferencias interregionales, de tal forma que en el estudio EpicliCP-200310, estudio multicéntrico en el que participaron 13 hospitales entre los que se incluyen el hospital de Mérida, el de San Pedro de Alcántara en Cáceres y el hospital de Valme de Sevilla, esta razón fue de 39:1 en Mérida, de 15:1 en Cáceres y de 10:1 en Sevilla.

En lo que respecta a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia al aumento y en nuestro país ya son más del 50% los casos de CP con más de 70 años. Reflejan, al menos en parte, el envejecimiento de nuestra población e implican probablemente un aumento de la comorbilidad asociada cuando se diagnostica el CP. En el estudio EpicliCP-2003 no hubo diferencias importantes entre centros, por lo que los 3 hospitales participantes del ámbito de Neumosur tuvieron los mismos resultados en cuanto a edad al diagnóstico que el resto de los hospitales.

En cuanto a la distribución de las estirpes histológicas, aunque con dife-

rencias temporales según las zonas geográficas, hay una tendencia universal al aumento de la proporción de adenocarcinomas y a la disminución de carcinomas epidermoides. En general, esta estirpe es la que tiene un vínculo menos estrecho con el tabaquismo. De todas formas, en España se sigue observando una mayoría de epidermoides: un 37,7% de promedio en el estudio Epicli-CP-2003. El carcinoma microcítico todavía representa alrededor del 20% en la mayoría de los registros de nuestro país, y en dicho estudio supuso el 23,1% de los casos diagnosticados en el hospital de Mérida, el 20,5% de los diagnosticados en el hospital de San Pedro de Alcántara de Cáceres y el 16,5% de los diagnosticados en el hospital de Valme de Sevilla. Sin embargo, en las mujeres, los adenocarcinomas son el subtipo histológico más frecuente, y también donde se dan más casos entre no fumadoras, suponiendo hasta el 68% de los casos en el estudio anterior, frente al 2,5% de los varones.

En cuanto a la presentación clínica, hay cierta tendencia a diagnosticar más casos “asintomáticos”. Antes que nada, es preciso aclarar que no se trata de pacientes diagnosticados de CP mediante cribado poblacional, en cuyo caso, idealmente, el 100% deberían encontrarse asintomáticos. Nos referimos a pacientes a los que se estudia por diversos motivos (examen preoperatorio, sospecha de cardiopatía, broncopatía, etc.) y que pueden tener síntomas de diversa índole, pero no atribuibles al CP según el criterio del médico que lo diagnostica. Por lo tanto, se llega al diagnóstico de un modo casual, habitualmente mediante el hallazgo de alguna anormalidad en la radiografía de tórax. Debe tenerse en cuenta que, aunque el CP puede calificarse de silente o asintomático, en general se trata de una población enferma o portadora de comorbilidad y, por ello, muy diferente de la población sana que habitualmente participa en programas de cribado poblacional. El porcentaje de asintomáticos ha aumentado sustancialmente. En Extremadura se ha registrado un aumento constante: un 1,3% en 1985, un 11,5% en 1998 y un 18,1% en el hospital de Cáceres en 2003. Sin embargo, en el hospital de Mérida en 2003 fueron solo el 8,8% de los casos, y en el hospital de Valme el 15,7%. Esta tendencia puede reflejar una actitud diagnóstica más activa, con realización de mayor cantidad de pruebas, sobre todo radiografías de tórax, y en particular en población de avanzada edad, aunque no puede descartarse la posibilidad de que una conducta más indolente del CP en la población más anciana influya en dicha tendencia. Hasta ahora no se ha evidenciado una disminución de la mortalidad por CP en poblaciones sometidas a cribado y, entre los problemas prácticos, hay que destacar la tasa de falsos positivos (entre un 22 y un 36% de los procedimien-

tos de toracotomía). No obstante, aún se siguen diagnosticando un porcentaje muy elevado de pacientes en estadio IV de la clasificación TNM, ya que en 2003 fueron el 50% de los pacientes diagnosticados en Mérida, el 40% de los diagnosticados en Cáceres y el 35% aproximadamente de los diagnosticados en Sevilla<sup>10</sup>.

En la práctica clínica, los neumólogos y cirujanos torácicos atendemos con frecuencia a pacientes diagnosticados de CP. Además de contar con las necesarias actualizaciones de los temas relativos al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, el hecho de disponer de información sobre su incidencia, mortalidad, tendencias y supervivencia, resulta de gran utilidad para conocer la verdadera magnitud del problema sanitario y social que ocasiona. Esta información nos sirve también de base para plantear las políticas de prevención, adecuar los recursos diagnósticos y terapéuticos a la realidad del momento presente y anticiparnos a las necesidades futuras.

### Puntos clave

Se confirma que el Cáncer de Pulmón en varones muestra una disminución en nuestro país y en el ámbito de Neumosur en los últimos 10 años, con un descenso medio del 1,25% en Andalucía. No obstante, la tasa de mortalidad en varones en nuestro ámbito se sitúa entre las más altas de España.

En las mujeres, durante el período comprendido entre los años 1997 y 2006, la mortalidad por Cáncer de Pulmón y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente en España (3,12% anual para el CP), observándose esta misma tendencia en el ámbito de Neumosur, con un aumento anual del 1,33% de CP en mujeres en Andalucía.

El principal factor etiológico del cáncer es el tabaco. No obstante, las encuestas de consumo de tabaco muestran una tendencia descendente en varones, aunque en el ámbito de Neumosur los varones fuman por encima de la media nacional. En las mujeres, la prevalencia de tabaquismo es superior a la media nacional en Andalucía, similar en Extremadura e inferior en las ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla.

La dieta es el segundo factor etiológico del cáncer. En el área mediterránea, tradicionalmente, los patrones nutricionales eran más saludables. Es importante concienciar a la población para lograr mantener los patrones dietéticos propios de la dieta mediterránea (baja ingesta en grasas y alta ingesta de verduras y frutas). Se hace necesario luchar contra la obesidad y fomentar la práctica de ejercicio físico en nuestro ámbito.

España dispone de escasa información sobre exposiciones laborales a agentes reconocidos como carcinógenos, incluido el ámbito de Neumosur. El proyecto CAREX estima que unos tres millones de trabajadores en España están en contacto laboral con agentes carcinógenos. Se debe fomentar la vigilancia ambiental en el medio laboral, la educación sanitaria y la utilización de los medios de protección adecuados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-García C, Sánchez-Pérez MJ, Peris-Bonet R. Epidemiología descriptiva del cáncer en España. En: Primer libro blanco de la oncología médica en España. 2006; 53-94. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif\\_oncologica\\_espana/libroblanco.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf) [Consulta: 15 de junio de 2013].
2. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N et al. Vigilancia epidemiológica del cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España. En: La situación del cáncer de España, 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. 2010. Madrid. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975\\_2006\\_2010.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf) [Consulta: 15 de junio de 2013].
3. Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Bienestar social. II Plan integral de Oncología de Andalucía 2007-2012. 2: Análisis de situación. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. 2007. Sevilla. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/c\\_1\\_c\\_6\\_planes\\_estrategias/plan\\_oncologia/plan\\_oncologia\\_2007\\_12.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_oncologia/plan_oncologia_2007_12.pdf) [Consulta: 15 de junio de 2013].
4. Barrantes E, Cortés M, Ferrer JL et al. Plan Integral contra el Cáncer en Extremadura 2007-2011. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura. 2006. Mérida. Disponible en: [http://www.orcex.es/documentos/planes/plan\\_cancer\\_ext.pdf](http://www.orcex.es/documentos/planes/plan_cancer_ext.pdf) [Consulta: 15 de junio de 2013].
5. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Servicios Científico-técnicos. Epidemiología. Servidores interactivos de información epidemiológica. Ariadna: mortalidad por cáncer y otras causas. Tendencia temporal. Gráficas. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml> [Consulta: 15 de junio de 2013].
6. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. Año 2011. Madrid, 2013. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_salud.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm) [Consulta: 15 de junio de 2013].
7. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Servicios Científico-técnicos. Epidemiología. Servidores interactivos de información epidemiológica. Ariadna: mortalidad por cáncer y otras causas. Tendencia temporal. Mapas. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml> [Consulta: 15 de junio de 2013].
8. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España. Periodo 2011-2012. Madrid, 14 de marzo de 2013. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_salud.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm) [Consulta: 15 de junio de 2013].
9. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009. Madrid. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2009.pdf> [Consulta: 15 de junio de 2013].
10. Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de Cáncer de Pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). Arch Bronconeumol 2006; 42 (9): 446-52.

## CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

---

**Germán García de Vinuesa Calvo.**

---

**Introducción**

El Cáncer de Pulmón se caracteriza por una considerable complejidad morfológica y la dificultad para la obtención de muestras histopatológicas adecuadas, lo que ha llevado en el pasado a los clínicos a la distinción simplificada en dos grandes grupos, Cáncer de Pulmón de células pequeñas (CPCP) y Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP), así como a la estadificación clínico-radiológica fundamentalmente.

Este escenario está cambiando de forma drástica gracias a importantes cambios en tres áreas:

- La aparición de nuevas técnicas que permiten la exploración de estructuras poco accesibles hasta ahora (como las adenopatías mediastínicas mediante punciones con aspiración guiadas por ecobroncoscopia) y la obtención de muestras de biopsia de lesiones no directamente accesibles por broncoscopia (uso de la navegación electromagnética). Este hecho ha provocado que los pacientes sean estratificados de manera mucho más segura y rápida, así como la disponibilidad de muestras histopatológicas adecuadas en porcentaje cada vez mayor de pacientes.
- El desarrollo de nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes a la quimioterapia clásica que son aplicados de manera rutinaria. Su aplicación debe ir precedida de un estudio morfológico y molecular exhaustivo, que clasifique a los pacientes de acuerdo a un diagnóstico histológico preciso y a unas características moleculares predictivas de respuesta.
- Los cambios en la clasificación del Cáncer de Pulmón, donde el análisis inmunohistoquímico y la detección de patrones de crecimiento histológico

predominante (incluyendo información sobre alteraciones genéticas como las mutaciones de EGFR y otras) han ganado peso.

Todos estos cambios trazan un camino a seguir hacia la aplicación de tratamientos individualizados, que debe ir asociado a la creación de equipos de profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Pulmón. En este equipo multidisciplinar, el patólogo es una pieza fundamental y debe ser consciente del alcance de sus diagnósticos y el neumólogo y el oncólogo deben conocer las limitaciones del análisis morfológico o molecular. Sólo con un apoyo decidido y mutuo y una integración al mismo nivel de todos, podrán ser realidad los tratamientos personalizados, donde un diagnóstico anatomopatológico preciso será la piedra angular. En el presente capítulo se resume el estado actual de la clasificación anatomopatológica del Cáncer de Pulmón y de las diversas técnicas con relevancia clínica.

**Clasificación anatomopatológica de los tumores pulmonares y del Cáncer de Pulmón**

La clasificación actual del Cáncer de Pulmón es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 y actualizada en 2004, producida en colaboración con la Academia Internacional de Patología (IAP) y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC)<sup>1</sup>. En ella se recogen en detalle la patología y genética de los tumores pulmonares, pleurales, tímicos y cardíacos. Desde entonces, algunas variedades de carcinoma han sido malinterpretadas o discutidas, si bien no ha habido ninguna clasificación alternativa desde el año 2004. En 2011 se ha publicado una nueva propuesta de clasificación para los adenocarcinomas<sup>2</sup> y, aunque todavía no se sabe en que medida esta nueva clasificación se incorporará a la práctica diaria, el hecho de ser promovida y patrocinada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Sociedad Torácica Americana

(ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) hace pensar que su aplicación será generalizada. En este capítulo centraremos la información en los tumores pulmonares malignos epiteliales y su clasificación (tabla 1).

A diferencia de las clasificaciones previas de Cáncer de Pulmón publicadas por la OMS en 1967, 1981 y 1999, descritas por “patólogos para patólogos”, en la revisión de 2004 comienza a introducirse información sobre aspectos genéticos y clínicos relevantes.

A efectos terapéuticos, histológicos y de comportamiento biológico, los tumores epiteliales malignos pulmonares han sido clasificados clásicamente en dos grandes grupos. Carcinomas de células pequeñas o microcíticos (CPCP) (15 - 25%) y carcinomas no microcíticos (CPCNP) (75 - 85% del total), que incluyen principalmente al carcinoma epidermoide (25%), adenocarcinoma (40%) y carcinoma de células grandes (10%).

**Tabla 1. Clasificación de la OMS/IASLC de los tumores epiteliales pulmonares (año 2004)**

TIPOS HISTOLÓGICOS DE TUMORES EPITELIALES MALIGNOS (OMS, 2004)			
Carcinoma de células escamosas	Adenocarcinoma	Carcinoma de células grandes	Carcinoma microcítico o de célula pequeña
Papilar	Subtipo mixto	Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNEG)	Carcinoma microcítico “puro”
Célula clara	Acinar	CNEG combinado.	Carcinoma combinado de célula pequeña
Célula pequeña	Papilar	Carcinoma basaloide	
Basaloide	Bronquioloalveolar	Carcinoma de tipo linfopitelioma.	
	* No mucinoso * Mucinoso * Mixto	Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoideo.	
Carcinoma adenoescamoso	Sólido con producción de mucina	Carcinoma de células claras	
	* Adenocarcinoma fetal * Carcinoma mucinoso o coloide * Cistoadenocarcinoma mucinoso * Adenocarcinoma de células en anillo de sello * Adenocarcinoma de células claras		

Tumor carcinoide	Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoideos o sarcomatosos	Carcinoma del tipo de glándulas salivales	Lesiones preinvasivas
Carcinoide típico	Carcinoma pleomórfico	Carcinoma mucoepidermoide	Carcinoma escamoso in situ
Carcinoide atípico	Carcinoma fusiforme	Carcinoma quístico adenoideo	Hiperplasia adenomatosa atípica
	Carcinoma de células gigantes	Carcinoma epitelial-mioepitelial	Hiperplasia difusa de células neuroendocrinas idiopática
	Carcinosarcoma		
	Blastoma pulmonar		

### Tipos histológicos de Cáncer de Pulmón

Hasta hace muy poco tiempo, la subclasificación morfológica del CPCNP no había demostrado consecuencias desde el punto de vista pronóstico o terapéutico<sup>1</sup>, con lo que era y es práctica habitual de muchos patólogos, neumólogos y oncólogos el clasificar las biopsias CPCNP sin preocuparse excesivamente por profundizar y buscar estigmas de diferenciación escamosa o glandular.

Este hecho es llamativo, ya que parece difícil de comprender que algo que se ha demostrado eficaz en prácticamente todas las áreas de la oncología, como es la clasificación histológica de las neoplasias no tuviera su interés en el caso de los CPCNP. De hecho, los tipos morfológicos tienen diferentes orígenes embriológicos y nacen en compartimentos anatómicos bien diferenciados. Por tanto, en buena lógica estas características deberían manifestarse en forma de activación o defectos en rutas moleculares, transporte de drogas o metabolismo celular diferentes<sup>2</sup>.

Sin embargo, la situación ha cambiado de manera drástica a la luz de datos actuales que revelan un beneficio de determinados regímenes de quimioterapia sólo cuando son aplicados frente a estirpes histológicas específicas, llevando a una necesidad creciente de mejorar la tipificación del CPCNP. Dado que desafortunadamente el 70 - 80% de los pacientes no son candidatos a cirugía radical, el diagnóstico final se realiza en la mayoría de los casos en base a muestras citológicas o pequeñas biopsias, por lo que la clasificación del Cáncer de Pulmón sobre dichas muestras se ha convertido en uno de los retos en el diagnóstico citopatológico. El examen morfológico aislado es suficiente en casos

de carcinomas bien o moderadamente diferenciados, pero carece de suficiente precisión y reproducibilidad en caso de carcinomas pobremente diferenciados, material insuficiente o tumores heterogéneos como el adenocarcinoma. En estos casos, el análisis inmunohistoquímico puede ser una herramienta auxiliar de gran utilidad, llegando a mejorar la precisión en el diagnóstico del adenocarcinomas hasta un 83,2% frente al 56% que presentaban las series antes del uso de estas técnicas de forma generalizada, sin conseguir este beneficio en el caso de carcinomas escamosos<sup>3</sup>.

En los siguientes apartados se describirán las características histopatológicas y citomorfológicas de los distintos tipos de tumores pulmonares, detallando también sus características inmunohistoquímicas.

### **Carcinoma pulmonar de célula pequeña (CPCP) o carcinoma microcítico y otros tumores neuroendocrinos**

El CPCP que surge de las células endocrinas forma un extremo del espectro de los carcinomas neuroendocrinos de pulmón. Los tumores neuroendocrinos incluyen los siguientes: *carcinoide típico de grado bajo*, *carcinoide atípico de grado intermedio* y *tumores neuroendocrinos de grado alto que incluyen al carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNECG)* y el CPCP. Los tumores carcinoides en su conjunto, típicos y atípicos, suponen el 1-2% de los tumores pulmonares<sup>4</sup>. Debido a las diferencias en el comportamiento clínico, tratamiento y epidemiología, estos tumores se clasifican de forma separada en la clasificación revisada de la OMS.

Al carcinoide atípico se le reconoce como un tumor neuroendocrino de grado intermedio cuyo pronóstico se encuentra entre el carcinoide típico y el CPCP de grado alto y el CNECG. La diferenciación neuroendocrina se puede mostrar mediante análisis inmunohistoquímico o microscopía electrónica en 10 a 20% de los CPCNP comunes que no tienen morfología neuroendocrina. Estos tumores no se reconocen formalmente dentro del esquema de clasificación de la OMS/IASLC, ya que no se ha establecido firmemente la importancia clínica y terapéutica de la diferenciación neuroendocrina del CPCNP. Estos tumores son conocidos colectivamente como CPCNP con diferenciación neuroendocrina.

*Carcinoide típico de bajo grado o Carcinoide maduro:* Tipo tumoral que ocurre en una población más joven que los demás (media de edad de 46,4 años). Las células son muy semejantes unas a otras, de citoplasma claro o granular eosinófilo, núcleo vesiculoso y nucleolo visible. No aparecen necrosis ni mitosis.

Entre un 5 y un 10% metastatizan en los ganglios linfáticos regionales. La supervivencia es del orden del 90 - 95% a 5 años. La producción de un síndrome carcinoide se ha descrito en un 2 - 7% estando asociada en un 86% de los casos con la existencia de metástasis hepáticas.

*Carcinoide atípico de grado intermedio:* Supone alrededor de un 11 - 24% de los tumores neuroendocrinos. La edad media de aparición es de 33,2 años, y el tamaño medio en el momento del diagnóstico es ligeramente mayor que el de los carcinoides típicos. Son centrales o periféricos, aunque más frecuentemente (>60% de los casos) periféricos. Suelen estar bien delimitados macroscópicamente, mostrando patrones de crecimiento similar al anterior, pero con focos de necrosis no extensa, pleomorfismo marcado y actividad mitótica (*entre 2 y 10 mitosis/2 mm<sup>2</sup>*). Los nidos organoides están separados normalmente por bandas fibrosas que pueden ser muy prominentes. Estos nidos muestran frecuentemente empalizada periférica. La diferencia desde el punto de vista molecular con los carcinoides típicos está en que las células que forman parte de los carcinoides atípicos poseen actividad telomerasa lo que les confieren inmortalidad mientras que las de los carcinoides típicos no poseen dicha enzima activa.

*Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNECG):* Conocido antiguamente como variante de células intermedias del carcinoma de células pequeñas. Aunque presenta un pronóstico muy precario similar al del Cáncer de Pulmón de células pequeñas (CPCP), su comportamiento se acerca más a los carcinomas de células grandes con lo que ha quedado encuadrado como una variante del carcinoma de células grandes. El patrón arquitectural suele ser sólido y se observan amplias zonas de necrosis y formación de empalizada, rosetas y trabéculas. A veces puede observarse fenómeno de arrastre (fenómeno de Azzopardi) semejante al que se observa en el carcinoma de células pequeñas. El núcleo es vesiculoso y contienen un nucleolo prominente. Además se observa abundante citoplasma. El índice mitótico *mayor de 10 mitosis/mm<sup>2</sup>* y la presencia de zonas confluentes de necrosis son los mejores parámetros que distinguen este tumor del carcinoide atípico. *Inmunohistoquímica* positiva para marcadores neuroendocrinos (que no sean enolasa neuronal específica) y/o gránulos neuroendocrinos en el estudio ultraestructural.

*Carcinoma de células pequeñas o carcinoma microcítico (CPCP):* Presenta una estrecha asociación con el tabaco y se caracteriza por un crecimiento difuso de

células de pequeño tamaño con núcleo hiper cromático finamente granular oval o fusiforme, con nucleolo ausente o poco llamativo, membrana nuclear fina, citoplasma escaso, poco teñido y a veces finamente granular. El estroma es escaso, vascular con rara infiltración linfocitaria. Suele verse necrosis de células individuales y figuras mitóticas abundantes (*mayor de 10 mitosis/mm<sup>2</sup>, de media 80 mitosis/mm<sup>2</sup>*). Ocasionalmente las células forman rosetas, pseudorosetas, trabéculas y nidos de diferentes tamaños que no muestran diferenciación glandular ni escamosa. Puede mostrar áreas extensas de necrosis por coagulación, con depósitos de ADN en las paredes elásticas de los vasos necróticos (fenómeno de Azzopardi).

Los estudios con microscopía electrónica muestran gránulos densos de neurosecreción en algunas de las células tumorales. Los gránulos son similares a los que se encuentran en las células argentafines neuroendocrinas de Kulchitsky del epitelio bronquial. La existencia de gránulos de neurosecreción, la capacidad de algunos de estos tumores de segregar hormonas polipeptídicas y la presencia de marcadores neuroendocrinos en el *estudio inmunohistoquímico*, como enolasa neuronal específica, sustancias tipo parathormona, y otros productos con actividad hormonal, sugieren que este tumor deriva de las células de la capa basal del revestimiento bronquial con programación neuroendocrina.

*Perfil inmunohistoquímico:* Presentan positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular (100%), EMA (95 - 100%) y CEA (55 - 95%); también se observa positividad de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A (47 - 60%), la sinaptofisina (5 - 50%) y el Leu-7 (17 - 40%)<sup>5</sup>. En un 15% los tres marcadores neuroendocrinos pueden ser negativos. Un 95% son positivos para CD56, lo que puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras variedades de tumor pulmonar. En un 15% puede existir positividad para ACTH.

Una variante que existe y que es necesario conocer es el CPCP combinado que presenta componentes de carcinoma de células pequeñas y de células grandes que puede ser de adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o carcinoma neuroendocrino de células grandes (*cuando por lo menos 10% de la masa tumoral está relacionada con un componente de células no pequeñas*). Esta última asociación (carcinoma de células pequeñas con carcinoma neuroendocrino de células grandes) es relativamente común cuando se examinan múltiples cortes histológicos de piezas quirúrgicas con lo que probablemente exista una frontera difícil de establecer entre ambos.

Respecto a los cambios malignos preinvasivos e *in situ*, son poco frecuentes en pacientes con CPCP.

Marcadores inmunohistoquímicos en los tumores neuroendocrinos: Son básicamente los mismos en todo el espectro y son la enolasa neuronal específica (ENS) que tiene una baja especificidad, la cromogranina A, sinaptofisina y el CD56. Por otro lado, estos tumores reaccionan frente al TTF1, aunque este parámetro que inicialmente se estimó como altamente específico no lo es tanto al haberse descrito casos de carcinomas de células pequeñas de origen vesical y genital femenino que reaccionan frente a él. Uno o más marcadores de la diferenciación neuroendocrina se pueden encontrar en aproximadamente 75% de CPCP.

### **Carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)**

Carcinoma de células escamosas o epidermoide: Considerado clásicamente como el más frecuente, esta situación ha cambiado a favor del adenocarcinoma debido a múltiples causas relacionadas con el hábito tabáquico (menor concentración de alquitrán y la aparición de filtro en los cigarrillos entre otros factores). Este cambio epidemiológico no es aparente todavía en toda la geografía e incluso dentro de un mismo país como España se observan regiones donde es patente ya el liderazgo del adenocarcinoma muy cercanas a otras regiones donde se da la situación contraria.

Los dos términos son correctos a la hora de referirse a este tipo tumoral, el de carcinoma epidermoide se correspondería con el remedo de una diferenciación tisular epitelial semejante a la epidermis cutánea, término quizá más genérico que el de escamoso que se refiere a la capa de Malpighi o estrato escamoso de la misma estructura cutánea.

En los casos donde el tumor se encuentra bien diferenciado y aparecen áreas de queratinización, puentes intercelulares y perlas córneas en el análisis histológico el diagnóstico no suele presentar problemas. Sin embargo, existen casos donde resulta difícil, si no imposible demostrar fenómenos de queratinización sobre todo en biopsias pequeñas, muchas veces artefactadas, obtenidas por broncoscopia.

El grado de diferenciación tumoral se establece en función del grado de estratificación, la presencia de puentes intercelulares y queratinización celular aislada con formación de perlas córneas. La diferencia entre el moderado o pobremente diferenciado está en que si el 20% de la muestra presenta queratinización o formación de perlas córneas, el tumor se considera como mode-

radamente diferenciado. Por tanto, requiere del examen de la pieza quirúrgica, no debiéndose aplicar en biopsias diagnósticas.

Por otro lado, es relativamente común el encontrar células secretoras de mucina aisladas en este tipo de carcinoma. Estas células se ven hasta en un 10% de carcinomas de tipo hiliar y en un 60% de los de tipo periférico. Es decir, más de un 50% de carcinomas epidermoides periféricos podrían ser clasificados en sentido estricto como carcinomas adenoescamosos aunque es necesaria que la diferenciación glandular sea marcada para diagnosticarlo como tal. Probablemente este subtipo histológico que se considera como poco frecuente sea más habitual que lo estimado en las estadísticas.

Por otro lado, existen variantes morfológicas como el carcinoma epidermoide de células claras o el papilar que es preciso conocer y que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial.

*Desde el punto de vista inmunohistoquímico*, el carcinoma epidermoide es negativo para las citoqueratinas 7 y 20 y positivo frente a las citoqueratinas 5/6, con negatividad para el TTF1 y positividad nuclear para la proteína de ciclo celular p63, si bien estas características inmunohistoquímicas distan mucho de ser absolutas.

**Adenocarcinoma:** Grupo tumoral más heterogéneo que incluye desde las neoplasias periféricas de origen en las áreas más distales del parénquima pulmonar hasta los tumores más centrales de origen en células de revestimiento de la vía aérea. En la clasificación, OMS/IASLC se reconocen variantes del adenocarcinoma, recogidas en la tabla 1; posteriormente se ha propuesto una nueva clasificación en 2011 donde se recoge todo el espectro de lesiones de tipo adenocarcinoma (tabla 2).

Uno de los problemas mayores con los adenocarcinomas de pulmón es la frecuente heterogeneidad histológica. De hecho, es más común la mezcla de subtipos histológicos de adenocarcinoma que los tumores que consisten puramente en un solo patrón de acinar, papilar, bronquioloalveolar o el adenocarcinoma sólido con formación mucinosa.

La característica morfológica más relevante es la formación de estructuras tubulares o glandulares y/o la presencia de material de secreción sobre todo en las formas más sólidas peor diferenciadas. Los adenocarcinomas pulmonares suelen ser tumores muy heterogéneos desde el punto de vista arquitectural y así las áreas centrales suelen ser de patrón sólido, las intermedias de patrón papilar y las periféricas muestran un crecimiento bronquioloalveolar. Esta heterogeneidad suele permitir el *diagnóstico diferencial con neoplasias metastásicas* que muestran un patrón arquitectural más homogéneo. El crecimiento bronquioloalveolar no

es privativo de los tumores pulmonares primarios, ya que existen casos metastásicos que adoptan dicho patrón. Por tanto no debe ser utilizado como criterio para diagnosticar un caso como de origen primario o metastásico.

En el momento que un tumor se diagnostica como adenocarcinoma, se pone de manifiesto que existe un crecimiento infiltrativo y una posibilidad de afectación metastásica. Si se considera de esta manera restrictiva, el carcinoma bronquioloalveolar es un tumor muy poco frecuente y de un comportamiento claramente diferente al adenocarcinoma convencional. Esto también provoca que el diagnóstico de carcinoma bronquioloalveolar no deba ser realizado con seguridad en material citológico ya que el principal criterio es el arquitectural y no citológico. Además, tampoco debe ser clasificado categóricamente mediante biopsia transbronquial, ya que podría corresponder a una zona de crecimiento bronquioloalveolar en un adenocarcinoma clásico. El diagnóstico debe ser sugerido como posibilidad en estos casos.

*El patrón inmunohistoquímico* básico del adenocarcinoma es el de positividad para citoqueratina 7 y negatividad para la citoqueratina 20 con positividad asimismo nuclear para el TTF1. Un problema de diagnóstico diferencial desde el punto de vista inmunohistoquímico lo da de nuevo el carcinoma bronquioloalveolar ya que suele ser positivo para la citoqueratina 20 y negativo para el TTF1 con lo que puede simular una neoplasia metastásica de origen digestivo (tabla 3).

**Carcinoma bronquioloalveolar:** Los criterios para el diagnóstico del carcinoma bronquioloalveolar han variado bastante en el pasado. La definición actual de la OMS/IASLC es mucho más restringida que la usada previamente por muchos patólogos porque se limita solo a los tumores no invasivos.

Así, actualmente el carcinoma bronquioloalveolar propiamente dicho es un tipo específico tumoral que se caracteriza por presentar un crecimiento no destructivo y no infiltrativo a lo largo de los septos alveolares y que puede ser de tipo mucinoso o no mucinoso. Nunca muestra extensión extrapulmonar, incluyendo adenopatías en el mediastino y por ello en los casos donde existe el patrón difuso bilateral es susceptible de tratamiento mediante trasplante pulmonar bilateral sin que exista riesgo de extensión fuera del injerto. Estas características lo hacen radicalmente diferente del adenocarcinoma convencional que puede mostrar un patrón de crecimiento bronquioloalveolar prominente y que ha sido catalogado por algunos autores como adenocarcinoma mínimamente invasivo o incluso adenocarcinoma in situ.

Si se identifican invasiones estromales, vasculares o pleurales en un adenocarcinoma que tiene un componente extenso de carcinoma bronquioloalveo-

lar, la clasificación sería un adenocarcinoma de subtipo mixto con predominio de una estructura bronquioloalveolar, ya sea de estructura acinar focal, sólida o papilar, según la estructura que se observe en el componente invasivo. Sin embargo, no está claro el futuro del carcinoma bronquioloalveolar como una entidad clínica bien diferenciada; un panel multidisciplinario de expertos representantes de la IASLC, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* propusieron una revisión a fondo de la clasificación de los adenocarcinomas en 2011, que implica la reclasificación de lo que solía denominarse carcinoma bronquioloalveolar en subgrupos histológicos definidos de forma reciente (tabla 2).

**Tabla 2. Clasificación de la IASLC/ATS/ERS del adenocarcinoma pulmonar (año 2011)**

CLASIFICACION IASLC/ATS/ERS DE ADENOCARCINOMA PULMONAR EN PIEZAS DE RESECCIÓN
<b>LESIONES PREINVASIVAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hiperplasia adenomatosa atípica</li> <li>▶ Adenocarcinoma in situ (anteriormente CBA ≤ 3 cm):                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Mucinoso</li> <li>2) No mucinoso</li> <li>3) Mixto mucinoso/no mucinoso</li> </ol> </li> </ul>
<b>ADENOCARCINOMA MÍNIMAMENTE INVASIVO (tumor predominantemente lepidico ≤ 3 cm con invasión ≤ 5 mm)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Mucinoso</li> <li>2) No mucinoso</li> <li>3) Mixto mucinoso/no mucinoso</li> </ol>
<b>ADENOCARCINOMA INVASIVO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lepidico predominante (anteriormente CBA no mucinoso con invasión de 5 mm)</li> <li>▶ Acinar predominante</li> <li>▶ Papilar predominante</li> <li>▶ Micropapilar predominante</li> <li>▶ Sólido predominante con producción de mucina</li> </ul>
<b>VARIANTES DE ADENOCARCINOMA INVASIVO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Adenocarcinoma invasivo mucinoso (anteriormente CBA mucinoso)</li> <li>▶ Coloide</li> <li>▶ Fetal (bajo y alto grado)</li> <li>▶ Entérico</li> </ul>

**Tabla 3. Distribución de los principales marcadores inmunohistoquímicos por tipos tumorales. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de carcinoma escamoso y adenocarcinoma**

	Epidermoide	AdenoCa	TNE	CPCP	S (%)	E (%)	VPP (%)	
CK 5/6	+	+/-	-		100	79	83	Diagnóstico de carcinoma escamoso
p63	+	+/-	-		100	69	70	
p40	+	-			100	97	98	
Sinaptofisina	-	-	+	+				Diagnóstico de adenocarcinoma
NSE	+/-	+/-	+	+				
Cromogranina	-	-	+	+				
CK 7	+/-	+	-		100	31	83	
TTF-1	-	+		+	86	73	94	
PAS-D					80	73	96	
Surfactante A					81	100	100	

TTF-1: factor de transcripción tiroideo 1; p63: proteína de ciclo celular p63; CK: citoqueratina; PAS: Tinción Ácido Periódico Schiff con diastasa; ENS: Enolasa neuroespecifica neuronal.

Carcinoma de células grandes: es el subtipo menos frecuente. Lo consideramos como una neoplasia altamente indiferenciada que no permite su clasificación como un adenocarcinoma o un carcinoma escamoso. En casos donde únicamente se dispone de biopsias parciales (mediastinoscopias o broncoscopias), pueden existir discrepancias cuando se evalúa la totalidad de la masa tumoral en la pieza quirúrgica, ya que es posible que aparezcan estigmas de cualquiera de los otros tipos de manera focal que permitan su clasificación. Sin embargo, no todos los tumores que se encuadran dentro de este epígrafe muestran criterios diagnósticos morfológicos mal definidos. Además de la categoría general de carcinoma de células grandes, se reconocen algunas variantes poco comunes en la OMS/IASLC también recogidas en la tabla 1. A destacar:

- o Carcinoma semejante a linfopitelioma: entidad muy poco frecuente; es un carcinoma indiferenciado con una estroma prominentemente linfoide y con hallazgos ultraestructurales de carcinoma de células escamosas. Más frecuente en individuos asiáticos y con importante asociación al Virus de

Epstein-Barr y muy escasa asociación al tabaquismo. El diagnóstico diferencial incluye el linfoma no hodgkiniano y el carcinoma metastásico de la nasofaringe, que presenta una histología idéntica al linfocarcinoma pulmonar.

- o **Carcinoma basaloide:** a pesar de poder mostrar zonas de diferenciación escamosa focal debe ser considerado asimismo como una variante del carcinoma de células grandes. También se reconoce como una variante del carcinoma de células escamosas y, raras veces, los adenocarcinomas pueden presentar una estructura basaloidea; sin embargo, se considera que los tumores sin ninguna de estas características son variantes del carcinoma de células grandes.
- o **Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNECG):** ya descrito en el apartado de tumores neuroendocrinos, pero considerado en la clasificación como subtipo de carcinoma de células grandes.

Carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos: este es un grupo de tumores poco frecuentes. Los carcinomas fusiformes y de células gigantes y los carcinosarcomas comprenden solo 0,4% de todas las neoplasias malignas de pulmón. Grupo que incluye a los carcinomas pleomórficos: el carcinoma de células gigantes, el carcinosarcoma, el carcinoma fusocelular o fusiforme y el blastoma pulmonar. Este grupo de tumores refleja un continuo de heterogeneidad histológica, así como diferenciación mesenquimatoso y epitelial, si bien cada uno con los subtipos presenta sus características morfológicas distintivas. Con base en los datos moleculares, se considera que el blastoma pulmonar bifásico forma parte del espectro de carcinomas con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos.

### Lesiones preinvasivas

Displasia escamosa y carcinoma in situ: se establecen 3 niveles de severidad en la displasia escamosa (leve-moderada-grave) con criterios más precisos que mejoran la reproducibilidad interobservador:

- a) Displasia leve: engrosamiento y pleomorfismo leve; aumento de la zona basilar con crecimiento en el 1/3 inferior del epitelio con núcleos orientados verticalmente y ausencia de mitosis.
- b) Displasia moderada: engrosamiento, pleomorfismo y anisocitosis moderadas; aumento de la zona basilar con crecimiento en los 2/3 inferiores

del epitelio con núcleos orientados verticalmente y figuras mitóticas en el 1/3 inferior.

- c) Displasia severa: engrosamiento, pleomorfismo y anisocitosis severos: engrosamiento de la zona basilar con crecimiento hasta el 1/3 superior con escasa progresión de la maduración y núcleos irregulares verticalmente orientados en 1/3 inferior y mitosis en los 2/3 inferiores.
- d) Carcinoma *in situ*: marcado crecimiento del tamaño celular y pleomorfismo; ausencia de progresión de la maduración con amontonamiento celular en todo el grosor del epitelio; núcleos de orientación variable e irregulares con cromatina gruesa irregular; figuras mitóticas en todo el grosor.

**Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA):** lesión bronquioloalveolar de pequeño tamaño (<5mm), consistente en proliferación de neumocitos tipo II minimamente atípicos en forma lepidica con paredes alveolares finas. Muchos estudios justifican esta lesión invasiva como precursor del adenocarcinoma<sup>6</sup>, basándose en el hallazgo de este tipo de lesión adyacente al adenocarcinoma o dentro de la masa de adenocarcinoma emergente. Sin embargo, en otros estudios se han encontrado estas lesiones como hallazgos incidentales en piezas de resección quirúrgica por Cáncer de Pulmón y se han realizado pocos estudios biológicos para establecer la relación como precursor del adenocarcinoma; así, se han realizado búsquedas extensas en series de autopsias, quedando claro que la HAA no está presente en todos los pacientes que desarrollan adenocarcinoma y que su frecuencia es variable (2% en jóvenes sin neoplasia<sup>7</sup> hasta 23,2% en pacientes con cáncer de mayor edad<sup>8</sup>). Se han utilizado múltiples sinónimos: hiperplasia celular alveolar, hiperplasia atípica alveolar, adenoma bronquioloalveolar, hiperplasia alveolar atípica o hiperplasia alveolar atípica cuboidea. Se caracteriza por lesiones en su mayoría localizadas en la periferia del parenquima pulmonar.

**Hiperplasia neuroendocrina difusa idiopática:** enfermedad muy rara, considerada como precursor de los tumores carcinoides. Así, hasta en 2/3 de pacientes con tumores carcinoides periféricos se aprecia hiperplasia celular neuroendocrina en el epitelio bronquilar adyacente. La hiperplasia de células neuroendocrinas ocurre en su mayor parte como una hiperplasia reactiva a la instauración de fibrosis y/o inflamación de la vía aérea. Las citoquinas y los factores de crecimiento secretados por las células neuroendocrinas sugieren que dichas células pueden ser la causa de la fibrosis.

### Determinación de biomarcadores

Actualmente, los pacientes con Cáncer de Pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, portadores de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y, probablemente en un futuro cercano, los pacientes con reordenamientos del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*), pueden recibir un tratamiento específico basado en el resultado del análisis de biomarcadores. Esto les proporcionará mayor calidad de vida y supervivencia libre de progresión que la quimioterapia convencional. Por ello en 2011 se estableció un documento de consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>9</sup>, que propone recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para el paciente con CPCNP avanzado basadas en la evidencia científica relacionada con el uso de biomarcadores. Recomienda que en todos los pacientes con CPCNP avanzado de células no escamosas, así como en pacientes no fumadores con independencia del subtipo histológico, se determine el estado mutacional del gen *EGFR* en un plazo máximo de 7 días a partir del diagnóstico anatomopatológico. Por el contrario, los reordenamientos del gen *ALK* solo se deben analizar en el marco de un ensayo clínico, aunque con los datos actuales probablemente se puede justificar en un futuro próximo su estudio rutinario en pacientes sin mutaciones de *EGFR*. Por último, no se considera necesaria la determinación rutinaria de otras anormalidades moleculares en la práctica clínica actual.

A pesar de la importancia actual y creciente de estas determinaciones, hemos de considerar que el primer biomarcador es el diagnóstico anatomopatológico y sobre él tenemos que construir el resto del proceso. A pesar de los avances realizados, actualmente solo se han podido identificar alteraciones moleculares en aproximadamente el 50% de los adenocarcinomas<sup>10</sup>. Aunque la mutación de *KRAS* es la más frecuente, merecen mención especial las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y los reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) por su trascendencia clínico-terapéutica.

### Mutación de EGFR

*EGFR* es una glucoproteína transmembrana y la unión de los ligandos a la porción extracelular activa la porción tirosina quinasa de la molécula y origina la autofosforilación. Aunque existen distintas alteraciones relacionadas con *EGFR*, como la amplificación génica y la sobreexpresión proteica, solo la presencia de mutaciones del gen se considera hoy en día un

factor predictivo de eficacia al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de *EGFR* (ITK-*EGFR*). Estas mutaciones se identificaron por primera vez en pacientes con CPNM en el año 2004 y su descubrimiento representó el reconocimiento de un subgrupo molecular de carcinomas clínicamente diferentes. La mutación da lugar a un incremento de la actividad del factor de crecimiento y conlleva cambios conformacionales que convierten a la célula mutada en «adicta» a las señales de *EGFR*, por lo que, al administrar un ITK-*EGFR*, la activación se interrumpe y desencadena la muerte celular. La presencia de mutaciones de *EGFR* en nuestro medio se identifica en el 5 al 15% de los casos de CPCNP.

Las mutaciones más frecuentes (85 - 90%) son las deleciones de los nucleótidos 9, 12, 15, 18 o 24 en el exón 19 y las mutaciones puntuales CTG/CGG en el exón 21 (L858R). Existen otras menos comunes (L861Q en el exón 21, G719A/C/S en el exón 18 y S768I en el exón 20) cuyo comportamiento es menos conocido. Además, se han descrito mutaciones asociadas a la resistencia frente a T790 M en el exón 20.

La importancia del tratamiento con ITK-*EGFR* en pacientes con tumores portadores de mutaciones activadoras proviene de múltiples estudios, si bien han sido los resultados de los ensayos fase III con gefitinib o erlotinib los que han demostrado su beneficio con respecto al tratamiento estándar con quimioterapia. Además de los dos ITK-*EGFR* ya comentados, existen otros cuyo papel final en la clínica dependerá de los resultados de los estudios que están en marcha.

### Translocación de EML4-ALK

*ALK* (Receptor de la cinasa del linfoma anaplásico) es una proteína transmembrana que actúa receptor tirosina quinasa de la insulina y su función fisiológica sigue siendo poco clara. Este receptor fue identificado por primera vez como parte de la traslocación t(2;5) asociada a la mayoría de los linfomas anaplásicos y algunos otros linfomas no hodgkinianos. Se ha puesto de manifiesto recientemente que varios tumores humanos, como el CPNCP, activan la señalización de *ALK* mediante la creación de fusiones del gen *ALK* con diferentes parejas, dando lugar a proteínas que activan el dominio quinasa de *ALK*. *EML4* es una proteína citoplasmática involucrada en la formación de microtúbulos. *EML4-ALK* es una fusión de genes que surge de la inversión del brazo corto del cromosoma 2 [Inv(2)(p21p23)] que une los exones 1 - 13 de *EML4* a los exones 20-29 de *ALK*.

En CPNCP se han identificado múltiples variantes de *EML4-ALK*, así como otros tipos menos frecuentes de fusiones génicas de *ALK* con otras parejas, como por ejemplo *TFG-11* y *KIF5B*. De forma equivalente a las mutaciones de *EGFR*, los reordenamientos de *ALK* originan una actividad tirosina quinasa constante y una elevada sensibilidad a la inhibición de *ALK*.

Las alteraciones moleculares de *ALK* se pueden identificar por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), por inmunohistoquímica (IHQ) y por transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). Actualmente, FISH es el procedimiento diagnóstico de referencia a nivel clínico. La presencia de la fusión *EML4-ALK* se identifica en el 2 al 7% de los casos de adenocarcinoma<sup>10</sup>. En general, los pacientes con CPNM avanzado que tienen una translocación de *ALK* tienden a ser jóvenes con escasa o nula historia de tabaquismo (<10 paquetes de cigarrillos al año). La mayoría de los casos son adenocarcinomas con producción de mucina, fundamentalmente intracelular. La presencia de reordenamientos de *ALK* no suele coexistir con otras mutaciones como las de *EGFR* y *KRAS*.

En la actualidad, existen diferentes inhibidores de *ALK* en estudio. Crizotinib, que es también un inhibidor del factor de transición epitelio-mesenquimal (*MET*), es el que se encuentra en una fase de desarrollo clínico más avanzada

### Importancia clínica de otros biomarcadores

Además de los biomarcadores antes descritos, hay otros en investigación cuyo papel biológico está aún por definir. A excepción de las mutaciones de *KRAS*, la incidencia del resto de alteraciones moleculares caracterizadas es inferior al 5% y casi todas suelen ser mutuamente excluyentes.

**Activación de RAS:** la activación de la vía mediada por *RAS*, especialmente a través de *KRAS* (Oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten), ocurre en el 30% de los adenocarcinomas y en el 5% de los carcinomas de células escamosas. Las mutaciones de *KRAS* en CPNCP ocurren en los codones 12 y 13 y están asociadas al hábito tabáquico. Aunque numerosos estudios atribuyen un valor pronóstico negativo a la presencia de estas mutaciones, no existe aún evidencia científica concluyente. Hasta el momento, la búsqueda de inhibidores específicos eficaces ha resultado infructuosa. Por ello, aunque la detección de mutaciones de *KRAS* puede excluir razonablemente la existencia de mutaciones de *EGFR* o de *ALK*, su determinación no es prioritaria desde el punto de vista clínico.

**Amplificación de MET:** *MET* es el gen que codifica para el receptor del

factor de crecimiento hepatocitario (*HGFR*) situado en el cromosoma 7q21-q31. Si bien las mutaciones de *MET* son raras, la amplificación se ha descrito en un porcentaje variable de pacientes con CPNCP avanzado (1,4 - 21%) en función del método de detección que se utilice. A diferencia de las alteraciones descritas con anterioridad, ésta se ha identificado tanto en adenocarcinomas como en carcinomas de células escamosas y es independiente de la presencia de mutaciones de *KRAS* o *EGFR*. De hecho, el 20% de los pacientes con tumores *EGFR* mutados adquieren la resistencia a los *ITK-EGFR* a través de la amplificación de *MET*.

En la actualidad, existen diferentes inhibidores de *MET* en fase avanzada de investigación clínica, tanto anticuerpos monoclonales como *ITK*, por lo que se espera disponer de ellos en un futuro cercano.

**Mutación de HER-2:** el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER-2*), también conocido como *c-erbB-2*, está sobreexpresado en el 20% de los pacientes con CPNCP avanzado, mientras que la amplificación o la mutación del gen solo ocurren en el 2% de los casos, respectivamente. Esta mutación aparece sobre todo en mujeres, en pacientes no fumadores, en adenocarcinomas y en la población asiática. Suelen consistir en inserciones en el exón 20 y no están presentes en tumores con mutaciones de *EGFR* o de *KRAS*.

Con la información actualmente disponible, se cree que las inserciones que ocurren en este tipo de mutaciones provocan una activación constitutiva del receptor que confiere mayor sensibilidad a *ITK* duales frente a *EGFR* y *HER-2*, como lapatinib o *BIBW 2292*, pero no a inhibidores exclusivos de *EGFR*.

**Mutación de BRAF:** en pacientes con CPNM avanzado, la incidencia de mutaciones de *BRAF* (*V-raf* oncogén viral del sarcoma murino homólogo B1) se sitúa entre el 1 y el 3%, y no se localizan en la misma posición que la mutación clásica del melanoma. A diferencia de *EGFR* y *ALK*, las mutaciones de *BRAF* aparecen en pacientes fumadores o ex fumadores. Las mutaciones *BRAF* son mutuamente excluyentes con las mutaciones *EGFR* y *ALK*. En la actualidad están en desarrollando inhibidores específicos, como dasatinib.

**Mutación de PI3KCA:** las mutaciones del gen *PI3KCA*, que codifica las enzimas fosfatidilinositol 3-quinasa catalítica alfa, son muy poco frecuentes en CPNCP. Se localizan en el exón 9, pueden detectarse tanto en los carcinomas de células escamosas como en los adenocarcinomas, e incluso pueden estar presentes en tumores *EGFR* mutados. Por otra parte, la amplificación de *PI3KCA* también se ha visto en CPNCP avanzado, sobre todo en carcinomas

de células escamosas, en varones y en pacientes fumadores, aunque no necesariamente se encuentra asociada a la presencia de mutaciones.

### Pacientes susceptibles de determinaciones moleculares, optimización de la obtención de la muestra y preparación de la muestra

**Pacientes candidatos:** dada la dificultad de obtención de la muestra, el coste económico y el incremento de trabajo, es necesario hacer una correcta selección de los pacientes candidatos para el estudio de biomarcadores. A nivel asistencial solo es preciso determinar la presencia de mutaciones de EGFR en todos los pacientes con histología de carcinoma no escamoso y en los pacientes no fumadores, independientemente del tipo histológico que tengan. Es deseable que la determinación se haga sistemáticamente en el estudio diagnóstico inicial en pacientes con enfermedad avanzada. (Figura 1).

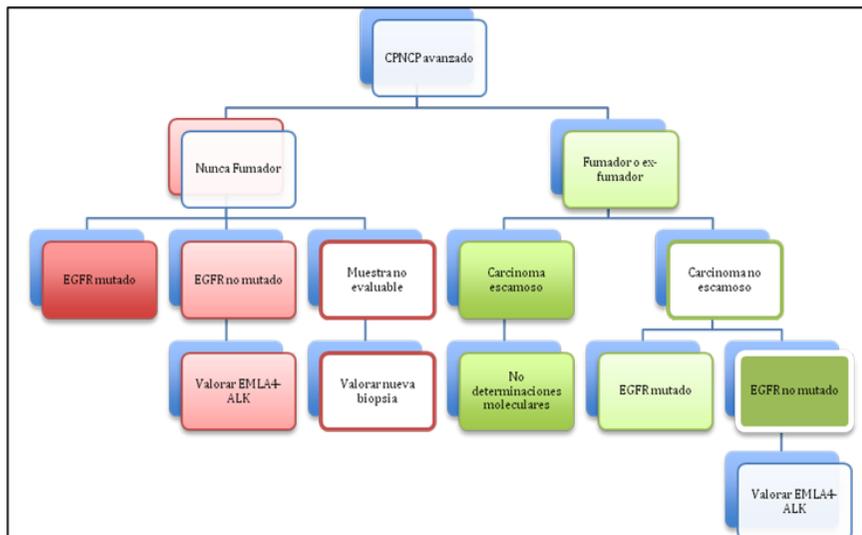


Figura 1. Algoritmo para la selección de candidatos para determinación de biomarcadores. EGFR: Receptor para el factor de crecimiento endotelial; ALK: Receptor de la cinasa del linfoma anaplásico

**Optimización de la muestra:** con el fin de obtener la mayor cantidad de material tumoral posible para la determinación, es recomendable facilitar la existencia de vías de comunicación entre los facultativos que obtienen la muestra (especialmente neumólogos, cirujanos torácicos y radiólogos) y los patólogos correspondientes, de forma que puedan disponer de información clínica (sexo, hábito tabáquico, etc.); además, se recomienda revisar los protocolos existentes en los centros respecto a la toma de muestras, conservación y transporte hasta los servicios de Anatomía Patológica.

Cualquiera que sea la entrada del paciente en el proceso, ha de ser evaluado en el comité de tumores del centro para decidir las actuaciones a seguir, entre las que se encuentra la toma de muestras para el diagnóstico cito-histopatológico, fenotípico y molecular.

En el Cáncer de Pulmón se pueden destacar tres peculiaridades que hacen es imprescindible la optimización del procesamiento de las muestras para obtener la mayor información útil posible. Estas 3 condiciones son las siguientes:

- La mayoría de los pacientes no son susceptibles de tratamiento quirúrgico, por lo que las muestras disponibles para realizar el diagnóstico suelen ser citologías o biopsias pequeñas.
- Los avances científicos recientes están modificando las estrategias diagnósticas y terapéuticas.
- La heterogeneidad tumoral en estos carcinomas es relevante.

**Preparación de la muestra:** es aconsejable realizar una valoración y procesamiento de la muestra citológica obtenida en cuanto se recibe en el laboratorio para informar de la representatividad, de la calidad y de la celularidad del material disponible e intentar hacer una aproximación diagnóstica que facilite la continuidad del proceso asistencial. Para ello, es recomendable utilizar citología en fase líquida, pues evita artefactos y extensiones defectuosas y permite obtener preparaciones de gran calidad para realizar estudios morfológicos, fenotípicos y obtener además ADN y/o ARN del material celular excedente, pudiendo además conservarse a temperatura ambiente durante largos periodos de tiempo. Aunque con un mínimo de 150 células se pueden realizar estudios moleculares, es a partir de 300 - 1.000 cuando se obtienen resultados fiables. Si no se dispone de citología en fase líquida, una buena opción es la fabricación de botones celulares.

Ante biopsias de pequeño tamaño es importante observar la fijación (formol tamponado al 10% a pH de 7,2 durante 6 a 24 h) y aprovechar todo el

tejido. Para ello, se pueden reservar los cortes del desbastado de los bloques de parafina para la extracción de ADN, colocando los cortes en tubos Eppendorf, y luego realizar secciones seriadas en portas tratados con adhesivos para tinciones de rutina e IHQ o FISH.

En caso necesario, se pueden reutilizar preparaciones ya teñidas para recuperar tejido y/o células, incluso de casos ya archivados. Los resultados obtenidos a partir de preparaciones citológicas son superponibles a los de las biopsias y piezas quirúrgicas, por lo que ambos tipos de muestras son válidas para estudios moleculares.

Si se reciben biopsias intraoperatorias o tejido en fresco, es aconsejable seleccionar un fragmento de material tumoral representativo y, mejor aún, otro de tejido no tumoral también, que se congele en no más de 30 min tras su extracción para su criopreservación, siendo de utilidad el uso de conservantes como RNA-later que preservan la calidad del ARN.

**Interpretación de resultados:** los resultados de las pruebas referentes a la presencia de la mutación en el gen del *EGFR* deben ser inequívocos. De las numerosas mutaciones diferentes descritas, solamente las que se centran en el exón 19 (deleciones alrededor del dominio LREA) y las mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R) han demostrado tener valor predictivo en cuanto a la respuesta a los ITK-EGFR. Otras mutaciones descritas tienen significado incierto. Señalar también que los estudios moleculares permiten detectar un rango más o menos amplio de mutaciones en función de la técnica utilizada. Por otra parte, se desconoce el impacto clínico que puede tener la detección de mutaciones por técnicas muy sensibles, como la coamplificación a temperaturas de desnaturalización más bajas (COLD-PCR, COLD-pirosecuenciación, etc.), desaconsejándose en el momento actual su uso en el ámbito asistencial.

Por todas estas consideraciones, se requiere un consenso para la estandarización de los tests de genética molecular con establecimiento de controles de calidad tanto externos como internos en cada laboratorio. Además, las sociedades de especialistas deberían proporcionar un soporte para estos controles y emitir acreditaciones a los laboratorios y unidades clínicas preparadas para la realización de estas técnicas. Los informes anatomopatológicos y moleculares deberían estar también estandarizados, conteniendo datos fundamentales (tipo de técnica utilizada, el nombre comercial del kit, el lote, el tipo de alteración molecular detectada, la sensibilidad de la técnica, el material de partida [congelado o parafina, tumor primario o metastático]), el resultado y todos los datos necesarios para cumplir con la trazabilidad de la técnica.

### Puntos clave

- La importancia de una tipificación detallada del Cáncer de Pulmón ha cambiado radicalmente tras la irrupción de nuevas terapias oncológicas útiles sólo cuando son aplicados frente a estirpes histológicas específicas.
- Debido a que la mayoría de los pacientes (70 - 80%) no son candidatos a cirugía radical, el diagnóstico final se realiza en base a muestras citológicas o pequeñas biopsias, en las cuales el examen morfológico aislado es suficiente en casos de carcinomas bien o moderadamente diferenciados, pero carece de suficiente precisión y reproducibilidad en caso de carcinomas pobremente diferenciados, material insuficiente o tumores heterogéneos como el adenocarcinoma.
- El análisis inmunohistoquímico puede ser una herramienta auxiliar de gran utilidad, llegando a mejorar la precisión en el diagnóstico del adenocarcinomas de forma notable.
- En cuanto al uso de biomarcadores, a nivel asistencial solo es preciso determinar la presencia de mutaciones de EGFR en todos los pacientes con histología de carcinoma no escamoso y en los pacientes no fumadores, independientemente del tipo histológico que tengan.
- Dada la dificultad para la obtención de muestras en el Cáncer de Pulmón, se recomienda revisar los protocolos existentes en los centros respecto a la toma de muestras, conservación y transporte hasta los servicios de anatomía patológica para conseguir el máximo rendimiento de las mismas, siendo clave una planificación desde la comisión de tumores en función de los objetivos en cada paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al. WHO Classification. Pathology & Genetics Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2004; disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/bb10-cover.pdf>.
2. 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.
3. Ocque R, Tochigi N, Ohori NP et al. Usefulness of immunohistochemical and histochemical studies in the classification of lung adenocarcinoma and squamous Cell carcinoma in cytologic specimens. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 81-87.
4. Hage R, de la Riviere AB, Seldenrijk CA et al. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 697-704.
5. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinico-

- pathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1184-97.
6. Kitamura H, Kameda Y, Ito T et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 610-622.
  7. Sterner DJ, Mori M, Roggli VL et al. Prevalence of pulmonary atypical alveolar cell hyperplasia in an autopsy population: a study of 100 cases. *Mod Pathol* 1997; 10: 469-473.
  8. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 175-80.
  9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129-39.
  10. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 958-67.
  11. Felip E, Gridelli C, Baas P et al. Metastatic non-small-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.

## MARCADORES TUMORALES Y BIOLÓGICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN

---

**Ana Milagros Escribano Dueñas.**

---

Los marcadores tumorales son sustancias biológicas, producidas por las células tumorales o liberadas por el organismo, que pueden ser detectadas y cuantificadas en los diferentes tejidos orgánicos (suero, lavado broncoalveolar<sup>1</sup> y líquido pleural) por diversas técnicas, disponiéndose incluso de anticuerpos monoclonales para su determinación<sup>2</sup>.

La investigación en la biología del cáncer intenta encontrar factores predictivos de buen o mal pronóstico sobre la base de amplificación de oncogenes, el nivel de antígenos asociados con el tumor, las enzimas específicas y factores de crecimiento, así como la tasa de proliferación celular. Actualmente ningún marcador puede ser calificado de “ideal”, debido a que tienen baja especificidad en el diagnóstico de neoplasia<sup>3</sup>. El nivel tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer (especialmente en etapas tempranas), incluso puede elevarse en personas sin neoplasia y, además, no son específicos de un tipo particular de cáncer.

### Marcadores tumorales en suero y fluidos

- El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína de la superficie celular, secretada por las células del epitelio glandular secretor de moco en el feto. Se relaciona principalmente con el cáncer colorrectal. La incidencia de la positividad del CEA en pacientes con carcinoma de pulmón en todos los estadios varía entre el 52 al 77% y de un 44 a un 50 % en los tumores resecables. En algunos estudios, el valor inicial del CEA se considera de gran utilidad para predecir la supervivencia, la respuesta al

tratamiento, su monitorización para predecir la recidiva<sup>1,3</sup>.

- El CYFRA 21.1 constituye una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a la citoqueratina 19, que se libera tras la necrosis celular. La sensibilidad de CYFRA es mayor en los cánceres de células escamosas y muy baja en los de células pequeñas. Es excepcionalmente específico, llegando al 95%.
- La enolasa neuronal específica (NSE) es una de las cinco isoenzimas que libera el tejido neuronal cuando se encuentra lesionado. Se ha empleado fundamentalmente en el Cáncer de Pulmón de células pequeñas, pudiendo ser útil en la monitorización de la enfermedad (niveles séricos pretratamiento y postratamiento)<sup>4</sup>.

Hay estudios recientes que sugieren que la combinación de las determinaciones séricas de CEA, CYFRA 21.1 y NSE, unidas a la haptoglobina, podrían mejorar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico del cáncer pulmonar<sup>5</sup>.

- El antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC) es un marcador de las neoplasias epidermoides. Se ha utilizado con interés pronóstico, en la detección precoz de la recidiva y en la monitorización terapéutica.
- El CA 125 es un antígeno relacionado fundamentalmente con el carcinoma de ovario. En el Cáncer de Pulmón (especialmente en el adenocarcinoma), el incremento de CA 125 se asocia a enfermedad avanzada, habitualmente irreseccable.

A diferencia con otros tipos de tumores, ningún marcador tumoral se ha demostrado lo suficientemente útil para que se emplee de modo rutinario y universal en la práctica clínica diaria. Aún así, aunque en muchos hospitales se determinan diversos marcadores ante la sospecha de Cáncer de Pulmón, las publicaciones que tratan sobre normas y recomendaciones relativas al manejo

de esta enfermedad no abogan, por su escasa eficacia clínica, su uso sistemático<sup>6,7</sup>.

### Marcadores tumorales en tejidos (biopsia)

En el Cáncer de Pulmón células no pequeñas (CPNCP) destaca el reconocimiento de biomarcadores en las muestras de biopsias obtenidas, que permiten seleccionar el tratamiento en algunos subgrupos de pacientes con enfermedad avanzada<sup>8</sup>.

- *El factor de crecimiento epidérmico (EGFR)* es una glucoproteína transmembrana: sólo la presencia de mutaciones del gen se considera, hoy en día, un factor predictivo de eficacia al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de EGFR (ITK-EGFR), como son el gefitinib o erlotinib.
- *La proteína transmembrana ALK* es un receptor de la tirosina quinasa de la insulina y su función fisiológica sigue siendo poco clara. La EML4 es una proteína citoplasmática involucrada en la formación de microtúbulos. La EML4-ALK surge por una trasposición de genes. En general, los pacientes con CPNM avanzado que tienen esta translocación de ALK tienden a ser jóvenes con escasa o nula historia de tabaquismo (<10 paquetes-año). En la actualidad, existen diferentes fármacos inhibidores de la ALK en estudio<sup>9</sup>.

### ¿Qué pacientes requieren estudio de biomarcadores?

En la actualidad, debe considerarse la determinación de las mutaciones de EGFR durante el diagnóstico de la enfermedad en un grupo de pacientes con CPNCP avanzado. Los factores más importantes que nos ayudaran a identificar a los pacientes con mayores probabilidades de tener una mutación EGFR son el hábito tabáquico y el tipo histológico (adenocarcinoma).

En los casos en los que la mutación EGFR ha sido negativa, se podría analizar el oncogen EML4-ALK en aquellos pacientes con enfermedad avanzada y hábito tabáquico leve<sup>10</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Galbis Caravajal JM, Benlloch Carrión S, Sanchez Payá J et al. Valor pronóstico del antígeno carcinoembrionario hallado en lavados pleurales de pacientes con carcinoma pulmonar. Arch Bronconeumol 2005;41 (4): 185-8.
2. National Cancer Institute of EEUU. Tumor Markers. Disponible de URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/tumor-markers.html>. Acceso 19/01/2015.

3. García Vera J, Soto Campos JG, Del Castillo Otero D et al. Análisis bioquímicos aplicados a enfermedades respiratorias. En: Soto Campos JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 2ª Ed. Sevilla: ERGON; 2009. P 11-22.
4. Emin Erbaycu A, Gunduz A, Batum O et al. Valores pretratamiento e inducidos por el tratamiento de enolasa específica neuronal en pacientes con Cáncer de Pulmón microcítico: estudio prospectivo, abierto. Arch Bronconeumol 2010; 46 (7): 364-369.
5. Wang B, He YJ, Tian YX et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA 21.1 for diagnoses of lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15 (22): 9.611-4.
6. Thomas KW, Golud MK, Jett JR et al. Overview of the initial, diagnosis and staging of patients with suspected lung cancer. Disponible de URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer.html> Acceso 19/01/2015.
7. Villena V, Cases E, Fernández A et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch Bronconeumol 2014; 50:235-49.
8. Sánchez de Cos J, Hernández J. Marcadores tumorales y Cáncer de Pulmón. ¿Qué hay de nuevo? Arch bronconeumol 2004; 40 (supl 6): 35-40.
9. Lantuejöl S, Mescam-Mancini L, Burroni B et al. Pathology and molecular biology of lung cancer. En: Palange P, Simonds AK, eds. ERS Handbook Respiratory Medicine. 2nd Ed. Sheffield Charlesworth Press; 2013. P451-454.
10. Gómez JJ, de Castro J, Concha A 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; 45 (1): 14-28.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CANCER DE PULMÓN

---

M<sup>a</sup> Auxiliadora Romero Falcón, Rosa M<sup>a</sup> Sánchez Gil, Ángeles González Castro

---

### Introducción

El Cáncer de Pulmón (CP) sigue siendo la causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los países desarrollados. Se considera una epidemia del siglo XXI, ya que cada año fallecen en el mundo alrededor de 1.300.000 personas a causa de esta enfermedad. Pese a los esfuerzos en la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas y, pese al avance en los tratamientos oncológicos, la supervivencia global en las diferentes series no supera el 15% a los 5 años. Un problema crucial es que se diagnostica cuando el paciente acude por sintomatología provocada ya por el crecimiento del propio tumor o por invasión de las estructuras anatómicas adyacentes; de hecho, en aproximadamente el 80% de los casos la resección no es posible porque existe ya diseminación loco-regional o a distancia. En los estadios en que el tumor es tratable quirúrgicamente y, por lo tanto, potencialmente curable, el CP suele ser diagnosticado de forma incidental en los métodos de imagen. Es comprensible que desde hace más de cuatro décadas no cesen los esfuerzos en la investigación de herramientas más sensibles que permitan detectar precozmente esta enfermedad en fase pre-sintomática. Actualmente, varias iniciativas internacionales comienzan a dar su fruto y algunas han demostrado reducción de la mortalidad específica en individuos sometidos a seguimiento con TAC helicoidal de baja dosis de radiación (TBD). Debido a esto, un creciente número de sociedades científicas apoyan el cribado en sujetos bien seleccionados, a la espera de los resultados de mayor número de ensayos aleatorizados.

### Detección precoz: concepto y consideraciones generales

La detección precoz o *screening* del cáncer en general, persigue identificar y tratar a sujetos con enfermedad pre-clínica y, en el específico caso del CP, puede definirse como el uso protocolizado de técnicas diagnósticas en una población de alto riesgo con el propósito de detectar la enfermedad antes del “punto crítico”, esto es, aquel momento de la evolución de la enfermedad, antes del cual el tratamiento es más efectivo que cuando se inicia de forma más tardía. Se intenta conseguir una mejoría de la supervivencia que no se vea contrarrestada por un aumento de la morbi-mortalidad atribuible a la realización de técnicas cruentas en sujetos que no tienen CP.

Condiciones esenciales para que el cribado sea eficaz serían: la adecuada estratificación del riesgo en la fase de selección de sujetos incluidos en el programa, mecanismos para asegurar la adherencia, que todo el equipo multidisciplinar intente el cumplimiento estricto del protocolo para evitar un exceso de procedimientos invasivos en la mayoría de sujetos con lesiones no malignas. Así mismo, la experiencia del centro, de los radiólogos implicados en la lectura de las imágenes y la coordinación entre éstos y los neumólogos responsables de comunicar los resultados a la población incluida en el programa, son fundamentales para mitigar la ansiedad que puedan producir los falsos positivos, evitar malentendidos y optimizar el seguimiento.

### Antecedentes del screening del CP con Rx simple de tórax

La primera prueba diagnóstica empleada en programas de detección precoz de CP fue la radiografía simple de tórax (Rx T). Dado que, en ese tiempo, ésta era la técnica con la que se diagnosticaba la enfermedad en la práctica clínica habitual, se estimó razonable su utilidad como herramienta de detección de nódulos pulmonares potencialmente malignos.

Los resultados de múltiples ensayos clínicos realizados en los años setenta y

ochenta para el cribado del CP mediante Rx T con o sin citología de esputo en el grupo de cribado, condujeron a una fase de pesimismo en los que defendían el screening. Aquellos ensayos, realizados en centros de reconocido prestigio, no estuvieron exentos ni de fallos metodológicos que pusieron en duda su valor, ni de errores de aleatorización que contaminaron los resultados. Hay que decir que los hallazgos fueron negativos en cuanto a reducción de mortalidad se refiere, sin embargo, el screening se asoció a una mayor detección de cáncer, mayor resecabilidad, e incluso mayor supervivencia al comparar los resultados con series históricas contemporáneas del propio Instituto del Cáncer de EEUU (NCI). En general, la ausencia de beneficio se atribuyó históricamente al sesgo de sobrediagnóstico, frecuente en otras neoplasias como el adenocarcinoma de próstata.

Gran trascendencia en los años 90 tuvo el estudio americano *Mayo Lung Project*<sup>1</sup>, en el que se enrolaron casi 10.000 voluntarios asintomáticos (5.000 en cada brazo de randomización). Al grupo de estudio se le realizó cribado periódico con radiografía de tórax y citología de esputo, mientras que el grupo control se sometió a la atención habitual. La incidencia de CP fue mayor en el grupo de cribado que en el grupo control. A pesar de que los sujetos con cáncer se diagnosticaron en estadios más precoces y con supervivencia a los 5 años superior, el número de muertes del grupo de estudio fue similar o incluso algo por encima del número de fallecimientos del grupo control. La conclusión fue que el screening con Rx T implicaba un sesgo de sobrediagnóstico, entendido como la detección de tumores indolentes cuyo abordaje terapéutico no aporta beneficio sobre la salud. A raíz de estos resultados la Sociedad Americana del Cáncer emitió una recomendación oficial en contra del cribado del CP.

Sin duda, el estudio que ha aportado la razón definitiva para desaconsejar el uso de Rx T como herramienta de cribado, fue el iniciado en 1992, en EEUU denominado PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*), un ensayo multifásico de gran potencia estadística que contó con 154.901 participantes de 55 a 74 años; la mitad se asignó al azar a exámenes de detección Rx T, y a la otra mitad se les recomendó recibir la atención médica usual. El estudio fue diseñado para poseer una potencia del 90% en la detección de un 20% de bajada de la mortalidad específica. A los 13 años de seguimiento, se observaron 1.213 muertes por CP en el grupo de intervención, en comparación con 1.230 fallecidos por la neoplasia en el grupo control (riesgo relativo de mortalidad, 0,99; IC 95%, 0,87 – 1,22). Sólo el 32% de los CP detectados

en el grupo de cribado se encontraban en estadio I. La adherencia al protocolo fue aceptable (87%). En consecuencia, los autores concluyeron que realizar una Rx T anual a un grupo de sujetos de riesgo no reduce la mortalidad por CP.

### Antecedentes del screening de CBP mediante tomografía helicoidal de baja dosis (THBD)

Hasta que no se generalizó la tomografía computarizada en la práctica clínica, no hubo consciencia de su ventaja en la detección de nódulos pulmonares respecto a la Rx T. Los primeros estudios que demostraban la superioridad del TAC helicoidal o espiral con baja dosis de radiación (TBD) frente a la Rx T convencional, surgen en Japón (Kaneko et al. 1996 y Sone et al. 1998); esos resultados, publicados en *Radiology* y *Lancet* respectivamente, reavivaron el interés por la investigación del screening en EEUU, tras la larga fase de pesimismo generada en las décadas anteriores. Así, en 1999 el grupo de la Universidad de Cornell, liderado por Claudia Henschke, publicó los resultados preliminares de un estudio de cribado mediante TBD conocido como *Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP)<sup>2</sup>. El cribado mediante TBD anual demostró una notable mejoría en la supervivencia, lo que podía suponer un cambio en el estado de la cuestión. Como consecuencia, en los años subsiguientes se pusieron en marcha una serie de estudios con diseños y criterios de inclusión diversos para el cribado de CBP.

Uno de los más importantes ensayos, por su diseño y por la repercusión que han tenido sus resultados, es el *National Lung Screening Trial* (NLST)<sup>3</sup>, que fue financiado por el Instituto del Cáncer de los EEUU, aleatorizado y con grupo control; iniciado en 2002, consiguió reclutar 53.454 voluntarios asintomáticos fumadores o exfumadores, de 55 a 74 años de edad, con historia tabáquica de, al menos, 30 paquetes-año y que llevaran 15 o menos años sin fumar. La población de estudio era urbana, estaba altamente motivada, y fue cribada en hospitales con amplia experiencia en el análisis de pruebas de imagen y en el manejo de nódulos pulmonares sospechosos. Fueron divididos en dos grupos similares, con 3 rondas de cribado anual: el de intervención con TBD y el “grupo control” con Rx T postero-anterior. Se consideraba positivo si el estudio detectaba uno o más nódulos no calcificados (NNC) de  $\geq 4$  mm. El objetivo primario fue demostrar una reducción de la mortalidad por CP en el grupo de estudio de al menos un 20%. La mediana de seguimiento fue de 6 años y medio. En noviembre de 2010 los investigadores detuvieron el ensayo

de forma precipitada al comprobarse, en un análisis de datos por un grupo independiente, que se había alcanzado una diferencia en la mortalidad específica por CP entre ambos grupos de un 20% (IC del 95%: 6,8 a 26,7,  $p = 0,004$ ).

En 2011 fueron publicados los resultados del análisis en los 33 centros participantes. Recibieron cribado anual con TBD 26.722 sujetos y 26.732 sólo Rx T con una adherencia elevada a las tres rondas: 95% y 93% respectivamente. El cribado resultó positivo en el 24,2% del grupo de TBD y en el 9,2% en el grupo control. Se comprobó una alta tasa de falsos positivos, que fue de 96,4% en grupo de cribado y 94,5% en el control. Hubo un total de 18.146 estudios positivos con TBD y el cáncer se confirmó en 649 casos de ese grupo, siendo el valor predictivo positivo sólo del 3,6%. El CP fue diagnosticado en 292 participantes (0,7%) en el grupo control sometido a Rx T. La sensibilidad y especificidad fueron 93,8% y 73,4% respectivamente para TBD y 91,3% para Rx T. En cuanto a los efectos adversos, 16 participantes en el grupo de TBD murieron después de un procedimiento diagnóstico invasivo (6 de ellos no tenían Cáncer de Pulmón). Las conclusiones fueron que el resultado del cribado con TBD del NLST es concordante con la literatura previa, dado que se puede conseguir una reducción de la mortalidad del Cáncer de Pulmón en los centros con las mismas características del estudio, con radiólogos con experiencia en TAC de tórax y baja mortalidad quirúrgica.

Dentro de la iniciativa europea, en 2003 comenzó el estudio NELSON<sup>4</sup>; igual que el NLST, se trata de un ensayo aleatorizado y controlado; aunque se finalizó el reclutamiento, los resultados definitivos no se publicarán hasta 2015. Han sido incluidos alrededor de 16.000 sujetos de Bélgica y Holanda; a la mitad se sometió a cribado anual con TBD y al grupo control a un seguimiento habitual; en el protocolo de gestión de NNC se restringen los criterios de positividad a nódulos de mayor tamaño que en estudios previos y se realiza medición volumétrica semi-automatizada, con doble lectura, hechos que podrían suponer mayor reproductibilidad, precisión y reducción en la tasa de falsos positivos.

En el año 2000, el grupo ELCAP creó el consorcio internacional I-ELCAP con el objetivo de someter a cribado con TBD, a decenas de miles de sujetos de riesgo. En este consorcio han participado más de 60 centros del todo el mundo, entre los que se incluye la Clínica Universitaria de Navarra, habiéndose reclutado más de 70.000 personas de riesgo. Este protocolo consiste fundamentalmente en detectar NNC en la TBD y seguirlos mediante TC de control a los 3 meses. Si en este periodo de tiempo no se produce crecimiento,

los nódulos se siguen controlando con TC cada 12 meses. En el año 2006 el consorcio I-ELCAP, publicó los resultados de ese estudio prospectivo y observacional<sup>5</sup>. Habían participado 31.567 fumadores y ex-fumadores con más de 50.000 TBD, entre los estudios basales y los de seguimiento. En el estudio basal se detectaron NNC de al menos 5 mm de diámetro en un 13% de individuos. De éstos, fueron diagnosticados finalmente de CP un total de 405 (prevalencia de 1,3%). En los estudios anuales la tasa de positividad de la TBD, es decir, el número de TC con nuevos NNC, fue significativamente inferior (5%). Se diagnosticaron 74 cánceres adicionales para una incidencia del 0,3%. El 85% de estos 484 cánceres se encontraban en estadio I en el momento del diagnóstico.

En general, aunque existen variaciones en los protocolos de gestión de los NNC según cada grupo de estudio (Figura 1), se considera positivo aquel TBD basal que identifique al menos un nódulo pulmonar sólido o parcialmente sólido, no calcificado, de 5 mm de diámetro o mayor, o un nódulo no sólido mayor de 8 mm de tamaño. El crecimiento de un nódulo, independientemente de su tamaño inicial, o la aparición de un nódulo nuevo en el TC de seguimiento, también se consideran hallazgos positivos. En principio, no se recomienda la biopsia de los nódulos pequeños, a no ser que midan más de 15 mm, siendo la mayoría de nódulos detectados subsidiarios de control radiológico mediante TAC a intervalos especificados por el protocolo.



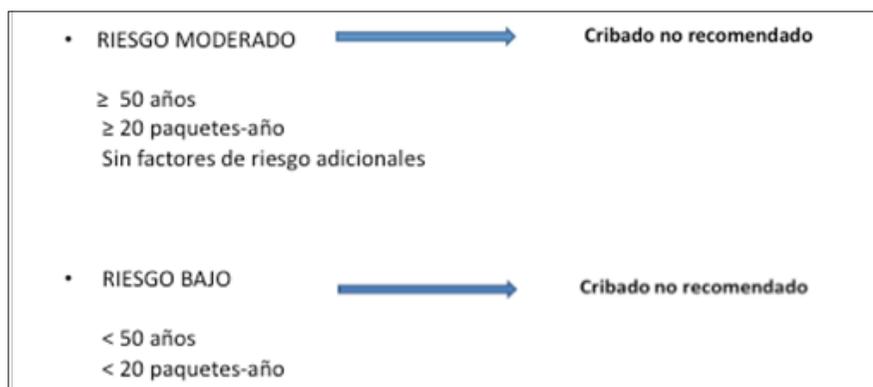


Figura 1. Cribado de los nódulos no calcificados según riesgo.

El alto porcentaje de cánceres diagnosticados en estadio I en el I-ELCAP, se tradujo en unas tasas de supervivencia a los 10 años del 80% y en el subgrupo de pacientes con CP en estadio I que fueron intervenidos antes de que transcurriera un mes desde el diagnóstico, llegó incluso a superar el 90%. Estos resultados tan optimistas han sido ampliamente sometidos a crítica, entre otros, por Bach<sup>6</sup>, autor de varias publicaciones contrarias al cribado, quien considera estadísticamente improbable el número de cánceres detectados en estadios tempranos. Cierto es que la incidencia de estadios I en algunos estudios de detección precoz se sitúa en torno al 56% de media, muy inferior al I-ELCAP. La posibilidad de sesgo de sobrediagnóstico, aunque fuera real, se subestimó por los autores del estudio, alegando que la totalidad de sujetos diagnosticados de cáncer en el grupo de cribado que optaron por no operarse, fallecieron a consecuencia del cáncer en un plazo breve de tiempo. El resultado del estudio I-ELCAP también ha sido puesto en tela de juicio por la ausencia de un grupo control, lo que a priori puede parecer un handicap, pero, como se trata de estudiar las ventajas de una prueba diagnóstica en una población de riesgo con una incidencia de cáncer baja, inferior al 2%, el diseño prospectivo sin grupo control permite conseguir el tamaño muestral deseado. Además, a diferencia del aleatorizado, es un diseño dinámico que ofrece la posibilidad de incorporar con el paso del tiempo más grupos de riesgo al estudio y por lo tanto más pacientes, además de innovaciones técnicas y cambios en el protocolo imposibles de realizar en un estudio riguroso y controlado como el NLST, teóricamente menos

parecido a la práctica clínica habitual.

Otros ensayos europeos confirmaron la eficacia de la TBD como herramienta capaz de diagnosticar el CBP en estadios precoces, aunque por su limitado tamaño muestral ninguno pudo demostrar una reducción de la mortalidad específica por Cáncer de Pulmón atribuible al cribado.

Las evidencias acumuladas en el momento actual suponen un claro respaldo científico a favor del screening y se ha ido generando un gran debate en distintos foros y publicaciones, e incluso también han impulsado la publicación de varias guías americanas que favorecen el cribado del Cáncer de Pulmón mediante TBD. La primera guía publicada, en 2012 que sigue los criterios de inclusión del estudio NLST, es la *National Comprehensive Cancer Network*, y un año después aparecen las mismas recomendaciones con similares criterios de inclusión en la guía *US Preventive Services Task Force*.

### La TBD: la revolución en el diagnóstico precoz en el CBP

El primer indicio con relevancia mediática y científica a nivel internacional de que el TBD podía producir un vuelco en el estado de la cuestión se produjo al final del siglo XX, cuando se publicaron los resultados del estudio pionero iniciado en Nueva York, el ya mencionado estudio ELCAP.

La TBD permitía visualizar y caracterizar NNC de mucho menor tamaño que la Rx T. Los primeros equipos de TC difícilmente permitían estudiar todo el tórax en una única apnea y requerían la obtención de imágenes con un grosor de corte grueso, en torno a 8 mm, hecho que dificultaba de manera significativa la detección de un nódulo pulmonar milimétrico. Para este propósito, era necesario realizar una adquisición adicional centrada en la lesión de interés, con un grosor de corte más fino, lo que obligaba a elevar la dosis de radiación administrada y prolongar el tiempo del procedimiento. La llegada de los equipos de TC multidetector supuso un importante avance en la detección de los nódulos pulmonares, ya que hizo posible adquirir mayor número de imágenes con un grosor de corte más fino, considerándose la TC espiral o helicoidal la técnica de imagen de elección a implantar en los programas de cribado de CP.

Las mayores ventajas de estos sistemas radican en la posibilidad de obtener imágenes con un grosor de corte incluso inferior al milímetro, la posibilidad de reconstruir retrospectivamente los estudios con los parámetros deseados una vez adquiridas las imágenes, sin la necesidad de estudios adicionales y la reducción de los artefactos debidos tanto al movimiento respi-

ratorio como el latido cardiaco.

El riesgo asociado a la radiación ionizante acumulada con motivo del screening mediante TBD supone una de las mayores preocupaciones relacionadas con el futuro de estos programas de cribado. En la mayoría de estudios de screening, incluyendo el NLST e I-ELCAP, se realizan tres rondas de cribado, motivo por el que la participación continuada más allá de tres años supone un riesgo acumulado incierto, particularmente importante cuando se seleccionan sujetos asintomáticos y sanos. En este sentido, cabe destacar que la dosis de una TAC convencional (8 mSv aprox.) supera con creces la dosis de la TBD, que se estima entre 8 y 27 veces inferior (1 - 1,5 mSv); dicha dosis incluso es considerada inferior a la radiación ambiental que nos rodea, estimada por algunos autores en 3 mSv, el equivalente a 1 - 3 veces la generada por un estudio de TBD.

Por este motivo, es poco probable pero no descartable, que la participación en un programa de cribado suponga un riesgo importante de desarrollar CBP. Además, el refinamiento constante de la técnica supone una continua reducción en la dosis de radiación necesaria para valorar el tórax en una zona concreta, en los llamados "TBD limitado" o técnicas de reconstrucción iterativo-adaptativas, pero se necesitan más estudios para validar estas metodologías que lleguen a reducir el riesgo de exposición en el cribado.

Actualmente, en los TBD de los protocolos de detección, se utilizan (dependiendo de la morfometría del sujeto) unos 120 kilovoltios y 40 miliamperios (el Tac diagnóstico usa de 200 - 250 mAs). El colimador que se escoge es habitualmente el más fino que permita la máquina, generalmente 0,6 o 1 mm, y las imágenes se reconstruyen con un grosor de corte de 1 mm y un intervalo de reconstrucción de 0,7 mm. y no se emplea contraste intravenoso de forma rutinaria<sup>7</sup>.

Dada la relevancia clínica que implica la no detección de un nódulo pulmonar (falso negativo) en el contexto de un programa de detección precoz de CP, existe un interés creciente en desarrollar tecnologías que ayuden al radiólogo en la lectura de estos estudios como la detección automática de nódulos pulmonares, conocidos como sistemas CAD (*computer-aided diagnosis*). Las funciones de los sistemas CAD disponibles en el mercado permiten identificar y detectar nódulos pulmonares, realizar un análisis morfológico y volumétrico de los mismos, establecer su densidad y almacenar todos estos datos para su valoración posterior. La sensibilidad de los sistemas CAD para detectar nódulos pulmonares se encuentra entre el 38 - 84%, cifras

que apoyan su utilidad como método de segunda lectura, desaconsejándose su utilización de manera aislada, es decir, para sustituir al radiólogo. Otro inconveniente es su baja sensibilidad para los nódulos subsólidos.

Además, con el objeto de minimizar el número de nódulos pulmonares no detectados en programas de detección precoz de CP, existen varias herramientas de post-procesado disponibles; la más sencilla, por ejemplo, para determinar si las lesiones presentes son verdaderas lesiones pulmonares o no, es realizar reconstrucciones multiplanares (MPR) con el objetivo de localizar en el espacio una lesión concreta. Pero probablemente la técnica de post-procesado más útil para detectar nódulos pulmonares de una forma rápida y fiable sea utilizar reconstrucciones con proyección de máxima intensidad, conocidas como MIP. Con esta técnica, una única imagen recoge los puntos de máxima intensidad correspondientes al grosor del corte escogido. Las reconstrucciones MIP se pueden obtener en cualquier plano del espacio; habitualmente se recomienda un grosor de corte de alrededor de 5 mm o 10 mm. El principal inconveniente es que a veces no detecta nódulos subpleurales.

Una vez detectado un nódulo pulmonar, debe ser clasificado en función de su densidad, de si se encuentra calcificado, de su tamaño y de la variación en el tiempo de seguimiento, que son las características que posteriormente indicarán el manejo más adecuado del mismo. Por tanto, resulta imprescindible realizar una caracterización correcta de cada nódulo. Se sabe que el grosor de corte que debe emplearse para caracterizar un nódulo tendría que ser de al menos la mitad del diámetro que presente el nódulo a estudio. Por tanto, se suelen utilizar cortes finos, cortes de 1 mm de grosor, que potencialmente permiten caracterizar lesiones tan pequeñas como de 2 mm de diámetro.

El tamaño o diámetro de un nódulo pulmonar detectado en un programa de screening de CP se calcula como la media de su longitud y anchura medidas en la imagen de tomografía en que mayor sea el nódulo. La longitud implica la máxima longitud del nódulo y la anchura se define como la distancia mayor obtenida en un plano perpendicular a la longitud, medida en la misma imagen de TC. Es importante subrayar que en todos los estudios las mediciones se deben realizar utilizando los mismos niveles de amplitud y centro de ventana, con objeto de reducir la variabilidad interobservador e interestudio. En los programas de detección precoz se recomienda una amplitud de ventana de 1500 Unidades Hounsfield y un centro de -650 Uni-

dades Hounsfield para la valoración del parénquima pulmonar, y una amplitud de ventana de 350 Unidades Hounsfield y un centro de 25 Unidades Hounsfield para la valoración del mediastino.

Se considera que un estudio basal de detección precoz de Cáncer de Pulmón es positivo si se identifica al menos un nódulo pulmonar sólido, parcialmente sólido o endobronquial con un diámetro igual o mayor de 5 mm. Por el contrario, el estudio basal se considera negativo si no se identifican nódulos pulmonares, no se observa ningún NNC o se detectan más de seis NNC y el mayor presenta un diámetro menor de 5 mm, considerándose entonces enfermedad difusa. La mayoría de las lesiones detectadas en TBD son <1 cm; en torno al 90% de los cribados positivos en el NLST necesitaron una evaluación diagnóstica. Desgraciadamente el 0,9% recibió una intervención quirúrgica innecesaria. Este dato no se indica en el estudio I-ELCAP.

La tomografía multidetector constituye, por lo tanto, en la actualidad la técnica de elección para caracterizar los nódulos pulmonares. El tamaño, de forma aislada, posee un valor muy limitado. Los nódulos pulmonares parcialmente sólidos o subsólidos son los que presentan mayor riesgo de malignidad. En cuanto a los hallazgos morfológicos, los contornos espiculados o lobulados deben hacer sospechar una etiología maligna. Además la TC multidetector permite caracterizar el nódulo pulmonar en función de su contenido interno, realce o vascularización y velocidad de crecimiento y analizar el tipo de calcificación cuando existe; la calcificación central indica benignidad, al igual que la presencia de grasa, no así la calcificación excéntrica. La existencia de broncograma aéreo debe considerarse en el contexto clínico del paciente. La vascularización de un nódulo pulmonar indica malignidad, al igual que un tiempo de duplicación de volumen intermedio (entre 20 - 400 días). A diferencia de lo que ocurre con la mamografía en el screening de cáncer de mama, en el cribado de CP aun no se ha adoptado ninguna guía común a todos los radiólogos para el informe de resultados del TBD, aunque ya ha habido alguna propuesta de clasificación (Figura 2), lo que sería muy importante para homogeneizar criterios de actuación y valorar resultados.

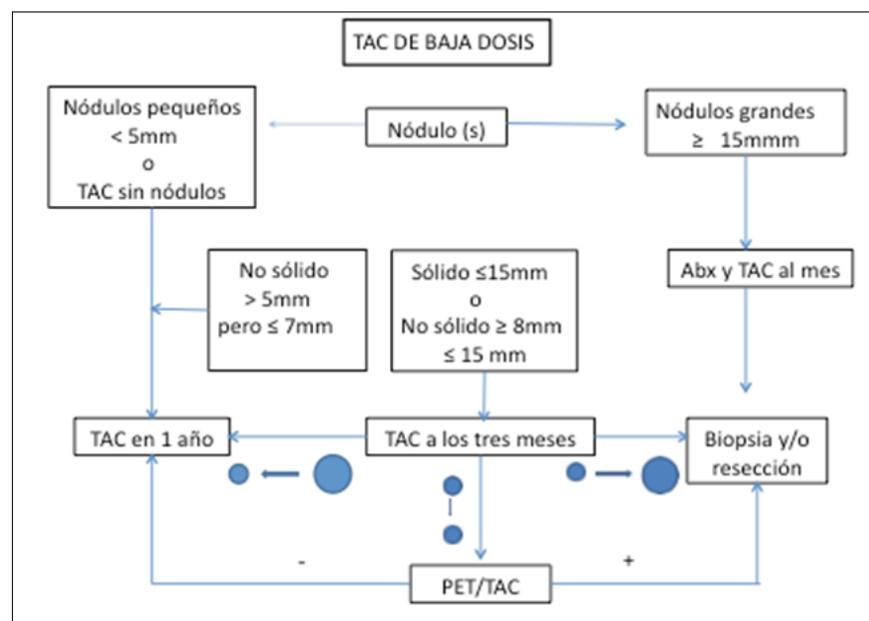


Figura 2. Propuesta de actuación ante el hallazgo de un nódulo pulmonar en TAC de baja dosis.

### Relación coste-efectividad

Otra cuestión inevitable en el planteamiento de un programa de cribado es la relación coste-efectividad. Hay varios factores que pueden influir de manera variable en este balance (Tabla 3). Merece la pena resaltar el estudio publicado en una de las revistas más prestigiosas de economía de la salud que, basándose en el protocolo de cribado de I-ELCAP, demuestra que el coste por año de vida salvado en un programa de detección mediante TBD podría ser comparable al de otros programas como los vigentes para el cáncer de mama y colon. Hasta ahora, la heterogeneidad de los estudios y las suposiciones subyacentes han dado lugar a estimaciones muy diversas. Recientemente han sido publicadas los resultados de rentabilidad del programa en el estudio NLST<sup>8</sup>, establecido en 81.000 \$/QALY, lo que supondría un gasto razonable, hasta el punto que Medicare, el sistema de sanidad pública de EEUU, ha aprobado ya la inclusión en su cartera de servicios.

Uno de los factores más importantes en la determinación de los costes de un programa de cribado es el perfil de riesgo de los participantes. La presencia

de enfisema en TBD se asocia con un riesgo aumentado de CBP, incluso en individuos sin obstrucción en la espirometría. La EPOC es también un factor independiente. Esta información puede ayudar a identificar pacientes de alto riesgo para CP que pueden beneficiarse de intervenciones preventivas más agresivas en los programas de cribado.

Cuanto mayor sea la incidencia de la enfermedad de interés en la población seleccionada, mejor será la relación de coste/efectividad. Sólo la posibilidad del sobrediagnóstico pone en cuestión la validez de estos cálculos. Por otro lado, la incorporación de un sujeto a un programa de cribado no debe suponer en ningún caso un salvoconducto para continuar fumando. Algunos autores han criticado el gasto en detección precoz y opinan que los fondos estarían más razonablemente empleados en la prevención primaria, es decir, la financiación de programas educativos, informativos y de deshabituación tabáquica en la comunidad. Existen pruebas de que la participación en programas de cribado, tanto en el grupo control como en el de estudio, se asocia a una mayor abstinencia tabáquica, lo que constituye una oportunidad única, no pudiéndose concebir un gasto en screening que no vaya acompañado del programa de tratamiento en los fumadores activos. En cuanto a la adherencia al programa de cribado, se ha demostrado que es particularmente buena entre las mujeres<sup>9</sup>.

## Conclusiones

Varios ensayos clínicos entre los que destaca el NLST y estudios prospectivos realizados en las últimas décadas en centros pioneros en el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Pulmón en los EEUU y en Europa, han ocasionado que varias sociedades (*American Thoracic Society*, *American College of Chest Physicians* y *American Society of Clinical Oncology*) se posicionen a favor del cribado con TBD; el debate se centra ahora en los beneficios de dicha intervención frente a los riesgos y el coste de introducir en nuestro sistema sanitario un programa a gran escala. Quedan muchas incógnitas sobre determinados aspectos técnicos, logísticos y de rentabilidad que tendría su generalización, ya que no se trata simplemente de hacer asequible la prestación de servicio puntual (prueba radiológica), sino que supone un compromiso a largo plazo que requiere una amplia infraestructura material, capacitación de personal y coordinación entre niveles. Por supuesto debería tratarse siempre de una decisión compartida y razonada del sujeto que vaya a iniciar (o no) el cribado, habiendo sido informado de los pros y los contras con la mayor transparencia y objetividad

posibles.

Por otro lado, hay reciente evidencia que sugiere que la incorporación de determinados biomarcadores moleculares en los modelos de predicción clínica, tanto para la investigación del riesgo como para el diagnóstico precoz puede, en un futuro no tan lejano, mejorar la precisión diagnóstica del TBD<sup>10</sup>.

Dada la heterogeneidad del CP, es improbable que un único perfil o bioespecimen sea suficiente como única prueba estándar, sin embargo, varios grupos de trabajo están llevando a cabo más de 45 ensayos en el ámbito del screening utilizando esta nueva tecnología en muestras obtenidas de forma no invasiva, como pueden ser la investigación proteómica, el análisis en sangre de microRNAs, la determinación de compuestos orgánicos volátiles en aire espirado; de hecho estudios más recientes de cribado ya incluyen la determinación de biomarcadores en sus protocolos, junto al TBD.

Sin restar importancia a las acciones de salud pública para reducir el tabaquismo, que siguen siendo el método más eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad, el resultado de los estudios de screening está actuando de estímulo en la comunidad científica para intentar modificar, al fin, la historia natural del Cáncer de Pulmón, un problema de salud mundial que está lejos de erradicarse aún.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Center Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997; 72 (8): 697-704.
2. Henschke CL, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
3. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365 (5): 395-409.
4. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361 (23): 2221-2229.
5. Henschke CL, Yankelevitz DF, Libby DM et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355 (17): 1763-71.
6. Bach PB. Inconsistencies in findings from the Early Lung Cancer Action Project studies of lung cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (13): 1002-6.
7. Ruano-Ravina A, Pérez Río M, Fernández-Villar A. Cribado de Cáncer de Pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del Nacional Lung Screening Trial. El debate continúa abierto. *Arch Bronconeumol* 2013; 49 (4): 158-165.
8. Black WC, Gareen IF, Soneji SS et al. The National Lung Screening Trial Research Team.

- Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014; 371: 1.793-1.802.
9. Montes J, Seijo LM, Campo A et al. Factors determining early adherence to a lung cancer screening protocol. *Eur Respir J* 2007; 30: 532-7.
10. Hensing TA, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer. *J Surg Oncol* 2013; 108: 327-333.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN

---

**Rafael Lama Martínez.**

---

El Cáncer de Pulmón continúa siendo el más frecuente<sup>1</sup>, aunque las muertes por el mismo han disminuido en hombres y mujeres, reflejando el descenso de fumadores<sup>2</sup>. La batalla para su prevención y diagnóstico precoz en estadios quirúrgicos, que mejoren su pronóstico a largo plazo, continúa.

A pesar de los intentos para su detección precoz, los test de screening (citología de esputo y radiografía de tórax) no son actualmente recomendables y se necesita tener un alto índice de sospecha, sobre todo en fumadores. Estudios prospectivos comparando TAC con radiografía de tórax, durante 3 años, han demostrado un descenso del 20% en la mortalidad del Cáncer de Pulmón<sup>3</sup>.

Antes de los 40 años es raro, aumentando su incidencia hasta los 80 años. La frecuente ausencia de síntomas mientras está localizado, hace que, en el momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes presenten enfermedad avanzada. Sólo una cuarta parte de los pacientes asintomáticos son detectados de forma casual.

La invasión loco-regional, a distancia o la aparición de síntomas paraneoplásicos conlleva a que, la mayoría de los pacientes, tengan más de un síntoma en el momento del diagnóstico.

Son muchas y diferentes las manifestaciones clínicas del Cáncer de Pulmón (4,5) (Tabla 1); haremos especial hincapié en las más frecuentes.

### Manifestaciones intratorácicas

Las más frecuentes son: tos, hemoptisis, dolor torácico y disnea. Otras menos comunes se reflejan en la Tabla 1.

*Tos:* la presentan el 50 - 75% y ocurre, sobre todo, en el cáncer de células escamosas y de células pequeñas, porque tienden a localizarse en la vía aérea central<sup>4,5</sup>. En pacientes con tos productiva de gran cantidad de secreciones mucosas filantes puede ser indicativo de carcinoma broncoalveolar.

*Hemoptisis:* aparece en el 25 - 50% de los pacientes<sup>3,4</sup> con afectación endobronquial. Debe ser un signo de alarma, aunque la cantidad sea pequeña, en pacientes con larga historia de tabaquismo a pesar de que la radiografía de tórax sea normal.

*Dolor torácico:* presente en aproximadamente el 20% de los pacientes. Se localiza típicamente en el mismo lado del tumor, como consecuencia de la extensión pleural o mediastínica, neumonitis obstructiva, neumotórax, derrame pericárdico con taponamiento o embolismo pulmonar<sup>5</sup>. Más frecuente en los pacientes más jóvenes. Su presencia no significa irreseccabilidad.

*Disnea:* se da en casi el 25%, debido a obstrucción extrínseca o intrínseca de la vía aérea, atelectasia, derrame pleural, parálisis diafragmática y otras. Si existen sibilancias localizadas puede ser debida a obstrucción parcial de un bronquio, mientras que el estridor puede ser debido a obstrucción de la tráquea o bronquio principal.

*Otros:* como disfonía, neumonitis postobstructiva, afectación pleural, Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS), Síndrome de Pancoast o linfangitis carcinomatosa, son menos frecuentes, y suelen ser efectos metastásicos (Tabla 1). En general, los pacientes con tumor central o endobronquial pueden presentar: tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea y neumonitis obstructiva; en el cáncer periférico suele causar dolor por afectación pleural, disnea por restricción pulmonar, síntomas por abscesificación, etc.

### Manifestaciones extratorácicas

Pueden ocurrir por extensión directa, vía linfática o hematogena, en cualquier órgano, aunque los sitios más frecuentes son hígado, suprarrenales, hueso y

cerebro (Tabla 1).

**Hígado:** más frecuente en el de células pequeñas y escamosas. Las manifestaciones hepáticas suelen ser dolor en hipocondrio derecho, anorexia, pérdida de peso, hepatomegalia y más raramente obstrucción biliar o disfunción hepática; aunque a menudo suelen estar asintomáticos.

**Suprarrenales:** son frecuentes, pero raramente sintomáticas. Suelen ser unilaterales.

**Cerebrales:** su afectación puede ser asintomática o producir cefaleas, vómitos, pérdida visual, hemiparesias, déficit de nervios craneales y convulsiones. Pueden ser por efecto directo metastásico o por síndrome paraneoplásico; lo último lo veremos más adelante. Las metástasis cerebrales son más frecuentes en el cáncer de células pequeñas.

**Óseas:** producen dolor y también fracturas patológicas o compresión medular por afectación epidural. Más frecuente en el de células pequeñas, aunque también es frecuente en el de no pequeñas.

**Otras:** la invasión de la médula ósea puede producir citopenias o leucoeritroblastosis.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas del Cáncer de Pulmón**

INTRATORÁICAS	EXTRATORÁICAS
Tos	Hepáticas
Hemoptisis	Suprarrenales
Dolor torácico	Cerebrales
Disnea	Óseas
Otros: disfonía, neumonitis postobstructiva, afectación pleural, Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS), Síndrome de Pancoast o linfangitis carcinomatosa	Invasión de médula ósea: Citopenias Leucoeritroblastosis

### Manifestaciones paraneoplásicas

Son comunes sobre todo en los de células pequeñas y no están relacionadas con la invasión directa, obstrucción o metástasis. De fisiopatología conocida (los que segregan hormonas) o desconocida (como la anorexia, fiebre), los síndromes paraneoplásicos pueden afectar a casi todos los sistemas (Tabla 2): musculoesquelético, cutáneo, endocrino, neurológico, vascular y hematológico. Algunos de ellos los veremos a continuación.

**Hipercalcemia:** complicación metabólica más frecuente, por metástasis ósea, producción ectópica de PTH (o péptido relacionado con la PTH). Puede producir síntomas como dolor abdominal, estreñimiento, poliuria o alteración del estado mental. La confusión y coma suelen ser tardíos, así como la insuficiencia renal y nefrocalcinosis. Puede producir QT corto, bloqueo cardíaco, arritmias o asistolia. Es más frecuente en cáncer de células escamosas.

**Hiponatremia:** por secreción inadecuada de ADH (SIADH) ó Péptido Atrial Natriurético (ANP). El SIADH es más frecuente en el de células pequeñas (75%). La severidad de los síntomas están relacionados con el grado de hiponatremia y su rapidez de instauración. Da lugar a anorexia, náuseas, vómitos, y síntomas relacionados con edema cerebral.

**Hipokaliemia:** por secreción ectópica de ACTH asociado a síndrome Cushing la producen especialmente el de células no pequeñas (75%) y carcinoide pulmonar. El rápido crecimiento del cáncer de células pequeñas hace que los pacientes presenten edema, hipertensión, debilidad muscular y frecuente alcalosis hipokaliémica, más que el síndrome de Cushing clásico, teniendo un período de supervivencia más corto.

**Síndromes neurológicos:** típicamente asociados con el Cáncer de Pulmón de células pequeñas y están mediados inmunológicamente (autoanticuerpos). Incluye el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (el más frecuente), ataxia cerebelosa, neuropatía sensorial y neuropatía autonómica entre otras. La mayoría de los pacientes con cáncer de células pequeñas y síndrome neurológico paraneoplásico asociado tienen un estadio limitado en el momento del diagnóstico.

**Hematológicas:** como anemia, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia hipercoagulabilidad. La producción de citoquinas por las células neoplásicas pueden producir eosinofilia, leucocitosis o trombocitosis (la más común). El Cáncer de Pulmón es la causa más frecuente del síndrome de Trousseau (asociación de trombosis venosa profunda y malignidad). Las causas del estado de hipercoagulabilidad son poco conocidas.

**Musculoesqueléticas:**

- Acropaquias digitales de manos y pies, generalmente asintomáticas.
- Osteoartropatía pulmonar hipertrófica: es poco frecuente, asociada a Cáncer de Pulmón, caracterizada por la proliferación perióstica simétrica de huesos largos y también de la falange, metatarso o metacarpo, de causa desconocida. Puede cursar con acropaquias además de dolor articular.
- Dermatomiositis y polimiositis: miopatías inflamatorias que producen de-

bilidad muscular.

*Síndrome de Cushing*: producido por la secreción ectópica de ACTH, presentando típicamente debilidad muscular, pérdida de peso, hipertensión, alcalosis hipokaliémica, hiperglucemia, hirsutismo y osteoporosis.

**Tabla 2. Manifestaciones paraneoplásicas del Cáncer de Pulmón**

PARANEOPLÁSICAS	CAUSAS
Hipercalcemia	Metástasis ósea, secreción ectópica PTH
Hiponatremia	SIADH, ANP
Hipokaliemia	Secreción ectópica ACTH
Neurológicos	Mediados inmunológicamente
Hematológicos	Producción de citosinas
Musculoesqueléticos	Poco conocidas
Síndrome de Cushing	Producción ectópica ACTH

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
2. Jemal A, Simard EP, Dorell C et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009. Featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105-175.
3. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395.
4. Chute CG, Greenberg ER, Baron J et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56: 2017.
5. Hyde L, Hyde CL. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

### 6.1. Técnicas de Imágen (Radiología, TAC, RM, PET-TAC)

---

Nuria Reyes Núñez, Ángela Reina.

---

#### Introducción

El Cáncer de Pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer, siendo en 2008 responsable del 13% de todos los casos de cáncer y del 18% de todas las muertes por cáncer. Actualmente, es el cáncer de mayor mortalidad en varones, mientras que en mujeres es el cuarto más frecuente y el segundo en términos de mortalidad<sup>1</sup>. Para el año 2013, está previsto un descenso de un 6% del número de muertes ajustada a la edad debida a cánceres de cualquier localización en los hombres, y de un 4% en las mujeres. Este menor descenso en el sexo femenino, es debido a la tendencia opuesta reflejada en los últimos años entre ambos sexos en la mortalidad por CP, que está decreciendo en varones e incrementando en mujeres, debido al mayor número de mujeres fumadoras en las últimas décadas convirtiéndose, en pocos años el CP en la primera causa de muerte en mujeres superando al cáncer de mama.

#### Técnicas de imagen en el diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón

Se estima que en el momento del diagnóstico, sólo 15% de los tumores están localizados, siendo el pronóstico de esta enfermedad más desfavorable en estadios avanzados. De ahí, la importancia del estudio exhaustivo de una prueba diagnóstica que pueda detectarlo de forma precoz. Estudios recientes han demostrado que el screening anual en pacientes fumadores durante 3 años mediante una radiografía de tórax en comparación con los cuidados habituales, no reduce la mortalidad por CP<sup>2</sup>.

La tomografía computerizada de baja dosis (TCLD) modalidad radiográfica que tiene como particularidad técnica el empleo de una dosis significativamente menor a los estudios convencionales como se refleja en la tabla 1<sup>3</sup>. Recientemente, se han realizado varios estudios, entre los que destaca el *National Lung Screening Trial* (NLST), que muestran una reducción de la mortalidad por CP en el screening anual durante 3 años en pacientes fumadores con LDTC en comparación con radiografía de tórax, aunque existen varias limitaciones que a continuación se enumeran:

1. Durante las rondas de cribado no se da el descenso esperado en la estadificación, encontrándose un aumento en el porcentaje de cánceres detectados en estadios avanzados en las rondas consecutivas por lo que el cribado de CP se demostraría inútil.
2. El valor predictivo positivo (VPP) de la técnica es bajo, oscilando entre el 3,8 y el 5,2 al inicio y en la última ronda respectivamente, realizándose un 0,5% de intervenciones quirúrgicas innecesarias.
3. Al detectar hasta 2 y 3 veces más nódulos positivos que la radiografía de tórax, entre los que se encuentran tumores indolentes, lesiones benignas y nódulos potencialmente malignos, se produce un sobrediagnóstico de lesiones que precisan de vigilancia con técnicas de imagen con la consiguiente exposición a los pacientes de elevadas dosis de radiación, aumentando el riesgo de cáncer inducido por la ésta.
4. Supone un coste económico y organizativo<sup>1</sup>.

Estudios recientes justifican que la RM es prometedora en la detección de nódulos, sin la utilización de radiaciones ionizantes. Los avances mejorables en los sistemas y secuencias de la RM pudieran permitir el screening del CP; y en un futuro cercano, la RM de cuerpo entero podría ser considerada como técnica de screening<sup>4</sup>.

No obstante, teniendo en cuenta, la importancia del desarrollo de un programa de screening adecuado, sería necesario el desarrollo de más estudios con dichas técnicas no invasivas.

**Tabla 1. Dosis de radiación de las técnicas de imagen**

Técnica de Imagen	Dosis de radiación (mSv)
RT	0,1
TCLD Tórax y Abdomen superior	1 - 2
TC Tórax y Abdomen superior	8 - 10
PET	8 - 10
PET-TC bajas dosis	8 - 10
PET-TC estándar	16 - 20

### Técnicas de imagen en el cáncer de pulmón

Las técnicas de imagen han aportado una información esencial en el diagnóstico inicial del CP. Hasta hace unos años, el diagnóstico estaba basado en la Radiografía de Tórax, ésta permitía clasificar a los tumores centrales y periféricos. Pero en los últimos años, el desarrollo tecnológico de las técnicas de imagen ha permitido un gran avance en el manejo del diagnóstico integral del Cáncer de Pulmón.

Los métodos de imagen hoy día más utilizados incluyen la radiografía de tórax (RT), la tomografía axial computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET), y la resonancia magnética (RM).

*Radiografía de tórax (RT):* debido a su amplia disponibilidad, constituye la primera técnica de imagen que nos puede llevar al diagnóstico o sospecha del CP. Aunque es la prueba radiológica fundamental inicial por su bajo coste y fácil realización es ampliamente superada por el TC en el estudio diagnóstico y de extensión en el CP.

La RT debido a la superposición de estructuras tiene menor sensibilidad en la detección de nódulos, la detección de lesiones <1cm de tamaño es inusual en radiografías de tórax. Investigaciones sobre RT de energía dual y RT de sustracción temporal muestran un potencial significativo para aumentar el contraste entre las densidades del tórax, mejorando la detección de los nódulos pulmonares, aunque como inconveniente principal es el requerimiento de

una mayor dosis de radiación.

*Tomografía computerizada (TC):* ha habido una gran evolución en el desarrollo tecnológico de la TC desde su introducción en 1972, actualmente los que se utilizan en la mayoría de los centros son los de cuarta generación. La principal ventaja de éstos es la reducción en el tiempo de adquisición de corte (aproximadamente 0,02 segundos).

La última aportación a la TC es el multicorte, multidetector o multisección (TCMD), que permiten una muy rápida adquisición de datos, importantes para realizar imágenes de alta resolución, detectan hasta un 40% más nódulos pulmonares que los equipos de TC convencional, ya que aportan un excelente detalle anatómico, al contar con las ventajas adicionales como su menor tasa de artefacto por volumen parcial, una capacidad de análisis densitométrico/volumétrico, la posibilidad de realizar reconstrucciones multiplanares y tridimensionales en la consola de trabajo con resolución espacial prácticamente isotrópica, permitiendo visualizar imágenes de menor de 1mm de grosor frente a los 3 - 5 mm de la TC convencional<sup>5</sup>.

La TC debe realizarse siempre al inicio del proceso diagnóstico del CP, ya que puede confirmarlo, y simultáneamente aporta información pronóstica en base a una estadificación precisa. Actualmente es la técnica más empleada en el CP.

*Tomografía por emisión de positrones (PET):* la PET de cuerpo entero es una técnica de imagen metabólica, basada en el consumo de glucosa, que aporta información de interés sobre la biología tumoral, ofreciendo una valiosa información funcional, sin embargo su capacidad de resolución espacial es menor que la de la TC.

Las cámaras PET actuales, se han convertido en equipos híbridos, al incorporar una TC, lo que permite obtener una imagen metabólica y una imagen anatómica del paciente durante el mismo estudio y en la misma posición, así mediante la fusión obtenemos en un mismo corte la imagen metabólica (función) y anatómica (topografía), y por tanto mejorando al eficacia diagnóstica<sup>6</sup>. El resultado se expresa en forma de valores de captación estandarizados (estándar uptake ratio-SUV) que se define como el cociente entre la concentración del radiotrazador en el tejido y la dosis inyectada, dividido por el peso del paciente. Este puede ser analizado de forma cualitativa (mediante inspección visual, con la comparación de tejidos adyacentes) o semicuantitativa (expresa-

da mediante el SUV). El SUV es un parámetro pronóstico independiente del estadio clínico y del tamaño (lesiones más activas metabólicamente con un SUV mayor o igual a 7 están asociadas a un peor pronóstico<sup>6</sup>.

Aunque no hay un criterio cuantitativo estandarizado, un SUV superior a 2,5 es indicativo de malignidad en nódulos solitarios malignos<sup>6</sup>, los tejidos normales como el hígado, la medula ósea o los pulmones, tiene valores entre 0,5 - 2,5. Los niveles del SUV pueden verse influidos por los niveles de glucemia, el peso del paciente o el tiempo transcurrido desde la inyección del trazador hasta la adquisición de las imágenes y el tamaño y la localización de la lesión<sup>7</sup> de forma que cada institución puede establecer sus propios valores de corte.

En los últimos años, el uso de la PET, PET-TAC ha emergido, con una importante utilidad en una gran proporción de pacientes con Cáncer de Pulmón, formando parte del algoritmo diagnóstico de estos pacientes, modificando el enfoque de estadificación de los ganglios linfáticos mediastínicos y las metástasis a distancia<sup>8</sup>.

*Resonancia Magnética (RM):* la RM se genera por la magnetización de los tejidos blandos del paciente tras aplicar un campo magnético externo mediante un pulso de ondas de radiofrecuencias.

Posee una mejor resolución de contraste que la TC, hecho que permite una adecuada evaluación de la relación del tumor con las estructuras mediastínicas y con pared torácica, sin necesidad de administrar contraste intravenoso.

Aunque, a día de hoy, la RM desempeña un papel más limitado en el diagnóstico y la estadificación del CP que la TCMD, no siendo actualmente de uso rutinario en el manejo de estos pacientes, debido principalmente a su menor resolución espacial, en relación, a que se produce una pérdida de señal, por la interacción de los movimientos cardiorrespiratorios y por la falta de homogeneidad de la interfase producida por los tejidos y el aire de los pulmones; sin embargo, en los últimos años, ha cobrado una importancia crucial los rápidos avances en las técnicas de imagen de la RM, ya que, no solo aporta información morfológica basada en varios parámetros como tiempos de relajación T1, T2, secuencias de difusión, perfusión, etc., sino que también aportan información funcional, teniendo también un papel en estudios de medicina nuclear. Prueba de ello es la aportación de estudios muy recientes<sup>4</sup> que revelan los avances de la RM con respecto al CP centrados en:

1) La detección de nódulos sólidos pulmonares.

- 2) La caracterización de nódulos pulmonares sólidos.
- 3) La estadificación TNM usando RM torácica como de cuerpo entero.
- 4) La predicción de la función pulmonar posquirúrgica.
- 5) La predicción de la respuesta al tratamiento.

Aunque son necesarios más estudios básicos y estudios de aplicaciones clínicas de las nuevas técnicas de la RM para mejorar el manejo de los pacientes con CP.

### El nódulo pulmonar solitario (NPS)

El descubrimiento de un NPS al realizar una RT o una TC es frecuente en la práctica clínica, siendo importante realizar un diagnóstico diferencial en primer lugar con una lesión maligna<sup>9</sup>. Las causas más frecuentes los granulomas, hamartomas y el CP.

La aportación de una prueba de imagen con alta sensibilidad y especificidad en la detección de nódulos malignos es fundamental, ya que se evitaría la realización de intervenciones quirúrgicas innecesarias en estos pacientes, y por otro lado, su identificación, representaría en general, una forma curable de CP mejorando el pronóstico de estos pacientes.

Se define radiográficamente como una lesión única, de morfología redondeada, de un tamaño menor a 3 cm, no asociada a atelectasia o adenopatías mediastínicas. Se considera pequeño si es menor de 10 mm (subcentimétrico). Las lesiones mayores de 3 cm tienen más probabilidad de ser malignas, y se consideran masas pulmonares.

Las características morfológicas en las técnicas de imagen realizadas actualmente (RT y TC), junto con los datos clínicos del paciente ayudan a determinar la probabilidad de que una lesión sea maligna antes de la realización de otros estudios (probabilidad pretest de malignidad). La estimación de la misma condicionará la secuencia diagnóstica y modificará la interpretación de las pruebas realizadas. Hay modelos validados que utilizan análisis de regresión logística múltiple y determinan que variables clínicas y radiológicas se asocian a la probabilidad de malignidad del nódulo<sup>9</sup>.

Actualmente, en la valoración del NPS es esencial la utilización de la TC como medio diagnóstico de primera línea; la TC de cortes finos y la administración de contraste intravenoso permite una mejor caracterización de los nódulos<sup>10</sup>, aunque estudios recientes han demostrado la utilidad de las últimas técnicas de resonancia (secuencia eco gradiente [spin echo turbo] –STIR) en la detección de

nódulos mayores de 5 mm, con una especificidad muy similar al TCMD, con la ventaja de no precisar radiación ionizante, pudiendo jugar esta técnica un papel importante, en un futuro no muy lejano.

La caracterización de un NPS por la TC de cortes finos, se basa en características morfológicas. El tamaño, los bordes, el grado de atenuación, realce con la captación de contraste y tiempo de duplicación, son características radiográficas que nos orientan en el diagnóstico del NPS.

El tamaño de un NPS no es realmente un predictor de benignidad, aunque a mayor tamaño, mayor probabilidad de malignidad. Los nódulos menores de 9 mm, incluso mayores y con poca densidad pueden pasar desapercibidos en la RT por la interposición de estructuras vasculares y óseas, superada ampliamente por la TC, con una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de los mismos; su medición se hace en referencia al diámetro mayor axial; con la introducción del TCMD se detectan de forma habitual nódulos de 1-2 mm de diámetro. Se desconoce la prevalencia del CP en los NPS, aunque algunos estudios estiman que más del 51% de los pacientes fumadores de más de 50 años presentan al realizarse un TC, nódulos inferiores a 7 mm, siendo la probabilidad de malignidad del 0,2% para nódulos inferiores a 3 mm, 0,9% para aquellos entre 4 - 7 mm, 18% para los de 8 - 20 mm y 50% para los mayores de 20 mm<sup>11</sup>.

Las características de los bordes que indican malignidad incluyen: irregularidad, espiculación y lobulación<sup>9</sup>: los márgenes espiculados e irregulares se asocian con extensión radial de células malignas entre los septos interlobares, linfáticos, pequeña vía aérea o vasos sanguíneos. Esta característica tiene un valor predictivo de malignidad aproximada del 90% y justifican una actuación diagnóstica quirúrgica<sup>9</sup>. Sin embargo, unos bordes lisos no siempre indican benignidad, con una probabilidad de malignidad del 20 - 35%.

Otro de los hallazgos importantes que nos orientan a la distinción entre NPS benignos de malignos es la calcificación en su interior. Sin embargo un 45% de NPS benignos no están calcificados (19 de 236 del libro). Los modelos de calcificación asociados a benignidad son: nido central, laminado, palomita de maíz y difuso. Cuando se detecta alguno de estas formas, la probabilidad de benignidad es de un 100% (19 - 20). Las calcificaciones que no siguen estos modelos no sirven como indicadores de benignidad. Del mismo modo, la presencia de calcificaciones excéntricas o puntiformes se asocian a malignidad<sup>11</sup>.

El uso de la TC ha mejorado el reconocimiento de la densidad de los nódulos, permitiendo clasificarlos según el grado de atenuación en nódulos sólidos, parcialmente sólidos, o no sólidos (en vidrio deslustrado), siendo los más fre-

cuentes los sólidos con probabilidad de malignidad de <10%. Del 18 al 70% de los nódulos no sólidos son malignos, siendo las estirpes anatomopatológicas que más se asocian a esta densidad el carcinoma broncoalveolar y el adenocarcinoma invasivo, aunque también lesiones inflamatorias benignas, como la neumonía organizada o precursoras de malignidad, como la hiperplasia adenomatosa atípica pueden también presentarse bajo este patrón. Los nódulos parcialmente sólidos son más frecuentemente malignos, entre el 40 y el 60% de los nódulos menores de 1,5 cm de diámetro son cánceres y el riesgo aumenta con el tamaño del nódulo y, sobre todo, cuando el componente sólido se encuentra en el centro<sup>9</sup>.

Por otro lado, es importante la determinación del crecimiento de un nódulo en los estudios de imagen, siendo una herramienta muy utilizada en el estudio de un NPS. El crecimiento de un nódulo se mide en términos de duplicación de volumen. Un nódulo, debido a su forma esférica, duplica su volumen cuando el diámetro aumenta en un 26%. Con la introducción del TCMD se ha logrado detectar con mayor precisión el tamaño de los nódulos y el crecimiento de los mismos<sup>9</sup>.

De forma general, los tiempos de duplicación de los nódulos oscilan desde los 149 días, 457 días y 813 días para las lesiones en vidrio deslustrado, lesiones parcialmente sólidas o lesiones sólidas, respectivamente. Además, se ha descrito que el tiempo de duplicación es mayor en lesiones no identificables en la radiografía de tórax y en pacientes no fumadores con respecto a los pacientes fumadores.

La Fleischner Society publicó una guía para el manejo y seguimiento de los nódulos pulmonares detectados por TC (Tabla 2) con base a los estudios realizados en pacientes con nódulos menores de 8 mm de forma accidental en pacientes mayores de 35 años, sin estar incluidos programas de screening, teniendo en cuenta factores de riesgo del paciente.

Los autores concluyen que los nódulos de igual o menos de 4 mm en individuos de bajo riesgo tienen una probabilidad de malignidad de <1%, por lo que no requieren seguimiento, con excepción de los nódulos parcialmente sólidos o en vidrio deslustrado, que pueden requerir un seguimiento más prolongado para excluir la presencia de un adenocarcinoma indolente<sup>12</sup>.

Para NPS mayores de 8 mm se debe proceder a la realización de otras técnicas para su diagnóstico, como la PET, la broncoscopia con toma de biopsia recogida por diferentes procesos endoscópicos, punción aspiración con aguja fina y la cirugía; La elección de una u otra actuación va a depender fundamentalmente de la probabilidad que el nódulo sea maligno, siendo muy importante

tener en cuenta las preferencias de cada paciente una vez éste sea bien informado de la probabilidad de que se trate de un cáncer y de los riesgos y beneficios de las diferentes estrategias.

Pero la TCMD está basada solo en criterios morfológicos, con algunas limitaciones en cuanto a la diferenciación de los nódulos con una excelente sensibilidad, pero limitada especificidad debido a la no diferenciación de lesiones, como granulomas activos, nódulos benignos hipervasculares y nódulos malignos.

Actualmente, la PET-TC se considera la técnica de elección para la evaluación del NPS<sup>7</sup>. Algunos estudios compararon dicha técnica con la TC con contraste, detectando una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 96, 88 y 93%, respectivamente, frente a un 81,93 y 85% de la TC. Los falsos positivos (FP) corresponden a pacientes con procesos inflamatorios-infecciosos y los falsos negativos (FN) suelen producirse en nódulos inferiores a 10 mm<sup>7</sup> y en neoplasias primarias con baja actividad metabólica, como el carcinoma bronquiolar, el adenocarcinoma mucinoso y el tumor carcinoide.

Algunos autores demuestran que la PET-TC es coste-efectiva frente a una potencial cirugía<sup>9</sup>. Otro estudio analizó el coste-efectividad de varias estrategias en el NPS, concluyendo que debiera seleccionarse la realización de PET para aquellos pacientes con discrepancias entre probabilidad pretest de malignidad y hallazgos de TC y en pacientes con probabilidad intermedia y alto riesgo quirúrgico<sup>9</sup>.

**Tabla 2. Manejo y seguimiento del NPS detectado en la TC**

Tamaño del nódulo	Individuos bajo riesgo	Individuos alto riesgo
<4 mm	No necesitan seguimiento	Seguimiento a los 12 meses. Si no hay cambios, no más seguimiento.
4 - 6 mm	Seguimiento a los 12 meses. Si no hay cambios, no más seguimiento.	Seguimiento a los 6 - 12 meses. Si no hay cambios, a los 18 - 24 meses.
6 - 8 mm	Seguimiento a los 6-12 meses. Si no hay cambios, a los 18-24 meses.	Seguimiento a los 3 - 6 meses. Si no hay cambios, a los 9 - 12 meses. Y a los 24 meses si no hay cambios
>8 mm	Seguimiento a los 3, 9 y 24 meses, TC dinámico con contraste, PET y/o biopsia	

### Técnicas de imagen en el estudio de extensión

La estadificación clínica del Cáncer de Pulmón es una parte crítica en la evaluación de estos pacientes porque, en función del mismo, las opciones de tratamiento y pronóstico son muy diferentes. Además de por una historia clínica detallada con una exploración física exhaustiva, éste es dirigido, fundamentalmente, por técnicas de imagen no invasivas, principalmente TC, la RM y la PET-TC.

La clasificación TNM para la estadificación del CPNM describe la diseminación anatómica del cáncer, considerando el tamaño tumoral e invasión de las estructuras vecinas (factor T), extensión de la diseminación linfática (factor N) y la presencia de enfermedad metastásica (factor M). Es un sistema internacionalmente aceptado y validado, que permite guiar el manejo de estos pacientes, planificar el tratamiento y valorar el pronóstico de la enfermedad en términos de información de supervivencia.

Este sistema está en revisión continua debido al avance tanto en las técnicas diagnósticas por imagen como los tratamientos empleados. La séptima edición del sistema de estadificación TNM (TNM-7) es la más recientemente revisada y modificada (2009), elaborada por la Asociación Internacional de Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) tras el análisis del valor pronóstico de los descriptores TNM, realizada en base al análisis retrospectivo detallado de una muestra de 100.869 casos de CP (13.290 microcíticos y 67.725 carcinomas de pulmón de células no pequeñas [NSCLC]) procedentes de distintas regiones del mundo entre 1990 y 2000, interna y externamente validado<sup>13</sup>.

Además, la IASLC y SEPAR recomiendan la aplicación de esta última edición del TNM-7 a los carcinomas no microcíticos (CPNM), los carcinomas microcíticos (CM) y tumor carcinoide de pulmón<sup>13</sup>.

El conocimiento de la precisión, las ventajas y desventajas de las distintas técnicas de imagen no invasivas disponibles en el CP, es crítico para tomar una decisión terapéutica correcta. La evidencia sugiere que una estadificación más completa y precisa mejora el resultado de éstos pacientes<sup>8</sup>.

*La RX simple de Tórax simple posteroanterior (RT):* a pesar de su utilidad limitada en la estadificación del Cáncer de Pulmón, superada sobradamente por la TC, ésta suele ser la primera exploración radiológica que hace sospechar con alta probabilidad la existencia del Cáncer de Pulmón. Se debe realizar una inspección y revisión detallada de los ápices pulmonares, área retro-cardíaca e hilios pulmonares, teniendo en cuenta que los tumores de Pancoast son espe-

cialmente difíciles de visualizar.

Además, las radiografías seriadas que son realizadas a estos pacientes con Cáncer de Pulmón hace que sea, en numerosas ocasiones, el primer indicador en cuanto a la aparición de nuevas lesiones o crecimiento de previas.

Por otro lado, la existencia de datos radiológicos en la radiografía de tórax sugestivos de enfermedad avanzada (ej. derrame pleural, la destrucción de vértebras o costillas, invasión del mediastino, parálisis de diafragma, indicativo de lesión del nervio frénico, etc.) evita la realización de más pruebas innecesarias para establecer el grado de extensión en pacientes que no son candidatos a ningún tratamiento quirúrgico<sup>13</sup>.

*La Tomografía computerizada TC:* el TAC de tórax supone un primer paso importante, ya que ayuda tanto a definir el diagnóstico clínico como a estructurar el estadio con la consiguiente evaluación diagnóstica adecuada.

Numerosas referencias y guías clínicas recomiendan que todos los pacientes con sospecha de CP deben ser estudiados con TC Toraco-abdominal (incluyendo al menos hígado y glándulas adrenales) con contraste intravenoso, para diferenciar las estructuras del mediastino y evaluar una posible invasión de las estructuras vasculares<sup>13</sup>.

En el factor T (tamaño tumoral e invasión de las estructuras vecinas): la TC de tórax se considera la técnica de referencia para delimitar la extensión del tumor primario, siendo preferible realizarla antes de la broncoscopia. Permite medir con cierta precisión el tamaño del tumor, completa los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y derrame pleural. Sus principales aportaciones y limitaciones son:

- La valoración de la extensión proximal del tumor sólo puede estimarse con TC, debiendo confirmarse ésta mediante broncoscopia.
- El tamaño del tumor puede ser difícil de establecer radiológicamente por la presencia de infiltrado, de atelectasia obstructiva o derrame pleural adyacente (aunque esta limitación se ve superada con PET-TC)<sup>6</sup>.
- La invasión de la pleura visceral, es un factor de mal pronóstico, difícil de valorar por la TC convencional, no obstante, la TC helicoidal con reconstrucción tridimensional puede ser útil al respecto. Aunque el sistema de estadificación TNM-7 no hace referencia concreta a la transgresión cisural, su reconocimiento por pruebas de imagen ofrece una valiosa información en la planificación del tratamiento quirúrgico, especialmente interesante

cuando se trata de pacientes con escasa reserva funcional respiratoria y cuando se planifica una resección transtoracoscópica.

- La valoración de la infiltración intrapericárdica de las venas pulmonares (la vena pulmonar superior ocluida dentro del mediastino adyacente a la aurícula izquierda) es prueba de irresecabilidad, no así las venas pulmonares inferiores (salvo si se ve tumor dentro de la aurícula izquierda).
- Con respecto a la invasión de la pared torácica con TC convencional, se han referido cifras de S y E que varían ampliamente del 38% al 87% y 40 al 90% respectivamente<sup>4</sup>, pero el único signo verdaderamente fiable de la invasión de la pared torácica son los signos de destrucción de arcos costales, o cuerpos vertebrales adyacentes al tumor, junto a la existencia de una masa que afecte a los tejidos blandos parietales con un valor predictivo positivo del 100%<sup>7</sup>.

Los signos criterios radiológicos más utilizados para sospechar la afectación de la pared torácica son:

- a) Engrosamiento de la pleura adyacente.
- b) Ángulo obtuso entre el tumor y la superficie pleural.
- c) Contacto entre pared y tumor de más de 3 cm.
- d) Invasión o aumento de densidad de la grasa extrapleural adyacente.
- e) Asimetría de los tejidos blandos contiguos.
- f) masa insinuada en la pared torácica. Sin embargo, estos signos no son del todo fiables. Hay publicaciones con ecografía torácica que pueden ayudar a determinar la invasión torácica como es la interrupción de la lamina pleural o la falta de movimiento de del tumor con la respiración.

- La TC es muy sensible pero poco específica en la valoración de los nódulos separados, ya que pueden existir nódulos pulmonares de etiología no metastásica en pacientes con CBNM (infecciones granulomatosas, Wegener, amiloidosis, nódulos reumatoideos, etc.), de etiología metastásica 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 (T4), pero no excluye el tratamiento quirúrgico mediante lobectomía. Es difícil la diferenciación entre tumores sincrónicos primarios y metástasis<sup>6</sup>, debiendo recurrir a otras técnicas para el diagnóstico.

- El valor predictivo positivo de la TC aumenta en los casos de invasión franca de las estructuras mediastínicas (T4), definidos radiológicamente como: el tumor englobe y estreche la tráquea, el tronco de la arteria pulmonar o sus ramas intrapericárdicas, la cava, la aorta o el esófago, siendo también concluyente de infiltración la existencia de digitaciones irregulares que parten del tumor y que reemplazan al tejido graso mediastínico. No obstante, si no existe evidencia clara de malignidad, baja la rentabilidad por lo que la evidencia equívoca en la TC, tanto en la invasión parietal como mediastínica, requiere la realización de técnicas complementarias no evitando frecuentemente la exploración quirúrgica<sup>7</sup>.

Los criterios que apoyan a que un tumor sea resecable deben analizarse con cautela y ayudados por todas las herramientas posprocesado disponibles. En la TC, el criterio de resecabilidad es seguro, cuando existe un plano graso extrapleural y la superficie de contacto es  $<3\text{cm}^{13}$ .

En el factor N (extensión de la diseminación linfática): la TC de tórax es la técnica de imagen más comúnmente utilizada en la evaluación del mediastino. La mayoría de los artículos revisados sobre la precisión de la TC en la evaluación del mediastínico usan contraste.

Varios criterios han sido utilizados para definir la presencia de adenopatías mediastínicas malignas, pero el criterio considerado estándar utilizado en base a los estudios disponibles sobre la precisión del TAC en el estadiaje mediastínico de los pacientes con CP es el tamaño, de 10 mm en el diámetro más corto en corte axial o 15 mm en el diámetro más largo, como límite superior de la normalidad. La gran dificultad de usar como criterio único el tamaño tumoral estriba en que el aumento de tamaño puede estar en relación con causas no neoplásicas como hiperplasia reactiva al tumor, neumonitis obstructiva, o atelectasia, sobre todo en el caso de tumores centrales y/o de gran tamaño.

La detección de las adenopatías suelen realizarse en multicortes de menor o igual a 5 mm, sin embargo, la identificación de adenopatías N1 y la relación con vasos pulmonares centrales continua siendo un problema<sup>8</sup>.

Por otro lado, la forma del ganglio no ha sido del todo fiable, si bien en lo N1 si tienen una interfase plana o cóncava con el pulmón adyacente suelen ser benignas, a diferencia de las malignas que muestran una protuberancia convexa en la interfase pulmonar.

La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la TAC en la estadificación mediastínica, con una mediana de la prevalencia de metástasis mediastínicas

del 30%, es del 55%, 81%, 58% y 83%, respectivamente<sup>8</sup>. Por tanto, aunque se considera una buena herramienta de detección de adenopatías mediastínicas, no es precisa en la diferenciación entre benignidad y malignidad, por lo que a ningún paciente se le debe negar la posibilidad de cirugía en base al hallazgo de adenopatías mediastínicas en la TAC.

Otra de las indicaciones de la TC en el estadiaje mediastínico es servir de mapa-guía para seleccionar la adenopatía subsidiaria de biopsia quirúrgica. Tanto la elección individual de la adenopatía a biopsiar como la elección de la técnica diagnóstica más apropiada para ello (incluyendo la biopsia transbronquial, transtorácica o transesofágica NA, mediastinoscopia o una técnica quirúrgica más invasiva) está claramente dirigido por la evidencia de los hallazgos radiológicos en el TC; sin embargo la limitación del TAC en la evaluación de los ganglios mediastínicos es evidente en el hecho de el 5% al 15% de los pacientes con estadio clínico de T1N0 (IA) son hallados positivos tras linfadenectomía quirúrgica<sup>8</sup>.

El factor M (la presencia de enfermedad metastásica): la TC es obligada en la detección de enfermedad metastásica, tanto intratorácica (M1a) como extratorácica (M1b) del NSCLC, especialmente en los sitios más comunes como las glándulas suprarrenales, hepáticas, cerebrales y óseas, con el objetivo de evitar tratamientos radicales en pacientes no subsidiarios.

La TAC detecta con facilidad implantes pleurales, derrame pleural y pericárdico, y nos sirve de ayuda en los derrames neoplásicos a sugerir el sitio a biopsiar.

Sin embargo, es superada en sensibilidad y especificidad por la PET, PET-TAC, con valores de  $S = 76\%$  y  $E = 82\%$ <sup>6</sup>, salvo en la detección de lesiones cerebrales, siendo la RM más sensible y específica en el cerebro.

En los pacientes que sean posibles candidatos a tratamiento quirúrgico, ante el hallazgo radiológico en la TC de sospecha de metástasis únicas tanto adrenales, como hepáticas u óseas, éstas deben ser confirmadas histológicamente para una correcta estadificación del tumor.

*Tomografía por emisión de positrones-tac (PET-TAC):* en los últimos años, el uso de la PET, PET-TAC ha contribuido fundamentalmente en modificar el enfoque de la estadificación de los ganglios linfáticos mediastínicos y las metástasis a distancia en el CP<sup>8</sup>.

En el factor T (tamaño tumoral e invasión de las estructuras vecinas): la PET no proporciona suficiente resolución espacial para precisar la categoría

T, pero proporciona evidencia adicional de malignidad en tumores de al menos 10 mm con valores de sensibilidad y de especificidad de 79 y 91% respectivamente con mayor exactitud diagnóstica que la TC<sup>6</sup>.

Sin embargo, esta pobre limitación anatómica del PET ha sido una de las claves para el desarrollo de la integración de la PET-TAC. En un metanálisis<sup>7</sup>, la precisión para determinar el tamaño tumoral de esta técnica combinada fue del 82%, frente a un 55% y 68% de la PET y TAC por separado, respectivamente.

El valor principal que aporta la PET-TAC frente a la TAC es:

- En la discriminación entre el tumor central y el parénquima distal con atelectasia o neumonitis obstructiva.
- En la evaluación de los nódulos satélites, ipsilaterales al tumor, aunque los inferiores a 10 mm en la PET pueden manifestarse con una captación falsamente baja debido al efecto del volumen parcial, siendo necesaria la confirmación histológica en aquellos casos en los que este dato sea básico para el manejo terapéutico del paciente.

En cuanto factor N (extensión de la diseminación linfática): el PET-TC ha demostrado ser más preciso que la TC por separado en la estadificación del mediastino en el Cáncer de Pulmón, aunque no llega a ser perfecto, con una mediana de prevalencia de metástasis mediastínicas de un 28%, y la mediana de sensibilidad y especificidad fue de 80 y 88% respectivamente<sup>8</sup>.

A su favor hay que destacar el elevado VPN de la PET en la estadificación mediastínica, de forma que aquellos pacientes con ganglios mediastínicos en su diámetro < de 15 mm en su eje menor y PET-TAC negativo, se considera aceptable proceder a la intervención quirúrgica sin pruebas invasivas diagnósticas previas, con las excepciones siguientes<sup>13</sup>:

- a) Tumores de localización central, habitualmente en contacto con el mediastino.
- b) Tumores de baja actividad metabólica (carcinoma bronquioloalveolar, carcinoide y adenocarcinomas bien diferenciados).
- c) Aparente afectación N1.
- d) Cuando se han detectado en la TC ganglios con diámetro en su eje menor >15 mm; en esta última situación, un metanálisis reveló una probabilidad post-test de afectación tumoral del 21%<sup>13</sup>.

En relación a la evidencia, ante un PET negativo en el estadiaje mediastíni-

co, la decisión de no realizar más técnicas de confirmación histológica previa a un potencial tratamiento quirúrgico requiere un juicio clínico exhaustivo que incorpore múltiples factores, incluyendo la probabilidad clínica pretest de metástasis linfáticas, las preferencias del paciente y tanto la disponibilidad local como la experiencia en la realización del PET y de las técnicas invasivas.

Sin embargo, el VPP es bajo, principalmente por la captación elevada de glucosa en procesos benignos (como en procesos inflamatorios, infecciosos, grasa parda cervical, o en el mediastino superior o hiperplasia tímica), dando lugar a una tasa de resultados falsos positivos (FP) del 20 - 25%, por lo que se aconseja la confirmación de tales hallazgos mediante la obtención de muestra citohistológica antes de excluir potenciales tratamientos quirúrgicos con intención curativa.

Actualmente, el PET es considerado como la técnica de imagen disponible más precisa en la estadificación del mediastino en pacientes con Cáncer de Pulmón pero, hasta el momento, ningún método de imagen no da una visión completa de la afectación ganglionar (N +/-), por lo que es necesario, para su correcta valoración, el uso de procedimientos capaces de obtener muestra histológica y realizar una correcta estadificación.

En el factor M (la presencia de enfermedad metastásica): en la detección de metástasis a distancia o segunda neoplasia insospechada es donde la PET tiene su principal indicación.

Estudios recientes revelan la especificidad del PET en descubrir metástasis insospechadas en 6 a 37% de los casos, lo que lleva a cambios importantes en la actitud terapéutica de estos pacientes, especialmente para evitar toracotomías innecesarias<sup>8</sup>.

Actualmente es una técnica más accesible, por lo que se recomienda realizar a continuación del TC en pacientes con sospecha o diagnóstico de CP, salvo en aquellos pacientes con posible enfermedad en estadio M1a o M1b valorado en la TC, requiriendo estos pacientes la confirmación citohistológicas para confirmar el estadio IV, dado que los hallazgos del PET, no modificará el estadio de la enfermedad<sup>6</sup>.

En el estudio de las metástasis, el PET orienta en determinar la naturaleza metastásica tumoral cuando existe derrame pleural o pericárdico, donde la identificación de un foco hipermetabólico en un nódulo/engrosamiento pleural son indicativos de malignidad. Con un VPN de un 92%, no obstante, debe confirmarse con citología siempre que se pueda<sup>10</sup>.

El PET, PET-TC es más preciso que la TC en la detección de metástasis

en los sitios más comúnmente afectados en el NSCLC, especialmente en las metástasis adrenales y hepáticas y óseas. No, sin embargo, en las metástasis cerebrales debido, por un lado, al pequeño tamaño de las metástasis cerebrales y, por otro, a la variables característica biológicas de las mismas, pudiendo ser tanto hipermetabólicas como hipometabólicas, indicándose la TC o RM craneal.

Para la detección de metástasis suprarrenales, la PET-TAC tiene una S del 92% y E del 98%. Sin embargo, pueden existir falsos negativos cuando se observan masas adrenales con necrosis o hemorragias<sup>7</sup>. Cuando las lesiones en glándulas adrenales o hepáticas son de gran tamaño, la exactitud en la detección llega a ser de un 100%, disminuyendo mucho cuando son menores de 15 mm<sup>13</sup>.

En el hígado, muchas de las lesiones en pacientes con NSCLC son quistes simples. El TAC con contraste y la ecografía con biopsia guiada son técnicas radiológicas que nos permiten excluir las metástasis. La literatura científica establece que un 3% de pacientes asintomáticos con NSCLC tienen metástasis hepáticas. Aunque los datos disponibles sobre el uso del PET en las metástasis hepáticas del CPNM es limitado, algunos revelan que la precisión del PET en la detección de metástasis hepáticas es del 92 al 100%, habiendo escasos FPs<sup>8</sup>, siendo la biopsia guiada la técnica de elección en caso de duda.

La PET-TAC también es útil para la detección de metástasis óseas que no presentan alteraciones morfológicas visibles en la TC o son dudosas en la gammagrafía ósea, con una S, E, VPP, VPN superiores al 90%<sup>8</sup>.

Además de su eficacia diagnóstica en los sitios habituales, la PET puede detectar metástasis u otros tumores primarios en lugares insospechados como el tracto gastrointestinal, la vejiga, los tejidos blandos, etc.

La existencia de FPs en el PET, a menudo, exige realizar procedimientos invasivos para la confirmación citohistológica de una lesión finalmente benigna.

Resumiendo, la aplicación de la PET, o PET-TC ha supuesto un gran avance en la evaluación del Cáncer de Pulmón, principalmente:

- 1) En la estadificación tumoral.
- 2) En la reestadificación del tumor (aunque que el rendimiento diagnóstico es sustancialmente menor que en la estadificación inicial.
- 3) Reduce la tasa de toracotomías innecesarias hasta en un 15%.
- 4) Modifica las actitudes terapéuticas hasta en un 27%.
- 5) En la planificación de la Radioterapia, ya que delimita muy bien la zona a irradiar.

- 6) En el seguimiento de los pacientes: en la valoración de la respuesta terapéutica RT/QT es más sensible que la TC.

*Resonancia magnética:* el papel que desempeña la RM hoy día en la estadificación del NSCLC es limitado, por lo que se reserva, de momento, para casos inoperables con hallazgos no concluyentes en la TC y en pacientes con alergia a contrastes iodados. También en embarazadas, con la finalidad de reducir las radiaciones ionizantes. Sin embargo, como ya se ha comentado, el gran avance tecnológico que ha sufrido la RM en los últimos años la hacen prometedora en el estudio diagnóstico y de extensión del CP.

En el factor T (tamaño tumoral e invasión de las estructuras vecinas): estudios demuestran que la RM puede ser superior a la TC en definir la extensión del tumor en el tórax en situaciones específicas, debido a la mayor resolución de contraste inherente a la técnica y a su mayor capacidad multiplanar, permitiendo detectar diferencias en intensidad de contraste entre tejido tumoral y tejido no patológico, incluyendo, a los huesos, partes blandas, grasa y estructuras vasculares.

Sus principales indicaciones actuales son:

- Tumores del sulcus superior, para evaluar la invasión de las partes blandas de la fosa supraclavicular, el plexo braquial, las estructuras mediastínicas y los cuerpos vertebrales. En estos casos, la exactitud es de un 94% frente a un 63% de la TC.
- Sakai *et al.*, valoraron la RM dinámica durante la respiración en la evaluación de la invasión de la pared costal en el Cáncer de Pulmón, con una sensibilidad, especificidad y precisión de la RM dinámica del 100%, 70% y 76%, respectivamente<sup>4</sup>.

En el factor N (extensión de la diseminación linfática): los datos en relación a la precisión de la evaluación del mediastino con RM son limitados<sup>3</sup>. En pacientes con NSCLC, los estudios disponibles sugieren su utilidad en la valoración de adenopatías mediastínicas, fundamentalmente las subcarinales y aortopulmonares, por su capacidad multiplanar y por el realce del contraste aunque, actualmente, siempre como técnica complementaria al TC<sup>6</sup>. El uso del galodinio parece mejorar la precisión diagnóstica. Un número de estudios de investigación están evaluando la utilidad de secuencia de difusión (DWI) de la RM en la evaluación del estadiaje mediastínico, con un alto valor predictivo negativo, habiendo autores que incluso llegan a proponer esta técnica mejor

que la PET-TAC aunque, hasta ahora, los resultados de varios trabajos son contradictorios.

En el factor M (la presencia de enfermedad metastásica): ha demostrado su principal utilidad en la valoración de las metástasis cerebrales, estando indicada en pacientes con clínica neurológica aunque, si tenemos disponibilidad, una alternativa razonable es la TC craneal con contraste, ya que no implica diferencias en términos de supervivencia<sup>9</sup>. En casos con alta sospecha clínica de afectación del SNC, ante TC craneal negativo, se recomienda completarse el estudio con RM con contraste.

También nos es útil para diferenciar los adenomas suprarrenales de las metástasis. Los hallazgos sugestivos de metástasis son: tamaño mayor de 3 cm, bordes irregulares, realce en anillo irregular e hiperseñal en secuencias potenciadas en T2.

También ha demostrado su utilidad como técnica complementaria a la TC en la infiltración de la médula ósea en pacientes sintomáticos o en pacientes con hallazgos sospechosos en la analítica.

Estudios recientes han demostrado la secuencia de difusión (DWI) por RM de cuerpo entero en la valoración de la estadificación –M, incluyendo metástasis cerebrales en NSCLC, con una precisión del 87,7%, no mostrando diferencia significativa con el PET-TC (88,2%) en función de cada paciente<sup>4</sup>. Sin embargo, la precisión de la RM sin secuencia de difusión es de 85,8%, superada por el PET-TC, con una precisión de un 90,4%, con metástasis cerebrales excluidas; por lo que la secuencia de difusión por RM de cuerpo entero puede ser válida en la valoración de presencia de metástasis a distancia.

Aunque se ha conseguido un avance importante en las técnicas de imagen y las investigaciones futuras son prometedoras para una mayor precisión del TNM, no debemos olvidar que, actualmente, éste solo evalúa parámetros de extensión anatómica del tumor, estando todavía pendiente de evaluar otros parámetros clínicos y de biología molecular que realmente puedan mejorar la precisión clasificatoria de estos pacientes con CP.

### Recomendaciones generales

1. Realizar TC de tórax con contraste a todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP que pueda ser susceptible de tratamiento. Grado de recomendación (Gr. R): consistente; Evidencia (Ev): moderada (grado IB).

Observación:

Si PET no está disponible para la estadificación, el TAC de tórax

debería extenderse al abdomen superior, para valorar la enfermedad metastásica en hígado y glándulas suprarrenales.

2. La existencia de infiltración mediastínica extensa del tumor, sin metástasis a distancia, sugerido en el TC, suele ser suficiente para el estadiaje clínico mediastínico, sin necesidad de confirmación citohistológica (Grado 2C).
3. En pacientes con estadio clínico IA-IIIa potencialmente candidatos a tratamiento quirúrgico radical, está indicada la realización de PET o PET-TAC, para la evaluación del mediastino y detección de posibles metástasis extratorácicas (excepto las cerebrales) Gr. R.: consistente; Ev: moderada (débil en estadio IA).

Observación:

En ausencia de M1, si la PET muestra hipermetabolismo en los ganglios mediastínicos, es necesaria la confirmación citohistológica (GrR: alta/Ev: alta).

Si la PET es negativa, puede procederse directamente a la cirugía, salvo en las circunstancias siguientes:

- a) ganglios mediastínicos de cuyo menor diámetro es >15mm por TC con contraste.
- b) se trata de un tumor central (1/3 medial del hemitórax), habitualmente en contacto con el mediastino.
- c) el tumor tiene bajo SUVmax (como algunos adenocarcinomas).
- d) existe sospecha de N1.

En estas circunstancias, se recomienda confirmación citohistológica de los ganglios mediastínicos previa a la intervención (GrR: consistente; Ev: moderada). La combinación de EBUS y EUS es el abordaje endoscópico de mayor rendimiento diagnóstico (GrR: consistente; Ev: alta).

4. En pacientes considerados para tratamiento curativo, asintomáticos, sin sospecha de metástasis extratorácicas en la TC, se recomienda realizar una PET (cuando sea disponible) para evaluar la presencia de metástasis (excepto las cerebrales) (Grado 1B).

Observación:

Áreas de vidrio deslustrado en la TC no requieren PET para la estadificación. En pacientes con tumor en estadio IA periférico no re-

quieren PET. Si el PET no está disponible, la gammagrafía ósea y la TC abdominal son alternativas razonables para evaluar la enfermedad extratorácica.

5. En pacientes con hallazgos radiológicos (por ejemplo, en el PET) sugestivos de metástasis únicas, se recomienda la confirmación citohistológica de las lesiones para confirmar el estadiaje clínico previo al tratamiento (Grado 1B).

#### Observación:

Las muestras histológicas de las lesiones imperan para poder excluir que los pacientes no son candidatos a potencial tratamiento curativo. Las muestras de las lesiones de metástasis a distancia no son necesarias ante la evidencia radiológica de enfermedad metastásica en varios sitios. Las muestras de adenopatías mediastínicas no son necesarias de tomar ante la evidencia radiológica de enfermedad metastásica en múltiples sitios.

En pacientes con estadio clínico III o IV de NSCLC se sugiere realizar estudio de imagen de forma sistemática mediante resonancia cerebral (o TAC si la RM no está disponible), incluso en los pacientes con una evaluación clínica negativa (evidencia grado 2C).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ruano-Ravina A, Pérez Ríos M, Fernández Villar A. Cribado de Cáncer de Pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto. Arch Bronconeumol 2013; 49 (4): 158–165.
2. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality. The prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA 2011; 306 (17): 1865-1873.
3. Harders SW, LUCIS: lung cancer imaging studies. Dan Med J 2012. Nov; 59 (11).
4. Koyama H, Ohno Y, Seki S et al. Magnetic Resonance Imaging for Lung Cancer. J Thorac Imaging 2013; 28 (3): 138-150.
5. Marchiano, E. Calabro, E. Civelli et al. Pulmonary Nodules: Volume Repeatability at Multi-detector CT Lung Cancer Screening. Radiology. 2009 Jun; 251 (3): 919-25.
6. CanoAlonso R, Herráiz Hidalgo L, Álvarez Moreno E et al. Role of imaging techniques in the TNM classification of non-small cell broncogenic carcinoma. Radiología. 2012; 54 (4): 306-320.
7. Caballero Sanchez-Robles P, Rosado Caracena P. Técnicas de imagen. En: Ríos Ramírez MT, Jiménez Hiscok L, eds. Neumomadrid vol XIX. Madrid. Ergon. 2012. Actualización en el carcinoma broncogénico. p 71-86.
8. Silvestri GA, González AV, Jantz, MA et al. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American Collage of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2013; 143 (5) (Suppl): e 211S–e250S.
9. Conde Valero A, Navascués Martínez E. Estudio del nódulo pulmonar solitario. En: Soto Campos JG ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª Ed. Madrid. Ergón 2010; p 233-242.
10. García Jiménez JD, Arnedillo Muñoz A, García Polo C. TC, RM, PET en las enfermedades torácicas En: Soto Campos JG ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. 2ª Ed. Madrid. Ergón 2010; p 53-61.
11. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR et al. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. Lung Cancer 2003; 41(suppl 2): S40.
12. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2005 Nov; 237 (2): 395-400.
13. 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.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

### 6.2 Técnicas endoscópicas de diagnóstico y estadificación. (Broncoscopia, EBUS, EUS)

---

Estefanía Luque Crespo, Agustín Valido Morales.

---

#### Introducción

El Cáncer de Pulmón (CP) es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo y también la causa más frecuente de muerte por cáncer. Su tratamiento y su pronóstico va a depender tanto del tipo histológico como del estadio en el que lo abordemos, siendo la cirugía el tratamiento curativo de elección en los casos con enfermedad limitada al pulmón y a los ganglios hiliares ipsilaterales. En este sentido, hay que tener en cuenta que los ganglios mediastínicos estarán afectados entre un 28 - 38% de los casos con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, será tan importante un adecuado estudio histológico de las lesiones endobronquiales como una estadificación exacta, que incluya la evaluación de los ganglios mediastínicos como elemento crucial a la hora de decidir la mejor opción terapéutica<sup>1</sup>. Para ello, será indispensable la combinación de varias técnicas endoscópicas y de los estudios radiológicos.

La correlación entre el tamaño de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis ganglionar ha sido investigada durante más de 25 años<sup>2</sup>. Los ganglios linfáticos con un diámetro inferior a 10 mm en los cortes axiales de la TAC tienen mayor probabilidad de ser benignos que aquellos de mayor tamaño. A pesar de ello, aproximadamente el 40% de los ganglios linfáticos descritos en la TAC como malignos son benignos y el 20% de los descritos como benignos son malignos. La TAC tiene una sensibilidad (S) del 51% (95% CI 47 - 54) y una especificidad (E) del 85% (84 - 88) en el diagnóstico de adenopatías

metastásicas<sup>1</sup>.

Por otro lado, el uso rutinario de la PET detecta metástasis a distancia no esperadas en el 10 - 15% de los casos y en el 10% de los ganglios linfáticos mediastínicos en los pacientes con CPCNP<sup>3-5</sup>. La valoración del mediastino con la PET en CPCNP alcanza una sensibilidad del 74% (69 - 79) y una especificidad del 85% (82 - 88), aunque tiene una pobre sensibilidad para ganglios de pequeño tamaño (20% de falsos negativos) y una pobre especificidad para ganglios de mayor tamaño (20% de falsos positivos)<sup>6</sup>. La combinación del tamaño ganglionar y las características metabólicas de la integración de la PET-TAC han mejorado la exactitud en la estadificación. De cualquier forma, para la mayoría de los pacientes, la PET-TAC no excluye la necesidad de pruebas invasivas<sup>7,8</sup>.

Así, la toma de muestras de los ganglios linfáticos mediastínicos es necesaria en dos grupos de pacientes con CPCNP reseccable. El primer grupo es el de aquellos pacientes con sospecha de metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos en base a su tamaño (diámetro corto axial  $\geq 10$  mm) o captación patológica en la PET (standard uptake value [SUV] anormal para mediastino). Las metástasis linfáticas en este grupo alcanzan valores que van desde el 50% al 80%. El segundo grupo de pacientes es aquel con ganglios linfáticos mediastínicos de pequeño tamaño sin incremento en la captación de la fluorodesoxiglucosa (FDG) en la PET (SUV normal para mediastino), pero que presentan, según las series, una prevalencia de metástasis ganglionares del 6 - 30%, a causa de un tumor de localización central con adenopatías aumentadas de tamaño o con captación metabólicamente indistinguibles del tumor primario y/o adenopatías mediastínicas que no son especialmente ávidas de FDG<sup>9,10</sup>. En estos casos, se han de valorar las técnicas quirúrgicas y endoscópicas (*endobronchial ultrasound* [EBUS] o *endoscopic ultrasound* [EUS]).

Para ello, en este capítulo hablaremos de las técnicas endoscópicas en el diagnóstico y la estadificación del CP<sup>11</sup>.

## Broncoscopia

La fibrobroncoscopia (FB) es la técnica de elección inicial, tanto para el diagnóstico histológico como para delimitar la extensión del CP dentro del árbol bronquial de cara a una posible resección quirúrgica. La primera broncoscopia fue realizada en 1887 por Gustav Killian<sup>12</sup> y durante los primeros años las indicaciones de la misma fueron fundamentalmente terapéuticas, tales como la extracción de cuerpos extraños y la dilatación de estenosis debidas a tuberculosis y difteria. A comienzos del siglo XX, Chevalier Jackson, avanzó más en las técnicas broncoscópicas y diseñó los actuales broncoscopios rígidos aunque, de nuevo, su indicación principal fue también terapéutica<sup>13</sup>.

El broncoscopio flexible fue diseñado a finales de los años 60 por Ikeda<sup>14</sup> y se ha convertido en un pilar esencial en la evaluación de los pacientes con sospecha de CP. Es una herramienta diagnóstica que nos permite la obtención de material citohistológico, fundamental para conocer el tipo histológico. También tiene su papel en la estadificación de la enfermedad y un papel creciente en el desarrollo de distintos aspectos terapéuticos que no son objeto del presente capítulo.

La broncoscopia flexible<sup>15</sup> o fibrobroncoscopia (FB) es una técnica sencilla de realizar tras un aprendizaje específico. Asimismo, es un procedimiento seguro, con un porcentaje de complicaciones de alrededor del 0,12% (principalmente el sangrado) y una mortalidad del 0,04%. Además, generalmente es bien tolerada por los pacientes<sup>16</sup> cuando se realiza bajo una sedación consciente. Esto hace que haya reemplazado por completo a la broncoscopia rígida en la valoración inicial de los pacientes con CP. Además, el desarrollo de videobroncoscopios tiene la ventaja añadida de facilitar la enseñanza de la técnica y hacer el procedimiento más interesante para los observadores en la sala de broncoscopias.

Por otro lado, la flexibilidad del broncoscopio permite al operador la inspección de la mayoría de los bronquios de cuarto orden y a menudo los de sexto, así como la valoración directa de detalles de la mucosa, tales como el color y la vascularización. Al mismo tiempo, se trata de una técnica con contraindicaciones escasas entre las que se incluyen la hipoxemia refractaria al tratamiento con oxígeno suplementario, la hipertensión pulmonar severa, la diátesis hemorrágica no corregible, la inestabilidad cardiovascular y la hiper-capnia aguda<sup>17</sup>.

En cuanto al rendimiento diagnóstico de la FB, dependerá de la localización y el tamaño del tumor<sup>15</sup>. De modo que, los tumores endobronquiales

de localización central alcanzan el mayor rendimiento diagnóstico (>90%), mientras que las lesiones periféricas y de menor tamaño a menudo requieren de técnicas diagnósticas más complejas y con mayor consumo de tiempo. La respuesta a la pregunta de qué combinación de procedimientos citológicos e histológicos proporciona el rendimiento diagnóstico más óptimo no ha sido respondida de forma definitiva, pero depende probablemente de la experiencia de cada centro. Las técnicas de rutina incluyen el broncoaspirado, el cepillado citológico y la biopsia, pero estas pueden aumentar su rendimiento con la realización añadida de la aspiración trasbronquial con aguja y el lavado broncoalveolar.

Más del 70% de los casos de CP pueden ser abordados mediante FB y, aunque el rendimiento diagnóstico depende de la experiencia del broncoscopista, se puede conseguir el diagnóstico en un elevado porcentaje de casos mediante la toma de 3 a 5 muestras de biopsia y la combinación de cepillado bronquial, biopsia bronquial y broncoaspirado, pudiendo alcanzar el diagnóstico en más del 60% de los casos<sup>18</sup>. Cuando el tumor es visible pero su localización, es más intramural que endobronquial, el rendimiento diagnóstico cae al 55% y se reduce aún más cuando este se sitúa más allá de la visión del broncoscopista.

En lo que se refiere al uso del lavado broncoalveolar en pacientes con CP, su principal indicación es el diagnóstico de infecciones oportunistas asociadas, especialmente en aquellos pacientes con tratamiento quimioterápico, aunque en algunos casos puede tener también su papel en el diagnóstico del cáncer en sí mismo. Así, se ha demostrado que tiene un alto rendimiento diagnóstico en las neoplasias de origen hematológico, en el carcinoma bronquioloalveolar y en el adenocarcinoma de mama metastásico. La información acerca del papel del lavado broncoalveolar en el diagnóstico del CP primario es escasa y principalmente aparece referido en combinación con otras técnicas para mejorar el resultado diagnóstico. Así, en un estudio con 55 pacientes que presentaban una lesión pulmonar periférica, el análisis del lavado broncoalveolar arrojó un rendimiento diagnóstico de alrededor del 30%, con ningún falso positivo y un único caso de incorrecta tipificación celular<sup>19</sup>. Adicionalmente, en combinación con el BAS y el análisis de esputo postbroncoscopia, el rendimiento diagnóstico se incrementó al 56%. En otro estudio, el examen del lavado broncoalveolar en un grupo de 162 pacientes con infiltrados pulmonares malignos mejoró la S de la FB en los casos de carcinoma bronquioloalveolar (93%) y linfangitis carcinomatosa (83%)<sup>20</sup>.

Según la localización del tumor, se pueden encontrar lesiones endobron-

quiales que son visibles en la FB o lesiones periféricas cuyo abordaje puede diferir de la anteriores.

### Lesiones endobronquiales visibles

Los tumores de localización central se pueden presentar como lesiones o masas exofíticas con oclusión parcial o completa de la luz bronquial, como tumores peribronquiales con compresión extrínseca de la vía aérea, o como infiltración submucosa. Los cambios en los tumores peribronquiales o con infiltración submucosa son a menudo sutiles o indirectos. Esto obliga a realizar una exploración cuidadosa con especial atención a los cambios característicos en estos casos como eritema, pérdida de las marcas bronquiales y nodularidad de la superficie mucosa. En las lesiones de localización central habitualmente se realizan BAS, cepillados bronquiales y toma de muestras de biopsia bronquial. El rendimiento diagnóstico es más alto para aquellas lesiones de crecimiento exofítico hacia la luz bronquial, alcanzando en estos casos un diagnóstico en el 90% de los casos<sup>21</sup>. El número adecuado de biopsias en esta situación probablemente se sitúa entre 3 y 4, siendo recomendable la toma de las mismas de áreas de la lesión que parezcan viables.

Para las lesiones de localización fundamentalmente submucosa, se debería realizar una punción-aspiración trasbronquial mediante la inserción de la aguja en el plano submucoso con un ángulo oblicuo, mientras que en los pacientes con enfermedad peribronquial y compresión extrínseca, la aguja debería atravesar la pared bronquial hasta el interior de la lesión. De este modo, se mejorará el rendimiento de la muestra al evitar la necrosis superficial o la presencia de artefactos de aplastamiento (especialmente frecuente en las muestras de carcinoma de célula pequeña). En estas circunstancias, la punción-aspiración trasbronquial puede mejorar el rendimiento diagnóstico.

Respecto al factor T, según la clasificación TNM, la FB permite también al broncoscopista determinar si el tumor es reseable. Los criterios de irreseabilidad incluyen la parálisis de cuerda vocal, un tumor a nivel de la unión traqueobronquial derecha o a menos de 2 cm de la carina principal en la unión traqueobronquial izquierda y la afectación de la carina principal o la tráquea por el tumor.

Según la última guía del American College of Chest Physicians<sup>22</sup>, la broncoscopia es la técnica recomendada para confirmar el diagnóstico en aquellos pacientes con sospecha de CP y lesión central (grado de recomendación 1B).

En los últimos años, nuevas técnicas de imagen broncoscópica, tales como

la autofluorescencia (AF) o la luz de banda estrecha (NBI, del inglés *Narrow Band Imaging*) han aparecido con el objeto de mejorar el diagnóstico precoz (lesiones premalignas) del CP de localización central<sup>23</sup>. Ambas se basan en la carcinogénesis. El problema radica en que el curso natural de estas lesiones premalignas es incierto; hay varias opciones terapéuticas para estas lesiones que van desde el tratamiento endoscópico hasta la cirugía o el simple seguimiento, teniendo en cuenta que un gran número de estas desaparecerán de forma espontánea.

El papel de la autofluorescencia surgió fundamentalmente para la detección de lesiones premalignas de la mucosa bronquial. La mayoría de los resultados confirmaron una mayor sensibilidad para la detección de lesiones precancerosas en comparación con la FB de luz blanca de forma aislada. De cualquier forma, su especificidad para la detección de dichas lesiones sigue siendo baja. La especificidad varía entre los distintos estudios; una de estas variaciones podría ser debida a la utilización de distintos sistemas, pero también podría deberse a la diferente prevalencia de las lesiones en las poblaciones investigadas. Sin embargo, la especificidad de la AF en el seguimiento de los márgenes quirúrgicos tras una cirugía de resección curativa, en la detección de lesiones sincrónicas o en la evaluación de la extensión del CP, es significativamente más alta. Uno de los debates abiertos en la AF es su utilidad en el cribado del CP, y los resultados actuales no parecen apoyar esta teoría. Algunos autores ni siquiera recomiendan su uso en poblaciones de alto riesgo. De cualquier forma, la AF es más eficiente en la evaluación de la mucosa bronquial de ciertos grupos de riesgo como: pacientes con EPOC, pacientes con tos crónica, grandes fumadores y pacientes con neoplasia conocida de cabeza y cuello. En estos pacientes, la AF se debería realizar si está indicada la FB.

La NBI permite al broncoscopista obtener información más detallada de la alteración patológica vascular de la mucosa y la submucosa. Esta alteración se ha descrito como patrones patológicos y es conocida como los patrones de Shibuya<sup>24</sup>, que consisten en la visualización de puntos vasculares, redes vasculares complejas de vasos tortuosos, amputación y asas vasculares. Muy a menudo estos patrones aparecen juntos en un mismo paciente, aunque generalmente es posible determinar el patrón predominante y podría estar relacionado con la histología específica del CP. La NBI podría ser más eficiente en la detección de lesiones precancerosas, especialmente en la displasia escamosa. De cualquier forma, y como ocurre con la AF, esta técnica podría ser más útil en la evaluación de los márgenes tumorales, el seguimiento tras la cirugía de

resección curativa o en la detección de tumores sincrónicos.

### Lesiones pulmonares periféricas

Las lesiones periféricas son habitualmente muestreadas con una combinación de BAS, cepillado, biopsia trasbronquial y punción-aspiración trasbronquial. El rendimiento diagnóstico de la FB en las lesiones de localización periférica depende de varios factores, que incluyen el tamaño del tumor, la distancia de la lesión desde el hilio pulmonar, y la relación entre la lesión y el bronquio.

El rendimiento de la FB para las lesiones menores de 3 cm varía desde el 14% al 50%, comparado con el obtenido con aquellos tumores mayores de 3 cm, en los que el rendimiento diagnóstico se sitúa entre el 46% y el 80%.

La presencia del signo del bronquio en la TAC predice un mayor rendimiento diagnóstico de la FB en las lesiones periféricas. En estos casos, el uso de la fluoroscopia debería utilizarse como guía para asegurar una adecuada posición para la toma de muestras. La fluoroscopia aumenta el rendimiento diagnóstico de la biopsia trasbronquial en las lesiones localizadas, pero alarga el tiempo de la FB, requiere de experiencia y no está disponible en todos los centros. Si por el contrario la enfermedad se presenta como un proceso difuso, tal como la linfangitis carcinomatosa, el rendimiento es similar con o sin fluoroscopia. Así, la biopsia trasbronquial debe ser considerada como el procedimiento de elección en el caso de linfangitis carcinomatosa. Las complicaciones de la biopsia trasbronquial incluyen el neumotórax y la hemorragia, pero generalmente estas son escasas y rara vez graves.

En aquellas situaciones en las que no se puede tomar muestras de biopsia, la información obtenida del examen del BAS puede ser útil y aportar información adicional, por lo que siempre es recomendable realizar todos los procedimientos que permitan maximizar el rendimiento diagnóstico.

Por otra parte, varios estudios han demostrado que la aspiración trasbronquial con aguja puede ser utilizada para obtener tejido útil para el diagnóstico en las lesiones periféricas, aunque como ocurre en el caso de las biopsias trasbronquiales, el tamaño de las lesiones periféricas parece influir de forma importante en la rentabilidad de la muestra; sin embargo, no es un hallazgo que se repita en todos los estudios. Así, la aspiración trasbronquial con aguja puede ser una alternativa a la biopsia trasbronquial cuando la vía aérea se encuentra comprimida hasta un grado tal que no resulte posible una adecuada maniobra con los fórceps de la pinza de biopsia.

Con frecuencia en neumología, tenemos que abordar el diagnóstico de lesiones nodulares o masas que necesitarán de un apoyo tecnológico asociado a la FB. En el caso de pacientes con nódulos pulmonares, el procedimiento de elección es habitualmente la biopsia trasbronquial bajo control fluoroscópico, salvo en las lesiones menores de 3 cm, ya que se obtiene un bajo rendimiento diagnóstico y serán necesarios otros procedimientos para tomar biopsias, a menudo quirúrgicos. Sin embargo, las nuevas tecnologías como la navegación electromagnética y el ultrasonido endobronquial (EBUS) pueden ayudar a superar las limitaciones descritas.

Según la última guía del American College of Chest Physicians<sup>22</sup>, los pacientes con sospecha de CP, con un nódulo de localización periférica y que precisan de un diagnóstico cito-histológico, debido a una duda diagnóstica o que no cumplan los criterios de operabilidad, son candidatos a un diagnóstico mediante EBUS radial, ya que permite confirmar la localización en tiempo real del FB para la toma de muestras (grado de recomendación 1C). También se recomienda la navegación electromagnética en pacientes con lesiones periféricas y escasa accesibilidad por FB convencional, si se dispone del equipo y personal adecuado (grado de recomendación 1C).

El sistema de navegación electromagnética (SNE) es un dispositivo de localización guiado por imagen que asiste a los accesorios endobronquiales (fórceps, cepillo, aguja) para alcanzar las áreas deseadas del pulmón. Está basado en la broncoscopia virtual y en imágenes tridimensionales en tiempo real de la tomografía computarizada. El dispositivo utiliza tres tecnologías separadas que se combinan para permitir la navegación:

1. Software de identificación: a partir de los cortes de la tomografía computarizada, la imagen digital y la información se convierten en imágenes de medicina estándares o *Digital Imaging and Communication in Medicine* (DICOM), que posteriormente son transformadas en imágenes multiplanares con una reconstrucción en tres dimensiones y una broncoscopia virtual de la vía aérea.
2. Sonda para localización: contiene un sensor de posición unido a un instrumento con ocho formas de orientación que tiene la capacidad de navegar y girar en el árbol endobronquial.
3. Tablero electromagnético: de dimensiones reducidas (47 x 56 x 1 cm) y situado debajo de la colchoneta, en la parte cefálica de la mesa de broncoscopias. Es un campo generador que emite ondas de baja frecuencia, conectado con un ordenador que contiene los datos para la planificación

y/o identificación de las estructuras. La posición exacta de la sonda cuando está colocada dentro del campo electromagnético se representa en el monitor del sistema. Así, el SNE tiene la capacidad de dirigir los instrumentos del broncoscopio a las lesiones dianas del pulmón para la biopsia trasbronquial, cepillado o los procedimientos de aspiración trasbronquial con aguja. Esta técnica permite la biopsia trasbronquial de lesiones pulmonares periféricas (de al menos 8 mm de diámetro). El rendimiento diagnóstico se encuentra entre el 69% y el 100%, según datos de las series de casos publicadas hasta el momento actual, y presenta escasas complicaciones<sup>25</sup>.

La punción transtorácica, aunque no es objeto de este capítulo, está recomendada en aquellos pacientes con sospecha de CP con lesión periférica, y que precisa de un diagnóstico tisular antes de continuar con el resto del estudio (grado de recomendación 1B). De cualquier forma, también se recomienda que, ante un resultado negativo de la misma, se realicen otras pruebas diagnósticas, si permanece la sospecha de CP.

### Ultrasonografía endobronquial (EBUS) y esofágica (EUS)

La exploración endoscópica, tanto respiratoria como digestiva, permite obtener muestras citohistológicas de los ganglios mediastínicos por medio de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

La punción trasbronquial puede realizarse a ciegas (TBNA) o mediante una ecografía endobronquial (EBUS) en tiempo real. Con la punción trasbronquial se puede acceder a las estaciones ganglionares mediastínicas altas (1, 2, 3p) y bajas (4), subcarinal (estación 7), hiliares intrapulmonares (10) y lobares (11). La punción transesofágica (EUS-PAAF) se realiza también en tiempo real y permite alcanzar las estaciones paratraqueal inferior izquierda (4L), la subaórtica (5) y las mediastínicas bajas (7, 8 y 9).

Aunque no existe un consenso sobre cuál debe ser el estándar de una exploración ecoendoscópica, sería recomendable:

- 1) Explorar y puncionar todos los ganglios sospechosos en la PET-TAC, descartando de forma secuencial N3, N2 y N1.
- 2) Explorar las estaciones ganglionares N3 en todos los casos con intención curativa radical y puncionar los ganglios  $\geq 5$  mm de diámetro. Se debería considerar negativo el resultado de la PAAF tras 3 punciones con presencia de linfocitos en el examen citológico y con ausencia de células malignas. Asimismo, si la muestra está contaminada, es insuficiente o hemática, de-

bería considerarse como indeterminada, y habría que confirmar la negatividad para células malignas mediante técnicas quirúrgicas<sup>26</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, cerca del 40% de los pacientes con adenopatías significativas en la TAC pueden ser de origen inflamatorio inespecífico. Por otro lado, hasta en un 20% de los pacientes con adenopatías menores de 1 cm, estas pueden ser metastásicas. La integración de la PET y la TAC (PET-TAC) aumenta la sensibilidad y especificidad, tanto en la estadificación como en la reestadificación tras el tratamiento quimioterápico. En este sentido, la EBUS-PAAF es más sensible y específica que las técnicas de imagen en la estadificación mediastínica, según distintos estudios que arrojan sensibilidades entre el 90% - 99% y un valor predictivo negativo (VPN) entre el 89% - 97%, incluso en ganglios menores de 1 cm<sup>27</sup>.

En relación a la punción ganglionar trasbronquial a ciegas (TBNA), en una revisión sistemática de 17 estudios se establece que la TBNA posee una sensibilidad del 78%, una especificidad del 100% y una tasa de falsos negativos del 28%. Según un estudio realizado por Herth et al en 200 pacientes, la eficacia diagnóstica de la TBNA solo se aproxima a la punción mediante EBUS-PAAF en la estación subcarinal; en el resto, su rendimiento es inferior (58% vs 84%)<sup>28</sup>. De manera que, si se introducen criterios de coste-efectividad, la TBNA es menos recomendable que las técnicas ecoendoscópicas y la mediastinoscopia cuando la prevalencia de la afectación ganglionar mediastínica es superior al 25%.

La ultrasonografía endobronquial (EBUS)<sup>29</sup> es una técnica de aparición relativamente reciente que permite la valoración, mediante la utilización de ultrasonido, de las estructuras adyacentes a la vía aérea. El sistema de ultrasonido más comúnmente utilizado es la sonda lineal, ya que aporta imágenes de ganglios linfáticos, vasos sanguíneos, corazón y masas tumorales. La punción aspirativa guiada por ultrasonografía endobronquial (EBUS-PAAF) permite visualizar la aguja en el interior de la estructura en estudio en tiempo real. Su indicación principal es la estadificación mediastínica en el CPCNP, siempre que se demuestre que no hay metástasis a distancia, ya que permite determinar el pronóstico y establecer el tratamiento más adecuado. El uso del ROSE (del inglés *Rapid On Site Evaluation*) por un patólogo experto incrementa significativamente la rentabilidad, al reducir el número de muestras no representativas ganglionares. En un metanálisis centrado en la estadificación del CP por EBUS, se revisaron un total de 11 estudios que incluían un total de 1.299

pacientes. La sensibilidad global fue del 93% y la especificidad del 100%; se detectó también que el grupo de pacientes con ganglios anormales por TAC o PET, así como la disponibilidad de ROSE, eran factores independientes que aumentaron la sensibilidad global hasta un 94% y un 97%, respectivamente<sup>30</sup>. En ausencia de ROSE, el rendimiento diagnóstico se establece en función del número de punciones, en un rango que va desde el 69,8% con una punción única hasta el 95,3% con tres punciones del mismo ganglio<sup>31</sup>.

Estudios recientes hacen referencia también a la importancia de las características sonográficas durante la exploración, tales como el diámetro, la forma esférica u ovoidea, la ecogenicidad heterogénea u homogénea, la presencia de cavitación central y la presencia de circulación en el interior del ganglio, ya que pueden resultar predictivos de malignidad o benignidad<sup>32,33</sup>.

Otra indicación de la EBUS-PAAF es el diagnóstico del carcinoma de pulmón primario o metastásico cuando no hay lesión endobronquial visible y solo se observan adenopatías mediastínicas. Además del papel en el diagnóstico y estadificación del carcinoma de pulmón, la EBUS-PAAF puede ser utilizada para el diagnóstico de linfomas, sarcoidosis y tuberculosis.

En lo que se refiere a su utilidad en la reestadificación del mediastino, esta aún no ha sido determinada. En este sentido, aunque la mediastinoscopia es el patrón oro, hay que tener en cuenta que la repetición de esta técnica quirúrgica es muy compleja en pacientes que se han sometido a ella previamente, debido a que suelen existir frecuentemente adherencias y fibrosis que dificultan la técnica. La EBUS tiene una sensibilidad del 76% y una especificidad del 100% para analizar la respuesta a la quimioterapia de inducción. Sin embargo, su bajo valor predictivo negativo en estos casos obliga a su comprobación quirúrgica<sup>34</sup>.

Como algoritmo diagnóstico (figura 1), según la última propuesta de la normativa SEPAR sobre estadificación del Cáncer de Pulmón, en pacientes con estadio IA-IIIa, que son potencialmente candidatos a un tratamiento radical, está indicada la realización de PET-TAC para la evaluación del mediastino y detectar posibles metástasis a distancia. Así, en los pacientes con sospecha de afectación ganglionar N2 o N3 por técnicas de imagen, deben realizarse técnicas invasivas para una confirmación citohistológica. En estos casos, si la EBUS-PAAF o la TBNA resultan negativas, debe confirmarse mediante técnicas quirúrgicas, habitualmente mediastinoscopia. Si la PET-TAC es negativa puede plantearse el tratamiento quirúrgico, excepto en los siguientes casos:

a) presencia de adenopatías mediastínicas en la TAC con diámetro menor

superior a 1,5 cm.

b) Presencia de tumor central que contacte con el mediastino.

c) Valor de SUVmax bajo (como ocurre en algunos adenocarcinomas).

d) sospecha de N1 por TAC o PET-TAC.

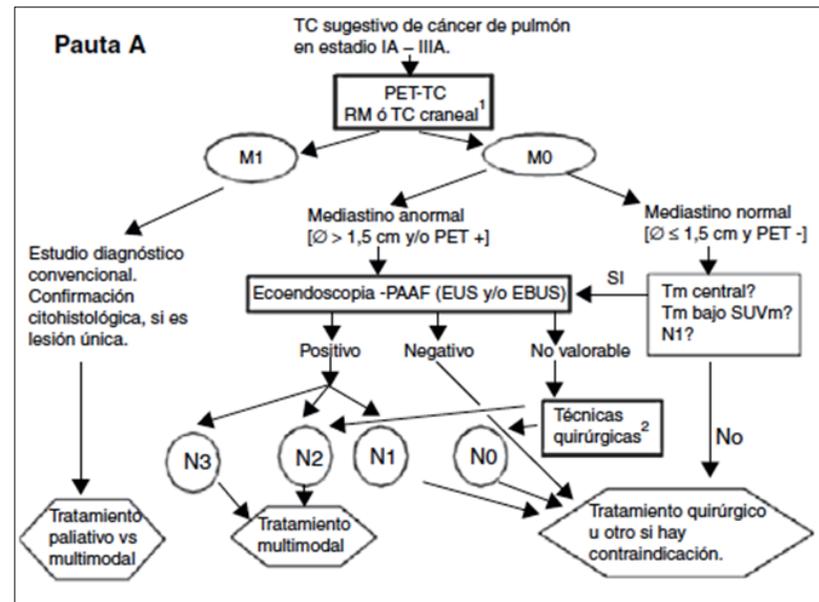


Figura 1. Tomada de la Normativa Separ: Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cancer de pulmón. Arch Bronconeumol 2011; 47(9): 454-65.

En estas situaciones pueden haber adenopatías N2 o N3 “ocultas”, aunque la PET-TAC sea negativa, y debería realizarse un estudio citohistológico del mediastino mediante técnicas endoscópicas (EBUS-PAAF, EUS-PAAF) o quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía).

Un metanálisis reciente<sup>35</sup> ha demostrado también que la combinación de EBUS-PAAF y EUS-PAAF tiene mayor rentabilidad diagnóstica en la estadificación del mediastino que ambas por separado y que la mediastinoscopia de forma aislada, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100%, permitiendo una estadificación completa del mediastino, al permitir el acceso y la evaluación tanto del mediastino anterosuperior (por EBUS-PAAF) como del inferoposterior (mediante EUS-PAAF). Así, el uso de ambas técnicas de

forma conjunta podría sustituir a métodos diagnósticos más invasivos, siendo recomendable su uso previo a cirugía o estadificación quirúrgica para evitar toracotomías innecesarias.

Además, hay que tener en cuenta que las muestras obtenidas mediante la exploración endoscópica serán útiles igualmente para el estudio de mutaciones del gen EGFR o alteraciones en el gen ALK, que resultan esenciales hoy en día para tomar decisiones terapéuticas específicas en los pacientes con Cáncer de Pulmón.

Por otra parte, la EBUS-PAAF se considera una técnica segura y, en general, bien tolerada por los pacientes. Sus contraindicaciones son escasas y similares a las de la FB (cardiopatía isquémica inestable, arritmias e hipoxia severa), debiendo demorarse al menos 6 semanas tras un IAM, y debiendo confirmar y corregir posibles defectos en los pacientes anticoagulados o antiagregados, con la retirada de la medicación entre 5 - 7 días antes de la exploración.

La ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (EUS) es una técnica endoscópica<sup>36</sup> que surgió como una nueva herramienta en el diagnóstico y la estadificación de las neoplasias digestivas, pero que actualmente también tiene una gran utilidad, junto con la EBUS, en el diagnóstico del CPCNP y en la estadificación mediastínica, así como en la valoración de ciertas metástasis a distancia.

La EUS permite la visualización y la toma de muestras de los tumores intrapulmonares centrales que se sitúan en las proximidades del esófago, así como la evaluación del factor T4 según la clasificación TNM. En un estudio prospectivo<sup>37</sup> realizado en 32 pacientes con sospecha de CP y con localización del tumor primario adyacente al esófago, la EUS estableció el diagnóstico en el 97% de los casos. Otro estudio prospectivo<sup>38</sup> que evaluó la estadificación T4 en 308 pacientes, arrojó una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 88%, 98%, 70% y 99%, respectivamente.

Al igual que para la EBUS-PAAF, la estadificación mediastínica del CPCNP es la principal indicación de la EUS-PAAF en el CP. En este caso permite una exploración del mediastino posteroinferior y el análisis de las estaciones 4L, 5, 7, 8 y 9. En una revisión sistemática<sup>39</sup> publicada en 2007 que incluía 18 estudios, la EUS-PAAF mostraba una sensibilidad del 83% y una especificidad del 97% en la detección de adenopatías mediastínicas malignas.

La EUS-PAAF ha demostrado de forma aislada una sensibilidad y especificidad igual o superior en la estadificación mediastínica comparada con las técnicas de imagen (TAC, PET o PET-TAC) y una eficacia diagnóstica supe-

rior cuando se combina con la EBUS-PAAF frente a la PET-TAC (90% vs 73,6%)<sup>40</sup>. Como se ha comentado anteriormente, la combinación de ambas técnicas endoscópicas se postula como método de evaluación mediastínica sustituyendo a la mediastinoscopia. Además, la EUS-PAAF permite visualizar y biopsiar ciertas metástasis a distancia, como las localizadas en el lóbulo hepático izquierdo y la glándula suprarrenal izquierda.

En lo referido al papel de la EUS-PAAF en la reestadificación mediastínica tras el tratamiento neoadyuvante, teniendo en cuenta que la precisión de la TAC, la RM y el PET son bajas, en el estudio realizado por Stigt *et al.*<sup>41</sup> comparando la PET-TAC frente a la EUS-PAAF en este tipo de pacientes, esta última alcanzó una precisión diagnóstica del 92%, con tan solo una concordancia con la PET-TAC en 17 de los 27 pacientes estudiados, considerando la EUS-PAAF como la técnica de elección para la reestadificación mediastínica. Además, en los últimos años se han desarrollado herramientas diagnósticas asociadas a la EUS con el objeto de aumentar la rentabilidad de las muestras. Una de estas es la llamada elastografía ecoendoscópica, basada en la “dureza” del tejido a través de la aplicación en tiempo real de una determinada presión con el transductor del ecoendoscopio con un software acoplado. El software traduce esta “dureza” del tejido en una gama de colores, mostrando en color azul los tejidos más duros y con mayor probabilidad de malignidad, y en verde aquellos más blandos y sugestivos de procesos inflamatorios no malignos. En un estudio realizado por un grupo español<sup>42</sup> se evaluó con dicho método 55 adenopatías, siendo la probabilidad de adenopatía benigna del 100% si la elastografía mostraba predominantemente el color verde, y una probabilidad del 91% para malignidad si predominaba el color azul; la eficacia diagnóstica caía, sin embargo, a un 50% cuando la técnica mostraba un patrón “indeterminado”, es decir, cuando no se podía precisar el color que predominaba. De cualquier forma, su uso ayudaría a decidir cuál o cuáles son las adenopatías más idóneas para obtener una mayor rentabilidad diagnóstica.

Otra de las novedades tecnológicas son las denominadas agujas procure de 19 y 22G que, a través de modificaciones en la punta de la aguja (que dispone de una muesca), permiten obtener material más adecuado para su estudio histológico y para la realización de técnicas de inmunohistoquímica y de tinciones tisulares para el diagnóstico de entidades específicas. Así, podrían resultar de utilidad en el caso de no disponer de un patólogo en la sala y por incrementar la eficacia diagnóstica con un menor número de pases, como se recoge en un reciente estudio multicéntrico europeo<sup>43</sup>.

## Conclusiones

- Tanto el estudio histológico como una estadificación mediastínica exacta son fundamentales a la hora de decidir la mejor opción terapéutica en el CP, siendo la FB la técnica de elección inicial para su estudio.
- El rendimiento diagnóstico más elevado corresponde a las lesiones de crecimiento exofítico hacia la luz bronquial, donde la combinación de muestras de BAS, cepillado bronquial y biopsia bronquial alcanzan un diagnóstico hasta en el 90% de los casos.
- En el caso de las lesiones pulmonares de localización periférica, el rendimiento diagnóstico depende de varios factores como el tamaño del tumor, la distancia desde el hilio pulmonar y la presencia del signo del bronquio. En estos casos, la combinación de otras técnicas endoscópicas como la biopsia trasbronquial con ayuda de fluoroscopia y la punción-aspiración trasbronquial pueden ayudar en el diagnóstico.
- Técnicas recientes como el EBUS radial y la navegación electromagnética son de utilidad en el estudio de los nódulos de localización periférica.
- La combinación de EBUS y EUS permite una estadificación completa del mediastino y podrían sustituir a métodos diagnósticos más invasivos como la mediastinoscopia, siendo recomendable su uso previo a la cirugía.
- Las muestras obtenidas por EBUS y/o EUS son útiles para el estudio de mutaciones en el CP.
- La EUS-PAAF permite además la toma de muestras de ciertas metástasis a distancia como las localizadas en el lóbulo hepático izquierdo y la glándula suprarrenal izquierda.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 178S-210S.
2. Libshitz HI, McKenna RJ Jr. Mediastinal lymph node size in lung cancer. Am J Roentgenol 1984; 143: 715-18.
3. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 287-93.
4. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S et al. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/TC in the staging of lung cancer. Eur Respir J 2007; 29: 995-1002.
5. Reed CE, Harpole DH, Posther KE et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1943-51.
6. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with no-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003; 139: 879-92.
7. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R et al. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. Thorax 2007; 62: 696-701.
8. De Wever W, Stroobants S, Coolen J et al. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. Eur Respir J 2009; 33: 201-12.
9. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M et al. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. Thorax 2008; 63: 526-31.
10. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. Chest 2006; 130: 1791-95.
11. Tournoy KG, Keller S M, Annema J T. Mediastinal staging of lung cancer: novel Concepts. The Lancet 2012; 13: e221-e229.
12. Killian G. Ueber directe bronchoscopie. MMW 1898; 27: 844-7.
13. Jackson CH. The life of Chevalier Jackson: an autobiography. New York: Macmillan; 1938.
14. Ohata M. History and progress of bronchology in Japan. JJSB 1998; 20: 539-46.
15. Herth F, Eberhardt R. Flexible bronchoscopy and its role in the staging of non-small cell lung cancer. Clin Chest Med 2010; 31: 87-100.
16. Cases Viedma E, Pérez Pallarés J, Martínez García MA et al. Eficacia del midazolam para la sedación en la broncoscopia flexible. Un estudio aleatorizado. Arch Bronconeumol 2010; 46 (6): 302-309.
17. Barlési F, Doddoli C, Greillier L et al. Bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer: an evaluation of current practice. Rev Mal Respir 2006; 23: 17-26.
18. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29(3): 261-70.
19. Semenzato G, Spatafora M, Feruglio C et al. Bronchoalveolar lavage and the immunology of lung cancer. Lung 1990; 168: 1041-9.
20. Rennard SI. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of cancer. Lung 1990; 168: 1035-40.
21. Schreiber G, Macrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003; 123 (Suppl 1): 115S-28S.
22. Dettlerbeck FC, Zelman Lewis S, Diekemper R et al. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP guidelines. Chest 2013; 143 (5) (Suppl): 7S-37S.
23. Zaric B, Stojisic V, Stojanovic G et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. J Thorac Dis 2013; 5(S4): S359-370.
24. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M et al. Subepithelial vascular patterns in bronchial dysplasia using a high magnification bronchovideoscope. Thorax 2002; 57: 902-7.
25. Seijo LM, Bastarrica G, Lozano MD, Zulueta JJ. La navegación electromagnética en el diagnóstico de nódulos periféricos y adenopatías mediastínicas: experiencia preliminar. Arch Bronconeumol 2007; 43(8): 460-3.
26. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF et al. Normativa SEPAR

- sobre estadificación del cancer de pulmón. Arch Bronconeumol 2011; 47(9): 454-65.
27. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. Eur Respir J 2006; 28: 910-4.
28. Herth FJF, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. Chest 2004; 125: 322-325.
29. Martín Juan J. EBUS-TBNA/USEB-PA. Punción espirativa guiada por ultrasonografía endobronquial. Rev Esp Patol Torac 2012; 24 (1): 45-52.
30. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2009; 45: 1389-96.
31. Lee HS, Lee GK, Lee HS et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? Chest 2008; 134: 368-74.
32. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. Chest 2010 Sep; 38 (3): 641-647.
33. Memoli W, El-Bayoumi E, Pastis NJ et al. Using EBUS features to predict lymph node metastasis in patients with lung cancer. Chest 2011; 140: 1550-1556.
34. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3346-50.
35. Zhang R, Ying K, Liu Hong S et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer 2013; 49: 1860-67.
36. Lariño Noia J. Papel de la ultrasonografía endoscópica (USE) en la evaluación mediastínica. Rev Esp Patol Torac 2012; 24 (1): 55-60.
37. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. Lung Cancer 2005; 48: 357-361.
38. Varadajulu S, Schmulowitz N, Wildi SF et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. Gastrointest Endosc 2004; 59: 345-348.
39. Micames C, Mccrory D, Pavey D et al. Endoscopic Ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. Chest 2007; 131: 539-548.
40. Ohnishi R, Yasuda I, Kato T et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. Endoscopy 2011.
41. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR et al. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-TC in restaging after treatment for locally advanced non small cell lung cancer. Lung Cancer 2009. February.
42. Lariño-Noia J, Iglesias-García J, Alvarez-Castro A et al. Usefulness of endoscopic ultrasound (EUS) elastography for the detection of malignant infiltration of mediastinal and abdominal lymph nodes. DDW 2009 AB 231, 44.
43. Iglesias García J, Poley J, Larghi A et al. Feasibility and yield of a new EUS histology needle: results from a multicenter, pooled, cohort study. Gastrointest Endosc 2011; 73 (6): 1189-96.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

### 6.3 Técnicas quirúrgicas de estadificación (mediastinoscopia, mediastinostomía, videotoracoscopia, TEMPLA, VAMLA)

---

F. Hernández Escobar, J. R. Cano García, D. Pérez Alonso, S. Quevedo Losada, L. López Rivero.

---

#### Introducción

*“Les ganglions bronchiques sont comme le miroir du poumon”.* (Parrot 1876)<sup>1</sup>.

La correcta estadificación mediastínica juega un papel de importancia capital en el tratamiento del Cáncer de Pulmón (CP), pues de ella depende en gran medida el tipo de tratamiento y el pronóstico de los pacientes afectados de esta patología.

En la década de los años 60, Pearson popularizó el uso de la mediastinoscopia cervical para la estadificación ganglionar en el Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) mediante la biopsia de los ganglios linfáticos mediastínicos. Desde entonces, han aparecido nuevas técnicas menos invasivas para el diagnóstico histológico del CP (EBUS, EUS, punción transbronquial, etc.), haciendo del estudio de extensión una cuestión multidisciplinar. Pese a estas nuevas técnicas diagnósticas exentas de cirugía, la estadificación quirúrgica del mediastino sigue teniendo una implicación fundamental, tanto pronóstica como terapéutica, en un gran número de pacientes.

Hoy en día no existe la técnica quirúrgica ideal para el estudio completo de la participación mediastínica en el CP, cada técnica posee limitaciones inherentes, motivo por el cual se hace necesaria una individualización precisa y detallada de los pacientes para poder ofrecerles la estrategia quirúrgica más conveniente a cada uno de ellos.

#### Mediastinoscopia cervical estándar (MC) y videomediastinoscopia (VMC)

Fue descrita por Carlens en el año 1959. Con esta técnica quirúrgica se pretende acceder al compartimento anterosuperior del mediastino y por ende a las estructuras situadas en él.

Bajo anestesia general y con intubación orotraqueal simple, se realiza una pequeña cervicotomía de 3 cm por encima de la escotadura esternal, con el fin de acceder al plano pretraqueal, tras lo cual, se realiza cuidadosamente una disección digital pre y para traqueal bilateral. Con la ayuda de un mediastinoscopio se exploran las regiones paratraqueales, peribronquiales y subcarínica para poder biopsiar –bajo visión directa– los ganglios correspondientes a cada zona. Aunque en algunos centros la intervención se realiza de forma ambulatoria<sup>2</sup>, muchos grupos quirúrgicos mantienen el ingreso hospitalario hasta el día siguiente de la intervención.

Los avances técnicos dentro del campo de la cirugía en la estadificación mediastínica fueron la aparición del videomediastinoscopio (que permitió incorporar imágenes de vídeo al mediastinoscopio convencional, para así tener una mejor visión de las estructuras y más comodidad de trabajo) y el mediastinoscopio bivalvo, que amplía el espacio mediastínico permitiendo trabajar de forma bimanual con la ayuda del asistente. La videomediastinoscopia o mediastinoscopia videoasistida (VMC), es la modalidad preferida en la mayoría de los centros, quedando la variante clásica relegada a un segundo plano.

Tanto la MC convencional como la asistida por vídeo permiten la exploración bilateral de los ganglios del mediastino superior, incluyendo: paratraqueales altos/bajos (2R, 2L, 4R, 4L) y subcarínicos anteriores (7a). Tiene un acceso limitado a los ganglios situados en la región posterior de la carina (7p) y zona aortopulmonar (5, 6)<sup>2</sup>. Esta limitación implica una mayor impor-

tancia en los tumores que asientan en el lóbulo superior izquierdo, donde la vía de diseminación linfática suele involucrar este nivel. Son inaccesibles los ganglios paraesofágicos (8) y del ligamento pulmonar (9)<sup>3</sup> ver tabla1.

El análisis comparativo de la MC y la VMC arroja cifras similares en cuanto a precisión diagnóstica y VPN, como lo pone de manifiesto el metanálisis publicado en 2012 por Zakkar, comparando 5.156 MC y 956 VMC. No encontró diferencias estadísticamente significativas en la precisión (MC: 83,8 – 97,2% vs VMC: 87,9 – 98,9%) ni en el VPN (MC: 81 – 95,7% vs VMC: 83 – 98,6%) entre ambos grupos, pese a que la VMC permitía un mayor número de ganglios y por ende mayor muestra histológica (MC: 5 – 7,13 vs VMC: 6 – 8,5). Ambas mostraron una baja tasa de morbilidad (MC: 0 – 5,3% vs VMC: 0,83 – 2,9%) y mortalidad (MC: 0 – 0,05% vs VMC: 0%)<sup>4</sup>.

En 2011, el grupo coreano de Cho JH, Kim J, Kim K *et al.* encontró menos complicaciones ( $p = 0,030$ ) en el grupo de VMC (1,6%) frente al de MC (3,6%), analizando 222 MC frente 299 VMC<sup>5</sup>.

Cifras similares fueron publicadas por Lescher en 2008, comparando 132 MC con 234 VMC, siendo la complicación más frecuente la parálisis/paresia recurrencial (MC: 3%, VMC: 2,1%)<sup>6</sup>.

La baja tasa de complicaciones, así como la rentabilidad diagnóstica, siguen haciendo de la mediastinoscopia la técnica *gold standard* en el diagnóstico histológico del mediastino anterosuperior (2L, 2R, 4L, 4R, y 7a)<sup>7</sup>. Se recomienda el muestreo sistemático de las 5 zonas mencionadas con, al menos, una biopsia ganglionar representativa de cada una<sup>8</sup>.

Existen limitaciones para la VMC, como los casos donde las estaciones implicadas son inaccesibles (5, 6, 7p, 8 y 9), en los pacientes portadores de un tubo de traqueostomía o aquellos sometidos a una irradiación mediastínica<sup>9</sup>.

Por tanto, siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS), se puede recomendar el uso de la VMC para la estadificación mediastínica en:

- Adenomegalias >1 cm de diámetro en la TC o PET-positivas, con ausencia de diagnóstico mediante técnicas mínimamente invasivas EBUS/EUS (no disponibles en todos los centros). Nivel de evidencia 1B<sup>10</sup>.
- Lesión central o sospecha radiológica (PET-TAC) de N1. Nivel de evidencia 2B<sup>10</sup>.
- Tumores >de 3 cm (principalmente adenocarcinoma con SUV elevado), ya que disminuye el VPN de las técnicas no invasivas (VPN <90%) y au-

menta la probabilidad de aparición de N2 inesperado, con empeoramiento importante del pronóstico, de ahí la importancia de la confirmación histológica. Nivel de evidencia 2B<sup>10</sup>.

### Mediastinoscopia cervical extendida (MCE)

La MCE se considera hoy en día una variante de la MC y surge como respuesta ante la dificultad encontrada para acceder, cuando procede, a los ganglios situados en la zona aorto-pulmonar. En la literatura, se encuentran multitud de referencias a Ginsberg como inventor de la técnica en 1987, aunque la autoría fue del alemán Specht, quien dos décadas antes la describió en su artículo “*Erweiterte Mediastinoskopie*”. Fue en el año 1965<sup>11</sup>.

La técnica quirúrgica se lleva a cabo de forma similar a la mediastinoscopia, explorando las estaciones mencionadas anteriormente (2R, 2L, 4R, 4L y 7a), pero se “extiende” más allá de sus límites, permitiendo la exploración de los ganglios de la zona aorto-pulmonar: subaórticos (5) y paraaórticos (6). Para ello se realiza un plano de disección con dirección anterolateral y caudal que viaja debajo de la vena innominada para discurrir entre la arteria innominada y la carótida izquierda hasta llegar al arco aórtico, el cual se sobrepasa para terminar en el borde superior de la arteria pulmonar izquierda<sup>12</sup>.

En pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo, la MC + MCE ha demostrado tener una sensibilidad y un VPN del 71% y 91% respectivamente<sup>3</sup>.

La tasa de complicaciones, en general, asociada a la MCE se estima entre 0,75% - 4,5%, según las series, siendo la más frecuente la disfonía y parálisis del nervio laríngeo recurrente izquierdo<sup>13</sup>. Pese a su poca prevalencia, el hecho de que hayan sido descritas graves complicaciones en la MCE, como lesiones arteriales o ACV, hace rechazar esta técnica a muchos cirujanos en la exploración rutinaria de la zona aorto-pulmonar, reservando la misma a centros con experiencia y a casos seleccionados<sup>3,9</sup>.

La Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) sugiere contemplar esta técnica en los pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo con ganglios en la zona aorto-pulmonar mayores de 1cm en la TC y/o PET-positivos, siempre y cuando suponga un cambio en la actitud terapéutica. Nivel de evidencia 5<sup>10</sup>.

### Mediastinotomía anterior izquierda o procedimiento de Chamberlain

Se trata de una alternativa quirúrgica para el acceso de la zona aorto-pulmonar (5 - 6). Fue introducida por Chamberlain en la década de los sesenta para el acceso al mediastino anterior. Se realiza bajo anestesia general y con intubación simple. Para llevarla a cabo se realiza una incisión paraesternal sobre el segundo o tercer espacio intercostal, mediante la cual se reseca el cartílago subyacente, accediendo de forma directa y segura a la ventana aorto-pulmonar (5) y ganglios paraaórticos (6)<sup>9</sup>.

La sensibilidad y el porcentaje de falsos negativos se encuentran en torno al 71% y 9%, respectivamente<sup>3</sup>. La morbilidad y mortalidad son extremadamente bajas, siendo la técnica factible y segura.

Por contra, solo permite la exploración unilateral del mediastino lo que hace que esta técnica se use frecuentemente en combinación con la MC o VMC, realizando las dos técnicas en el mismo procedimiento.

Está indicada la biopsia ganglionar mediastínica en tumores del lóbulo superior izquierdo con ganglios en la zona aorto-pulmonar mayores de 1cm en la TC y/o PET-positivos, siempre y cuando suponga un cambio en la actitud terapéutica. (ESTS) Nivel de evidencia 5<sup>10</sup>.

### Vidotoracoscopia (VT)

Durante las dos últimas décadas el empleo de la videotoracoscopia ha remplazado progresivamente a la cirugía abierta en la patología pleuropulmonar. La linfadenectomía estadificadora por VT se realiza más frecuentemente como muestreo sistemático tras las resecciones pulmonares toracoscópicas (VATS).

Permite la exploración unilateral del mediastino. La VT derecha posibilita el acceso a las estaciones ganglionares 2R, 4R, 7, 8, 9, 10R y 11; siendo en el lado izquierdo subsidiarias las 5, 6, 7, 8, 9, 10 L, 11.

Según series, la S oscila entre el 75% y el 99%, y los FN entre el 4% y el 7%. Siendo la tasa media de complicaciones del 2% (rango 0-9%)<sup>3</sup>.

Su uso como técnica de estadificación única para el CP no está recomendado de forma rutinaria. Esto es debido a que solo permite la exploración unilateral del mediastino, requiere ingreso hospitalario e inserción de drenaje pleural. Además, está limitada por la existencia de adherencias pleurales y requiere intubación oro-traqueal selectiva<sup>10</sup>.

La Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) sugiere contemplar esta técnica en los pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo con ganglios en zona aorto-pulmonar mayores de 1cm en la TC y/o PET-positivos, siempre

y cuando suponga un cambio en la actitud terapéutica. Nivel de evidencia 5<sup>10</sup>.

### VAMLA (video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy)

La técnica VAMLA fue presentada en el año 2001 por el grupo alemán de Hürtgen y se puede considerar como una evolución más allá de la VMC, realizando, en lugar de biopsias ganglionares mediastínicas, la exéresis en bloque del tejido linfo-graso mediastínico. Se realiza utilizando las mismas premisas anestésicas y quirúrgicas que la VMC, pero utiliza un videomediastinoscopio bivalvo (Linder-Dahan) que permite una mejor exposición del campo quirúrgico, así como la posibilidad de trabajar de forma bimanual.

Permite la linfadenectomía completa de las estaciones 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 8, 10R y 10L<sup>11</sup>, con la posibilidad de complementarla con una MCE, y así tener acceso a la ventana aorto-pulmonar (5, 6).

Los datos aportados por Biruta Witte en 2006, al comparar 144 casos de VAMLA con 82 VMC, muestran mejores parámetros de validez interna y externa en el grupo VAMLA con S, E, FN y FP del 88,2%, 100%, 1,7% y 0%, respectivamente.

Por otro lado, Turna *et al.*, también en 2013, apuntaron los beneficios de VAMLA con respecto a la VMC con una S, E, FN y FP del 95,5%, 100%, 3,4% y 0% cada uno. A su vez observaron beneficios en términos de supervivencia (independiente del factor T y N) con VAMLA, datos compatibles con el estudio de Ludwig en 16.800 pacientes, donde se vio que la supervivencia después de resección en CPCNP era directamente proporcional al número de ganglios resecaos. Pese a que esta mejora de pronóstico en términos de supervivencia se deba en gran parte a una selección más precisa de los pacientes candidatos a cirugía (menos N2 inesperados), el papel de la linfadenectomía radical en la supervivencia del CPCNP aún no está aclarado.

La mayor invasión del mediastino, sobre todo si se realiza combinada con una MCE, supone una mayor morbilidad y tasa de complicaciones que la VMC, oscilando, según series, entre 3,98% - 13,2%<sup>3,9</sup>. La complicación más frecuente es la disfonía (transitoria o permanente) por lesión recurrencial, siendo otras menos frecuentes (<1%), tales como la pérdida hemática no transfusional y la lesión venosa o arterial. De ahí la importancia de realizarla en centros experimentados.

La ESTS en su revisión de 2014, no recomienda el uso sistemático de VAMLA para la estadificación mediastínica en CPCNP, reservando su realización a ensayos clínicos y en centros con experiencia<sup>10</sup>.

**TEMLA (transcervical extended mediastinal lymphadenectomy)**

La linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA) es una técnica quirúrgica desarrollada y publicada por primera vez en el año 2005 por el grupo de Zielinsky. Aunque se emplea de forma preferente en la estadificación ganglionar del carcinoma broncogénico, también ha demostrado su utilidad en la cirugía del cáncer de esófago, del timo, así como de tumores mediastínicos.

La técnica consiste en una cervicotomía en collar de 5-7 cm, con una elevación del manubrio esternal mediante un retractor esternal, que ofrece un amplio abordaje para disecar y reseca en bloque de forma sistemática los distintos grupos ganglionares situados a nivel cervical y mediastínico de forma bilateral (grupos: 1+3, 2R, 2L, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 10R, 10L)<sup>12</sup>. Una vez realizada la cervicotomía y colocado el retractor, se identifican y disecan ambos nervios laríngeos recurrentes en toda su longitud. La disección de los troncos vasculares supraaórticos y del árbol traqueo-bronquial se realiza bajo visión directa y permite acceder a la mayor parte de los grupos ganglionares, excepto a las adenopatías de la ventana pulmonar, para-aórticas, subcarinales y paraesofágicas (grupos 5, 6, 7 y 8), a los que se accede mediante videomediastinoscopio bivalvo. El abordaje permite la resección radical de adenopatías o tumoraciones con un adecuado control vascular. La cirugía no requiere drenaje ni otras medidas postquirúrgicas.

La morbilidad de esta cirugía está en torno al 6% (parálisis-paresia recurrente, lesiones vasculares, insuficiencia respiratoria), con una mortalidad del 0,7% por causas diferentes a la cirugía.

En la figura 1 podemos ver de forma comparativa los resultados de los diferentes métodos de estadificación, en función de primera estadificación o reestadificación.

Parece claro que la radicalidad que aportan las linfadenectomías (TEMLA y VAMLA) permitirían una estadificación más correcta de todos los pacientes, sin embargo, pueden llevar una comorbilidad asociada (principalmente parálisis-paresia recurrente), de ahí que desde la ESTS se recomiende su uso como método de estadificación en centros especializados donde se domine la técnica<sup>10</sup>. Ambas técnicas se deben realizar en aquellos pacientes sin enfermedad ganglionar mediastínica evidente en las pruebas de imagen (en estos casos se podría realizar mediante EUS-EBUS o mediastinoscopia) donde la existencia de un N2 inesperado podría tener una repercusión clínica desfavorable, estos casos serían:

- 1.- Pacientes con CB estadio M1 reseca.
- 2.- Paciente con CB y factor T avanzado o hiliares (T3-T4), y alta captación en la PET.
- 3.- Paciente con CB reseca con elevada comorbilidad.
- 4.- Paciente con estadio IIIA-N2 (MC) tras QT inducción. Ver algoritmo incluido en la figura 2.

**Tabla 1. Grupos ganglionares accesibles según vía de abordaje**

INTERVENCIÓN	GRUPOS GANGLIONARES ACCESIBLES
MC o VMC	2R, 2L, 4R, 4L, 7a
MCE	2R, 2L, 4R, 4L, 5, 6, 7a
MT ant izq	5, 6
VATS	Dcha: 2R, 4R, 7 (a+p), 8, 9, 10R y 11 o Izq: 5, 6, 7 (a+p), 8, 9, 10 L, 11
VAMLA	2R, 2L, 4R, 4L, 7, 8, 10R y 10L. 5-6*
TEMLA	1+3, 2R, 2L, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, 10R, 10L

\*Si se completa con MCE

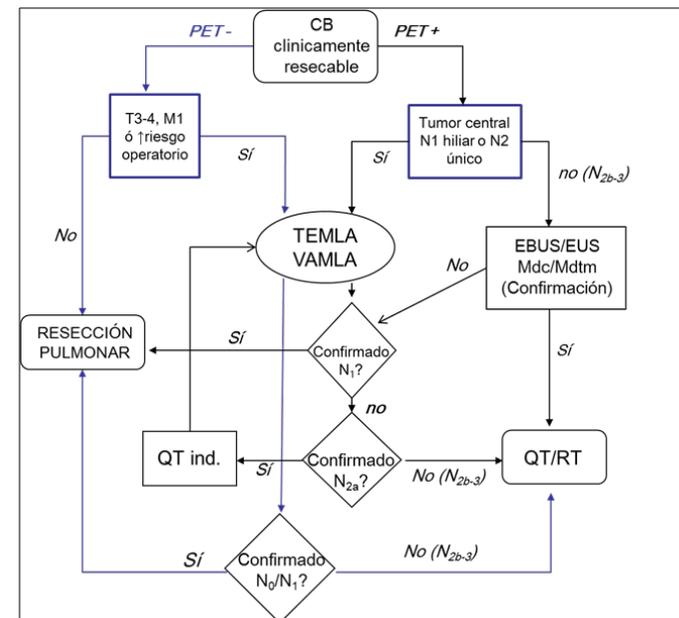


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de los ganglios mediastínicos en CPCNP. Implicación de TEMLA/VAMLA.

**1ª ESTADIFICACIÓN.**

Técnica	Sensibilidad	VPP	VPN
TAC	0.57	0.56	0.83
PET-TAC	0.84	0.79	0.93
EUS	0.78	0.98	0.81
EBUS	0.90	1.00	0.80
Mdc/Mdtm	0.81	1.00	0.91
VAMLA(Hurtgen)	0.94-0.96	1.00	0.95
VAMLA(H.Insular)	0.96	1.00	0.96
TEMLA(Zielinski)	0.98	1.00	0.99
TEMLA(H.Insular)	0.99	1.00	0.98

**RE-ESTADIFICACIÓN**

Est.IIIA-N2	Sensibilidad	FP	FN
PET	0.70	30%	25%
ReMdc/Mdtm	0.70	0	25%
EUS	0.75	0	30%
EBUS	0.76	0	80%
TEMLA	0.99	0	0

Figura 1. Comparativa estadificación/reestadificación según técnicas.

- López L, Varela A, Freixinet J et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 555-8.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M et al. American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (3 suppl): 202S–220S.
- Witte B, Wolf M, Huertgen M et al. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg* 2006 Nov; 82 (5): 1821-7.
- Alonso DP, García JR, Losada SQ et al. TEMPLA: A new technique for the treatment of recurrent thyroid cancer. *Cir Esp* 2010 Dec; 88 (6): 427-9.
- Zieliński M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin* 2012; 22 (2): 219-25.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Nohl-Oser HC. *Br Med J* 1965; 1: 1167-1169.
- Cybulsky IJ, Bennett WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 176-178.
- Silvestri GA, González AV, Jantz MA et al. Methods for staging Non-Small Cell Lung Cancer. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (3rd edition). *Chest* 2013; 143: 211-250.
- Zakkar M, Tan C, Hunt I. Is video mediastinoscopy a safer and more effective procedure than conventional mediastinoscopy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 81-4.
- Cho JH, Kim J, Kim K et al. A comparative analysis of video-assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1007-11.
- Leschber G, Sperling D, Klemm W et al. Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 289-93.
- De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3 (4): 225-233.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

### 6.4 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón

---

**Roberto Mongil Poce.**

---

#### Principios generales del sistema de clasificación TNM

El ejercicio de dividir los casos de cáncer en distintos grupos o estadios viene dado por el hecho de que la supervivencia, en aquellos pacientes en los que la enfermedad está localizada, es más alta en comparación con aquellos en los que la enfermedad se puede considerar avanzada, porque ésta se ha extendido más allá del órgano de origen.

Los objetivos de esta división por estadios de los casos de cáncer son los siguientes: Ayudar a la planificación del tratamiento, orientar sobre el pronóstico, evaluar los resultados del tratamiento, facilitar el intercambio de información entre los distintos profesionales implicados en el tratamiento del cáncer y ayudar a la investigación continuada contra el mismo.

El sistema de clasificación TNM se basa en la extensión anatómica de la enfermedad, determinada clínica e histo-patológicamente y posee dos características fundamentales: sus principios básicos son aplicables a toda localización sin tener en cuenta el tratamiento y, además, puede ser suplementada más tarde por la información disponible de la histopatología y/o cirugía.

El sistema TNM describe la extensión anatómica de la enfermedad y se basa en la evaluación de tres aspectos:

Factor T: define la extensión del tumor principal.

Factor N: define la ausencia o presencia y extensión de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Factor M: define la ausencia o presencia de metástasis a distancia del tumor principal.

Añadiendo números a estos tres factores, se indica la extensión de la enfermedad: T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, M0, M1.

La clasificación TNM, como categorizador de la extensión anatómica de la enfermedad, supone el indicador pronóstico más potente para la inmensa mayoría de tumores malignos. Sin embargo, se sabe que existen factores distintos a los puramente anatómicos que influyen en la supervivencia de pacientes con determinados tumores, como es el caso de la edad en el carcinoma de tiroides. Estos factores son incluidos en la agrupación por estadios de estos tumores concretos.

La Asociación Internacional Para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) ha desarrollado una nueva base de datos con 94,708 casos, provenientes de 35 fuentes y 16 países de todo el mundo<sup>1-5</sup>. Fruto del análisis de los datos recogidos, nace la próxima (Octava) clasificación TNM para el Cáncer de Pulmón, que fue publicada a finales de 2016<sup>6</sup>.

Como se puede apreciar en las Tablas 1 y 2, los cambios de la nueva edición se centran, fundamentalmente, en la aparición de nuevas categorías de los descriptores T y M, así como en la aparición de nuevos estadios.

Un ejemplo son las categorías T1a y T1b. En la nueva edición (8ª), el T1a se refiere a tumores de 1 cm como diámetro máximo y el T1b a tumores de más de 1 cm, pero igual o menores a 2 cm. También es nueva la categoría T1c, en referencia a tumores de más de 2 cm pero menores o iguales a 3 cm en su diámetro mayor.

Los cambios en las categorías del descriptor T determinan la aparición de nuevos estadios como el IA1, IA2 y IA3, que corresponden al T1aN0M0, T1bN0M0 y T1cN0M0, respectivamente.

Como se puede apreciar en la tabla 1, existen cambios en los descriptores T2, T3 y T4, así como en el descriptor M, que se subdivide en M1a, M1b y M1c, en función de si las metástasis son intra o extratorácicas y en si estas

últimas son únicas o múltiples.

Dado que existen cambios en los factores T y M, esto afecta a los estadios. Como ejemplo, aquellos tumores de más de 7 cm, que en la séptima edición se clasificaban como T3 ahora, en la octava, se clasifican como T4. Si, además, es N0M0, se sitúa en el estadio IIIA en la nueva clasificación en lugar del estadio IIB de la séptima edición. Otro ejemplo es la aparición del estadio IIIC para tumores T3 o T4 N3M0. Aunque el pronóstico del estadio IIIC no difiere del estadio IVA, se justifica esta distinción por los diferentes abordajes terapéuticos usados en cada caso<sup>6</sup>.

El resto de cambios en los estadios se justifica por el diferente pronóstico de los distintos grupos de pacientes<sup>6</sup>.

**Tabla 1. Propuesta de descriptores T, N y M para la 8ª edición de la clasificación TNM del Cáncer de Pulmón. Los cambios sobre la 7ª edición están en negra**

T: Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobara.
<b>T1a (mi)</b>	<b>Adenocarcinoma mínimamente invasivo<sup>b</sup>.</b>
<b>T1a</b>	<b>Tumor &lt; o igual a 1 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T1b</b>	<b>Tumor &gt; 1cm pero &lt; o igual a 2 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T1c</b>	<b>Tumor &gt; 2cm pero &lt; o igual a 3 cm en su diámetro mayor<sup>c</sup>.</b>
T2	Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: - <b>Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal.</b> - Invade pleura visceral. - <b>Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, afectando a parte o todo el pulmón.</b>
<b>T2a</b>	<b>Tumor &gt; 3cm pero &lt; o igual a 4 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T2b</b>	<b>Tumor de &gt;4 cm pero &lt; o igual a 5 cm en su diámetro mayor.</b>

T3	<b>Tumor de &gt; 5 cm pero &lt; o igual a 7 cm</b> en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.
T4	<b>Tumor &gt; 7 cm en su diámetro mayor</b> o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: <b>diafragma</b> , mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.
<b>N: afectación de ganglios linfáticos regionales.</b>	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hilares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/0 subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
<b>M: metástasis a distancia</b>	
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia.
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos <sup>d</sup> .
<b>M1b</b>	<b>Metástasis única extratorácica<sup>e</sup>.</b>
<b>M1c</b>	<b>Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.</b>

<sup>a</sup> El infrecuente tumor de cualquier tamaño que invade superficialmente con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximalmente al bronquio principal, también es clasificado como T1a.

<sup>b</sup> Adenocarcinoma solitario de 3 cm o menos con un predominante componente lepidico y 5 mm o menos de invasión en cualquier foco.

<sup>c</sup> Los tumores T2 con estas características se clasifican como T2a si son de 4 cm o menos en su diámetro mayor o si el tamaño no puede determinarse, y como T2b si son > 4cm pero menores o iguales a 5 cm en su diámetro mayor.

<sup>d</sup> La mayoría de los derrames pleurales (pericárdicos) con Cáncer de Pulmón son debidos al tumor. En pocos pacientes, sin embargo, múltiples exámenes del líquido pleural (pericárdico) son negativos para células neoplásicas y el líquido no es hemático ni un exudado. Cuando estos aspectos y el juicio clínico concluyen que el derrame no se relaciona con el tumor, el derrame debería ser excluido como descriptor de estadificación.

<sup>e</sup> Esto incluye la afectación de un único ganglio no regional.

**Tabla 2. Propuesta de agrupación por estadios para la 8ª edición de la clasificación TNM del Cáncer de Pulmón. Los cambios con respecto a la 7ª edición están subrayados en negrita**

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

Tis, carcinoma in situ; T1a (mi), adenocarcinoma mínimamente invasivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*.2014; 9: 1618-1624.
2. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 990-1003.
3. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1515-1522.
4. Travis Wd, Asamura H, Bankier A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (8): 1204-23.
5. Asamura H, Chansky K, Crowley J Et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (12): 1675-846.
6. Goldstrow p, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM Stage Groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer 2015; 11 (1): 39-51.

## TRATAMIENTO

### 7.1. Valoración funcional preoperatoria

---

Paula Moreno Casado, Antonio Álvarez Kindelán.

---

#### Introducción

La cirugía de resección pulmonar es la mejor opción de tratamiento con intención curativa en pacientes con un Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Sin embargo, muchos de estos pacientes presentan una alteración de su función pulmonar, relacionada con el hábito tabáquico, que limita la opción quirúrgica en no pocas ocasiones. Por este motivo, es de vital importancia realizar un estudio detallado e individualizado de las comorbilidades y de la función cardiopulmonar, con el fin de ofrecer la cirugía a aquellos individuos que realmente se beneficiarán del tratamiento, minimizando la aparición de eventos adversos cardio-respiratorios postoperatorios, y anticipando una buena calidad de vida sin una limitación funcional respiratoria a largo plazo tras la resección pulmonar prevista.

Con el fin de determinar el mejor candidato a la cirugía de resección pulmonar, la mayoría de las sociedades científicas han publicado guías basadas en la evidencia que deben tomarse como modelo para la evaluación de cada paciente individual<sup>1-5</sup>. Sin embargo, la decisión entre el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico es en ocasiones complicada, sobre todo cuando se añaden diversos factores de riesgo a una función respiratoria que podemos considerar límite para la resección pulmonar prevista, teniendo en cuenta que no considerar al paciente candidato a cirugía limita significativamente las opciones de curación, y por otro lado, considerar candidato a cirugía a un individuo con comorbilidad significativa, lo expone a un riesgo de mortalidad perioperatorio inasumible, o una limitación de su calidad de vida

derivada de una restricción significativa de su función cardio-respiratoria.

La decisión sobre operar o no a un paciente con CPCNP debe tomarse de forma consensuada por un equipo multidisciplinar en el que intervienen cirujanos torácicos, neumólogos, oncólogos médicos y oncólogos radioterapeutas, sobre la base de la mejor evidencia y guías clínicas<sup>1-5</sup>. Sin embargo, el cirujano torácico debe tomar la responsabilidad última sobre la indicación o no de cirugía de un paciente individual, sobre la base de toda la información obtenida en el estudio preoperatorio.

Probablemente, los factores generales más importantes a tener en cuenta en la evaluación preoperatoria de los candidatos a una resección pulmonar son: edad, estado nutricional y comorbilidad cardiovascular. Una vez evaluados estos factores, debe realizarse un profundo análisis de la función cardio-respiratoria.

#### Edad

Históricamente, se ha considerado a la edad un factor independiente de riesgo de mortalidad que excluía a algunos individuos con CPCNP de la opción quirúrgica con intención curativa por este único motivo. En los últimos años, se ha demostrado que la edad *per se* no debe considerarse un factor de decisión negativo en individuos sin otras comorbilidades que pueden someterse a una resección pulmonar. En este sentido, Okami *et al.*<sup>6</sup> publicaron una serie de 367 pacientes mayores de 80 años, sometidos a una resección pulmonar por CPCNP en estadio I, con una mortalidad operatoria del 1,4%, identificando al estadio de la enfermedad y las comorbilidades como los factores predictivos de esta mortalidad. Otros estudios han observado resultados similares<sup>7</sup>. Por tanto, los pacientes con CPCNP no deben ser excluidos de la opción de tratamiento quirúrgico únicamente por la edad (Nivel de evidencia C).

## Estado nutricional

Un adecuado estado nutricional previene las complicaciones quirúrgicas, minimiza las infecciones postoperatorias y favorece una adecuada cicatrización de las heridas quirúrgicas. Los niveles anormalmente bajos de prealbúmina sérica se han relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias<sup>8</sup>; sin embargo, no se recomienda la determinación rutinaria preoperatoria de prealbúmina en aquellos pacientes en los que no existe una evidencia clínica de un trastorno nutricional (Nivel de evidencia C).

## Riesgo cardiovascular

La coexistencia de antecedentes de una enfermedad cardiovascular es frecuente en los pacientes fumadores que presentan un CPCNP. Dada la elevada morbilidad de origen cardiovascular en los pacientes sometidos a una cirugía de resección pulmonar, es obligado un detallado estudio cardiológico, siguiendo las directrices propuestas por la *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA)<sup>9</sup>. La ACC y AHA han incorporado en su evaluación preoperatoria cardiológica cinco cuestiones que guían la evaluación preoperatoria en los pacientes que se van a someter a una cirugía no cardíaca:

1. ¿Se trata de una cirugía urgente? En caso afirmativo se procede a la intervención sin retrasar una cirugía que salve la vida al paciente por realizar un estudio cardiológico preoperatorio detallado.
2. ¿Presenta el paciente antecedentes de fallo cardíaco, arritmias, valvulopatías? En estos casos, es obligada la realización de electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma, así como optimizar el tratamiento médico cardiológico preoperatorio<sup>9,10</sup>.
3. ¿Cuál es el riesgo cardíaco de la intervención quirúrgica prevista? La cirugía de resección pulmonar se encuadra en el grupo de procedimientos de riesgo intermedio, con unas tasas de morbilidad entre 1% y 5% por causa cardiológica. Por este motivo, las directrices de la ACC y AHA recomiendan un estudio funcional cardiológico en todos los pacientes que se someten a una cirugía de resección pulmonar<sup>10</sup>.
4. ¿Cuál es el estado funcional del paciente? Las guías de la ACC/AHA cuantifican el estado funcional mediante niveles de equivalentes metabólicos (METs). De tal manera, actividades extenuantes requieren 10 METs y actividades de la vida diaria requieren 1-2 METs. Los pacientes que se van a someter a una cirugía de resección pulmonar deben ser capaces de sopor-

tar 4-5 METs para tolerar el estrés de la cirugía<sup>9,10</sup>.

5. ¿Cuáles son los factores clínicos de riesgo del paciente? Si presenta antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto, diabetes mellitus o insuficiencia renal, se requieren estudios adicionales dirigidos tras consultar con cardiología. Estos pacientes requieren una monitorización de la frecuencia cardíaca en el periodo perioperatorio. No se recomiendan pruebas de esfuerzo en pacientes que se van a someter a una cirugía torácica no cardíaca, si presentan uno o dos de los antecedentes citados, si están recibiendo medicación para el control de la frecuencia cardíaca. Si se realizan pruebas de esfuerzo y son anormales, el paciente debe someterse a una angioplastia percutánea (que retrasa la cirugía de resección pulmonar un mes) o a un *by-pass* aortocoronario (que retrasa la cirugía de resección pulmonar 6 - 8 semanas)<sup>9,10</sup>.

## Estudios de función pulmonar

Tras completar la evaluación general preoperatoria, los pacientes deben someterse a un estudio funcional respiratorio. La medida del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) son los pilares fundamentales de la evaluación funcional respiratoria. Si están alterados, se requerirán parámetros adicionales que determinen la operabilidad del paciente para la cirugía de resección pulmonar prevista.

### 1. Espirometría

La medida del FEV<sub>1</sub> es fundamental para la predicción de complicaciones pulmonares postoperatorias. Tanto los valores absolutos como los valores predichos de FEV<sub>1</sub> se emplean para determinar el riesgo. Históricamente, valores absolutos de FEV<sub>1</sub> por encima de 1,5 L para una lobectomía, y por encima de 2 L para una neumonectomía, se han empleado como límites de operabilidad, pero debe reconocerse que los valores postoperatorios predichos del FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>ppo) como porcentaje de la normalidad, son más útiles porque tienen en cuenta la edad, el sexo y la talla del paciente. Este parámetro ha demostrado ser un factor predictivo independiente de la mortalidad y morbilidad perioperatoria, de tal manera que un FEV<sub>1</sub>ppo menor del 40% se ha asociado a mayores tasas de complicaciones y muerte tras una resección pulmonar.

Además del FEV<sub>1</sub>ppo, la DLCO es un marcador fundamental de ries-

go operatorio. En este sentido, la DLCO ha demostrado tener una mayor correlación con la mortalidad postoperatoria que el FEV<sub>1</sub>ppo. Cuando la DLCO es menor del 80%, se incrementa el riesgo de complicaciones pulmonares, y cuando la DLCO es menor del 60%, se incrementa el riesgo de mortalidad.

Además de predecir el riesgo de complicaciones y de mortalidad, la DLCO también predice la supervivencia a largo plazo tras la cirugía de resección pulmonar curativa por CPCNP. En un estudio de 450 pacientes, la DLCO menor del 40% se asoció a una menor supervivencia relacionada con factores diferentes del cáncer y del FEV<sub>1</sub>.

Por otro lado, en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción, es importante recordar que los diferentes agentes quimioterápicos reducen la DLCO y pueden incrementar la morbilidad operatoria. En 66 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, la DLCO se redujo en un 21% y la DLCO%ppo demostró ser un factor independiente de riesgo de complicaciones pulmonares.

En la mayor parte de los estudios que analizan la función pulmonar tras una resección pulmonar, los pacientes se sometieron a una toracotomía. En los últimos años, la generalización de la cirugía videotoracoscópica (VATS) hace necesario un reanálisis de los estudios de función pulmonar preoperatoria y su influencia en este subgrupo de pacientes. En una serie de 340 pacientes que se sometieron a una resección pulmonar por toracotomía o VATS, se demostró que la FEV<sub>1</sub> y DLCO predecían significativamente la morbilidad de los pacientes sometidos a una toracotomía, pero no en aquellos que se sometieron a una VATS<sup>18</sup>. Aún no está claro el motivo de estas diferencias pero, probablemente, la mejor preservación de la mecánica respiratoria y el menor dolor postoperatorio en pacientes sometidos a VATS, influyen de algún modo en estas diferencias.

## 2. Función pulmonar diferencial

La gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar proporciona imágenes bidimensionales del pulmón, con las que se puede estimar el FEV<sub>1</sub> postoperatorio (FEV<sub>1</sub>ppo), mediante la cuantificación de la perfusión por segmentos o lóbulos y la estimación de la función relativa de cada pulmón y de cada uno de sus segmentos. Generalmente, las áreas de parénquima pulmonar afectadas por el tumor presentan una menor perfusión, pero en algunas ocasiones puede ocurrir lo contrario, subestimando de este modo

los parámetros espirométricos predichos postoperatorios.

La gammagrafía de perfusión pulmonar no se realiza de forma rutinaria para pacientes subsidiarios de una lobectomía, debido a la dificultad de interpretar la contribución de cada lóbulo individual a la función pulmonar global. Por el contrario, se realiza en la mayoría de pacientes candidatos a una neumonectomía<sup>2,3</sup>.

Se ha demostrado una alta correlación entre el FEV<sub>1</sub> predicho y FEV<sub>1</sub> real postoperatorio, empleando tanto la gammagrafía de ventilación como la gammagrafía de perfusión pulmonar ( $r = 0,67 - r = 0,90$ ), de tal manera que, tanto la una como la otra, proporcionan una predicción fiable de la función pulmonar postoperatoria, sin necesidad de realizar ambas pruebas en el mismo paciente. La interpretación de los resultados, sin embargo, deben tener en cuenta el hecho de que estas técnicas pueden subestimar los valores postoperatorios reales.

## 3. Test de ejercicio cardiopulmonar

El consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) es el parámetro analizado durante el test de ejercicio cardiopulmonar, en el que se recoge el electrocardiograma, frecuencia cardiaca en respuesta al ejercicio, ventilación por minuto y consumo de oxígeno por minuto<sup>2</sup>. Esta prueba no está disponible en muchos centros, por lo que alternativamente, el test de subir escaleras y el test de caminar seis minutos, pueden proporcionar información adicional en los casos en los que el cálculo del VO<sub>2</sub>max no está disponible.

Se consideran pacientes con alto riesgo quirúrgico a aquellos con un VO<sub>2</sub>max menor de 15 mL/kg/min. Sin embargo, existe controversia sobre si el valor porcentual del VO<sub>2</sub>max proporciona una información más fiable que el valor absoluto para predecir el riesgo perioperatorio. La mayoría de los centros consideran un valor del VO<sub>2</sub>max de 15 - 20 mL/kg/min, o del 50% - 60% del predicho, como valores seguros para afrontar una resección pulmonar con poco riesgo quirúrgico<sup>26</sup>.

La medida del VO<sub>2</sub>max proporciona una información fundamental sobre la reserva cardiopulmonar en los pacientes con alto riesgo y está recomendada como paso adicional cuando la FEV<sub>1</sub> y DLCO se encuentran por debajo del 40% del valor postoperatorio predicho. Los pacientes con VO<sub>2</sub>max de 10 - 15 mL/kg/min deben considerarse individuos de alto riesgo de mortalidad tras cirugía de resección pulmonar (Nivel de Evidencia C).

#### 4. Test de subir escaleras

El test de subir escaleras ha demostrado ser útil en la evaluación funcional preoperatoria del paciente candidato a resección pulmonar. Durante la prueba se mide la frecuencia cardiaca, la saturación arterial de oxígeno, la duración del ejercicio y los tramos de escalera subidos. En general, la capacidad de subir tres tramos de escalera se asocia con un FEV<sub>1</sub> mayor de 1,7 L y, por tanto, con capacidad para tolerar una lobectomía. La capacidad de subir cinco tramos de escalera se correlaciona con un FEV<sub>1</sub> mayor de 2 L, VO<sub>2</sub>max mayor de 20 mL/Kg/min y, por tanto, con capacidad para tolerar una neumonectomía.

Se ha demostrado la asociación de complicaciones tras cirugía de resección pulmonar en pacientes con limitación para el test de subir escaleras. Todo ello sugiere que el test de subir escaleras es útil como predictor de morbilidad cardiopulmonar en pacientes que se van a someter a una cirugía de resección pulmonar. Los pacientes con CPCNP reseccable que no son capaces de subir tres tramos de escalera, presentan mayor riesgo de mortalidad perioperatoria y complicaciones cardiopulmonares, y no deben considerarse candidatos a cirugía de resección pulmonar (Nivel de Evidencia C).

#### 5. Test de caminar 6 minutos

El test de caminar 6 minutos es una prueba fiable y válida como medida de capacidad funcional y representa un VO<sub>2</sub>max de 15 mL/kg/min cuando se recorren 500 metros sin paradas. La mayor limitación de esta prueba es la falta de estandarización, pero la posibilidad de parar durante la prueba la hace mejor tolerada que el test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con EPOC. No obstante, no es una prueba suficiente, realizada de forma aislada, para considerar a los pacientes candidatos a una resección pulmonar.

### Influencia de las relaciones anatómicas del tumor

Aunque los parámetros de función pulmonar proporcionan información precisa del riesgo de morbimortalidad relacionado con un procedimiento específico de resección pulmonar, en ocasiones, estos valores no reflejan la realidad en determinados casos. En este sentido, no podemos analizar la función pulmonar sin tener en cuenta las relaciones anatómicas del tumor. Neoplasias que obstruyen la vía aérea crean una alteración del cociente ventilación/perfusión que debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar pacientes que se van a someter a una resección pulmonar. Es probable que si un seg-

mento, o el lóbulo completo, donde se encuentra la tumoración están atelectásicos, el deterioro de la función pulmonar tras la cirugía sea menor que el inicialmente predicho. En ocasiones, incluso pueden mejorar la función pulmonar y el cociente ventilación/perfusión tras la cirugía de resección del parénquima pulmonar atelectásico.

De la misma forma, cuando la tumoración infiltra vasos pulmonares que ocasionan un descenso de la perfusión pulmonar, la resección pulmonar prevista puede no tener el impacto negativo a priori previsto en una evaluación funcional inicial. Por este motivo, la gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada, o de ventilación/perfusión, es de realización obligada en pacientes con FEV<sub>1</sub> límite, en pacientes con tumores que ocasionan infiltración vascular hilar, y en pacientes en los que se prevea la realización de una neumonectomía.

En otras ocasiones, podemos encontrar pacientes con alteraciones funcionales en sentido contrario. Tal es el caso de pacientes con enfisema. De las lecciones aprendidas de la cirugía de reducción de volumen, algunos individuos con función pulmonar límite, pueden beneficiarse de una resección pulmonar sin impacto negativo sobre su función pulmonar postoperatoria, o incluso con una mejoría de la misma. Por ejemplo, un paciente con enfisema de predominio en lóbulos superiores y un nódulo pulmonar en el lóbulo superior derecho, se puede beneficiar de una lobectomía superior derecha a pesar de presentar una función pulmonar límite. Es probable, incluso, que mejoren los parámetros ventilatorios al disminuir el atrapamiento pulmonar y mejorar la mecánica respiratoria en el pulmón derecho remanente.

Por todo lo anterior, los pacientes en evaluación de resección pulmonar que presenten un FEV<sub>1</sub>ppo menor del 40% y una DLCO menor del 40% presentan un alto riesgo de morbilidad perioperatoria y mortalidad, pero estos valores, considerados de forma aislada, no deben emplearse como criterios estrictos de exclusión de cirugía de resección pulmonar en pacientes con CPCNP (Nivel de Evidencia C).

### Evaluación del riesgo y algoritmos de decisión

Cabe destacar cierto grado de variabilidad entre las diferentes guías clínicas a la hora de establecer criterios de riesgo para una lobectomía (tabla 1) y para una neumonectomía (tabla 2). La mayoría de los datos se basan en valores absolutos de individuos jóvenes sanos, pero también se incluye la posibilidad de emplear porcentajes de los valores predichos.

De los algoritmos publicados, el más aceptado en la actualidad es el publicado por la ACCP2. Este algoritmo identifica el riesgo de la cirugía y lo define como estándar o incrementado (figura 1). Para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria, tanto en FEV<sub>1</sub> como en DLCO, se utiliza la fórmula anatómica para las resecciones menores que neumonectomía, y la fórmula de estimación por gammagrafía de perfusión para la neumonectomía. Estos parámetros se calculan de la siguiente forma:

$$FEV_{1ppo}\% = FEV_{1preop}\% \times (n^{\circ} \text{ segmentos funcionantes a resecar} / n^{\circ} \text{ segmentos totales funcionantes})$$

$$FEV_{1ppo}\% = FEV_{1preop} \times (1 - \text{contribución en perfusión de la zona a resecar})$$

Sin embargo, el algoritmo de la ACCP presenta ciertas limitaciones<sup>33</sup>. Primero, el cribado inicial se sustenta en el valor del FEV<sub>1</sub>. Sin embargo, se ha demostrado que el FEV<sub>1</sub> es un buen predictor de complicaciones únicamente en los pacientes sin obstrucción al flujo aéreo, lo que puede explicar por qué algunos pacientes con EPOC que se someten a una resección pulmonar presentan una mejoría funcional postoperatoria al resecar parénquima no funcional (efecto de reducción de volumen). En este mismo sentido, se ha comprobado que los pacientes con EPOC sometidos a cirugía de resección pulmonar tienen una menor pérdida funcional y de capacidad de esfuerzo que los pacientes sin EPOC.

En segundo lugar, la DLCO es el segundo punto de cribado, aconsejándose su realización en caso de disnea inexplicable o alteraciones parenquimatosas en los estudios radiológicos. Sin embargo, la mayoría de autores consideran necesaria la medición de la DLCO en todos los pacientes que se van a someter a una resección pulmonar, ya que proporciona una información complementaria al FEV<sub>1</sub> y predice complicaciones postoperatorias. En tercer lugar, el FEV<sub>1ppo</sub> y su valor porcentual subestiman la función pulmonar a largo plazo en pacientes con EPOC y sobreestiman la función pulmonar inmediata tras la resección. Cuando se comparan los valores funcionales estimados postoperatorios porcentuales de DLCO, VO<sub>2</sub>max y FEV<sub>1</sub>, el predictor más útil es la DLCOppo%.

Por último, en pacientes con función pulmonar límite, el algoritmo de la ACCP propone la medición de VO<sub>2</sub>max mediante el test de ejercicio cardiopulmonar en cicloergómetro. Sin embargo, esta prueba no está disponible en la mayoría de los centros. Alternativamente, el test de caminar 6 minutos proporciona información fiable. Subir al menos tres tramos de escaleras,

con una velocidad mayor de 15 m/min y una desaturación menor del 4% sobre la basal, define una buena capacidad de ejercicio.

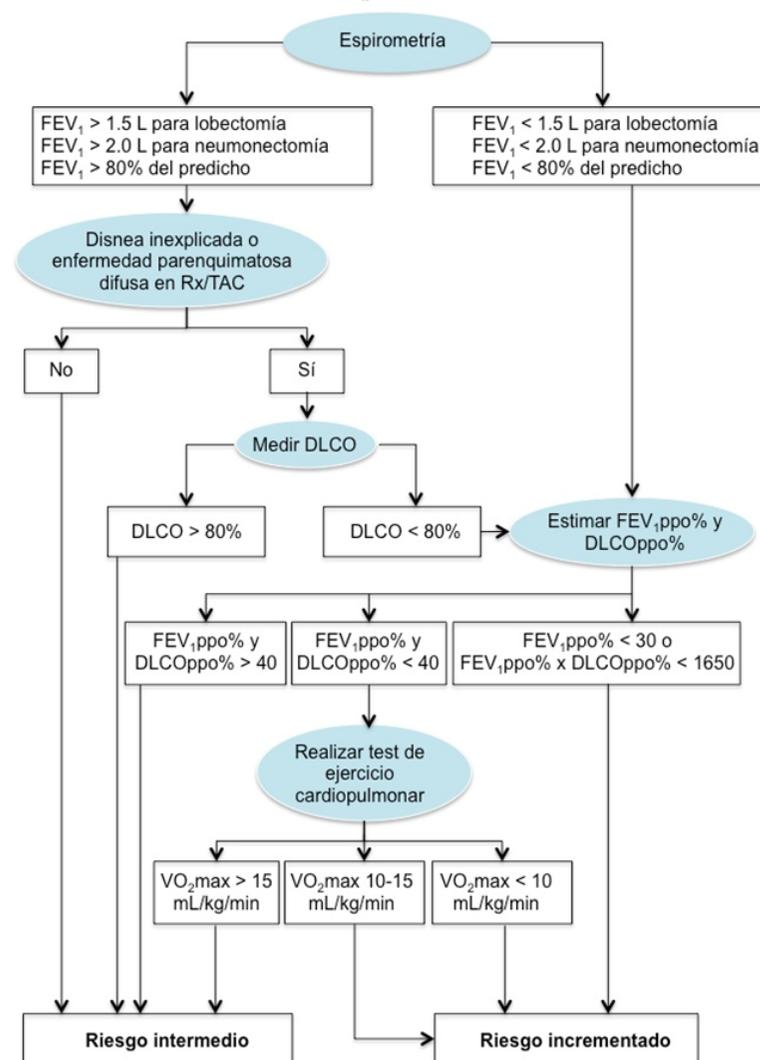


Figura 1. Algoritmo propuesto por el American College of Chest Physicians (ACCP) para la evaluación del candidato a resección pulmonar (tomado de referencia 2). FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: difusión del monóxido de carbono; FEV<sub>1ppo</sub>: FEV<sub>1</sub> predicho postoperatorio; DLCOppo: DLCO predicho postoperatorio; VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxígeno (mL/kg/min).

## Resumen de recomendaciones

- EL FEV<sub>1</sub>ppo no debe considerarse de forma aislada en la selección de candidatos a una resección pulmonar, especialmente en aquellos con EPOC moderada-severa, ya que tiende a subestimar la pérdida funcional en el postoperatorio temprano y no predice de forma fiable la aparición de complicaciones en estos pacientes. Se sugiere un valor de FEV<sub>1</sub>ppo del 30% como punto de corte para identificar a los pacientes de alto riesgo (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación C)<sup>4</sup>.
- La DLCO debe medirse de forma rutinaria durante la evaluación preoperatoria de todos los pacientes candidatos a una resección pulmonar, independientemente del grado de alteración de los parámetros espirométricos. Se sugiere un valor de DLCOppo del 30% como punto de corte para identificar a los individuos de alto riesgo (Nivel de evidencia 2++; grado de recomendación B)<sup>4</sup>.
- Los pacientes con una función pulmonar límite requieren el cálculo de la función pulmonar postoperatoria mediante técnicas de imagen como la gammagrafía de ventilación o perfusión pulmonar (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación C)<sup>4</sup>.
- Tanto la gammagrafía de ventilación como la gammagrafía de perfusión pulmonar proporcionan una buena predicción de la función postoperatoria, pero no existe beneficio adicional con la realización de ambas pruebas (Nivel de evidencia 2+)<sup>4</sup>.
- Los test de esfuerzo deben indicarse en todos los pacientes candidatos a una resección pulmonar por cáncer con FEV<sub>1</sub>ppo o DLCOppo menores del 40% (Nivel de evidencia 2++; grado de recomendación B)<sup>4</sup>.
- El test de ejercicio cardiopulmonar es reproducible y seguro. El VO<sub>2</sub>max medido durante el ejercicio es el parámetro más importante que define la capacidad de ejercicio y es altamente predictivo de complicaciones postoperatorias (Nivel de evidencia 2++; grado de recomendación B)<sup>4</sup>.
- Para el VO<sub>2</sub>max, deben considerarse los siguientes puntos de corte: VO<sub>2</sub>max-ppo >75% o VO<sub>2</sub>max >20 mL/kg/min permiten la neumonectomía; VO<sub>2</sub>max-ppo <35% o VO<sub>2</sub>max <10 mL/kg/min indican alto riesgo para cualquier tipo de resección pulmonar (Nivel de evidencia 2++; grado de recomendación C)<sup>4</sup>.
- El test de subir escaleras es una prueba coste-efectiva capaz de predecir morbilidad y mortalidad tras una resección pulmonar mejor que los parámetros espirométricos tradicionales. Puede emplearse como método inicial

de *screening* de los pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar segura, y para identificar a aquellos que requieren estudios adicionales más sofisticados (Nivel de evidencia 2++; grado de recomendación B)<sup>4</sup>.

- El test de caminar 6 minutos no debe emplearse de forma aislada para seleccionar pacientes candidatos a resección pulmonar (Nivel de evidencia 2+; grado de recomendación C)<sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL et al. American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003; 123 (Suppl 1): 105S–14S.
2. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP et al. American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 161S–77S.
3. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56 (2): 89–108.
4. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36 (1): 181–4.
5. Van Meerbeeck JP, Koning CC, Tjan-Heijnen VC et al. [Guideline on “non-small cell lung carcinoma; staging and treatment”.] *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 72–77.
6. Okami J, Higashiyama M, Asamura H et al. Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (10): 1247–53.
7. Birim O, Zuydendorp M, Maat AP et al. Lung resection for non-small-cell lung cancer in patients older than 70. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1796–801.
8. Bianchi RC, de Souza JN, de Giacani AC et al. Prognostic factors for complications following pulmonary resection: pre-albumin analysis, time on mechanical ventilation, and other factors. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (6): 489–94.
9. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2008; 106 (3): 685–712.
10. Freeman WK, Gibbons RJ. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (1): 79–90.

## TRATAMIENTO

## 7.2 Lesiones premalignas y preinvasoras, manejo y tratamiento

---

**Nicolás Moreno Mata, José Luis López Villalobos, Lourdes Gómez Izquierdo.**

---

### 1. Introducción

El Cáncer de Pulmón se origina en el epitelio de la vía respiratoria, que cuenta con una población celular compuesta por células ciliadas, intermedias, secretorias (células globet en la vía aérea principal y células Clara en la pequeña vía aérea), células basales y células neuroendocrinas; algunas de ellas se han propuesto como el origen de los diferentes subtipos de Cáncer de Pulmón, basándose en la morfología y características específicas de cada variedad.

Algunos tipos tumorales parecen desarrollarse a través de cambios morfológicos progresivos que se correlacionan con alteraciones moleculares, pero otros parecen surgir en un epitelio histológicamente normal; esas diferencias reflejan los distintos compartimentos anatómicos y funcionales del tracto respiratorio. Las lesiones preinvasoras reconocidas por la OMS incluyen la metaplasia escamosa, con displasia y carcinoma in situ; la hiperplasia adenomatosa atípica y la hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas. Otras lesiones que es probable representen lesiones preinvasoras, pero que no están incluidas actualmente en la lista de la OMS, son la papilomatosis respiratoria relacionada con el virus del papiloma humano y el mesotelioma in situ.

No existe un progenitor único para los diferentes tipos tumorales. La carcinogénesis de campo juega un papel muy importante en el desarrollo del cáncer e incluye la diseminación de clones preinvasivos a lo largo del epitelio respiratorio o el desarrollo de múltiples y separados focos de lesiones preinvasoras como la displasia escamosa o el carcinoma in situ. Además de la bien conocida y caracterizada progresión del carcinoma epidermoide y de algunos

adenocarcinomas, existen vías alternativas que actualmente están siendo investigadas. Su caracterización, métodos diagnósticos y tratamiento serán motivo de análisis en el texto.

### 2. Lesiones preinvasoras-premalignas de células escamosas

#### 2.1 Introducción

En contraste con la pobre supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, el pronóstico de aquellos en estadio 0 (carcinoma in situ) o estadio IA es excelente, con una supervivencia a 5 años superior al 70%<sup>1</sup>. A diferencia del adenocarcinoma, que surge principalmente en las vías aéreas periféricas y en el parénquima pulmonar, el carcinoma epidermoide habitualmente surge en la vía aérea central (5 primeras generaciones de bronquios). Un mejor conocimiento del desarrollo y de la historia natural de las lesiones premalignas puede conducir a la identificación de dianas moleculares y de nuevos métodos para la detección precoz; de igual manera, puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en el manejo de tales pacientes. Se considera que los carcinomas de la vía aérea se desarrollan de manera gradual desde lesiones epiteliales perinvasoras y pueden ser multifocales. Sería deseable la identificación temprana de estas lesiones como estrategia en el manejo terapéutico en este estadio mínimamente invasor. Técnicas tales como el láser Nd:YAG, la terapia fotodinámica o la crioterapia pueden ser empleadas para tratar estas lesiones intraepiteliales antes de que sean invasoras.

#### 2.2 Carcinogénesis escamosa y alteraciones genéticas

El modelo de la carcinogénesis del carcinoma epidermoide, basado en una progresión por etapas, se basa en diferentes evidencias de modelos animales. El examen de citologías de esputo seriadas en mineros del uranio y en fuma-

dores muestran que el cáncer se desarrolla a través de una serie de etapas (leve, moderada-severa atipia, carcinoma in situ e invasor). Sin embargo, sus células provienen de diferentes partes del árbol traqueobronquial<sup>2</sup>. En este sentido, la progresión desde la atipia al cáncer puede ser el reflejo de la denominada carcinogénesis de campo, más que una progresión de una única lesión. Esta carcinogénesis de campo se caracteriza por una predisposición del epitelio respiratorio a malignizarse tras la agresión carcinogénica; puede afectar a una única célula precursora, la cual se diferencia en los distintos tipos de tumor; o bien, como se piensa actualmente, diferentes tipos de células precursoras, ubicadas en determinadas zonas, son las que se diferencian en los distintos tipos de tumores. Esta carcinogénesis de campo puede ser debida a:

- 1) Múltiples mutaciones diferentes dentro del epitelio de la vía aérea que ocurren en paralelo.
- 2) Expansión de uno o múltiples clones que surgen en paralelo y que podrían migrar para colonizar el epitelio.
- 3) La misma mutación ocurre en diferentes localizaciones debido a la predisposición genética de las células, respondiendo a la misma agresión carcinogénica de idéntica forma. La carcinogénesis de campo explica el desarrollo de múltiples tumores, sincrónicos o metacrónicos en el mismo paciente.

No hay duda de que el proceso de carcinogénesis de campo es un hecho que sucede en el desarrollo de un Cáncer de Pulmón. Gran parte de las células del epitelio respiratorio expuesto a agentes carcinogénicos presentan diversas y múltiples mutaciones génicas, lo cual sugiere la existencia de múltiples focos de lesiones no relacionadas, desde el punto de vista del clon celular.

La activación de la vía P13K es un ejemplo de evento temprano de la carcinogénesis pulmonar, que genera un evento tipo campo, que altera morfológicamente el tejido normal. La activación de esta vía P13K está presente en células morfológicamente normales del epitelio bronquial de pacientes con Cáncer de Pulmón, al igual que en células de adenocarcinoma y displasia escamosa. De manera interesante, mientras que el cese de la exposición al humo del tabaco puede devolver a la normalidad los cambios morfológicos de este epitelio, los cambios genéticos se mantienen en este epitelio “normalizado”. La progresión a carcinoma epidermoide de este epitelio, morfológicamente normal pero genéticamente alterado, es desconocida<sup>3</sup>.

Se conocen algunas de las alteraciones genómicas asociadas al desencadenamiento y progresión del carcinoma epidermoide; mutaciones y ampli-

ficaciones 3p se han confirmado como eventos tempranos o predictores de progresión clínica en lesiones de alto grado del epitelio respiratorio. La disregulación e hipermetilación de la telomerasa son pasos intermedios del desarrollo invasivo de dichas lesiones, mientras que las mutaciones de p53 y KRAS ocurren posteriormente. En modelos animales murinos de carcinoma epidermoide y en células epiteliales bronquiales in vitro se ha demostrado que un incremento en la señalización  $\beta$ -catenina en las células basales está asociado a una mayor severidad de la enfermedad, mayor crecimiento y reducción de la adhesividad intercelular. Además, la activación de la  $\beta$ -catenina específica de las células basales aumenta la proliferación celular y de aquellos factores implicados en la transición epitelial-mesenquimal, incluyendo el incremento de la transcripción Snail y reducción de la expresión de E-caderina; esto produce una disminución de la adhesión celular, y en otros tumores se ha asociado a un incremento del potencial metastásico.

El papel de la inflamación, al menos en el carcinoma broncogénico relacionado con el humo del tabaco, es un factor importante que contribuye al desarrollo y progresión del cáncer. La inflamación crónica coadyuva a la progresión de los cambios metaplásicos hacia el proceso invasor, así como promueve la angiogénesis dentro de los tumores invasores. Entre otros cambios, hay una activación de la ciclooxigenasa COX-2, la cual cataliza la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias.

### 2.3 Prevalencia

Desde los años 50 del pasado siglo se conoce que las lesiones preinvasoras son detectadas en el epitelio bronquial de personas fumadoras y pacientes con cáncer. Recientemente se ha demostrado una prevalencia de lesiones preinvasoras de alto grado del 9% en un estudio con 241 sujetos con riesgo de desarrollar un Cáncer de Pulmón. Es mayor en fumadores activos (12%), que en exfumadores (4%). La severidad de la displasia se correlaciona con el grado de exposición al tabaco. En el citado estudio, se evidenció una clara relación entre la presencia de displasia de alto grado y un carcinoma broncogénico previo, historia de tumor de cabeza y cuello, o exposición a asbesto u otros carcinogénicos.

Los estudios con autofluorescencia en voluntarios fumadores sanos indican una prevalencia de carcinoma in situ del 1,8%, de displasia severa del 6,5%, de displasia moderada del 14% y de displasia leve del 40%.

#### 2.4 Clasificación histológica

La clasificación de la OMS incluye como lesiones preinvasoras la displasia escamosa y el carcinoma in situ. La displasia puede ser leve, moderada o severa, dependiendo de la severidad de la atipia celular y de las alteraciones en el epitelio bronquial. En la displasia leve hay un escaso desorden celular y pleomorfismo en el tercio inferior del epitelio; es raro que haya mitosis. En la displasia moderada están afectados los dos tercios inferiores, con un aumento del grosor y del pleomorfismo y se presentan atipias celulares; las mitosis se localizan en el tercio inferior del epitelio. En la displasia severa las alteraciones afectan también al tercio superior, pero no alcanzan la superficie del epitelio; las mitosis se confinan en los dos tercios inferiores. El carcinoma in situ se define por la extensión a la superficie de los citados cambios, con características citológicas malignas marcadas por las variaciones en el tamaño nuclear, forma, hiperromatismo, duplicidad de nucléolos, irregularidad de la membrana nuclear y discordancia de la maduración entre el núcleo y el citoplasma. Aunque esta clasificación es muy útil, existe una considerable variabilidad en la identificación específica de las lesiones preinvasoras, incluso entre patólogos experimentados en pulmón.

#### 2.5 Historia natural

Varios factores complican la evaluación de la historia natural de las lesiones preinvasoras de la vía aérea. Aunque está bien detallado el modelo de progresión desde la metaplasia a la displasia y de esta al carcinoma in situ, no se conoce la proporción exacta de pacientes que progresarán de displasia severa o CIS a carcinoma invasor. La clasificación de las lesiones es difícil, ya que la toma de una biopsia mediante broncoscopia distorsiona las características histológicas de las muestras tomadas; además en muchas ocasiones, dado que las lesiones preinvasivas son habitualmente pequeñas, se resecan por completo al realizar la biopsia endobronquial, por lo que las tasas de progresión observadas en los diferentes estudios pueden no representar la verdadera agresividad de una lesión preinvasora no extirpada; y cuando se hace referencia a la progresión de estas lesiones, se indica en forma de porcentaje y no como tasa de progresión por año de seguimiento. Otro factor que se añade a la confusión en cuanto a la evolución de estas lesiones podemos encontrarlo en que la mayoría de pacientes incluidos en las series publicadas corresponden a poblaciones muy seleccionadas, que no representan los clásicos fumadores de alto riesgo; varias series incluyen un importante número de pacientes con exposición am-

biental a tóxicos, o tumores previos aerodigestivos. La mayoría de los estudios aportan información de pequeñas series de casos, con heterogéneos criterios de inclusión, exclusión o broncoscopias realizadas durante el seguimiento<sup>4</sup>. En una de las series con el número de pacientes más grande, Bota evaluó 416 lesiones preinvasoras en 104 pacientes que habían sido tratados por tumores de la vía aérea, exposición ambiental o grandes fumadores. El 69% de los CIS progresó o requirió tratamiento debido a la persistencia de la misma tras tres meses de observación. Por el contrario, solo el 37% de las lesiones que mostraban displasia severa y el 3,5% de aquellas que mostraban displasia leve o moderada progresaron durante su periodo de observación.

#### 2.6 Diagnóstico

El método clásico de cribado para el Cáncer de Pulmón en estadio inicial de localización central es la citología de esputo. Sin embargo, la facilidad de uso de este método se ve limitada por una escasa sensibilidad. La citología de esputo rara vez se emplea en la práctica clínica y las guías actuales no la recomiendan en el cribado del Cáncer de Pulmón. Por ello, es raro encontrar en la clínica habitual pacientes con atipia en la citología de esputo.

La broncoscopia flexible de luz blanca (su acrónimo inglés WLB, más empleado) permite la inspección visual de la vía aérea central. Sin embargo, y a pesar de los modernos videobronoscopios, la sensibilidad de la WLB aún es muy pobre. La broncoscopia de autofluorescencia (AFB, acrónimo inglés) ha venido a mejorar los resultados de la exploración endoscópica. La AFB emplea las diferentes propiedades en cuanto a la fluorescencia de los tejidos normales y patológicos. De esta forma, mientras que la sensibilidad publicada de la WLB se sitúa entre el 9 - 58%, la AFB aumenta a 44 - 82%; esto conduce a un descenso de la especificidad (62 - 95% para la WLB frente al 46 - 75% de la broncoscopia de autofluorescencia). Este aumento de lesiones falso positivo conduce a un aumento innecesario de biopsias, con un claro impacto en el coste-efectividad de la técnica<sup>5</sup>.

Por otro lado, hay datos de que los tejidos con autofluorescencia patológica pero histología de tejido sano, muestran alteraciones cromosómicas; en este escenario, la presencia de estas áreas de autofluorescencia anormal puede ser un indicador de riesgo de desarrollar un Cáncer de Pulmón.

Las recomendaciones actuales indican que en pacientes con displasia severa o CIS sin alteraciones radiológicas se debe proponer una WLB para excluir lesión endobronquial, con un grado de recomendación 2C. La AFB puede

emplearse como adyuvante, si está disponible. Tras la detección de una lesión de alto grado, parece razonable un seguimiento mediante WLB, con al menos 6 meses entre las exploraciones. La duración del mismo no está establecida (recomendación 2C).

La dificultad en la evaluación de estas lesiones ha impulsado la investigación y el desarrollo de nuevos métodos de imagen. La AFB de alta magnificación (100/110x) y la broncoscopia con imagen de banda estrecha (que modifica el ancho de banda habitual de la luz) son dos novedosos sistemas que analizan los cambios a nivel de la microvasculatura de la mucosa bronquial; esta se observa en la displasia escamosa y puede jugar un papel en la patogénesis del cáncer. La tomografía de coherencia óptica es una potente técnica de imagen que ofrece una visión de alta resolución en la superficie tisular y bajo ella. Similar a la ecografía, en lugar de ondas de sonido emplea luz infrarroja, permite el análisis de estructuras celulares y extracelulares, con una resolución espacial de alrededor de 3 - 15  $\mu\text{m}$  y de 2 mm de profundidad. Ha demostrado su efectividad en la distinción de metaplasia, hiperplasia y carcinoma in situ.

La inmunohistoquímica carece de valor pronóstico adicional a la hora de valorar el grado histológico de malignidad de las lesiones. Por el contrario, los marcadores genéticos son unos prometedores marcadores pronósticos, aunque su valor a la hora de manejar las lesiones preinvasoras escamosas aún no está aclarado; existen datos prometedores en cuanto a la utilidad de los mismos. Salaun *et al.* investigaron el perfil molecular de 23 lesiones con displasia severa y 31 lesiones CIS en 37 pacientes, y observaron que la pérdida de heterocigosidad 3p estaba asociada a la progresión a un Cáncer de Pulmón. En este sentido, el análisis de hibridación genómica ha sido capaz de poner de manifiesto determinadas regiones cromosómicas con DNA alterado en pacientes que habían progresado a un cáncer invasor desde una metaplasia escamosa.

## 2.7 Tratamiento

Aunque las técnicas endoscópicas mínimamente invasivas presentan unos prometedores resultados, se considera que la cirugía es la técnica de elección para el tratamiento del carcinoma in situ, con unos resultados en torno al 80 - 90% de supervivencia a 5 años. El principal inconveniente de la resección quirúrgica es que se reseca, en muchos casos, una cantidad de parénquima pulmonar sano. Más del 30% de los pacientes con un tumor proximal requieren una bilobectomía o neumonectomía, mientras que el 70% restante requiere

una lobectomía. Con frecuencia, además, los pacientes suelen presentar lesiones sincrónicas o metacrónicas, en la denominada carcinogénesis de campo. Por otro lado, los pacientes presentan EPOC u otras comorbilidades que condicionan la cantidad de parénquima que puede ser resecado; en ellos las técnicas mínimamente invasivas presentan ventajas irrenunciables, en comparación con la cirugía. El éxito de las técnicas endoscópicas radica en una correcta estadificación TNM.

*Modalidades terapéuticas:* además de la resección quirúrgica, las técnicas broncoscópicas incluyen el electrocauterio, la coagulación con argón, la crioterapia, el láser, la terapia fotodinámica (PTD) y la braquiterapia.

La elección de una u otra depende de las características individuales de cada paciente, así como de factores relativos al centro y a los especialistas que tratan al paciente. En cuanto al paciente, los factores que más determinan el tipo de tratamiento son la profundidad de la invasión, la presencia de afectación ganglionar y la de comorbilidades que afecten a la posible resección quirúrgica<sup>5</sup>.

Los especialistas deben poseer las habilidades y experiencias necesarias para aplicar correctamente terapias que pueden condicionar la vida de estos sujetos, especialmente con el uso de modalidades complejas como la PDT, la braquiterapia o el láser.

En la actualidad, no hay evidencia científica válida que confirme como beneficioso el tratamiento con estas técnicas de mínima invasión; sin embargo, ante el descubrimiento de una lesión preinvasora endobronquial, hay que plantear opciones terapéuticas diferentes a la resección quirúrgica en aquellos pacientes con lesiones sincrónicas o bien con severas comorbilidades. La tasa de curación publicada para estas técnicas se sitúan entre el 43% y 97%. Sin embargo, la mayoría de estos estudios presentan pequeñas series de pacientes seleccionados, a menudo con un corto periodo de seguimiento y suelen incluir pacientes en estadios avanzados.

A pesar de ello, para pacientes con Cáncer de Pulmón superficial limitado a la mucosa, en la vía aérea central, que no son candidatos a la resección quirúrgica, se recomienda cualquiera de las técnicas mencionadas (recomendación 1C).

## 3. Lesiones preinvasoras-premalignas del adenocarcinoma pulmonar

### 1. Bases moleculares de la carcinogénesis en el adenocarcinoma.

Similar a la secuencia adenoma/carcinoma del carcinoma colorrectal, se piensa que el adenocarcinoma sigue un desarrollo en el que la lesión precursor-

ra progresa a adenocarcinoma in situ y este a adenocarcinoma invasor. Existen evidencias que apuntan a que el adenocarcinoma no debe ser considerado como un tumor único, sino más bien un grupo de diferentes subtipos que surgen de diferentes vías moleculares; una de ellas, la activación RAS, asociada al consumo de tabaco, y la otra la activación de la señalización EGFR en pacientes no fumadores<sup>6</sup>.

Yatabe ha propuesto la existencia de un subtipo de adenocarcinomas, que surgen de la unidad respiratoria terminal (acrónimo inglés TRU), más prevalente en mujeres asiáticas, no fumadoras, que se desarrollan en la periferia del parénquima pulmonar, con una morfología celular similar a los neumocitos tipo II o células claras, TTF-1 positivo (factor de transcripción tiroideo-1) y presentan un alta incidencia de mutaciones en el gen que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Por otro lado, y aunque no está completamente caracterizado, el adenocarcinoma no asociado a la unidad respiratoria terminal (non-TRU) podría originarse del epitelio bronquial o de las glándulas submucosas y exhibir un fenotipo mucinoso gástrico.

El AIS mucinoso se caracteriza por la presencia de células mucosas columnares, las cuales son similares a las células mucinosas del epitelio bronquiolar; esto sugiere que se trata de un precursor de adenocarcinoma non-TRU. Por otro lado, se ha demostrado adenocarcinomas pulmonares con focos de transición desde el epitelio columnar normal a células mucosas columnares con metaplasia, displasia, adenocarcinoma in situ y carcinoma invasor, sugiriendo esta como vía patológica del adenocarcinoma non-TRU. Muchos, aunque no todos estos adenocarcinomas, son TTF-1 negativos y pueden expresar simultáneamente un fenotipo mucinoso gástrico.

## 2. Lesiones preinvasoras

### *Hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)*

La hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) es ahora conocida como una lesión precursora del adenocarcinoma pulmonar periférico. Típicamente se encuentra como hallazgo ocasional en el 5 - 20% de los cánceres resecaos (más habitual tras la resección de un adenocarcinoma (40%), que tras la resección de un carcinoma epidermoide [10%]); además, es posible encontrar múltiples focos de HAA en aproximadamente el 7% de tales resecciones.

Consiste en una proliferación focal y localizada de células con ligera a moderada atipia que tapizan los alvéolos y, ocasionalmente, los bronquiolos res-

piratorios. La proliferación celular generalmente cubre los septos alveolares 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<sup>3</sup>.

Sus características inmunohistoquímicas y ultraestructurales sugieren que la HAA se origina en células progenitoras de la vía aérea periférica. La apoproteína del surfactante y la proteína 10KDa específica de las células Claras se expresan en la mayoría de las HAA, al igual que TTF-1.

### *Adenocarcinoma in situ (AIS)*

Esta lesión se define como una proliferación glandular de 3 cm o menos, que tiene un crecimiento puro lepidico a lo largo del septo alveolar 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.

Debido a que el diagnóstico de AIS requiere la resección completa del espécimen, por ejemplo mediante una resección en cuña al menos, este no debe estar sustentado en casos en los que el material proceda de pequeñas biopsias o citologías.

Aunque la distinción entre HAA y AIS puede ser difícil, la HAA es típicamente más pequeña que el AIS (5mm o menos de diámetro), es menos celular y contiene menos grado de atipia celular. Existen numerosas evidencias moleculares que sostienen la teoría de la progresión de la HAA a AIS y a adenocarcinoma invasor; especialmente para tumores que contienen mutaciones del EGFR. Sin embargo, no todas las HAA progresarán y algunas pueden desaparecer o bien detener su crecimiento<sup>3</sup>.

## 3. Diagnóstico

Estas lesiones solo pueden ser detectadas, analizadas y seguidas mediante la TC de alta resolución. Las lesiones en vidrio deslustrado puras (GGO por su acrónimo inglés *Ground Glass Opacity*) aparecen en la TC como una tenue opacidad focal, en la ventana de parénquima pulmonar, y no contienen componentes sólidos y no son visibles en la ventana de mediastino. Un GGO que persiste puede representar un hallazgo de la TC de una variedad de procesos, tales como HAA, AIS, adenocarcinoma mínimamente invasor (MIA), fibrosis focal o un foco de bronconeumonía organizativa. Cuando este GGO tiene

una porción sólida (GGO mixto) indica un dato de malignidad.

Los GGO puros en ocasiones presentan características de malignidad. Se han establecidos diferentes puntos de corte en cuanto al tamaño de las lesiones GGO para orientar a una lesión maligna o premaligna. Lee analizando 272 lesiones GGO puras encontró que un tamaño de la lesión de 10 mm o menos era determinante de lesión premaligna (HAA o AIS). En otro interesante artículo, Xiang, analizando 205 GGO puros encontró que el punto de corte de 6,5 mm era útil para diferenciar HAA de AIS o MIA. Un valor inferior a -520UH indicaba la presencia de HAA o AIS, diferenciándolos de un adenocarcinoma mínimamente invasor (MIA)<sup>7</sup>.

#### 4. Pronóstico y Tratamiento

Se asume con frecuencia que los pacientes con Cáncer de Pulmón e HAA detectada en el tejido no tumoral de la pieza de resección, podrían tener HAA en los otros lóbulos y, por lo tanto, desarrollar un segundo adenocarcinoma invasor y, por consiguiente, un peor pronóstico. Sin embargo, el pronóstico de ambos grupos se ha demostrado similar, ajustado por el estadio patológico de los cánceres primarios. Además, es aceptado que pequeñas lesiones con apariencia en vidrio deslustrado GGO pueden persistir durante décadas sin cambios en el tamaño. Estas lesiones GGO se corresponden con una morfología de crecimiento lepidico, y están compuestas principalmente por adenocarcinoma in situ, lesiones precancerosas como la HAA o bien lesiones inflamatorias. Dado que la biopsia o resección de esas lesiones pulmonares puede resultar difícil, actualmente se opta por un seguimiento de las mismas, en lugar de un enfoque invasivo diagnóstico-terapéutico. Hiramatsu, realizó un estudio con 125 GGO que no habían experimentado crecimiento en la TC de reevaluación tres meses después del hallazgo inicial. Con una TC cada 6 meses, demostró crecimiento en solo 26 de ellos (21%). La probabilidad de crecimiento a los 5 años era muy reducida si la lesión GGO medía menos de 10 mm en el estudio inicial o si no presentaba componente sólido (14 y 18% respectivamente). No mostraron crecimiento en las lesiones GGO ninguno de los 50 pacientes sin historia previa de Cáncer de Pulmón y con lesiones menores de 10 mm en el estudio inicial. Estos datos sugieren que algunas lesiones preinvasoras mantienen su tamaño durante largos periodos de tiempo, lo que sugiere mecanismos de senescencia celular<sup>8</sup>.

Por todo ello, no hay consenso sobre de las indicaciones de la resección de GGO puros. Debido a que los tumores mayores de 10 mm de diámetro

pueden contener un componente invasor y desarrollar un adenocarcinoma, y la confirmación histopatológica no puede realizarse hasta la resección del mismo, se recomienda plantear su resección quirúrgica. No existe una recomendación validada en cuanto al tamaño para programar la intervención quirúrgica; en Japón, a través de los estudios de TC helicoidal, presentan una población muy numerosa de GGO y desarrollan programas como el del Cancer Center Hospital, en Tokio. En él, los GGO puros que miden menos de 10 mm son seguidos hasta que alcanzan los 15mm, momento en el que se les recomienda la resección.

Ha habido debates en cuanto a la resección planteada. A pesar de que la lobectomía asociada a la linfadenectomía sistemática continúa siendo el tratamiento recomendado en pacientes con Cáncer de Pulmón, actualmente, para lesiones GGO que miden menos de 20 mm, se recomienda la resección sublobar frente a la lobectomía; en las recomendaciones no figura referencia alguna sobre el tipo de linfadenectomía<sup>1,7</sup>.

Aproximadamente, entre el 20 y el 30% de los pacientes con un GGO puro que son intervenidos van a presentar GGO adicionales en el mismo o diferentes lóbulos. El manejo de GGO múltiples puros con AIS, MIA o adenocarcinoma invasor ha sido sujeto de debate. Pueden realizarse múltiples resecciones atípicas cuando los GGO están en distintos lóbulos o periféricos en un lóbulo; en ocasiones, si el GGO está situado en el centro del lóbulo, o cuando uno o más GGO predominantes están en un lóbulo, se contempla la realización de una lobectomía. Tras la resección quirúrgica de estas lesiones, el pronóstico es excelente, con una supervivencia a 5 años entre el 98 y el 100%, cuando se trata de AIS o MIA<sup>9</sup>.

#### 4. Hiperplasia neuroendocrina pulmonar difusa idiopática (DIP-NECH)

Histológicamente, se caracteriza por una proliferación de células neuroendocrinas; las lesiones más pequeñas están formadas por pequeños grupos celulares, adyacentes a lesiones más grandes, protruyendo sobre los bronquiolos. En ocasiones, se produce una obliteración bronquiolar, que puede ser causada por la fibrosis que rodea a los bronquiolos, efecto que se supone debido a la secreción de péptidos neuroendocrinos.

La hiperplasia difusa de células neuroendocrinas es una rara afección, descrita en 1992 en pacientes con tumores carcinoides multicéntricos; y la OMS

la reconoce como lesión precursora de los carcinoides y tumorlets. Sin embargo, las características moleculares de DIPNECH no se han caracterizado, y además de aparecer asociada a tumores carcinoides, surge en el pulmón con otras neoplasias como el adenocarcinoma<sup>3</sup>.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Howington JA, Blum MG, Chang AC et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 May; 143 (5 Suppl): e278S-313S.
2. Ishizumi T1, McWilliams A, MacAulay C et al. Natural history of bronchial preinvasive lesions. Cancer Metastasis Rev. 2010; 29 (1): 5-14.
3. Klebe S, Henderson DW. Facts and fiction: premalignant lesions of lung tissues. Pathology 2013; 45: 305-315.
4. Wisnivesky JP, Yung RC, Mathur PN et al. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (5 Suppl): e263S-77.
5. Daniels JM, Sutedja TG. Detection and minimally invasive treatment of early squamous lung cancer. Ther Adv Med Oncol 2013; 5 (4): 235-248.
6. Yatabe Y, Borczuk AC, Powell CA. Do all lung adenocarcinomas follow a stepwise progression? Lung Cancer 2011; 74: 7-11.
7. Xiang W, Jiang S, Chen G et al. Morphological factors differentiating between early lung adenocarcinomas appearing as pure ground-glass nodules measuring  $\leq 10$  mm on thin-section computed tomography. Cancer Imaging 2014; 14 (1): 33.
8. Hiramatsu M1, Inagaki T, Inagaki T et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. J Thorac Oncol. 2008; 3 (11): 1245-50
9. Lee SM, Park CM, Goo JM et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features. Radiology 2013, 268: 265–273.

## TRATAMIENTO

### 7.3 Tratamiento quirúrgico del CNCP estadios I y II

---

**Inmaculada Piedra Fernández, Florencio Quero Valenzuela, Antonio Cueto Ladrón de Guevara.**

---

#### 1. Introducción

La elección de la mejor opción terapéutica en el Cáncer de Pulmón, al igual que ocurre en otros tumores, va a venir condicionada por diversos factores, entre los que destacan: el tipo histológico (subtipos de Cáncer de Pulmón células no pequeñas CPCNP), extensión de la enfermedad (estadio TNM), situación respiratoria basal del paciente (reserva funcional respiratoria) y comorbilidades asociadas.

El enfoque para el tratamiento de los pacientes con estadios localizados (I - II) está siendo sometido a un debate continuo, siendo múltiples los puntos sometidos a discusión. Asimismo, se están redefiniendo los criterios de selección de los pacientes, dada la mejora que han experimentado en los últimos años tanto las pruebas diagnósticas (que permiten una mayor detección de casos en estadios iniciales) como los tratamientos ofertados a estos pacientes (que han supuesto una disminución de los efectos adversos asociados) y que tienen una intención curativa.

De ahí la importancia de realizar una revisión sistemática de los distintos estudios publicados recientemente y sus conclusiones, para poder establecer pautas de actuación clínica y recomendaciones para la práctica clínica habitual. En este sentido, cobra especial importancia la constitución y existencia de comités multidisciplinares, que permitan un enfoque más amplio y un abordaje global de esta patología.

Actualmente, entre el 25 - 30% de los pacientes diagnosticados en EE. UU. de Cáncer de Pulmón se encuentran en estadios localizados (I - II). Merece

destacar la importancia que se le ha atribuido al tamaño tumoral (T) en relación con el pronóstico, en la última edición de la clasificación TNM<sup>1</sup>.

#### 2. Temas en discusión

1. Lobectomía vs resecciones sublobares (segmentectomía vs resección en cuña).

Si bien no existen aún en la literatura ensayos clínicos que comparen la resección quirúrgica frente a otros tratamientos administrados de forma independiente (tales como la QT o la RT o la ablación con radiofrecuencia, etc.), el tratamiento quirúrgico se considera de primera elección en los estadios I-II frente a cualquier otra modalidad terapéutica. El argumento a su favor se basa en datos obtenidos retrospectivamente a partir de series quirúrgicas y de registros que muestran una tasa de supervivencia mayor tras la cirugía. La supervivencia a los 5 años para estadios I y II resecados se sitúa entre 60 - 80% y el 30 - 50% respectivamente, frente a un 15% en aquellos pacientes no tratados<sup>2</sup>.

En los pacientes en estadios I - II, que tras ser valorados preoperatoriamente se consideran “operables”, se recomienda la realización de una lobectomía frente a la realización de una resección sublobar (Grado 1B).

Del mismo modo, en aquellos pacientes que se encuentran en estadio I y que se consideran “operables” pero que no toleran una resección pulmonar mayor, se prefiere la realización de una resección sublobar, frente a la opción de un tratamiento no quirúrgico (Grado 1B). Si el paciente no tolera ni la lobectomía ni la segmentectomía, como consecuencia de una reserva funcional respiratoria basal limitada, se prefiere la administración de RT corporal estereotáxica y resección en cuña (Grado 2C).

En cualquier caso se deben asegurar márgenes libres de tumor adecuados (si el tumor es menor de 2 cm, los márgenes deberían ser mayores que el

diámetro tumoral máximo; para los mayores de 2 cm, el margen debería ser al menos de 2 cm) (Grado 1C). Cuando no es posible garantizar estos márgenes en el estadio I, la braquiterapia podría contribuir a mejorar el control local.

Cuando el paciente presenta una comorbilidad importante, se prefiere la realización de una segmentectomía frente a una resección pulmonar mayor (Grado 2C).

En los pacientes con adenocarcinoma in situ que presentan un patrón radiológico sugestivo, basado en opacidades en vidrio deslustrado de menos de 2 cm, podría estar indicada la resección sublobar. Existen diversos estudios de registro realizados en Japón que han analizado estos casos. En aquellos casos en estadio clínico I y patrón radiológico en vidrio deslustrado, cuando el tamaño es menor o igual 2 cm, se recomienda la realización de una resección sublobar con márgenes negativos (Grado 2C).

En la actualidad, el tratamiento estándar para el NSCLC es la lobectomía con linfadenectomía sistemática. Esta idea se ampara en las conclusiones extraídas a partir de una serie de análisis prospectivos y retrospectivos basados en grandes bases de datos. A partir de un ensayo clínico publicado en 1995 por el Grupo de Estudio del Cáncer de Pulmón (es el único ensayo clínico que existe en cuanto al tipo de resección), se estableció la lobectomía pulmonar como el Gold Standard, al observarse en dicho estudio una menor recurrencia local (la recidiva locoregional fue tres veces mayor en el grupo de resección sublobar) y una mejor supervivencia (la supervivencia global mostraba una tendencia hacia ser menor en la resección sublobar). La muerte por cáncer no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (26% vs 17%,  $p = 0,107$ ).

Ante estos resultados, la resección sublobar solo debería ofrecerse a aquellos pacientes que cumplan uno de estos 3 criterios: aquellos que no toleren desde el punto de vista de su función respiratoria una lobectomía, aquellos con una gran comorbilidad asociada y aquellos que presenten tumores para los cuales no sería necesario una resección pulmonar mayor. En este punto merece la pena valorar si se puede considerar que la segmentectomía y la resección en cuña pueden considerarse oncológicamente equivalentes. En este sentido, es importante tener en cuenta que el drenaje linfático y vascular anatómico solo se consigue en las segmentectomías y que el margen de resección suele ser más amplio en estas.

Aunque se han realizado otros estudios no aleatorios para abordar esta

disyuntiva, no se han obtenido unas conclusiones que permitan establecer un protocolo de actuación bien definido, ya que son varios los factores de confusión que pueden condicionar los resultados.

En este momento, y mientras no se obtengan los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando actualmente en EE. UU. y Japón, se sigue recomendando la lobectomía como tratamiento en el Cáncer de Pulmón en estadios I y II en aquellos pacientes considerados “operables” (Grado 1B).

En aquellos que no son candidatos a cirugía debido a la patología concomitante, se ha visto, tras el análisis de diversos estudios, que la resección sublobar condiciona una mortalidad perioperatoria pequeña (5%) y una supervivencia a largo plazo buena y superior a la obtenida mediante otros tratamientos no quirúrgicos (radioterapia corporal estereotáxica).

En cuanto a los márgenes quirúrgicos oncológicamente aceptados, aunque hay varios estudios que han abordado este asunto intentando correlacionar el margen libre de tumor con la tasa de recurrencia local, los resultados son limitados. Se asume que un margen mayor de 2 cm reduce la probabilidad de recidiva local. En tumores de pequeño tamaño, se asume que este margen debería ser al menos similar al diámetro del tumor (Grado 1C).

Otro problema que se plantea actualmente es el tipo de resección quirúrgica que debe ofrecerse a los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades que pueden condicionar un mayor riesgo de mortalidad perioperatoria. Se ha realizado un análisis estratificando por edad a partir de distintas bases de datos y, aunque resulta difícil extraer conclusiones claras, no se encontraron grandes diferencias en cuanto a la supervivencia y sí discretas diferencias en la morbimortalidad perioperatoria. En estos pacientes se recomienda la realización de una resección sublobar frente a una lobectomía (Grado 2C).

## 2. Resección pulmonar con bronco/angioplastia vs neumonectomía (en tumores centrales).

Existen dos revisiones recientes que lanzan resultados similares en ambos casos, aunque se asume que estos estudios pueden tener ciertas limitaciones y sesgos.

La recomendación que existe actualmente es que en estadios I y II de localización central, en los que con la realización de un manguito bronquial se puede garantizar una resección completa, ha de realizarse esta técnica en lugar de una neumonectomía (Grado 2 C).

### 3. Cirugía abierta vs VATS.

El principal problema cuando se quiere comparar estas técnicas, es que apenas existen ensayos clínicos que obtengan resultados concluyentes. Solo existen tres estudios (ensayos clínicos) que muestran resultados equivalentes, pero que se basaban en tamaños muestrales demasiado pequeños como para tener relevancia estadística<sup>3, 4, 5</sup>. Otra limitación a la hora de comparar ambos procedimientos es que los estudios que se han realizado no se han restringido a los estadios I - II.

Existen dos metanálisis<sup>6, 7</sup> y dos revisiones sistemáticas<sup>8, 9</sup> que comparan VATS vs cirugía abierta. En estos se ha observado que la VATS se asocia a un mayor beneficio a corto plazo, en tanto que reduce el dolor, la estancia hospitalaria y ofrece tasas de supervivencia y de recurrencia a largo plazo similares a las obtenidas mediante cirugía abierta.

Los argumentos contrarios a la VATS se basan en considerar que la estadificación ganglionar realizada mediante cirugía cerrada no es tan exhaustiva como cuando el abordaje se realiza mediante cirugía abierta. Este argumento pudiera depender más del propio compromiso del cirujano y no tanto de las limitaciones de la técnica.

En resumen, se podría concluir que en el estadio I sería preferible un abordaje mínimamente invasivo frente a la cirugía abierta, especialmente si es llevado a cabo en centros con cierta experiencia (Grado 2C).

### 4. Estadificación mediastínica: muestreo vs linfadenectomía sistemática.

La definición de “resección completa” establecida por el Comité Internacional de Estadificación de la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón exige, por un lado, que el margen microscópico de la pieza quirúrgica no esté afecto y, por otro, que se haya realizado una disección ganglionar sistemática (no debe existir afectación ganglionar extracapsular y la estación ganglionar más distal debe estar libre de tumor). De ahí la trascendencia de una correcta exploración de las distintas estaciones ganglionares en el carcinoma broncogénico, aun en estadios iniciales de la enfermedad, no solo para poder afirmar que la resección ha sido completa (R0), sino porque resulta imprescindible para realizar una correcta estadificación de la enfermedad. Errores en la estadificación (infraestadificación) tendrán relevancia en el pronóstico y supervivencia, así como en la elección del mejor tratamiento en cada caso.

Existe discusión en cuanto a si el muestreo puede considerarse suficiente,

o es preciso llevar a cabo una disección ganglionar sistemática en todos los casos.

Para el estadio I existen distintos ensayos clínicos y estudios retrospectivos que avalan que la disección ganglionar sistemática no aportaría ningún beneficio, en términos de supervivencia, con respecto al muestreo ganglionar (cuando el muestreo ha sido negativo) (Grado 2A); no obstante, sí parece existir una menor recurrencia local en los pacientes sometidos a una linfadenectomía sistemática<sup>10</sup>.

Para el estadio II no existen estudios específicos, debido, entre otras cosas, a que es una presentación poco frecuente del CPCNP. No obstante, se ha visto que puede proporcionar beneficios en cuanto a la supervivencia (Grado 2B).

En cualquier caso, se recomienda un muestreo ganglionar en todos los pacientes en estadios I - II para obtener una correcta estadificación (Grado 1B).

### 5. Tratamientos no quirúrgicos vs resecciones quirúrgicas: braquiterapia, radioterapia corporal estereotáxica, ablación por radiofrecuencia.

5.1. Braquiterapia: empleada como complemento a las resecciones sublobares cuando la lobectomía no es posible y administrada en el mismo acto quirúrgico, puede favorecer el control local. Existen varios estudios de cohortes que avalan su empleo, aunque en este momento se están analizando los resultados de un ensayo clínico aleatorio que compara la resección sublobar con y sin braquiterapia, y que podrían asentar las bases para establecer su recomendación.

5.2. Radioterapia estereotáxica: empleada como tratamiento en pacientes con CPCNP en estadios iniciales que no toleran ningún tipo de resección quirúrgica o que directamente rechazan la cirugía. Este tratamiento ofrece ventajas si se compara con la RT convencional, como son: se administra en regímenes más cortos, sobre campos más pequeños y con mayores dosis en dichos campos. Esto permite disminuir el daño ocasionado al pulmón que rodea la lesión y la alteración de la función pulmonar suele ser mínima. También presenta una ventaja en aquellos casos en los que la lesión es de localización central, ya que obtener márgenes aceptables mediante una resección quirúrgica sublobar no suele ser fácil. Los detractores de este procedimiento argumentan que en estos pacientes se puede estar cometiendo errores en la estadificación (infraestadificación), ya que esta se realiza a

expensas de pruebas de imagen y funcionales como la TAC y PET-TAC, pero no existe una evaluación ganglionar sistemática. La repercusión inmediata de este hecho sería una reducción de la supervivencia a largo plazo y esto es especialmente trascendente cuando nos encontramos con pacientes que serían buenos candidatos para la cirugía. Del mismo modo, se cuestiona el hecho de que resulta muy difícil evaluar la existencia de una recidiva local, ya que persiste la imagen de una cicatriz residual a nivel del parénquima donde se localizaba el tumor y esto podría enmascarar la existencia de una recurrencia tumoral.

5.3. Ablación por radiofrecuencia: se emplea en pacientes con estadio clínico I y considerados “inoperables”. Aunque no existen ensayos clínicos que comparen este procedimiento frente a la resección quirúrgica o la radioterapia estereotáxica, existe un consenso de la Sociedad de Cirugía Torácica para el manejo de los pacientes de alto riesgo en estadio I, basado en una revisión sistemática de la literatura. En esta se evaluó el papel de la resección sublobar, la radioterapia estereotáxica y la ablación por radiofrecuencia, en pacientes de alto riesgo. Según las conclusiones a las que se llegaron, se debía considerar la ablación con radiofrecuencia como un tratamiento seguro y que se podía administrar de forma independiente, en aquellos tumores <3 cm. Así se observó que el control del tumor primario era mayor cuanto menor era el tamaño del mismo (90% en tumores <2 cm frente a una recurrencia local mayor del 50% para tumores >3 cm). Quedarían excluidos aquellos casos con tumores próximos a los vasos pulmonares, por el riesgo de sufrir una hemoptisis masiva. Se considera una alternativa a la radioterapia estereotáxica, al ser más económica al tratarse de un único tratamiento. También se puede ofrecer a pacientes “inoperables” con tumores periféricos <3cm.

6. Tratamientos adyuvantes: quimioterapia postoperatoria (QT), radioterapia postoperatoria (RT).

El hecho de que se observara que muchos pacientes a los que se les había sometido a una resección pulmonar con intención curativa, a la larga podían desarrollar metástasis a distancia, hizo plantear la necesidad de apoyar el tratamiento quirúrgico con otro tipo de tratamientos oncológicos. Así se pusieron en marcha una serie de ensayos clínicos aleatorizados, que buscaban identificar cuáles eran los quimioterápicos que proporcionaban las mejores tasas de

supervivencia y a su vez eran mejor tolerados por los enfermos.

Pero los datos obtenidos a partir de estos estudios planteaban una serie de problemas, ya que por un lado, el cumplimiento de los distintos regímenes de quimioterapia era diferente dependiendo de factores inherentes al propio paciente y de factores ajenos al mismo. Asimismo, se observó que también influía el tipo de resección al que había sido sometido cada paciente.

Para tratar de resolver este problema, se planteó un ensayo en el que se administraba QT neoadyuvante y se comparó con los pacientes a los que se les administraba QT adyuvante o solo se les sometía a cirugía. Con este estudio se vio que, si bien mejoraba el cumplimiento del tratamiento planificado en aquellos a los que la QT se les administraba previamente a la resección quirúrgica, no existía un incremento importante del número de enfermos que se podían rescatar para la cirugía.

Quimioterapia adyuvante:

Si la resección ha sido completa no se recomienda la administración de QT en los estadios IA y IB (Grado 1B). El problema se plantea fundamentalmente con el estadio IB, para los que, si bien no existe evidencia para recomendar la administración de QT, en el caso de tumores grandes (T2b y T3) existen dudas. De ahí que en los futuros ensayos clínicos se incluya específicamente este subgrupo.

En estadios IIA y IIB sí se recomienda, siempre que el paciente conserve un aceptable estado general y exista afectación ganglionar (N1), (Grado 1A).

Con los datos existentes actualmente no se puede lanzar una recomendación sobre la administración de QT en tumores en estadio II de gran tamaño si son N0.

Radioterapia adyuvante:

Aunque existen conclusiones generales, no existe una clara recomendación en el empleo de RT en los pacientes que se diagnostican en etapas tempranas. A partir de un metanálisis basado en ensayos clínicos con pacientes en estadio I, sometidos a resección completa y sin afectación ganglionar (N0), se vio que la RT empeoraba el pronóstico de los mismos. Por ello no se recomienda la administración de RT en estadio I, cuando la resección ha sido completa (Grado 1A).

Aunque no de un modo tan tajante como en el estadio I, no se recomienda la RT en estadios II en los que se ha realizado una resección completa (Grado

2A). Se discute si el hecho de que a estos enfermos se les haya asociado QT y RT, podría ser la causa de que no se haya encontrado beneficio. En cambio, para los pacientes N2, parecen existir ventajas en términos de supervivencia al analizar los distintos registros de datos.

Actualmente, las técnicas de radiación han mejorado considerablemente, reduciéndose los efectos adversos asociados a la RT administrada inicialmente. Por ello, se cuestiona si los datos obtenidos a partir de los registros en los que se incluyeron pacientes a los que se sometió a regímenes de RT más nocivos, podrían estar falseando los resultados (beneficios) de este tratamiento.

En cambio, en aquellos casos en los que la resección se considera R1 (margen bronquial positivo), sí se recomienda la RT (Grado 2C).

7. Otros factores vinculados con resultados en términos de supervivencia: sistema sanitario adecuado, factores socio-económicos, volumen de casos, formación de especialistas en Cirugía Torácica.

No es raro imaginar que los resultados obtenidos, en términos de supervivencia, tanto a corto como a largo plazo, en aquellos centros que cuentan con un mayor volumen de casos y cuyos cirujanos han recibido una formación específica para ello, sean mejores. Pudiera vincularse este hecho con el dato de que la disección ganglionar mediastínica y la realización de resecciones pulmonares mayores por VATS sea más eficiente cuando el cirujano que las realiza ha recibido una formación específica para ello. Este hecho tiene especial relevancia en países como EE. UU. donde el 30 % de las resecciones pulmonares son realizadas por cirujanos generales, frente al 45% efectuado por cirujanos cardiotorácicos y el 25% por cirujanos dedicados exclusivamente a la cirugía torácica. En nuestro medio, este factor tendría nula relevancia, ya que la inmensa mayoría de las resecciones pulmonares son llevadas a cabo por cirujanos torácicos que han recibido una formación específica para ello.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado una menor mortalidad perioperatoria en los centros con mayor volumen. Este beneficio también se ha observado en la supervivencia a largo plazo.

De todos modos, establecer una relación causal directa entre estos factores y los resultados (en términos de supervivencia) es muy complejo y necesitaría de más estudios.

Por otro lado, se ha visto que la supervivencia también se vincula con la raza, y así los asiáticos son los que tienen supervivencias mayores, frente a los afroamericanos que presentan los peores resultados. De cualquier modo, la

estrecha relación entre factores socioeconómicos y geográficos, hace que sea muy difícil interpretar adecuadamente estos resultados.

### 3. Conclusiones

La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento fundamental para el CPCNP en estadios I y II, siendo la lobectomía el tratamiento de elección para los T1b, siempre y cuando el paciente tolere dicha resección desde el punto de vista de su función respiratoria basal. La resección sublobar se elegiría para los T1a, asociada o no a radioterapia.

La valoración de la existencia de afectación mediastínica debe realizarse sistemáticamente en todos los pacientes, ya que añade poca morbilidad al procedimiento quirúrgico y permite una correcta estadificación de los pacientes, así como garantizar la resección con intención curativa.

En cuanto a la QT adyuvante, se ha demostrado beneficio en los tumores en estadio II, no siendo demostrada tal eficacia para el estadio I. Del mismo modo que no queda claro si debe aplicarse en los N0.

La RT primaria sería la opción en aquellos casos considerados inoperables o en pacientes que rechazan la cirugía. En este sentido se aboga por la RT corporal estereotáxica frente a la RT convencional.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9 (4): 413-423.
2. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (7): 781-792.
3. Craig SR, Leaver HA, Yap PL et al. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20 (3): 455-463.
4. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ et al. Lobectomy video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109 (5): 997-1001.
5. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000; 24 (1): 27-30.
6. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations (Phila)*. 2007; 2 (6): 261-292.
7. Yan TD, Black D, Bannon PG et al. Systematic review and meta-analysis of randomized

- and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15): 2553-2562.
8. West D, Rashid S, Dunning J. Does video-assisted thoracoscopic lobectomy produce equal cancer clearance compared to open lobectomy for non-small cell carcinoma of the lung? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6 (1): 110-116.
  9. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86 (6): 2008-2016.
  10. Lardinois D, Suter H, Hakki H et al. Morbidity, survival and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80 (1): 268-274.
  11. Howington JA, Blum MG, Chang AC et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 (5 Suppl): e278S-313S.

TRATAMIENTO  
7.4 Tratamiento quirúrgico del CPCNP estadio III

Florencio Quero Valenzuela, Inmaculada Piedra Fernández, Antonio Cueto Ladrón de Guevara.

El estadio III del CPCNP abarca un numeroso grupo de pacientes, que alcanza al 36% de los pacientes en estadio clínico del registro de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)<sup>1</sup>.

Hasta la revisión del año 2009 del sistema de estadificación TNM del Cáncer de Pulmón, el estadio III estaba formado por una enfermedad locorreional avanzada con extensión a estructuras extrapulmonares (T3 o T4) o bien con infiltración de los ganglios linfáticos mediastínicos (N2 o N3). Los cambios introducidos en el sistema TNM en la citada revisión para el estadio III, incluyen ahora también tumores T3 de más de 7 cm de tamaño, con otros nódulos en el mismo lóbulo o T4 con nódulos satélites en distinto lóbulo<sup>2</sup>. Así mismo, la afectación pleural producida por metástasis se ha reclasificado como estadio IV.

El estadio III se subdivide en estadio IIIA y estadio IIIB, englobando a los pacientes con metástasis ganglionares locorreionales y distantes. Además de incluir a otros sin afectación metastásica mediastínica, pero con invasión de la carina traqueal, los grandes vasos, corazón, tráquea, vértebra, esófago, etc., en ocasiones técnicamente resecables y en la mayoría de los casos, irreseables (tabla 1).

El heterogéneo escenario que plantea este estadio hace que la estrategia terapéutica del estadio III esté sometida a discusión desde hace años. Existen diferentes esquemas terapéuticos como la QT/RT secuencial o concurrente, QT/RT de inducción seguida de cirugía, QT neoadyuvante seguida de cirugía o la cirugía seguida de QT, con o sin RT postoperatoria.

Tabla 1. Estadio III CPCNP

ESTADIO IIIA	
	T1-T2 N2 M0
	T3 N1-N2 M0
	T4 N0-N1 M0
ESTADIO IIIB	
	T4 N2 M0
	T1-T2-T3-T4 N3 M0

En numerosas ocasiones, el esquema terapéutico para el tratamiento del CPCNP en estadio III presenta diferencias de actuación dependiendo de los profesionales o la institución<sup>3</sup>. Especialmente controvertido es el tratamiento del estadio III-A por afectación N2, donde los estudios de supervivencia publicados sugieren que el estadio IIIA-N2 podría contener diferentes subgrupos de pacientes. Estos diferentes subgrupos podrían justificar la gran variabilidad de resultados en supervivencia, con porcentajes inferiores al 15% y otros cercanos al 30% a los 5 años.

Se han publicado diferentes formas de afectación N2<sup>4</sup>. En cuanto al momento de la identificación: preoperatoria, intraoperatoria o incidental, o bien de forma postoperatoria en el estudio diferido de las muestras. Y a su vez, con infiltración microscópica, afectación de una única estación mediastínica, estación múltiple, afectación masiva o *bulky* y extracapsular. Sin lugar a dudas, debemos pensar que estas diferentes formas de afectación linfática pueden influir en el pronóstico de la enfermedad. De hecho, se ha publicado una supervivencia similar en pacientes con enfermedad N2 con afectación de una sola zona y de enfermedad N1 por afectación de varias zonas.

Florencio Quero Valenzuela  
florencioquero@msn.com

La mayoría de los pacientes diagnosticados en estadio III no serán subsidiarios de tratamiento quirúrgico, y seguirán un régimen de quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, los pacientes en estadio IIIA T3N1M0 y algunos pacientes T4N0 - 1M0 o con afectación N2 podrían ser tratados con resección quirúrgica y linfadenectomía dentro de un esquema de tratamiento multimodal.

Los ensayos clínicos publicados hasta el momento no han demostrado una mejora de la supervivencia cuando han comparado la terapia neoadyuvante más tratamiento quirúrgico frente al tratamiento no quirúrgico con quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, debemos señalar que en el diseño de estos trabajos no se tuvo en cuenta la presencia de pacientes con afectación mediastínica diferente (voluminosa o múltiple), la presencia de progresión tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante, ni tampoco la resección completa en el brazo de la cirugía.

El ensayo clínico europeo de Van Meerbeeck *et al.* en 2007<sup>5</sup> comparó la resección quirúrgica frente a la radioterapia después de quimioterapia de inducción. Los autores concluyeron que no había diferencias en términos de supervivencia, y recomendaba la quimiorradioterapia definitiva como tratamiento para estos pacientes por su menor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, este estudio presentó un porcentaje de resección quirúrgica completa de tan solo el 50%. Este hecho podría limitar severamente las conclusiones reflejadas, de tal manera, que tras un análisis por subgrupos, al comparar la resección quirúrgica completa frente a la resección incompleta y el brazo con radioterapia, se obtuvieron unos resultados de supervivencia global a los 5 años del 27%, frente al 7% y 14% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas.

El otro gran ensayo clínico fue publicado por Albain *et al.* en 2009<sup>6</sup>, que comparó la cirugía frente a la radioterapia definitiva después de quimiorradioterapia. Los resultados expuestos fueron que el tratamiento con cirugía ofrecía un aumento no significativo de la supervivencia. La supervivencia global a los 5 años fue del 27% en los pacientes que fueron sometidos a resección y del 20% en los que siguieron radioterapia sin resección; una diferencia que no alcanzó significación estadística. Hay que destacar que este estudio presentó un porcentaje de neumonecromías del 47% en el brazo de la cirugía, con una mortalidad demasiado elevada tras la neumonecromía, que alcanzó el 26%. El análisis de subgrupos reveló interesantes resultados, como que los pacientes que habían sido sometidos a una lobectomía tuvieron una supervivencia

global del 36%, frente al 18% del brazo de no cirugía, con valor  $p = 0,002$ . También demostró una mayor supervivencia libre de enfermedad para el grupo de la cirugía, del 22% frente al 11% ( $p = 0,0017$ ) y confirmó los hallazgos previamente señalados por otros trabajos, como la supervivencia prolongada obtenida en los pacientes con respuesta patológica completa.

Los autores concluyeron que la terapia de inducción seguida de cirugía era una opción apropiada para los pacientes con estadio IIIA-N2, sobre todo si es posible realizar una lobectomía. A la inversa, los pacientes con alto riesgo quirúrgico o que requieren neumonecromía pueden ser tratados adecuadamente con quimiorradioterapia definitiva.

A pesar de las conclusiones de este ensayo clínico y otros trabajos que llegaron a desaconsejar la neumonecromía en la terapia de los pacientes CPCNP IIIA-N2, muchos autores piensan que la neumonecromía tiene un importante valor en estos pacientes para lograr resecciones completas (R0) y, por lo tanto, tener opciones a conseguir una supervivencia prolongada dentro de un esquema multimodal. Weder *et al.* en 2010<sup>7</sup> publicaron una tasa de mortalidad en neumonecromía tras tratamiento de inducción a los 90 días del 3% y una supervivencia global del 38% a los 5 años.

La resección quirúrgica también puede aportar grandes beneficios en los pacientes T4 N0-1 por extensión cuando puede ser resecado de forma completa, alcanzando una supervivencia alrededor del 25% para resecciones de vena cava superior, vértebra o carina traqueal.

Se requieren, por tanto, nuevos estudios que aclaren el papel de la cirugía en el estadio III, ya que es un hecho que las mayores tasas de supervivencia han sido publicadas en pacientes que incluyeron la resección quirúrgica. Numerosos estudios han señalado la existencia de factores pronósticos favorables para la consecución de supervivencias prolongadas con tratamiento multimodal, incluida la cirugía. Algunos bien conocidos son el descenso patológico, la respuesta patológica completa, la afectación única frente a la múltiple o la cirugía completa o R0 para el caso del estadio IIIA-N2<sup>8,9</sup>.

A pesar de contar con grandes áreas de incertidumbre en el tratamiento de estos pacientes, las guías de práctica clínica (GPC) plantean unas recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible hasta el momento<sup>10</sup>. En estas GPC se realiza acertadamente alguna distinción de la enfermedad N2, como la afectación discreta o mínima frente a la voluminosa (*bulky*) o infiltrativa con afectación extracapsular y fija.

## Recomendaciones

A efectos prácticos, podemos resumir el estadio III en cuatro subgrupos terapéuticos:

1. Pacientes con CPCNP estadio IIIA por T3N1 o T4N0-1 reseccable y buen estado general, se recomienda tratamiento quirúrgico seguido de QT adyuvante. Nivel de evidencia 1C y 2C, respectivamente.
2. Pacientes con CPCNP estadio IIIA por N2 con afectación mediastínica discreta identificado en preoperatorio, se recomienda quimioterapia de inducción seguida de resección quirúrgica completa. Nivel de evidencia 1A.
3. Pacientes con CPCNP estadio IIIA por N2 con enfermedad oculta e identificada en el estudio diferido de la muestra, se recomienda QT adyuvante. Nivel de evidencia 1A. Recomendación fuerte.
4. Paciente con CPCNP estadio IIIA por N2 masiva o IIIB por N3, se recomienda tratamiento concomitante de QT/RT. Nivel de evidencia 1A.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-12.
2. Naidoo R, Windsor MN, Goldstraw P. Surgery in 2013 and beyond. *J Thorac Dis* 2013 Oct; 5 (Suppl 5): S593-S606.
3. Veeramachaneni NK, Feins RH, Stephenson BJ et al. Management of stage IIIA non-small cell lung cancer by thoracic surgeons in North America. *Ann Thorac Surg*. 2012 Sep; 94 (3): 922-6.
4. Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E et al. Surgical Outcome of Stage IIIA- cN2/pN2 Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in Japanese Lung Cancer Registry Study in 2004. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 850-855.
5. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, van Schil PE et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-450.
6. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386.
7. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jun; 139 (6): 1424-30.
8. Hishida T, Yoshida J, Ohe Y et al. Surgical Outcomes after Initial Surgery for Clinical Single-station N2 Non-small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2014 Jan; 44 (1): 85-92.
9. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H et al. National comprehensive cancer network. Non-

small cell lung cancer, version 2. 2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 645-53.

10. Dettmerbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R et al. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (5) (Suppl): e7S-37S.

## TRATAMIENTO

### 7.5 Tratamiento quirúrgico del CPCNP estadio IV

---

**Sergio B. Moreno-Merino, Miguel Congregado.**

---

Las metástasis del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no discriminan ningún órgano, por lo que pueden aparecer en prácticamente cualquier lugar. Después de más de una década de investigaciones, el tratamiento de las metástasis únicas en el CPCNP es controvertido dada la baja incidencia de tan particular forma de presentación de la enfermedad, lo que provoca una gran dificultad para llevar a cabo grandes estudios aleatorios prospectivos, por lo tanto el conocimiento parte de estudios retrospectivos.

La presencia de enfermedad metastásica en el caso del CPCNP afecta al 20 - 50% de los pacientes. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones metastásicas son el hígado, el hueso, el cerebro y las glándulas suprarrenales. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica en la presentación inicial del cáncer, son tratados de forma paliativa con quimioterapia y tratamiento sintomático, y no son susceptibles de un tratamiento curativo, con una supervivencia media que oscila entre los 7 - 11 meses. A pesar de que las metástasis a distancia que se producen en el CPCNP son generalmente múltiples y diseminadas, aproximadamente el 7% de los pacientes que padecen enfermedad metastásica presentan una afectación extrapulmonar única tras un estudio de extensión completo, en el que la realización de una tomografía por emisión de positrones con 18-fluordesoxiglucosa (FDG-PET) es de una gran importancia. Estas metástasis solitarias sincrónicas o metacrónicas incluyen a nódulos satélites en lóbulos pulmonares diferentes a la lesión primaria o lesiones únicas extrapulmonares. En la literatura médica hay trabajos que demuestran que la resección de la lesión primaria pulmonar junto a la

lesión metastásica única mejora el pronóstico en pacientes seleccionados con CPCNP. La lesión metastásica cerebral solitaria sincrónica y algunos pacientes con metástasis extracraneal solitaria, como es el caso de las localizadas en las glándulas suprarrenales y en el pulmón, son las indicaciones más importantes que pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico<sup>1</sup>.

En este capítulo vamos a abordar el tratamiento de las metástasis del CPCNP en cerebro, glándula suprarrenal y nódulo pulmonar contralateral.

#### Metástasis cerebral

Sin tratamiento, el desarrollo de metástasis cerebrales es, generalmente, un acontecimiento fatal en la historia natural del Cáncer de Pulmón, con una supervivencia media tras el descubrimiento de la metástasis de 1 - 2 meses. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan lesiones metastásicas cerebrales en el diagnóstico inicial del CPCNP, y aproximadamente en un tercio de los pacientes se trata de una lesión única.

El diagnóstico mediante pruebas de imagen de las metástasis cerebrales se obtiene a través de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) (figura 1), dado que la PET tiene escaso valor, por la avidez del parénquima cerebral sano por el trazador análogo de glucosa, el 18-fluordesoxiglucosa.

El tratamiento de una metástasis cerebral solitaria, cuando es posible debido fundamentalmente a su accesibilidad, es la cirugía, en detrimento de la radioterapia como terapia única.

Un enfoque alternativo a la resección cerebral es la radiocirugía cerebral estereotáxica (SRS). La SRS permite focalizar una altísima dosis de radiación a un objetivo específico intracraneal, minimizando así el efecto sobre el tejido cerebral circundante que es sano.

La radioterapia craneal adyuvante (*Whole-brainradiationtherapy* o WBRT) tras

la resección quirúrgica completa de la metástasis cerebral única ha demostrado una disminución significativa de las recurrencias cerebrales y de las causas por muerte neurológica<sup>1,2</sup>.

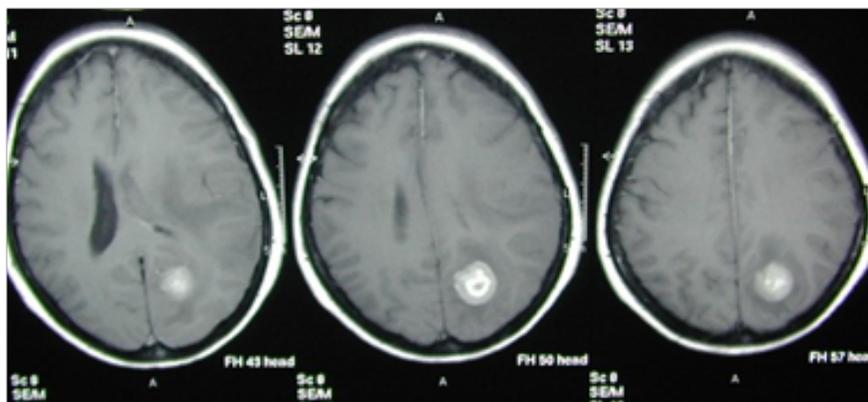


Figura 1. Resonancia magnética (RM) que muestra metástasis cerebral única.

Varias series han demostrado una aparente mejora en la supervivencia del 10 - 20% con la metastasectomía cerebral solitaria, unida a la resección pulmonar en el CPNPC<sup>2-5</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes con metástasis cerebral en la presentación tienen una lesión solitaria, pero la mayoría también tienen focos distantes extracerebrales o enfermedad locorregional avanzada, por lo que aunque la extirpación de la lesión cerebral pueda ofrecer una mejoría a nivel neurológico, la resección pulmonar debe realizarse solo en los casos que habrían sido convenientes para la resección curativa primaria en la ausencia de enfermedad M1 y solo después de una evaluación cuidadosa para detectar otros sitios de enfermedad metastásica.

Son varios los estudios que muestran, con diferentes resultados en cuanto a la supervivencia (tabla 1), el aumento de la misma tras la resección combinada de la lesión metastásica junto a la lesión pulmonar, en los casos de lesiones sincrónicas, o de la metastasectomía diferida en los casos metacrónicos.

En los pacientes con un buen estado clínico y una metástasis cerebral única, la craneotomía y la metastasectomía deben realizarse antes de la resección pulmonar del cáncer primario del pulmón (figura 2). Se recomienda el enfoque alternativo con radiocirugía cerebral estereotáxica para las múltiples metástasis cerebrales, lesiones quirúrgicamente inaccesibles o pacientes de alto riesgo

quirúrgico<sup>1</sup>.

Los factores de buen pronóstico en la metastasectomía cerebral son los siguientes:

- Metástasis sincrónicas:
  - Estadio ganglionar N0.
  - Tamaño tumoral pequeño (T1).
  - Tipo histológico adenocarcinoma.
- Metástasis metacrónicas:
  - Estadio ganglionar N0.
  - Lobectomía.
  - Periodo libre de enfermedad  $\geq 14,5$  meses.

Tabla 1. Supervivencia del carcinoma broncogénico con metástasis cerebral única

	Nº Pacientes	Metástasis	Supervivencia 5 años	Supervivencia 10 años
Burt <i>et al.</i> <sup>2</sup>			13%	
Billing <i>et al.</i> <sup>3</sup>			21%	
Bonnette <i>et al.</i> <sup>4</sup>			11%	
Mussi <i>et al.</i> <sup>5</sup>	52	33 metacrónicas	6,6% 19%	

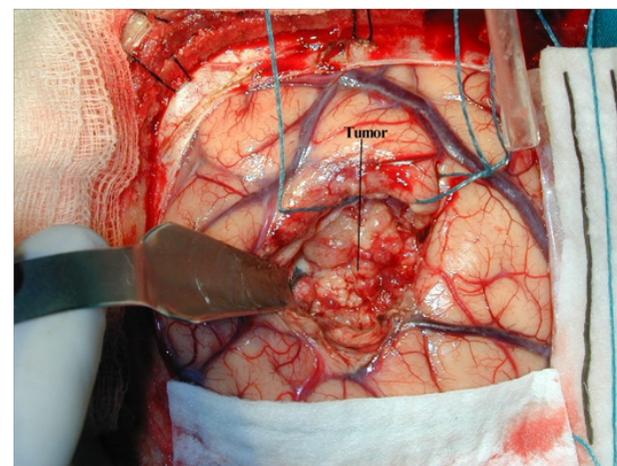


Figura 2. Craneotomía con metastasectomía en paciente con CPNPC y metástasis cerebral única

### Metástasis suprarrenal

La glándula suprarrenal es una localización frecuente de la enfermedad metastásica en el CPCNP, confirmando su presencia en el 18 - 42% en series de autopsia. La incidencia de metástasis solitarias de la glándula suprarrenal oscila entre el 1,62 - 3,5%, sin embargo, la presencia de una masa suprarrenal como hallazgo radiológico por sí misma no representa necesariamente metástasis, ya que en una proporción considerable de la población general se ha demostrado que presentan adenomas benignos (2 - 9%). Teniendo en cuenta que el pronóstico, así como la estrategia de tratamiento, obviamente depende de si la masa es benigna o maligna, es muy importante determinar el tipo histológico de la tumoración suprarrenal en los pacientes con antecedentes de cáncer pulmonar.

El hallazgo de las metástasis suprarrenales en los pacientes con CPCNP generalmente se produce en el transcurso del estudio de extensión previo a la resección pulmonar, o bien en el seguimiento postoperatorio de los pacientes tras la resección pulmonar, mediante RM, TC o PET-TAC, identificando una tumoración que, como se ha comentado anteriormente, requiere una confirmación histológica dada la alta prevalencia de adenomas suprarrenales en la población en general.

Una captación muy elevada del trazador análogo de glucosa, 18-FDG (figura 3), por parte de una tumoración suprarrenal no determina una elevada probabilidad de malignidad de la lesión, ya que los adenomas suprarrenales hiperfuncionantes tienen una gran avidéz por el marcador glucosado así que, como se mencionó anteriormente, es necesaria la confirmación histológica de malignidad del tumor.

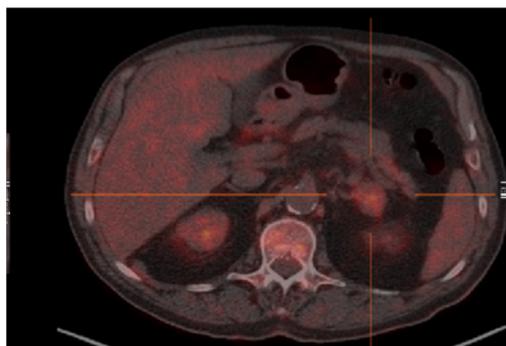


Figura 3. Captación muy elevada del trazador análogo de glucosa, 18-FDG por parte de una tumoración suprarrenal

En la actualidad, la presencia de metástasis suprarrenal única tras la resección pulmonar anatómica es indicación de resección quirúrgica de la metástasis mediante una adrenalectomía con fines diagnósticos y terapéuticos, vía laparoscópica o bien por laparotomía.

Una vez confirmada la presencia de metástasis tras el estudio histopatológico, es necesario completar el tratamiento mediante quimioterapia adyuvante, ya que está demostrado que aumenta la supervivencia de estos pacientes (tabla 2). Y el algoritmo diagnóstico y de tratamiento en estos casos es el que se muestra en la tabla 3.

De acuerdo con la revisión de series de casos, la indicación quirúrgica de la resección de metástasis suprarrenal en paciente con CPCNP es la siguiente<sup>1</sup>:

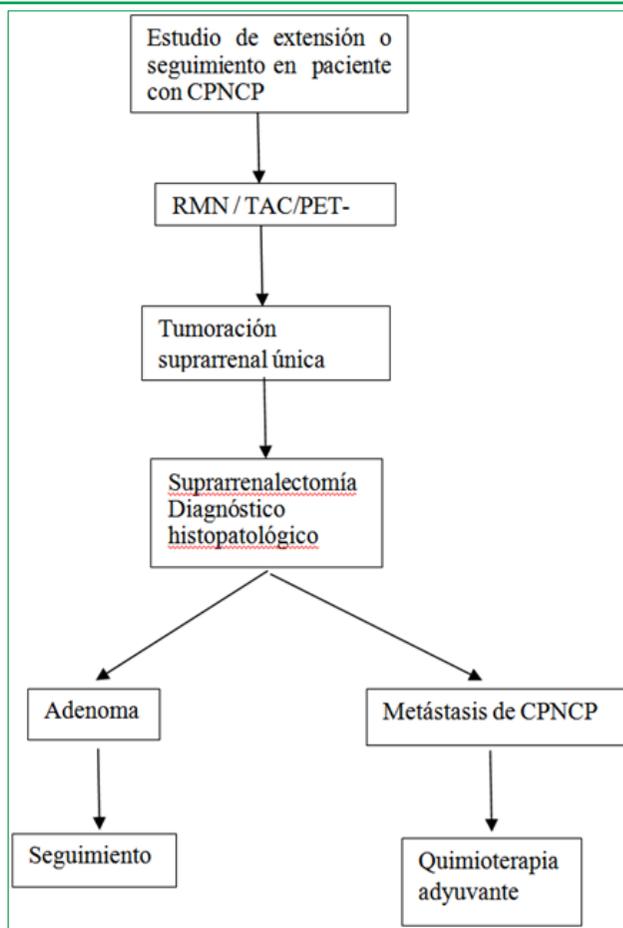
- Enfermedad neoplásica pulmonar primaria controlada.
- Metástasis suprarrenal única y completamente resecable.
- Buen estado físico del paciente.

Pacientes con un estadio ganglionar N2 y metástasis suprarrenal contralateral al primario pulmonar parecen tener menor supervivencia<sup>8</sup>.

**Tabla 2. Supervivencia del carcinoma broncogénico con metástasis suprarrenal única**

	Nº pacientes	Tratamiento	Supervivencia (meses)	Supervivencia 5 años (%)
Porte <i>et al.</i> <sup>6</sup>	43 (32 sincrónicas, 11 metacrónicas)	Cirugía + Quimioterapia	11	7
Tanvetyanon <i>et al.</i> <sup>7</sup>	114 (48 sincrónicas, 66 metacrónicas)	Cirugía + Quimioterapia	12 sincrónicas 31 metacrónicas	26 25

**Tabla 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en pacientes con CPNCP y metástasis única suprarrenal**



### Nódulo pulmonar contralateral

En 2009 la *Union Internationale Contre le Cancer* y el *American Joint Comité on Cancer* publicaron la séptima edición de la clasificación TNM de los tumores malignos para la actualización de la clasificación del Cáncer de Pulmón, que contó con el trabajo realizado por el Comité Internacional de Estadificación

(CIE) de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).

Una de sus novedades reside en la reclasificación de los nódulos pulmonares metastásicos en función de su localización, donde se cataloga al nódulo pulmonar homolateral en el mismo lóbulo que el tumor primario como T3, en diferente lóbulo homolateral como T4 y al nódulo pulmonar metastásico contralateral se clasifica como M1a<sup>9</sup>, debiéndose esta reclasificación al factor de la supervivencia, fundamentalmente.

Con el avance de las técnicas de diagnóstico por imagen, cada vez más precisas, los cirujanos torácicos se enfrentan con más frecuencia al problema de múltiples nódulos pulmonares sincrónicos o metacrónicos, que pueden corresponder a cánceres de pulmón primarios múltiples, un segundo primario o a metástasis pulmonar de un CPCNP. Esta distinción puede tener importantes implicaciones clínicas y terapéuticas, pero el diagnóstico preoperatorio es casi imposible y puede seguir siendo difícil incluso después del estudio histopatológico de la pieza resecada por parte del patólogo, teniendo en cuenta que una histología idéntica no excluye dos tumores primarios con absoluta certeza. En ausencia de metástasis a distancia y afectación ganglionar, la cuestión de si un paciente tenía dos tumores primarios sincrónicos o un tumor primario con una metástasis aislada contralateral, sigue siendo bastante académica, ya que esto no implica diferencias en cuanto al abordaje quirúrgico de la lesión.

El análisis de pacientes con nódulos adicionales en el pulmón contralateral muestra un peor pronóstico (con una tasa de supervivencia a 5 años del 5%) en comparación con el grupo con nódulos en el pulmón ipsilateral, en el mismo o diferente lóbulo (28%). Sin embargo, hay que tener en cuenta que las tasas de supervivencia a 5 años del grupo M1a proviene de resultados basados en la estadificación clínica de pacientes que no pueden someterse a cirugía debido a la enfermedad avanzada.

El diagnóstico de las metástasis pulmonares se basa principalmente en la TC y en la PET y, más recientemente, en la combinación de ambas técnicas de imagen, la PET-TAC.

Con la TC de tórax se puede detectar metástasis pulmonares de hasta 2 - 3 mm, con una sensibilidad cercana al 85% gracias al desarrollo de las tomografías helicoidales de alta resolución. La TC es la prueba de imagen que proporciona una mayor información preoperatoria a la hora de determinar el tipo de resección pulmonar a realizar, ya que informa de la localización y de datos anatómicos claves para su resecabilidad. La sensibilidad global de la PET en la determinación de las metástasis pulmonares se estima en un 83 - 87%, siendo

en este caso el tamaño de la lesión pulmonar muy importante, ya que cuando la lesión es subcentimétrica la sensibilidad está por debajo del 50% y, por el contrario, sube al 90% para las lesiones que superan los 20 mm.

No hay estudios retrospectivos significativos de series de pacientes o estudios prospectivos que analicen la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonar única en el CPCNP, por lo que los principios para su tratamiento quirúrgico se basan en las recomendaciones del tratamiento quirúrgico de la metástasis pulmonar.

Los criterios para la resección de la metástasis pulmonar única son:

1. Tumor primario controlado.
2. Ausencia de contraindicaciones médicas.
3. Adecuada reserva funcional respiratoria tras la resección pulmonar previa.

Además, es importante la ausencia de afectación ganglionar mediastínica del tumor primario para la supervivencia tras el tratamiento quirúrgico, disminuyendo en caso de afectación N2<sup>10</sup>.

La vía de abordaje para la resección de la metástasis puede ser variable, en función de la experiencia del grupo, fundamentalmente en la vía videotoracoscópica, donde el cirujano puede ayudarse de arpones guiados por TC para localizar nódulos subcentimétricos no subpleurales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 69: 251-258.
2. Burt M, Wronski M, Arbit E et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. Results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103 (3): 399-410.
3. Billing PS, Miller DL, Allen MS et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122 (3): 548-53.
4. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119 (5): 1469-75.
5. Mussi A, Pistolesi M, Lucchi M et al. Resection of single brain metastasis in non-small-cell lung cancer: prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112 (1): 146-53.
6. Porte H, Siat J, Guibert B et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (3): 981-5.
7. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008 Mar 1; 26 (7): 1142-7.

8. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2011; 92 (5): 1788-92.
9. Sánchez de Cos J, Hernández J, Jiménez M et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del Cáncer de Pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 454-65.
10. Voltolini L, Rapicetta C, Luzzi L et al. Surgical treatment of synchronous multiple lung cancer located in a different lobe or lung: high survival in node-negative subgroup. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1198-1204.

## TRATAMIENTO

### 7.6 Quimioterapia y nuevas terapias en el CPCNP

---

Julio Sánchez de Cos.

---

#### Introducción

Después de varias décadas de intentos infructuosos con el uso de quimioterapia (QT) en el CPCNP, a finales del pasado siglo, se consiguió demostrar que las pautas que incluían cisplatino deparaban una leve mejoría en la supervivencia. A partir de entonces se generalizó su empleo en estos pacientes y, poco después, comenzaron a introducirse nuevos fármacos (llamados de 3ª generación) que, combinados con derivados del platino, producían similares tasas de respuestas a las descritas con las primeras pautas favorables y, a veces, con menos efectos tóxicos. Muchas de estas nuevas pautas han demostrado, en ensayos aleatorizados, su superioridad respecto al uso de placebo tanto en supervivencia como en calidad de vida<sup>1</sup>. En los dos últimos años, la incorporación de nuevos fármacos basados en la inhibición de mecanismos inmunológicos supresores, mediante anticuerpos monoclonales (nivolumab, pembrolizumab, etc), aceptados ya en segunda línea en muchos casos de CPNM, ha revolucionado las expectativas de estos pacientes<sup>11</sup>.

Sin embargo, la prolongación de la supervivencia con QT es, en promedio, modesta: de 2 a 3 meses, y el alivio de los síntomas no se produce en todos los pacientes, que a menudo tienen edad avanzada y elevada comorbilidad, especialmente de tipo cardiorrespiratorio. Por ello, antes de indicar un tratamiento con QT, es necesaria una detallada evaluación de las circunstancias concretas de cada paciente. Además de tener en cuenta la edad y la comorbilidad, es imprescindible una evaluación del estado general o capacidad funcional general, el llamado *performance status*, que, como es sabido, trata de

clasificar en diversas categorías la capacidad del paciente para desenvolverse en las ocupaciones domésticas y laborales habituales.

El aumento de la supervivencia y la mejoría en la calidad de vida pueden obtenerse a un coste que se considera aceptable, según el análisis de coste-beneficio. Aunque los resultados varían en función del país y del sistema sanitario, en general el coste se considera aceptable. En un estudio inglés de 2005, se cifró en 14.000 libras el coste por año de vida ganado, cantidad considerada razonable por el Instituto Nacional para la excelencia clínica (grupo NICE) con vistas a la incorporación de las nuevas tecnologías<sup>2</sup>.

Finalmente, incluso después de aceptar estos datos favorables al uso de QT en los casos indicados, es necesario valorar la actitud y expectativas del paciente frente a su enfermedad. Aunque la información adecuada sobre los efectos y limitaciones de la quimioterapia y la obtención del consentimiento son requisitos que se señalan en todas las recomendaciones, en ocasiones la incertidumbre sobre los resultados de la QT es elevada. A este respecto, merece especial reseña el trabajo de Silvestri *et al.*<sup>3</sup>, que entrevistaron a los pacientes que habían recibido QT por CP avanzado. Además de una gran variabilidad en las valoraciones y preferencias de los pacientes, los autores encontraron que el 78% de ellos elegirían la QT (frente a solo medidas paliativas), incluso con una toxicidad importante, a cambio de un aumento de 3 meses de vida; sin embargo, el 68% aceptarían la QT, incluso sin cambios en el tiempo de supervivencia, si con ella se produjera una reducción sustancial de los síntomas. Este trabajo, además de corroborar con datos la impresión existente con anterioridad de la valoración preferente de la calidad de vida sobre el aumento de unos meses de vida, suscita la cuestión de cuál es el modo más claro y adecuado de informar al paciente de los resultados del tratamiento.

### Criterios de selección de pacientes y de pautas (Tabla 2)

Este apartado se centrará especialmente en la selección de los pacientes y de las pautas de QT y otros fármacos en los pacientes con estadio IV. Sin embargo, debemos recordar aquí que estas pautas pueden ser aplicables también a algunos pacientes con estadios TNM inferiores (IIIA, IIIB) que, por diversas circunstancias, no se consideren candidatos a modalidades de tratamiento combinado: QT y RT torácica.

Diversas circunstancias han de evaluarse con detalle para planificar un tratamiento: algunas son dependientes del paciente y otras del tumor. Entre las primeras, deben destacarse: 1) los síntomas dependientes del tumor y la gravedad de los mismos, ante la posible necesidad de medidas paliativas urgentes (síndrome de vena cava, posible compresión medular, derrame pleural extenso, etc.); 2) la presencia de comorbilidad, especialmente de tipo cardiorrespiratorio, por lo que algunas pruebas de función cardiorrespiratoria serán de utilidad en la mayoría de casos. La evaluación de la función respiratoria con espirometría y prueba de difusión es útil, especialmente cuando se contemple la posibilidad de RT. En otros casos puede ser necesaria una evaluación detallada de otros órganos (corazón, riñón, hígado, etc.); 3) el estado general o performance status, PS, para el que se dispone de diversas escalas; una de las más empleadas es la ECOG (*Easten Cooperative Oncology Group*) (tabla 1), de gran valor para orientar el tratamiento; 4) la edad per se cada vez se considera menos como un criterio determinante, aunque sí debe tenerse en cuenta la mayor vulnerabilidad frente a los efectos tóxicos de los agentes quimioterápicos en edades avanzadas y la más frecuente comorbilidad asociada; 5) también es importante conocer la actitud del paciente frente a la enfermedad: así, algunos, incluso de edad avanzada, pueden solicitar una información detallada acerca de su enfermedad y de los posibles escenarios evolutivos y aceptar, consciente y voluntariamente, el riesgo de efectos tóxicos importantes a cambio de posibles beneficios modestos en la supervivencia, mientras que otros pueden adoptar actitudes menos activas; 6) otros parámetros, como la pérdida de peso y el género, tienen valor pronóstico: la pérdida de peso superior al 5% del peso corporal y el sexo masculino implican peor pronóstico<sup>1</sup>.

En cuanto a la estirpe, a efectos terapéuticos, ya no es suficiente la clasificación simple en CPCP y CPCNP. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos que tienen eficacia solo en algunas estirpes, como los adenocarcinomas, por lo que la distinción entre los diversos subgrupos de CPCNP es de gran importancia para la selección de la pauta óptima<sup>1-4</sup>. Por la misma razón,

también se considera necesario en la práctica detectar la posible presencia de determinadas mutaciones en genes de importancia para dirigir el crecimiento del tumor, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el gen de fusión EML<sup>4</sup>-ALK<sup>5</sup>. Ciertas mutaciones en estos genes determinan una ganancia de función, de modo que el crecimiento del tumor se hace en buena parte dependiente de la misma. Y varios inhibidores de estos receptores, de uso oral, como gefitinib, erlotinib o crizotinib, han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados su eficacia para prolongar la supervivencia y mejorarla calidad de vida en los pacientes con tales alteraciones. Se conocen hoy mutaciones en otros genes que pueden ser dianas relevantes para el tratamiento, para algunas de las cuales se conocen nuevas drogas eficaces, pero la evidencia a favor de su uso aún no ha sido generalmente aceptada<sup>6,7</sup>. Asimismo, será necesario generalizar en breve la determinación de receptores, como PD-1 ó PD-L1, para seleccionar a los pacientes con potencial beneficio de los nuevos inmunoterápicos comentados más arriba<sup>11</sup>.

Además de los citostáticos tradicionales y las nuevas drogas antidiaria molecular, otros fármacos recientemente incorporados a la práctica son los antiangiogénicos bevacizumab y nintedanib. Se dirigen frente al receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) y, asociados a la QT, han demostrado actividad en los pacientes con un carcinoma no escamoso. La existencia de hemoptisis importante o de trastornos de la coagulación pueden contraindicar su uso. En los pacientes con buen PS y estirpe no escamosa se aconseja su empleo, aunque debe tenerse una especial precaución en caso de asociarse a pautas que puedan provocar trombopenia severa<sup>1,4</sup>.

**Tabla 1. Evaluación del Performance Status. Escala ECOG**

<b>GRADO 0</b> – Actividad normal. Capaz de realizar sin limitaciones todas las actividades previas a la enfermedad.
<b>GRADO 1</b> – Ambulatorio y capaz de realizar un trabajo ligero o sedentario (por ej.: trabajo de oficina, actividades domésticas). Existe limitación para actividades que requieren esfuerzo físico.
<b>GRADO 2</b> – Ambulatorio y capaz de atender sus necesidades personales. Incapacidad para las actividades laborales. Encamado (o en butaca) menos del 50% del tiempo diurno.
<b>GRADO 3</b> – Parcialmente limitado para atender sus necesidades personales. Encamado (o en butaca) más del 50%, pero menos del 100% del tiempo diurno.
<b>GRADO 4</b> – Incapaz de atender ninguna de sus necesidades personales. Confinado a la cama o en butaca todo el tiempo.

**Tabla 2. Pautas de QT y otros fármacos. Evaluación y elección según estirpe**

A) Aspectos del paciente que deben evaluarse:	
1 – Síntomas del paciente dependientes del tumor.	
2 – Performance status. (ver escala ECOG en tabla 1).	
3 – Comorbilidad, especialmente cardiorrespiratoria.	
B) Selección de pauta según estirpe:	
1 – Epidermoide:	
Combinación de un derivado de Platino (Cisplatino o Carboplatino) y otro fármaco como, por ej.: Gemcitabina, Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbina, Vinblastina. (gr. Evid. 1)*.	
2 – Adenocarcinoma, indiferenciado de células grandes o no microcítico:	
2 a: Sin alteraciones de los genes EGFR y EML4-ALK:	
Combinación de un Platino + Pemetrexed + Bevacizumab** (gr. Evid. 1)*.	
Otras combinaciones de Platino.	
2 b: Con mutación del EGFR que confiere ganancia de función:	
Inhibidor Tirosina-Kinasa (Erlotinib, Gefitinib) (Gr. Evid 1)*.	
2 c: Con gen de fusión EML4-ALK positivo:	
Crizotinib , Ceritinib, Alectinib. (Gr. Evid. 1)*.	
2ª línea tras fracaso o recidiva de la primera.	
Fármacos anti PD-1 o anti PD-L1 (Nivolumab, Pembrolizumab,etc)***	

\* Gr. Evid: Grado de evidencia, según sistema GRADE.

\*\* Antiangiogénico. No indicado ante hemoptisis o trombopenia importante

\*\*\* el uso de estos fármacos puede requerir determinaciones previas de marcadores de respuesta, para seleccionar los pacientes beneficiarios.

### Selección de una pauta de QT

Diversos ensayos clínicos han establecido que, en pacientes con buen PS (ECOG 0 ó 1), una combinación de dos fármacos que incluya un derivado del platino (cisplatino o carboplatino), no solo aumenta el tiempo de supervivencia, sino que alivia los síntomas y depara una mejora en la calidad de vida en relación con el empleo de medidas exclusivamente paliativas (grado de evidencia 1)<sup>1,4</sup>. Recientemente, se ha comprobado también que el conocimiento preciso de la estirpe histológica (dentro del amplio grupo de los no microcíticos) es de suma importancia para elegir la pauta óptima ante cada paciente. Por ello, debe hacerse especial hincapié en obtener una muestra suficiente para que el patólogo, usando técnicas de inmunohistoquímica, pueda informar de modo preciso

sobre la estirpe, de modo que se reduzca al mínimo posible la proporción de tumores que se clasifican como “no microcíticos” sin mayor especificación. Entre los nuevos agentes quimioterápicos hay que destacar la eficacia y excelente tolerancia del pemetrexed, si bien no está indicado frente a los epidermoides. Hoy día, además de la estirpe y, al menos, dentro de los que no son epidermoides, hay consenso en la necesidad práctica de analizar la presencia/ausencia de ciertas mutaciones (EGFR, EML4-ALK) que condicionan la elección de fármacos específicos, eficaces y de administración oral, como gefitinib, erlotinib, crizotinib, etc<sup>5</sup>. En la tabla 2 se presenta un sencillo esquema orientativo sobre la selección de la pauta óptima en función del paciente y de la estirpe.

### Situaciones especiales

En pacientes con PS grado 2 puede usarse alguna de las pautas con dos drogas señaladas en la tabla, que no produzcan elevada toxicidad (por ejemplo, carboplatino y pemetrexed). Estas pautas mejoran los resultados del tratamiento con un solo agente (monoquimioterapia), como paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, etc. (grado de evidencia 2B). Esta última opción (monoquimioterapia) podría estar indicada solo en casos infrecuentes de edad avanzada e importante comorbilidad asociada. En los pacientes con PS 2 no se recomienda el uso de bevacizumab fuera de ensayos clínicos<sup>4</sup>.

En los pacientes mayores de 70 años con PS 0-1 y limitada comorbilidad, una pauta basada en dos drogas es la primera elección (grado de evidencia 1A)<sup>4</sup>.

Por último, en los pacientes con PS mayor a 2 no se recomienda generalmente el uso de QT. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente si se ha detectado alguna mutación de las antes comentadas, el tratamiento con erlotinib mejora la supervivencia en relación con medidas paliativas (grado de evidencia 1B)<sup>4</sup>.

En todos los casos, además de seleccionar la pauta de QT que se considere adecuada, el comienzo precoz de las medidas paliativas parece mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida (grado de evidencia 2B). Hay que recordar que, pese a la disponibilidad actual de gran variedad de fármacos, todavía un porcentaje de pacientes superior al 20% no se considera candidato a un tratamiento con QT<sup>8</sup>.

### Duración de la QT inicial. Pautas de mantenimiento

Hasta hace pocos años, las pautas de QT habituales no parecían deparar ventajas de supervivencia con la administración de más de 6 ciclos, y algunos

ensayos clínicos no demostraron mejorías con la prolongación de la QT inicial. En buena parte, la toxicidad acumulada por el uso repetido de fármacos mielodepresores y por otros efectos tóxicos impedía a menudo alcanzar tratamientos prolongados. Sin embargo, recientemente, con la introducción de drogas con un perfil tóxico mucho más tolerable, se ha empezado a reconocer la eficacia, en términos de supervivencia y calidad de vida, de los llamados tratamientos de mantenimiento. Se trata de prolongar el tratamiento más allá de los habituales 4 ó 6 ciclos iniciales (hasta que se produzca intolerancia por toxicidad o progresión de la enfermedad) en aquellos pacientes en los que no se ha observado progresión de la enfermedad. Hay diversas modalidades de aplicación práctica: 1) continuar con uno de los fármacos usados en la primera línea; 2) continuar con el uso de un fármaco no empleado en la primera línea<sup>9</sup>.

Se han publicado numerosos ensayos de ambas modalidades y con diversos tipos de fármacos. En un metanálisis se observó que ambas modalidades de prolongación del tratamiento producían un aumento de la supervivencia global y del tiempo libre de progresión<sup>9</sup>. En algunos casos, estas ventajas se asociaban a un aumento de la toxicidad, pero esto parecía depender de la droga usada durante el mantenimiento: un ensayo reciente, en el que se comenzaba el tratamiento con cisplatino y pemetrexed, seguido de placebo o pemetrexed, mostró las ventajas del mantenimiento con pemetrexed, sin deterioro de la calidad de vida. Otro de los fármacos que se ha usado en pauta de mantenimiento es el erlotinib.

### Resultados esperables

Las pautas de QT habituales, que combinan un derivado del platino con un segundo agente de tercera generación, deparan por lo general una tasa de respuestas objetivas favorables (remisiones parciales en su mayoría y, ocasionalmente, remisiones completas) del 30 - 40%. En pacientes con estadio IV, la mediana (alrededor de 10 meses) y los porcentajes de supervivencia a 1 año (30 - 40%) parecían haber alcanzado un plateau en los últimos años. Sin embargo, cuando se analizan los resultados en el subgrupo de aquellos que presentan mutaciones EGFR, los resultados son mejores, con tasas de respuestas de alrededor del 70% y medianas de supervivencia de hasta 24 meses<sup>1</sup>. Aunque este subgrupo de pacientes con las mencionadas mutaciones tiene mejor pronóstico y puede recibir un tratamiento más cómodo y menos tóxico, la experiencia acumulada en estos últimos años ha mostrado que las resistencias a los nuevos fármacos son la regla. Se conocen varios mecanismos

de aparición de resistencias y se han diseñado nuevas moléculas potencialmente capaces de evitar esas resistencias<sup>5</sup>. Igualmente, los nuevos inmunoterápicos están deparando ya supervivencias más largas, aunque aún es pronto para precisar su alcance.

### Tratamientos de segunda y tercera línea

Después de una primera pauta de QT en los pacientes con estadio IV, incluso aunque se haya comprobado una respuesta favorable (generalmente, respuesta parcial), lo habitual es que más adelante se produzca la recidiva o progresión de la enfermedad. En tales casos, en pacientes con PS 0-2, está indicado aplicar una segunda línea de tratamiento con otros fármacos (evidencia 1A), siendo de preferencia en la actualidad los nuevos fármacos inmunoterápicos. Otras opciones, comodocetaxel en monoquimioterapia, especialmente si no se empleó otro derivado de los taxanos, como paclitaxel, en primera línea, parecen menos eficaces. En estirpe no escamosa, después de probar con inmunoterapia, pemetrexed y erlotinib son los fármacos más usados. Una vez que esta segunda línea fracasa, si el paciente mantiene un buen estado general (PS 0-2), y no se ha usado antes erlotinib, puede aplicarse dicho fármaco en tercera línea, ya que algunos estudios encuentran que mejora la supervivencia, en relación con el empleo de medidas exclusivamente paliativas. (evidencia 1B)<sup>4</sup>.

### Nuevas perspectivas

El tratamiento médico del CPCNP se encuentra actualmente en una etapa de continuos cambios, que derivan del rápido avance en el conocimiento de la biología del tumor. Se están identificando una gran variedad de nuevas dianas moleculares y se diseñan fármacos específicos para inhibir las mismas, lo que va a requerir cada vez más una caracterización más detallada no solo de los rasgos histológicos e inmunohistoquímicos, sino también moleculares. Mencionaremos a continuación algunos apartados en los que pueden esperarse progresos en los próximos años.

### Biomarcadores predictivos de respuesta a fármacos

Más arriba se mencionó la indicación de analizar determinadas mutaciones en algunos genes (EGFR, EML-4-ALK). Además de estos, ya incorporados a la práctica en muchos centros, existen muchas otras alteraciones de probable utilidad para seleccionar un fármaco específico: mutaciones del gen BRAF,

amplificación del MET, fusiones ROS1 y RET, K-RAS, etc.<sup>6</sup> Es previsible que este apartado de la caracterización molecular vaya haciéndose más extenso y diversificado en los próximos años. Pero, además de estos, desde hace algún tiempo se conoce la existencia de algunos genes que regulan la reparación de nucleótidos, como los de la familia ER-CC1: en pacientes totalmente reseca-dos, niveles altos de expresión han mostrado valor pronóstico y también pre-dictivo de buena respuesta a la QT adyuvante; por el contrario, en casos con estadio avanzado, parecen asociarse a resistencia al cisplatino, mientras que niveles bajos se corresponden con una mayor sensibilidad al fármaco. Por otro lado, el sistema RRM1 regula la síntesis de ribonucleótido-reductasas, enzimas que intervienen en la síntesis de ribonucleoproteínas, y la expresión elevada de estas enzimas se ha relacionado con una menor tasa de respuestas favorables frente a gemcitabina. Otros fármacos, como el pemetrexed, parecen ser más activos en pacientes que expresan niveles bajos de la enzima timidilato-sintasa<sup>1,4</sup>. Se han llevado a cabo ensayos clínicos en los que la elección del fármaco venía especificada por determinaciones previas de estos sistemas enzimáticos. Sin embargo, los procedimientos de determinación de estos marcadores o enzimas han sido diferentes según los laboratorios y con resultados dispares, de modo que, hasta ahora, su uso no está muy extendido.

### Inmunoterapia

Desde hace muchos años se conocen datos clínicos que ponen de mani-fiesto el papel del sistema inmune en el control del desarrollo del cáncer. Así, diversos estudios han demostrado un aumento significativo de la incidencia de cánceres de múltiples localizaciones en pacientes sometidos a trasplante de órganos o que padecen SIDA. Hoy se sabe que el sistema inmune, a través de diversas vías, y mediante una fisiopatología compleja, juega un papel importante, a veces contradictorio, en el desarrollo de tumores. Aunque los primeros ensayos llevados a cabo hace más de 20 años con sustancias que intentaban potenciar la respuesta inmune, como levamisole, BCG, *corinebac-terium parvum*, etc., no llegaron a demostrar eficacia, en años recientes, se ha renovado el interés por este apartado terapéutico. Simplificando mucho, el es-que-ma conceptual en que se apoyan los nuevos fármacos consiste en inducir o potenciar la respuesta inmune frente al tumor, inhibiendo los mecanismos defensores desarrollados por el propio tumor. Diversos ensayos fase III han mostrado ya la superioridad de estos fármacos frente a la QT tradicional de 2ª línea y otros más recientes parecen demostrar también esa superioridad en

primera línea<sup>10,11</sup>. Cabe esperar cambios importantes en las indicaciones de es-tos fármacos en el tratamiento del CP que, previsiblemente, depararán nuevos avances en supervivencia

### BIBLIOGRAFÍA

1. Non small cell lung cancer guidelines. 2013. NCCN (National Comprehensive cancer gui-delines). Disponible en: www.nccn.com.
2. Maslove L, Gower N, Spiro S et al. Estimation of the additional costs of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorax* 2005; 60: 564-69.
3. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advan-ced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Br Med J* 1998; 317: 771-776.
4. Socinski MA, Evans T, Gettinger S et al. Treatment of stage IV Non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of Lung Cancer. 3rd ed.: American college of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5) suppl: 341S-368S.
5. Hirsch FR, Jänne PA, Eberhardt WE et al. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer. *Status* 2012. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 373-384.
6. Somaiah N, Simon NG, Simon GR. A tabulated summary of targeted and biologic thera-pies for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7 (12) suppl.: s342-s371.
7. Jänne PA, Shaw AT, Rodrigues Pereira J et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 38-47.
8. Sánchez de Cos J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J et al. Estudio multicéntrico epidemio-lógico-clínico de Cáncer de Pulmón. (Estudio EpicliCP-2003). *Arch bronconeumol.* 2006; 42: 446-52.
9. Zhang X, Zang J, Xu J et al. Maintenance Therapy With Continuous or Switch Strategy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2011; 140 (1): 117-126.
10. Shepherd FA, Douillard JY, Blumenschein GR. Immunotherapy for non-small cell lung cancer. Novel approaches to improve patient outcome. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1763-73.
11. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Eng J med* 2016; 375: 1767-78.

## TRATAMIENTO

## 7.7 Radioterapia y otros tratamientos del CPCNP (braquiterapia, crioterapia, fototerapia, radiofrecuencia)

---

**María Rosario Guerrero Tejada, José Expósito Hernández.**

---

**Radioterapia Externa**

El Cáncer de Pulmón es un problema de salud que en nuestro país ocasiona más de 18.000 muertes cada año y cuya incidencia, especialmente en la mujer, presenta un aumento bien documentado similar a otros países occidentales. La variedad No Célula Pequeña supone en torno al 80% de los casos y su pronóstico está muy relacionado con la carga de enfermedad en el momento del diagnóstico. De acuerdo con las evidencias acumuladas en la última década, los resultados son mejores cuando el tumor puede ser tratado en estadio inicial, momento en que la cirugía radical es más posible. Cuando ésta no se puede realizar, existe un fuerte consenso en que el abordaje multidisciplinario es la mejor opción para el paciente<sup>1</sup>. En estos casos, los pacientes en estadio II, IIIA y IIIB las guías clínicas recomiendan la combinación de quimioterapia y radioterapia en diferentes esquemas. En la mayoría de los estadios IV el tratamiento recomendado es quimioterapia, según el estado general del paciente, y la radioterapia con intención paliativa<sup>1</sup>. Así la radioterapia, con o sin otras modalidades terapéuticas, es un tratamiento de probada eficacia en Cáncer de Pulmón.

El desarrollo tecnológico de las técnicas radioterápicas de los últimos años ha estado centrado, de manera esquemática, de una parte en alcanzar una mayor precisión en la definición del volumen tumoral, en dotar a los aceleradores lineales de instrumentos que haga posible liberar una dosis deseada en un volumen tumoral mejor definido, que pueda además evitar de una manera más solvente la irradiación a tejidos sanos. Estos avances, consolidados

en la última década, hacen que en la actualidad la irradiación se realice con técnicas que permiten una distribución altamente conformada de la dosis: RT conformada en 3D (Figura 1), RT con intensidad modulada (IMRT) o técnicas de RT guiada por imagen (IGRT) especialmente interesantes para el tratamiento de tumores que asientan en órganos y estructuras susceptibles de movimiento, como es el caso del Cáncer de Pulmón.

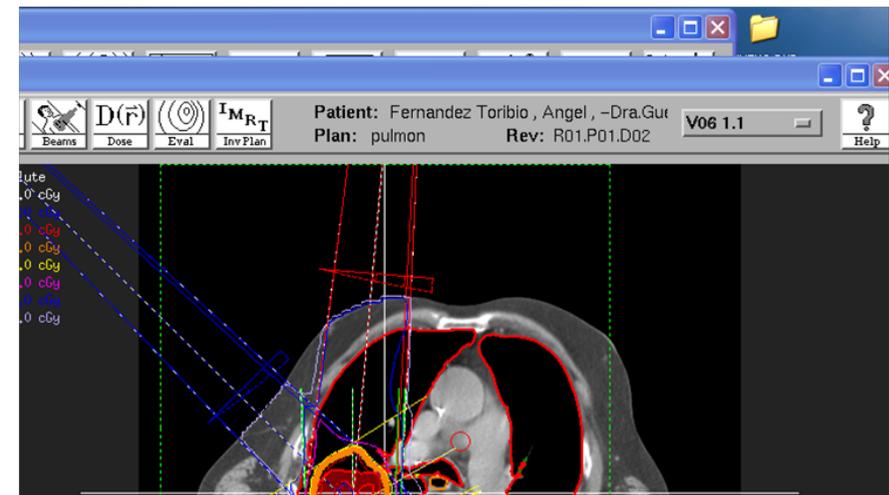


Figura 1. Radioterapia conformada en 3D.

En estas técnicas, resulta de gran importancia alcanzar una definición consensuada en la determinación de las dosis y los volúmenes a tratar (*International Commission on Radiation Units and Measurements Reports 50 and 62*), que han dado lugar a recomendaciones basadas en una amplia revisión bibliográfica, para establecer los protocolos más adecuados de posicionamiento del pacien-

te y delimitación de los volúmenes y órganos de riesgo<sup>2</sup>. La introducción del FDG-PET scan (PET-TAC) en los últimos años, en distintos aspectos del Cáncer de Pulmón ha supuesto mejoras adicionales en la planificación del tratamiento con RT, permitiendo por ejemplo mejorar la definición del tumor cuando existe atelectasia o derrame pleural, así como disminuir la variabilidad interobservador en el contorno de los volúmenes, que es el principal factor de incertidumbre en la planificación del tratamiento.

Todo ello nos permite abordar el tratamiento del Cáncer de Pulmón mediante radioterapia externa haciendo uso de instrumentos y de técnicas que lo hacen mucho más versátil, seguro y eficaz, con beneficio claro para los pacientes. Nos centraremos en el Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y analizaremos los siguientes apartados:

1. Radioterapia en CPCNP en estadio precoz: *Sterotactic Body Radiation Therapy* (SBRT).
2. Radioterapia en tumores localmente avanzados irresecables.
3. Radioterapia postoperatoria.
4. Radioterapia paliativa.

### 1. Radioterapia en CPCNP en estadio precoz: *Sterotactic Body Radiation Therapy* (SBRT).

Entre el 15 - 20% de los pacientes con CPCNP estadio I no pueden ser sometidos a una resección radical. La radioterapia ha sido tradicionalmente el tratamiento alternativo para los pacientes con CPCNP estadios precoces (estadio I) que no son médicamente operables o bien que rechazan la cirugía. Se puede administrar RT conformada en 3D y, preferentemente, RT altamente conformada: *Sterotactic Body Radiation Therapy* (SBRT) (Figura 2). También estaría indicada en pacientes con elevado riesgo quirúrgico que no toleran una lobectomía (edad mayor de 75 años o pobre función pulmonar). En los pacientes con CPCNP estadio I inoperables, con RT convencional conformada en 3D, la supervivencia a 3 años es del 17 - 55%, comparada con una tasa de supervivencia a 5 años del 50 - 80% tras cirugía radical. El control local a 5 años con RT es del 40 - 70% inferior a las series quirúrgicas, siendo la recurrencia local la principal causa fallo tras RT convencional, lo que indica la necesidad de una alternativa a la RT convencional.

La SBRT tiene un creciente interés en los últimos años, es una técnica de tratamiento con RT externa que permite administrar, de un modo muy pre-

ciso, una alta dosis de radiación a un volumen blanco extracraneal, utilizando tanto una dosis única como un número pequeño de fracciones de dosis. Este tratamiento hipofraccionado tiene una mayor eficacia biológica permitiendo una mayor destrucción tumoral que con la RT convencional (control local por encima el 80 - 90%), menor toxicidad (escasa toxicidad grado 3) y mejor tolerancia, ya que se administra una dosis de radiación mas baja a los órganos de riesgo.

Se han publicado diversos estudios (Fase I y Fase II) en estadio precoz de Cáncer de Pulmón no operable (Tabla 1). Se emplean diferentes esquemas de fraccionamiento según el tumor se localice a nivel central: 7,5 Gy en 8 sesiones (25%), 15 Gy en 3 sesiones (15%), 12 Gy en 5 sesiones (10%) o a nivel periférico: 20 Gy en 3 sesiones (31%), 12 Gy en 5 sesiones (15%), 18 Gy en 3 sesiones (15%). Como podemos apreciar los esquemas de tratamiento son variados, en cuanto a la dosis por fracción y nº de fracciones, con unas tasas de control local elevados y baja tasa de complicaciones.

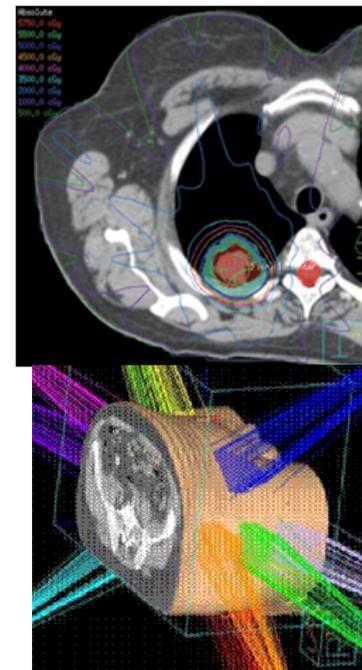


Figura 2. Tratamiento con SBRT en Cáncer de Pulmón.

**Tabla 1. Estudios de SBRT en Cáncer de Pulmón estadio precoz no operable**

Autor (año)	Nº pa- cientes	Dosis/Frac- ción	Nº frac- ciones	Control Local	Toxicidad
McGarry (2005)	47	12 - 24 Gy	3	79%	15% grado $\geq 3$
Nyman (2006)	138	10 - 12 Gy	2 - 4	88%	10% grado $\geq 3$
Zimmerman (2006)	68	8 - 12 Gy	3 - 5	88%	9% grado $\geq 3$
Timmerman (2006)	70	15 - 22 Gy	3	95%	20% grado $\geq 3$
Brown (2007)	59	1 x 15 Gy 5 x 13.5 Gy	1 - 5	90%	7%
Chang (2008)	27	10 - 12 Gy	4	57% / 100%	11%
Nyman (2009)	57	15 Gy	3	92%	26% grado $\geq 3$
Van der Voort (2009)	70	15 - 20Gy	3	78% / 96%	10% grado $\geq 3$

Podemos decir, por tanto, que la SBRT en CPCNP en estadio precoz no operable se establece como el tratamiento estándar.

Pero qué ocurre en CPCNP en estadio precoz operable, ¿se puede ofrecer la SBRT como una alternativa a la cirugía radical?: actualmente hay en marcha varios estudios randomizados, comparando SBRT vs cirugía en estos estadios precoces operables<sup>3</sup>: *American College Of Surgeons (ACOSOG Z4099)*, VU Universita Medical Centre ROSEL (estudio randomizado de cirugía vs SBRT en pacientes con estadio Ia CPCNP) y el estudio STARS (SBRT vs cirugía). El estudio publicado de la Universidad de Washington, en 2010, muestra resultados similares en cuanto al control local y supervivencia causa específica. Aunque debemos esperar a la publicación de los ensayos fase III en marcha es muy probable que la SBRT se pueda ofrecer como alternativa a cirugía radical en los pacientes operables, en estadios precoces de Cáncer de Pulmón, con resultados similares y escasa morbilidad.

La SBRT también se puede emplear en pacientes con CPCNP oligometastásicos (lesiones en pulmón, hígado, cerebro o en hueso).

## 2. Radioterapia en tumores localmente avanzados irresecables (estadio III).

Entre un 30 - 40% de los pacientes con CPCNP se diagnostica como en-

fermedad localmente avanzada irresecable (Estadios IIIa/IIIb). Un subgrupo de estos pacientes, con enfermedad localmente avanzada, se pueden tratar con intención radical, con RT + QT, cuando la enfermedad torácica puede ser, adecuadamente, incluida en el campo de irradiación. Además el paciente debe tener condiciones físicas adecuadas para tolerar el tratamiento, es decir, “performance status” (PS): 0 - 2 y adecuada función pulmonar (espirometría con FEV1  $\geq 1$  l / s y capacidad de difusión con DLCO  $> 12$ ).

Si analizamos los patrones de fallo terapéutico en pacientes con CPCNP, la recurrencia local es la principal causa de fallo tras la RT, con un rango de incidencia de 40 - 70%. La aparición de metástasis a distancia ocurre, con frecuencia, en pacientes con recurrencia local. La incidencia de metástasis a distancia está relacionada con el tamaño del tumor primario. En pacientes con tumor local controlado el riesgo de metástasis se incrementa en función del tamaño del primario: T <3 cm (21% a 3 años), T 3 - 5 cm (42%), T >5 cm (51%). Esta diferencia en el riesgo de diseminación, en función del tamaño del tumor, no se observa cuando el tumor primario no está controlado. De ahí la importancia del control local en el CPCNP<sup>4</sup>.

Durante los años 80 - 90 se utilizaba la RT exclusiva con pobres resultados, alta tasa de recaídas locales y de metástasis a distancia. Posteriormente se fueron realizando ensayos incorporando la QT al tratamiento con radiación con el objeto de mejorar los resultados. De esta forma, se publica un metaanálisis en 1995 en el que se demuestra que el tratamiento con QT (esquemas con CDDP) seguido de RT mejora la supervivencia a 2 años (16% vs 19%) con un 13% de reducción del riesgo de muerte, por lo tanto, se establece como tratamiento estándar en el CPCNP irresecable QT + RT secuencial.

Posteriormente se realizan 3 importantes ensayos randomizados, Fase III, y un metaanálisis<sup>5</sup>, que evalúan el tratamiento QT/RT secuencial vs Radioquimioterapia concomitante, tras los cuales se puede concluir que el tratamiento concomitante QT (basada en CDDP) + RT convencional (60 Gy) es superior al tratamiento secuencial. Esta asociación conlleva una mayor tasa de respuestas y también una mayor toxicidad aguda (no existen diferencias en la toxicidad tardía). La supervivencia a 5 años es significativamente superior en el grupo concomitante (Tabla 2).

Se establece como tratamiento estándar en CPCNP localmente avanzado irresecable la QT (basada en CDDP) + RT concomitante. Dosis de RT de 60 - 70 Gy (fraccionamiento 1,8 - 2 Gy x 5 días a la semana), RT conformada en 3D, que nos permite incrementar la dosis al tumor y disminuir la

dosis en tejido sano y, si es posible, debe utilizarse la PET para la definición de los volúmenes de irradiación. La evidencia científica demuestra que no es necesario realizar irradiación ganglionar electiva de todo el mediastino en el tratamiento con RT del CPCNP, solo de las áreas ganglionares afectas.

**Tabla 2. Ensayos clínicos RT + QT concomitante vs RT-QT secuencial**

ENSAYOS FASE III (publicación, año)	
West Japan Lung Cancer Group (J Clin Oncol 1999)	314 pacientes (2 brazos: concomitante vs secuencial). RT split (56 Gy, 28 fracciones)
RTOG 9401 (ASCO 2003)	407 pacientes (3 brazos: secuencial vs concomitante (60Gy) y concomitante con RT hiperfraccionada)
GLOT-GFPC NPC 95-01. (J Clin Oncol 2005)	205 pacientes (2 brazos: secuencial vs concomitante (66 Gy en 33 fracciones) + 2 ciclos QT consolidación)
EORTC 08972 (Eur. J. Cancer, 2007)	158 pacientes (2 brazos: secuencial vs concomitante. RT (66 Gy, 24 fracciones)
NSCLC Collaborative Group (J Clin Oncol 2010)	Metaanálisis: 1205 pacientes (2 brazos: secuencial vs concomitante)

### 3. Radioterapia postoperatoria.

La RT postoperatoria ha sido motivo de discusión desde hace años. A partir de la publicación, en 1998, del PORT Meta-analysis Trialist Group, se evidencia que la RT postoperatoria era perjudicial en todos los grupos de pacientes exceptuando aquellos con afectación mediastínica (pN2). La validez de esta revisión sistemática se cuestiona, ya que las técnicas de irradiación empleadas en estos estudios no se corresponden con los avances introducidos en la RT moderna en el momento de su publicación. Se emplearon técnicas de irradiación obsoletas, dosis inapropiadas, además, la estadificación y el intervalo entre la cirugía y la RT fueron variables.

Trabajos más recientes como el estudio retrospectivo, publicado en 2006 de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Data Base)<sup>6</sup>, diseñado para valorar el papel de la RT postoperatoria frente a la observación en CPCNP estadios II y III, con 7.465 pacientes, evidencia un beneficio en la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar N2, que recibían RT torácica después de la resección quirúrgica, no se demuestra beneficio en pacientes N0, N1.

Los pacientes con estadio III de CPNCP, sometidos a cirugía seguida de QT adyuvante, presentan una tasa de recaídas locales que varía entre el 20 - 60% de los casos. Por ello es importante evaluar si la RT postcirugía en estos casos aporta algún beneficio. No se han realizado estudios prospectivos y los datos más actualizados que disponemos provienen del análisis, por subgrupos de pacientes, de metaanálisis de QT adyuvante, como es el estudio del NSCLC Collaborative Group publicado en 2010 en Lancet en el que se evidencia un posible beneficio de la RT postoperatoria en los pacientes, estadios III (N2) tras cirugía + QT adyuvante.

Aunque se necesitan la realización de estudios prospectivos aleatorizados, para confirmar este beneficio de la administración de RT postoperatoria con las técnicas modernas de irradiación, podemos concluir que la irradiación torácica postoperatoria debe considerarse en los siguientes casos:

- Márgenes infiltrados por tumor (resecciones R1 y R2).
- Márgenes quirúrgicos insuficientes (inferiores a 5 mm).
- Afectación ganglionar mediastínica: N2.

Se recomienda administrar una dosis de 50 Gy (2 Gy / fracción) en caso de afectación microscópica y 60 Gy (2 Gy/ fracción) en los casos de márgenes positivos o N2. En los pacientes con márgenes infiltrados o insuficientes del tumor primario, en los que se ha realizado disección ganglionar mediastínica, con resultado histológico negativo, no es necesario irradiar profilácticamente el mediastino, se recomienda irradiar el volumen correspondiente al área del tumor primario.

### 4. Radioterapia paliativa.

Los pacientes con Cáncer de Pulmón, en el transcurso de la enfermedad, desarrollan síntomas que pueden requerir paliación con RT torácica. Los síntomas que con mayor frecuencia se presentan en situación avanzada, en lo que respecta al aparato respiratorio, son los siguientes: disnea, dolor torácico por invasión de la pared torácica tos persistente, hemoptisis y síndrome de vena cava superior.

Estos síntomas se producen como consecuencia de la obstrucción, ocasionada por el crecimiento tumoral, y la irritación de las estructuras normales intratorácicas. La RT torácica es una modalidad de tratamiento efectiva para aliviar estos síntomas, más del 90% de los pacientes pueden beneficiarse del

tratamiento, con significativa reducción de los síntomas.

La RT también se utiliza, con frecuencia, para la paliación de metástasis (M1) en otras localizaciones extratorácicas: cerebrales, óseas y médula espinal, fundamentalmente.

¿Cuál es el esquema de RT paliativa más adecuado? La dosis óptima de RT paliativa torácica en el Cáncer de Pulmón avanzado sintomático no está establecida. La mayoría de los estudios prospectivos, fase III, que se han realizado, comparando varios regímenes de RT torácica paliativa, diferentes en dosis y fraccionamiento, no encuentran diferencias significativas entre los distintos esquemas de RT empleados. Los ensayos son heterogéneos por lo que resulta difícil la comparación entre ellos (Tabla 3). La Cochrane<sup>7</sup> realiza una revisión en 2008, de 40 ensayos randomizados sobre RT paliativa en Cáncer de Pulmón, encontrando importantes variaciones en las dosis de tratamiento administradas, en las características de los pacientes y en la evaluación de los resultados, debido a esta gran heterogeneidad no se puede realizar ningún metaanálisis.

**Tabla 3. Ensayos aleatorizados de RT paliativa en Cáncer de Pulmón**

Estudios Autor (año)	Esquema tratamiento RT	Criterios inclusión	Tolerancia al tratamiento	Efecto paliativo	Supervivencia global
Nestle (2000)	60 Gy vs 32 Gy	CPCNP Estadios III/IV	Más Esofagitis 32 Gy	No diferencias	No diferencias
Teo (1988)	45 Gy vs 32.5 Gy	CPCNP inoperable	No diferencias	Mayor paliación 45 Gy	No diferencias
Reinfuss (1999)	20 + 20 (split) vs 50 Gy	CPCNP inoperable	Más esofagitis 20 + 20 (split)	No se valora	Mayor en 50 Gy
Bezjak (2002)	20 Gy vs 10 Gy	CPCNP avanzado	No diferencias	Mayor paliación 20 Gy	Mayor en 20 Gy
Erridge (2005)	30 Gy vs 10 Gy	CPCNP avanzado	No diferencias	Mayor paliación en 30 Gy	No diferencias
Kramer (2005)	30 Gy vs 16 Gy	CPCNP inoperable	No diferencias	Mayor paliación en 30 Gy	Mayor en 30 Gy
Senkus (2005)	20 Gy vs 16 Gy	CPCNP inoperables	No diferencias	No diferencias	Mayor en 16 Gy

Los resultados obtenidos, después de revisar todos estos ensayos, muestran que no existe ninguna evidencia clara de que algún esquema de tratamiento RT proporcione una mejor paliación. Los tratamientos con mayor dosis de RT se asocian con un incremento en la toxicidad aguda, especialmente esofagitis. Existe evidencia de un incremento discreto y no significativo en la supervivencia (5% a 1 año y 3% a 2 años) en los pacientes con buen estado general, tratados con los esquemas de alta dosis.

Las indicaciones de RT paliativa torácica son las siguientes:

- Pacientes con carcinoma pulmonar, estadios IIIa/b con deterioro del estado general (PS 2 - 3).
- Enfermedad locorregional muy extendida que no es susceptible de tratamiento con RT a dosis radical.
- Estadios IV, que presentan síntomas relacionados con la tumoración torácica. En estos casos, está indicada, la realización de tratamiento con RT paliativa torácica (Grado de recomendación IA).

El esquema de *dosis y fraccionamiento de RT* debe elegirse en base al criterio del médico que lo valora que así como según las características físicas y necesidades del paciente:

- Los pacientes con buen estado general se deben tratar con esquemas de más dosis y con más fracciones (30 Gy en 10 fracciones o 20 Gy en 5 fracciones), ya que se puede conseguir paliar los síntomas durante un período más largo de tiempo y, además, se puede incrementar la supervivencia.
- Los pacientes con deterioro del estado general (PS >2), con supervivencia esperada corta, pueden tratarse con esquemas más cortos (8 - 10 Gy en 1 sesión, 16 Gy en 2 fracciones en 8 días), ya que de esta forma conseguiremos una mejoría en los síntomas, similar a los esquemas más largos, aunque no se prolongue la supervivencia.

#### **Otras terapias del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (braquiterapia, crioterapia, fototerapia, radiofrecuencia)**

Un 30% de los pacientes con Cáncer de Pulmón, durante el proceso de progresión de la enfermedad, pueden desarrollar una obstrucción sintomática de la vía aérea con la aparición de síntomas como tos, disnea, hemoptisis y neumonía postobstructiva. El tratamiento local en estos casos tiene un importante papel para aliviar los síntomas del paciente y mejorar su calidad de vida. En estos casos se pueden emplear diversos procedimientos para mejorar esa obstrucción de la vía aérea: braquiterapia, crioterapia, fototerapia y

radiofrecuencia<sup>8</sup>.

### *Braquiterapia (BQ)*

La BQ endobronquial es una técnica de irradiación bien establecida como tratamiento para paliación de síntomas causados por una obstrucción endobronquial en Cáncer de Pulmón. Se puede realizar BQ de baja tasa (LDR, con semillas de I-125 o Pd-103) o bien BQ de alta tasa de dosis (HDR).

La BQ-HDR se realiza con una fuente de Iridio-192. La fuente radiactiva va vehiculizada dentro de unos catéteres o agujas colocados en el paciente, y se libera la dosis mediante un sistema de carga diferida de forma que no existe un contacto del personal con la radiación. La BQ-HDR endobronquial es un procedimiento rápido que se puede aplicar al paciente bajo anestesia local. Con la BQ-HDR la rápida caída de la dosis de radiación en la zona de tratamiento permite un tratamiento localizado sobre el tumor con una mínima irradiación del tejido normal circundante.

La BQ se realiza en colaboración con el neumólogo intervencionista, requiere la realización de una fibrobroncoscopia. El catéter que vehiculiza la fuente radiactiva se pasa a través del broncoscopio para llegar al sistema bronquial. A continuación debe realizarse la simulación y planificación del tratamiento con control de imagen (TAC o Ecografía) y se administra la radiación a la lesión a través del catéter, con la prescripción de la dosis a 1 cm, cubriendo la lesión macroscópica con un margen de seguridad. La aplicación dura varios minutos y una vez finalizada se retira el catéter y el fibrobroncoscopio.

La principal indicación de la BQ es la paliación de síntomas relacionados con crecimiento endobronquial del cáncer broncopulmonar, ampliándose su uso a sobreimpresión de tumores centrales tratados con radioterapia externa (RTE) con intención radical y en tumores pequeños como tratamiento exclusivo. De acuerdo a las recomendaciones de la ABS (*American Brachytherapy Society*) y de la ESTRO (*European Society of Therapeutic Radiology and Oncology*) las indicaciones de BQ en Cáncer de Pulmón son las siguientes:

- *Tratamiento paliativo:* pacientes con tumores con gran extensión endobronquial, causante de síntomas: disnea por obstrucción, tos, sangrado o neumonía postobstructiva. Aquellos tumores que causan obstrucción fundamentalmente por compresión extrínseca de la vía aérea no serían candidatos para este tratamiento.

El esquema de tratamiento, es decir, la dosis y el número de aplicaciones, varía según los diferentes centros. La ABS recomienda tres fracciones de

7,5 Gy, dos de 10 Gy o cuatro de 6 Gy. Estos fraccionamientos tienen el mismo equivalente radiobiológico, siendo los resultados similares.

- *Tratamiento curativo:* Se ha empleado BQ en el tratamiento radical del cáncer pulmonar, tanto como tratamiento exclusivo de tumores incipientes, o como en asociación a RTE en forma de sobreimpresión. La dosis recomendada por la ABS con fines curativos es de tres fracciones, de entre 5 y 7,5 Gy cuando el tratamiento es de una sobreimpresión de un tratamiento previo de 60 Gy con RTE, y de cinco a seis fracciones de 5 a 7 Gy si el tratamiento se emplea en forma exclusiva.

La Cochrane<sup>9</sup> ha publicado recientemente una revisión del tratamiento con BQ paliativa endobronquial y concluye que los diversos esquemas de fraccionamiento tienen un efecto similar sobre la supervivencia global. No obstante no existen diferencias significativas en la progresión local o en la extensión sistémica de la enfermedad. Entre las complicaciones de la BQ-HDR se describe la hemoptisis fatal que fue menor con el esquema de 7,4 Gy en 2 fracciones. La BQ endobronquial permite el control de síntomas respiratorios con una mejoría del 90% de la hemoptisis, 85% de la tos, 86% de la disnea y del 99% en los casos de neumonía postobstructiva y atelectasia.

La complicación más grave descrita con BQ endobronquial es la hemoptisis masiva (< del 10%), otras complicaciones que pueden aparecer son: fístulas traqueoesofágicas (<3%), bronquitis (<5%) o estenosis bronquial, la incidencia de estas complicaciones es variable según la serie publicada.

Tras la revisión de las distintas publicaciones se puede concluir que la BQ endobronquial es una técnica útil en el tratamiento sintomático de los pacientes con obstrucción de la vía aérea central. El procedimiento es bien tolerado, efectivo y con baja tasa de complicaciones. Si bien su principal indicación son pacientes con Cáncer de Pulmón avanzado, con intención paliativa, debe considerarse también en situaciones de tumores incipientes en pacientes con contraindicación de cirugía o RTE, o como sobreimpresión tras RTE

No obstante, no existe evidencia clínica para recomendar de forma rutinaria la BQ endobronquial, sola o en combinación con otras maniobras locales, como tratamiento paliativo de inicio de la obstrucción endobronquial producida por Cáncer de Pulmón, siendo necesarios estudios randomizados para definir claramente el papel de la BQ endobronquial. La RT externa sola es más efectiva para la paliación de síntomas que la BQ endobronquial sola. En pacientes previamente tratados con RT externa y que presentan una recurrencia

tumoral, con obstrucción endobronquial central, la BQ se podría considerar en casos seleccionados.

#### *Crioterapia*

La crioblación percutánea es otra modalidad de técnica ablativa que emplea temperaturas bajo cero con congelación como modelo de destrucción celular. Aunque su historia es relativamente larga ha sido usada menos que otros métodos de tratamiento locales.

Se emplea un broncoscopio rígido o flexible para, de forma muy rápida, congelar las células a  $-70^{\circ}\text{C}$  destruyéndolas. A través del FB se introduce la criosonda, un fino dispositivo delgado que contiene unas pequeñas agujas a través de las cuales surgen unos tubos dirigidos a una fuente de nitrógeno o argón, que enfrían con gas la punta de la sonda, con la ayuda de imágenes de ultrasonido o TAC se guía la aplicación a la lesión tumoral. Se utiliza generalmente el gas argón para la criogénesis, el cambio de estado líquido a gaseoso descende la temperatura, alrededor del catéter, a niveles bajo cero produciendo la muerte celular, a través de mecanismos directos e indirectos causando necrosis en los tejidos.

El procedimiento se puede realizar con sedación y anestesia local, aunque en lesiones centrales o de mayor tamaño en los que se puede producir hemorragia los pacientes deben ser intubados. La crioblación percutánea se realiza guiada por TAC para la adecuada colocación de los catéteres, la elección del catéter y el número de ellos va a depender del tamaño del tumor y de la geometría del mismo.

La crioterapia está indicada preferentemente en lesiones menores de 3 cm, lesiones mayores tienen un mayor riesgo de recurrencia y pueden necesitar múltiples catéteres para que la crioblación sea adecuada. La criozona debe extenderse 1 cm por fuera del borde del tumor para tratar la extensión microscópica del tumor<sup>9</sup>.

La crioblación tiene la singular capacidad de preservar la arquitectura del colágeno y, de este modo, permitir la integridad de la estructura del árbol traqueobronquial, de los grandes vasos, músculos, incluyendo el diafragma que permanecen intactos. Los tumores centrales próximos a un bronquio principal y a un gran vaso pueden tratarse de forma segura con crioblación. Los tumores cercanos a la pleura y lesiones en pared torácica se pueden tratar, preferentemente, con crioblación ya que la radiofrecuencia puede ser difícil en estas localizaciones. Las contraindicaciones ab-

solutas para la crioblación son la neumonía y la existencia de una coagulopatía que no se pueda resolver. Hay que valorar de forma individualizada los pacientes con un enfisema severo o fibrosis pulmonar que tienen una reserva respiratoria limitada y podrían presentar una hemorragia intraalveolar tras el procedimiento con fallo respiratorio requiriendo intubación y cuidados intensivos.

Las principales complicaciones asociadas a este procedimiento son: neumotórax (12 - 37%), hemorragia (22 - 62%) y derrame pleural (14%), con una incidencia muy variable según las series publicadas. Una vez realizado el procedimiento el seguimiento se realizará con imágenes de TAC al mes, a los 3 meses y después cada 3 meses durante 2 años. También se recomienda la realización PET-TAC ya que permite una detección precoz de las recidivas. En cuanto a los resultados a largo plazo hay publicados muy pocos estudios pero los datos iniciales son prometedores, cuando se compara radiofrecuencia, resección sublobar y crioblación muestra unos resultados similares (no diferencias estadísticamente significativas) en supervivencia a 3 años (87,1%, 87,5% y 77% respectivamente).

#### *Fototerapia*

La terapia fotodinámica (PTD) endobronquial es una técnica mínimamente invasiva para paliar la obstrucción de la vía aérea producida en el Cáncer de Pulmón y aunque también se ha empleado para el tratamiento de tumores en estadio precoz con invasión endobronquial.

La PTD combina la aplicación de una droga fotosensibilizante con láser para destruir células tumorales y paliar los síntomas de la enfermedad. Consta de dos etapas: en primer lugar se le inyecta al paciente una sustancia fotosensibilizante (que se acumula en las células tumorales) y que permanece inactiva hasta que contacta con una luz de longitud de onda apropiada. Posteriormente, mediante endoscopia FB, se introduce en sistema bronquial o una fibra con láser, cuando la sustancia fotosensibilizante es activada por la luz origina la liberación de radicales libres que hace que se produzca la muerte de las células tumorales<sup>10</sup>, sin incidir en el tejido sano.

Los diversos estudios publicados muestran una paliación de síntomas entre el 75 - 100% de los casos. Las complicaciones descritas son: quemadura solar (5 - 21%), neumotórax (9%), y neumonía (13%).

En estadios precoces de Cáncer de Pulmón endobronquial, en los estudios publicados, se recogen tasas de respuesta completas por encima del 60%. No

obstante son necesarios estudios randomizados que comparen la TFD con las otras modalidades de tratamientos endobronquiales.

### Radiofrecuencia

La ablación por Radiofrecuencia (RFA) ha ido ganando adeptos en los últimos años y se ha convertido en una opción viable para el tratamiento de los tumores de pulmón, tanto de los tumores primarios de pulmón como en las metástasis pulmonares de cualquier origen. Se ha observado resultados comparables con tratamientos más agresivos, presentando la ventaja de una escasa morbilidad y mortalidad, con una disminución de la estancia hospitalaria.

El pulmón es un tejido ideal para el tratamiento RFA. El tumor se distingue fácilmente del tejido pulmonar normal, con TAC, permitiendo la colocación precisa del electrodo en la lesión. El aire en el pulmón actúa como un excelente aislante, concentrando la energía liberada en el tumor y reduciendo la dispersión de energía en el tejido adyacente. Los cambios característicos tras la ablación se ven de forma inmediata en el pulmón permitiendo al radiólogo evaluar el éxito del tratamiento<sup>9</sup>.

Las indicaciones son:

- Pacientes en lo que no esté indicada la cirugía.
- Pacientes en los que su función respiratoria contraindique la cirugía y el tratamiento con RT.
- Recurrencias locales después de RT en CPCNP.
- Metástasis pulmonares recurrentes.
- Pacientes con NSCLC en el seno de insuficiencia respiratoria.
- Lesiones mayores de 3 cm de diámetro combinado con RT externa.

Las contraindicaciones se pueden englobar en dos grandes grupos:

- Las que dependen del paciente: diátesis hemorrágica, alteración de la coagulación (Test de Quick <50%, <50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), sepsis, infección respiratoria, infección en el punto de punción, reserva funcional pulmonar reducida (FEV1 <0,6 l), hipertensión pulmonar severa, neumonectomía.
- Las que dependen del tumor: no existen contraindicaciones absolutas no obstante requieren un estudio especial los tumores mayores de 4 cm y tumores localizados a menos de 1 cm del hilio, por el riesgo de tratamiento incompleto de las lesiones y por la posibilidad de dañar los tejidos adyacentes.

*Técnica:* Después de sentar la indicación en un comité multidisciplinario de tumores el procedimiento de RFA se llevara a cabo por parte de la unidad de Radiología intervencionista guiado por TC. Es preferible realizar la RFA bajo anestesia general. Una alternativa puede ser la combinación de anestesia epidural y sedación consciente.

Dependiendo de las agujas de radiofrecuencia que se usen se necesitaran uno o dos electrodos. El TC permite la localización de los nódulos y la elección del punto de entrada del electrodo. El siguiente paso consiste en el posicionamiento de la aguja guiada por el TC. Dependiendo del tipo de electrodo se puede colocar bien en contacto con el nódulo o en el centro del nódulo. El electrodo es conectado al generador de energía que envía la radiofrecuencia al volumen definido por el tamaño del electrodo. El tratamiento es efectivo cuando la temperatura sobrepasa los 60°C.

Al finalizar el procedimiento de ablación con radiofrecuencia se realizará un TC de tórax para descartar complicaciones inmediatas.

*Complicaciones:* son similares a las que ocurren en otros procedimientos con biopsia con aguja percutánea. Las más frecuentes son: neumotórax (30 - 55%), es la complicación más frecuente aunque la mayoría son pequeños y se tratan de forma conservadora, pero si el neumotórax aumenta en los controles radiográficos y o es sintomático requiere tubo torácico de drenaje. El derrame pleural ocurre en un 19% de los casos, habitualmente pequeños y asintomáticos. La neumonía aparece en un 16% de los casos siendo más frecuente en pacientes con EPOC y en lesiones centrales. La hemorragia pulmonar y hemoptisis pueden aparecer en un 5,9%. El dolor torácico después del procedimiento aparece, especialmente, en aquellos tumores próximos a la pleura y a la pared torácica.

Para el seguimiento se recomienda TAC: uno al mes del procedimiento, después a los 3, 6, 12 y 18 meses y, después, anualmente durante 5 años. La PET/TC es la técnica más adecuada para detectar recurrencias tempranas y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

*Resultados:* los diversos estudios publicados recogen una tasa de recurrencia local variable según las series (9 - 62%); La recurrencia en el primer año para tumores menores de 2 cm es del 3,7%, mientras que la recurrencia cuando son lesiones mayores se encuentran alrededor del 12,4%. Después de los dos primeros años la recurrencia local es del 11%. La tasa de supervivencia,

a 2 y 4 años, es del 78% y 47% respectivamente. Los estudios publicados recogen unos subgrupos heterogéneos de pacientes y no existen criterios estandarizados por lo que la comparación entre los estudios es dificultosa.

En conclusión, podemos decir que la radiofrecuencia percutánea puede jugar un papel en el tratamiento de tumores pulmonares primarios o metastásicos. El tumor se controla mejor cuando presenta un tamaño menor de 3 cm y una localización periférica a más de 1 cm del hilio.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. American College of Chest Physicians (ACCP). The LC Guideline. (2th edition) Chest. 2007; 132: 1S-328S.
2. Senan S, Ruyscher D, Giraud P et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 139-146.
3. Simone CB, Wildt B, Haas AR et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for lung Cancer. *Chest* 2013; 143 (6): 1784-1790.
4. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH et al. Medically inoperable lung carcinoma: the role of radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6 (2): 98-104.
5. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-2190.
6. Lally B, Zelterman D, Colasanto J et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the Surveillance, Epidemiology and Results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.
7. Lester FR, Macbeth FR, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 4.
8. Sharma A, Abtin F, Shepard JA. Image-Guided Ablative Therapies for lung Cancer. *Radiol Clin N Am* 2012; 50: 975-999.
9. Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer (Review). *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library*. JohnWiley & Sons, Ltd. 2012; Issue 12.
10. Loewen GM, Pandey R, Belnier D et al. Endobronchial Photodynamic Therapy for lung Cancer. *Lasers in Surgery and Medicine* 2006; 389: 364-370.

## TRATAMIENTO

## 7.8 Terapia broncoscópica del Cáncer de Pulmón

---

**Manuel Gallardo Medina, Luis Cassini Gómez de Cádiz, Enrique García Martínez.**

---

**Introducción**

La vía aérea central puede verse obstruida por tumores originados en la misma, por invasión o compresión extrínseca de tumores adyacentes, o por metástasis endobronquiales de tumores de otro origen.

El grado de obstrucción, la severidad de los síntomas que refiera el paciente, su pronóstico y su calidad de vida serán los determinantes para elegir la mejor técnica que permita la repermeabilización de la vía aérea. No obstante, el tratamiento endobronquial de los tumores es meramente paliativo y estará indicado solo en aquellos casos en los que se desestime un tratamiento quirúrgico, aunque conviene recordar que solo alrededor del 25% de los pacientes con Cáncer de Pulmón son candidatos a resección quirúrgica, y de éstos, solo el 30% sobreviven a los 5 años. El 30% de los cánceres de pulmón causan obstrucción de la tráquea y bronquios principales, provocando disnea, sangrado e infecciones; en estos casos el tratamiento endoscópico es fundamental, dado que el tratamiento convencional con quimioterapia y radioterapia no suele ser útil en el control de las lesiones endobronquiales<sup>1</sup>.

La broncoscopia flexible es el “Gold Standard” para confirmar la presencia de obstrucción de la vía aérea central y discernir si es debida a una lesión endobronquial o por el contrario, a compresión extrínseca, o ambas. Esto ayudará a planificar el tratamiento endoscópico preciso, que deberá ser realizado en un centro con la suficiente experiencia<sup>1</sup>.

Las posibilidades de tratamiento endoscópico comprenden:

a) Métodos “rápidos”: resección mecánica asistida por láser, electrocauterio

y coagulación con plasma de argón. En este apartado también puede considerarse la inserción de prótesis traqueobronquiales.

b) Métodos “lentos”: terapia fotodinámica, crioterapia y braquiterapia

**Resección mecánica asistida por láser**

La terapia con láser integra también, en casi todos los casos, la resección con broncoscopio rígido, por lo que este procedimiento es conocido como resección mecánica asistida por láser, con el acrónimo LAMR (*laser-assisted mechanical resection*).

El principal objetivo de la terapia con láser es la recanalización del árbol traqueo-bronquial, estableciendo una adecuada ventilación distal y el drenaje de las secreciones acumuladas en el territorio postestenótico<sup>1</sup>. Los mejores resultados se obtienen en obstrucciones de la tráquea y bronquios principales, localizaciones que producen los síntomas más intensos, no estando indicado este tratamiento para desobstruir bronquios segmentarios, por un lado por la dificultad técnica que acarrea, y por otro, porque la obstrucción de un bronquio segmentario no provoca síntomas intensos en los pacientes<sup>1</sup>.

Esta técnica está indicada en tumores malignos, fundamentalmente con crecimiento endoluminal, que produzcan obstrucción de la vía aérea<sup>1,2</sup>, no teniendo utilidad si la estenosis es debida a compresión extrínseca. También es útil en aquellos casos de obstrucción de la vía aérea debida a otros tumores como el carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucopidermoide y metástasis endobronquiales de melanomas y carcinomas de colon, renal y mama<sup>2</sup>. Los láser más comúnmente utilizados son el láser de diodo, disponible en diferentes longitudes de onda (de 808 nm a 1.470 nm), el láser Nd: YAP (1.340 nm), el Nd: YAG (1.064 nm), habiéndose introducido recientemente el láser Thulium de 2 µm<sup>1</sup>.

Complicaciones: son infrecuentes, incluyendo hemorragias, perforación de

la pared bronquial o traqueal, necrosis de la pared de la vía aérea, formación de fístulas y embolismo aéreo.

### **Electrocauterio**

Se comenzó a utilizar en los años treinta del siglo XX para el tratamiento del carcinoma colorrectal. También comenzó a utilizarse en la vía aérea, pero la aparición de complicaciones como quemaduras, perforación traqueal y hemorragias severas provocó que cayera en desuso. Posteriormente, la introducción de mejoras en los electrodos y en los generadores de corriente de alta frecuencia ha mejorado su eficiencia y su seguridad. Dado que es mucho más barato que los equipos de láser, se ha denominado “el láser de los pobres”<sup>1,3</sup>.

El efecto del electrocauterio sobre los tejidos está basado en un efecto electrolítico sobre los enlaces químicos de las células, alteración de la diferencia de potencial del tejido y en un efecto térmico debido a la resistencia del tejido al paso de la corriente eléctrica<sup>3</sup>.

Su indicación es el tratamiento de obstrucciones de la vía aérea debidas a tumores malignos en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico. También se usa en el caso de metástasis endobronquiales de otros tumores. No tiene utilidad en compresiones extrínsecas de la vía aérea<sup>1,3</sup>.

Complicaciones: son infrecuentes (<1% de los procedimientos), incluyendo perforación de la pared de la vía aérea, destrucción de anillos cartilagosos, ignición de tubos endotraqueales, broncoscopios o endoprótesis de silicona, hemorragias, quemaduras o shock eléctrico en pacientes y operador, y fibrilación ventricular si se usa en la vecindad del corazón<sup>3</sup>.

### **Coagulación con plasma de argón**

Técnica desarrollada hace más de veinte años para mejorar la hemostasia quirúrgica. Actualmente es utilizado para desobstruir la vía aérea por tumores de crecimiento endoluminal, control de hemoptisis, eliminación de tejido de granulación y tratamiento de otras lesiones benignas.

Se basa en la ionización mediante una corriente eléctrica de un chorro de gas argón (generalmente de 0,3 a 2 litros por minuto) que se dirige a la lesión que se quiera tratar. El calor que se produce desnaturaliza las proteínas y evapora el agua intra y extracelular, produciendo destrucción y coagulación del tejido.

Complicaciones: poco frecuentes (<1% de los procedimientos), incluyendo quemaduras, perforación de la vía aérea y embolismo aéreo<sup>4</sup>.

### **Prótesis tráqueo-bronquiales**

Están indicadas en pacientes con tumores, ya sean de origen broncogénico, o de otro tipo, que producen obstrucción de la tráquea y/o bronquios principales o lobares que van a recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia, o en los que no se ha agotado cualquier otra medida terapéutica. También en los casos en los que el tumor produce obstrucción por compresión extrínseca de tráquea o bronquios (tumores de tiroides, primarios pulmonares, masas mediastínicas, o linfadenopatías). Otra indicación es en aquellos casos en los que la obstrucción persiste pese a la resección endoluminal del tumor, o para evitar recidiva de la estenosis tras un nuevo crecimiento del tumor en la vía aérea<sup>5</sup>.

Complicaciones: formación de tejido de granulación en sus extremos, acúmulo de secreciones y migración. En el caso de prótesis metálicas autoexpandibles se puede producir rotura de la misma o perforación de la vía aérea<sup>5</sup>.

### **Terapia fotodinámica**

Precisa de la administración de un agente fotosensibilizante que se acumula selectivamente en los tejidos neoplásicos, seguido de la activación de este agente por luz de una longitud de onda específica. El fotosensibilizante activado por la luz (el más utilizado es un derivado de la porfirina denominado porfimer, Photofrin<sup>®</sup>, precisa de luz con una longitud de onda de 405 nm), se convierte en un citotóxico actuando sobre las diferentes estructuras celulares, desde la membrana hasta el núcleo, mediante la formación de radicales libre de oxígeno. Esta reacción química no produce aumento de calor. Está indicada para el tratamiento de cualquier obstrucción, especialmente a nivel bronquial, dado que puede administrarse con broncoscopio flexible, aunque podría complementar, más que reemplazar, a otras modalidades de tratamiento<sup>6</sup>.

Complicaciones: lo fundamental es la fotosensibilización de la piel, siendo muy raras complicaciones durante la realización del procedimiento. Está contraindicada en lesiones traqueales que se extiendan a ambos bronquios principales, lesiones con afectación de la carina principal y pacientes neumonectomizados, dado que el edema resultante del tratamiento puede causar obstrucción completa de la vía aérea<sup>6,7</sup>.

### **Crioterapia**

Se basa en la destrucción tisular debida a ciclos de congelación y descongelación que producen un efecto citotóxico local. La congelación llega a -40°C

de manera muy rápida (-100°C por minuto), provocando la muerte de más del 90 % de las células; la descongelación es lenta, lo que provoca la formación de cristales de hielo dentro de las células, aumentando de tamaño antes de descongelarse, originando destrucción de organelas intracelulares. Para ello se utilizan varios agentes como clorofluorocarbonos, CO<sub>2</sub>, nitrógeno líquido y óxido nitroso, siendo éste el más utilizado por su rapidez de acción, su bajo costo y su fácil adquisición, llegando a alcanzar -89°C en el extremo de la criosonda<sup>8</sup>.

Sus indicaciones son similares a las del láser, salvo en aquellos casos en los que existe una severa obstrucción de la vía aérea, dado que su efecto no es inmediato<sup>8</sup>.

Complicaciones: verdaderamente poco frecuentes, existe la posibilidad de hemorragia en la zona tratada cuando se desprende el tejido necrótico (de 7 a 14 días tras el tratamiento)<sup>8</sup>.

### **Braquiterapia endobronquial**

Consiste en la inserción endobronquial de una fuente de radiación en la vía aérea del paciente en las proximidades del tumor. Tiene la ventaja de que la dosis de radiación es muy elevada en los tejidos adyacentes a la fuente de radiación, disminuyendo la dosis con el cuadrado de la distancia en los tejidos circundantes, minimizándose de esta manera los efectos secundarios de la radiación. Es más un tratamiento paliativo que curativo aunque, en casos seleccionados, puede ser curativo<sup>9,10</sup>.

Se requiere que el paciente tenga una expectativa de vida de al menos tres meses para observar sus beneficios. Es una técnica muy indicada en casos avanzados de carcinoma broncogénico con invasión de la vía aérea con obstrucción recurrente<sup>9,10</sup>.

Complicaciones: hemoptisis (0 - 32 % según las fuentes bibliográficas). También se han descrito bronquitis y estenosis bronquiales<sup>9,10</sup>.

### **Recomendaciones**

- 1.- En el caso de pacientes afectos de Cáncer de Pulmón que son inoperables, o de tumores irresecables, que producen obstrucción sintomática de la vía aérea, el tratamiento endoscópico produce una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes (nivel de evidencia 1 y recomendación C).
- 2.- Si se trata de un tumor que produce obstrucción endobronquial y existe

luz bronquial distal a la estenosis, el tratamiento de elección es la desobstrucción. El método de elección depende del grado de obstrucción: si es crítica, se elegirá un método rápido; si no es crítica pueden utilizarse métodos más lentos. Se puede valorar colocar una endoprótesis si persiste la obstrucción pese a la resección endoluminal del tumor, o para evitar una recidiva de la obstrucción tras nuevo crecimiento del tumor (nivel de evidencia 4 y recomendación C).

- 3.- Si la obstrucción que compromete la ventilación es debida a una compresión extrínseca de la vía aérea y causa síntomas, se recomienda colocar una endoprótesis para preservar la luz de la vía aérea. La prótesis será de silicona (nivel de evidencia 4 y recomendación C).
- 4.- Para el tratamiento endoscópico del Cáncer de Pulmón es más seguro utilizar el broncoscopio rígido (nivel de evidencia 4 y recomendación C).

### **Tratamiento endoscópico del tumor carcinoide endobronquial**

El tumor carcinoide pertenece al grupo de tumores neuroendocrinos y representa menos del 5% de todos los tumores que afectan al tracto respiratorio. El tratamiento estándar es el quirúrgico<sup>11</sup>. No obstante, hemos de considerar dos circunstancias:

- a) Si se trata de un tumor carcinoide típico, de crecimiento exclusivamente endoluminal, y con una base de implantación pedicular, el tratamiento endoscópico mediante LAMR puede ser curativo<sup>11-13</sup>.
- b) Si se trata de un tumor carcinoide típico, pero con base de implantación más amplia, o que afecta a la pared traqueal o bronquial, o en el caso del carcinoide atípico, el tratamiento endobronquial no es curativo, pero puede ser necesario para repermeabilizar la tráquea o bronquio donde asiente antes de realizar un tratamiento quirúrgico estándar<sup>11-13</sup>.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bezzi M. Reopening the airway: fast methods-laser assisted mechanical resection, electrocautery, and argon plasma coagulation. In: JP Díaz-Jiménez and AN Rodríguez, eds. Interventions in pulmonary medicine. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p 99-121.
2. Bolliger CT, Mathur PN, Beams JF et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J 2002; 19: 356-373.
3. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines

- from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123: 1693-1717.
4. Morice RC, Ece T, Ece F et al. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 2001;119:781-787.
  5. Dan Murgu S. Endobronchial prosthesis. In: JP Díaz-Jiménez and AN Rodríguez, eds. *Interventions in pulmonary medicine*. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p 185-207.
  6. Díaz-Jiménez JP, Tazi Mezalek R. Photodynamic Therapy for early and advanced lung cancer. In: JP Díaz-Jiménez and AN Rodríguez, eds. *Interventions in pulmonary medicine*. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p 147-163.
  7. Díaz-Agero Álvarez P, Galbis Carvajal JM, Romera et al. Otros tratamientos: manejo terapéutico endobronquial, radiofrecuencia. En: Río Ramírez MT, Jiménez Hiscock L. *Actualización en el carcinoma broncogénico*. Monografías Neumomadrid. Vol. XIX. 2012. p 195-213.
  8. Díaz-Jiménez JP, Tazi Mezalek R. Cryotherapy. In: JP Díaz-Jiménez and AN Rodríguez, eds. *Interventions in pulmonary medicine*. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p 123-136.
  9. Turaka A, Unger M. Endobronchial brachytherapy: concept, indications, technique and outcomes. In: JP Díaz-Jiménez and AN Rodríguez, eds. *Interventions in pulmonary medicine*. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p 137-145.
  10. Pisch J, Villamena PC, Harvey JC et al. High dose-rate endobronchial irradiation in malignant airway obstruction. *Chest* 1993; 104: 721-725.
  11. Sutedja TG et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995; 107: 556-558.
  12. Cavaliere S, Beamis J. Endoscopic views-laser. In: Cavaliere S, Beamis J, eds. *Atlas of therapeutic bronchoscopy, laser-stents*. Brescia. RIBeL: 1991. p 45.
  13. Bezzi M. Reopening the airway: fast methods-laser assisted mechanical resection, electrocautery, and argon plasma coagulation. In: JP Díaz-Jiménez and AN Rodríguez, eds. *Interventions in pulmonary medicine*. New York: Springer Science+Business Media; 2013. p 99.

## TRATAMIENTO

### 7.9 Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas

---

**Javier Valdivia Bautista.**

---

#### Introducción

El Cáncer de Pulmón microcítico o de células pequeñas (CPCP) se caracteriza por una tasa de duplicación alta, rápido crecimiento y desarrollo temprano de metástasis. Dos peculiaridades de este tumor son la alta tasa de respuestas a la quimioterapia y las recaídas en el primer año. Es un tumor que afecta típicamente a grandes fumadores. Anualmente se diagnostican en nuestro país cerca de 19.000 casos de Cáncer de Pulmón<sup>1</sup>, de los que 4.000 son del subtipo células pequeñas. Un 70% debuta con metástasis clínicamente detectables (enfermedad extendida –EE–), tiene una tasa de respuesta del 60 - 80% a la quimioterapia, 20% completas y supervivencia mediana de 8 a 13 meses y una supervivencia a 5 años del 5%. Aquellos que debutan sin metástasis a distancia (enfermedad limitada –EL–) tienen una tasa de respuesta del 70 - 90%, 50 - 70% completas, supervivencia mediana de 20 meses y una supervivencia a 5 años del 13%. Los factores pronósticos más importantes son la pérdida de peso, la extensión de la enfermedad, el hábito tabáquico, el sexo y la presencia de síndromes paraneoplásicos

La Organización Mundial de la Salud reconoce el origen neuroendocrino de estas neoplasias y las clasifica en neoplasias neuroendocrinas de bajo grado (carcinoides típicos y atípicos), de alto grado (CPCP y carcinoma neuroendocrino de células grandes con similar comportamiento y el CPCP combinado (con áreas de cáncer no microcítico de pulmón [CNMP]) (tabla 1). El pronóstico y tratamiento de esta forma combinada es el del

CPCP y se ha observado transformación de un 14% de CNMP EGFR positivo hacia rasgos neuroendocrinos y morfología de CPCP lo que apoya la teoría de la diferenciación de células progenitoras pluripotenciales. Las células son de origen epitelial y en el pulmón pueden expresar TTF-1 (*thyroid transcription factor-1*). A diferencia del carcinoma neuroendocrino de células grandes, los marcadores de estirpe neuroendocrina y neural (sinaptofisina, cromogranina, CD 56 [NCAM -neural cell adhesion molecule-] no son un requisito esencial en el diagnóstico de CPCP aunque pueden estar presentes en el 75% de los casos. El CPCP se caracteriza por tener células pequeñas azules (doble tamaño del linfocito) con citoplasma escaso y cromatina dispersa sin claros nucleolos. Poseen alto número de mitosis y presencia de abundante necrosis. Las células se agrupan formando trabéculas y están separadas por un fino estroma fibrovascular. En ocasiones estas células producen autoanticuerpos con reacción cruzada con el sistema nervioso y la unión neuromuscular o más frecuentemente polipéptidos con capacidad antidiurética (vasopresina) o ACTH.

El CPCP ocurre principalmente en las vías aéreas centrales, infiltra la submucosa y obstruye la luz bronquial. Suele encontrarse como enfermedad ganglionar mediastínica junto a masa hilar. Provoca síntomas de instauración rápida como tos, disnea, pérdida de peso y habitualmente neumonía obstructiva. El 70% de los casos tienen metástasis en hígado, hueso, glándulas suprarrenales y cerebro en el momento del diagnóstico. En raras ocasiones es un hallazgo con un nódulo periférico cuyo abordaje más correcto es una cirugía diagnóstica y terapéutica tras evaluación del mediastino. Habitualmente se presenta con síndrome de secreción inadecuada de ADH.

**Tabla 1. Características anatomopatológicas del carcinoma de células pequeñas**

Tipo tumoral	Criterios
Carcinoide típico	Morfología de carcinoide y <2 mitosis/2 mm2 (10 campos de gran aumento CGA), sin necrosis y > 0,5 cm
Carcinoide atípico	Morfología de carcinoide con 2 - 10 mitosis/2 mm2 (10 CGA) o necrosis (a menudo puntual)
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Morfología neuroendocrina (rosetas, trabéculas). Alta tasa mitótica >10/2 mm2 (10 CGA), mediana de 70/2 mm2 Necrosis (frecuentemente en grandes zonas) Rasgos citológicos de CPNM, gran tamaño celular, baja relación núcleo citoplasma, cromatina fina o vesicular, y/ o frecuentes nucléolos, algunos con fina cromatina nuclear y sin nucléolos pero calificados como CPNM debido al gran tamaño celular y abundante citoplasma Inmunohistoquímica positiva para uno o más marcadores neuroendocrinos (diferente a NSE) y/o gránulos neuroendocrinos por microscopia electrónica
Necrosis (frecuentemente en grandes zonas)	Pequeño tamaño (generalmente menor al diámetro de 3 linfocitos en reposo) Escaso citoplasma Núcleos: cromatina fina granular nuclear, escasos o ausentes nucléolos. Alta tasa mitótica >11 mitosis/2 mm2 (10 CGA), mediana 80/2 mm2 (10 CGA) Necrosis frecuente, a menudo en grandes zonas.

### Estadificación

El sistema de estadificación más utilizado es el VALSG (*"Veterans Affair Study Group"*) en uso desde 1950 por su simplicidad y utilidad clínica. Considera dos posibles escenarios:

- Enfermedad limitada (EL): tumor confinado al hemitorax ipsilateral y áreas ganglionares regionales, incluyendo la afectación supraclavicular, abarcable todo en un campo único de radioterapia tolerable.
- Enfermedad extendida (EE): tumor más allá de los límites de la enfermedad limitada con metástasis a distancia, derrame pericárdico o pleural y afectación hiliar y supraclavicular contralateral.

Esta clasificación clínica que no requiere confirmación quirúrgica es fácil de establecer y tiene claras implicaciones pronósticas y terapéuticas ya que la EL incluirá tratamientos radicales (quimiorradioterapia) con intención cura-

tiva mientras que la EE estará basada en la quimioterapia con una intención exclusivamente paliativa.

Actualmente se acepta el sistema de clasificación TNM de la AJCC 7ª edición (2010)<sup>2</sup> con descriptores según el tumor (T –"tumor"-), localización de ganglios (N –"node"-) y presencia de metástasis (M –"metastasis"-) (tabla 2). El sistema TNM es útil desde el punto de vista pronóstico en aquellos tumores (T1-2 N0) (<5%) en los que el tratamiento es quirúrgico seguido de tratamiento con quimioterapia adyuvante. En el resto no tiene gran poder discriminatorio sobre el sistema de los veteranos aunque se recomienda su uso.

Al ser un tumor de alta tasa de crecimiento el estudio de extensión debe de ser rápido y ante pacientes muy sintomáticos puede completarse tras un primer tratamiento. Una estadificación completa incluye la historia clínica, hemograma y bioquímica, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de tórax y abdomen (TAC), resonancia magnética (RNM) cerebral y tomografía de emisión de positrones con 18- fluoro-2 deoxiglucosa (FDG) (PET). Las metástasis cerebrales se encuentran en un 15% de los pacientes (5 - 8% asintomáticos), la médula ósea infiltrada en un 15 a 30%, frecuentemente acompañados de más sitios metastásicos (hasta 6% asintomáticos). Las metástasis óseas en un 30% de asintomáticos y con fosfatasa alcalina elevada.

La tomografía con emisión de positrones (PET) tiene un 100% de sensibilidad y en diferentes estudios modifica en hasta un 5 - 20% la estadificación inicial. No obstante su resultado debería de ser confirmado cuando el tratamiento difiere tan drásticamente de uno con intención curativa a otro paliativo. Otro campo en el que adquiere mayor importancia la PET es en la definición de los campos y dosis de radioterapia sobre las áreas afectas del mediastino.

### Tratamiento de la enfermedad limitada

El objetivo fundamental en este estadio de la enfermedad es la curación. El pilar fundamental del tratamiento del CPCP descansa en la quimioterapia (QT) dada la alta frecuencia de diseminación precoz. La radioterapia (RT) también tiene un papel importante en el tratamiento de la enfermedad limitada. La tasa de recaída local, habitualmente del 80%, disminuye considerablemente y aumenta levemente la supervivencia con la integración de la QT y RT.

Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos randomizados resultó en una mejora

del 5,4% a los tres años en los menores de 55 años, incluyendo diferentes esquemas de quimioterapia y fraccionamientos de RT. En otro metaanálisis se encontró una mejora del control local del 23 % a los dos años. La mejora de supervivencia fue confirmada en una revisión reciente a favor de la quimiorradioterapia frente a quimioterapia sólo en CPCP EL (13,3 vs 5,7% a 5 años)<sup>3</sup>.

### Radioterapia

Los aspectos relevantes de la RT en el CPCP EL atañen a la dosis, volumen irradiado, fraccionamiento e integración con la quimioterapia.

Dosis: A mayor dosis, existe un mayor control de la enfermedad. Así, un estudio demostró un control local del 96% en 26 pacientes que alcanzaron la dosis de 60 Gy<sup>4</sup>. El grupo cooperativo CALGB (“Cancer and Leukemia Group B”) llevó a cabo un fase I determinando la dosis máxima tolerada (MTD) en > 70 Gy con fraccionamiento convencional de 2 Gy/ fracción y 45 Gy en dos veces diarias. Un fase II posterior demostró la seguridad de 70 Gy con quimioterapia concurrente con un fraccionamiento convencional diario durante 35 días.

Volumen: Los campos a incluir deberían ser los definidos tras la respuesta postquimioterapia y los ganglionares afectados inicialmente. Tradicionalmente el volumen de RT era el de la extensión inicial antes de la quimioterapia pero diversos estudios han demostrado la posibilidad del tratamiento sobre las áreas del tumor postquimioterapia sin comprometer el control local y con menor toxicidad.

Fraccionamiento: El fraccionamiento habitual de 1,8 a 2,0 Gy diarios cinco veces a la semana alcanzando una dosis de 60 a 70 Gy durante 6 semanas continuas es el estándar. Esquemas de hiperfraccionamiento acelerado (45 Gy administrados dos veces al día durante 3 semanas) obtienen los mejores resultados pero requieren una infraestructura no disponible en todos los centros. El uso de hiperfraccionamiento es más complejo, aumenta el tiempo del paciente en el hospital y tiene mayor toxicidad. El grupo cooperativo ECOG (“Eastern Cooperative Oncology Group”) asignó de forma randomizada 417 pacientes con CPCP EL a 45 Gy con quimioterapia concurrente con fraccionamiento convencional durante 5 semanas versus dos veces al día durante 3 semanas. En ambos brazos la quimioterapia con cisplatino y Etopósido cada 21 días empezó el día primero. La supervivencia a 5 años es del 26% versus 16% a favor del fraccionamiento acelerado a expensas de una mayor toxicidad tipo esofagitis (27 versus 11%)<sup>5</sup>. Los ensayos con los mejores resultados

en supervivencia a 5 años son los de regímenes de hiperfraccionamiento si bien no existen datos comparativos con el fraccionamiento convencional.

Tratamiento en Split: La RT en “split”, es decir, alternando con los ciclos de QT obtiene una SLP (supervivencia libre de progresión) del 47% y en otro estudio del grupo cooperativo “Groupe Lyonnais d’Oncologique Thoracique” la mediana de supervivencia fue de 14 meses y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a un año del 42%.

Para pacientes con enfermedad limitada obtiene el máximo grado de recomendación en las guías de práctica clínica la combinación de quimioterapia de un agente de platino con radioterapia concurrente. Los resultados óptimos se obtienen con la administración completa de las dosis de quimiorradioterapia. La administración de radioterapia debe ser concurrente mejor que secuencial y lo más precoz posible (primer y segundo ciclo mejor que tercero o cuarto)

### Quimioterapia

Es conocida la sensibilidad a QT del CPCP y es el tratamiento fundamental de esta enfermedad. Un esquema muy utilizado en la década de los 80 fue CAV que empleaba varios agentes (ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina) pero con gran toxicidad. Posteriormente se demostró la igual eficacia de EP (Cisplatino, Etopósido) con menor toxicidad. La alternancia de regímenes EP y CAV versus CAV o EP sólo, no demostraron beneficio en términos de supervivencia si bien las respuestas fueron mayores CAV/EP 88% frente a EP 77% y CAV 51% y mayor toxicidad en la combinación<sup>6</sup>.

Existen otros regímenes que consisten en sustituir el Cisplatino por Carboplatino para reducir la toxicidad no hematológica pero dado el relativamente escaso número de pacientes evaluados el Cisplatino continúa siendo estándar.

Otros estudios han incorporado mayor número de fármacos al tratamiento con RT. Así en el estudio RTOG 9609 se administraba TEP (EP y Paclitaxel) concurrente con RT 45 Gy y después 3 ciclos de TEP con una mortalidad del 6%, esofagitis grado 3 y 4 del 36%. Respuestas completas de 75% y supervivencia a dos años del 55%<sup>7</sup>.

Otro estudio similar, ECOG 2596, empleaba 2 ciclos de TEP y 2 ciclos de TEP concurrente con RT (63 Gy) en fraccionamiento convencional con 20% de respuestas completas y supervivencia a dos años de 24%. Estos resultados reflejan la idoneidad de la RT precoz en la mejora de los resultados, a igual-

dad de esquemas de quimioterapia.

Tras ensayar diversas estrategias encaminadas a mejorar los resultados de la QT se definió EP como el régimen estándar. La combinación más usada y de mejor resultado en el CPCP EL es la concurrencia de Cisplatino-Etopósido (EP) junto con RT torácica, con supervivencia mediana de 18 - 24 meses (resultados clásicos de 12 - 16 meses), y de supervivencia a 2 años entre 40 - 50% (antes eran el 15%), con una mortalidad terapéutica menor al 3%. El estándar en el CPCP EL consiste en cuatro ciclos de QT (PE) con RT concurrente al inicio del tratamiento sistémico (en los dos primeros ciclos).

#### *Integración de la QT y RT*

Se han estudiado la integración de tratamientos de forma secuencial, concurrente y alternante. Dos ensayos clínicos evalúan el tratamiento secuencial versus concurrente. En el EORTC se alternó CAV con RT frente al tratamiento secuencial sin diferencias entre ambos<sup>8</sup>.

En otro estudio japonés, 9.104, se aleatorizó a recibir EP x 4 concurrente con RT o administrando esta secuencialmente con ventajas a favor de la concurrencia pero no estadísticamente significativas<sup>9</sup>. Estos datos favorecen el empleo de la concurrencia aunque se produjo mayor toxicidad tipo esofagitis.

#### *RT precoz versus tardía*

Existen varias razones para el empleo inicial de QT ya que puede existir ventaja en el tratamiento de la enfermedad metastásica subclínica, permite la evaluación precoz de la sensibilidad a QT y se puede iniciar más rápidamente con QT que con RT torácica. En general, los estudios que muestran un efecto positivo del tratamiento combinado, emplearon la RT de manera precoz junto a la QT. Dos metaanálisis, uno de 2004 y otro de la Cochrane 2005, reflejaron la importancia de un inicio lo más precoz posible de la RT<sup>10</sup>.

Recomendaciones:

1. La QT con un esquema de Platino es la indicada, junto a RT iniciada con el primer o el segundo ciclo.
2. Se sugiere la elección de EP que es compatible con RT concurrente.
3. La dosis de RT es 45 Gy a 1'5 Gy dos fracciones/día (hiperfraccionamiento) o 54 - 61 Gy a 1,8 Gy fracción /día (estándar).
4. Para los pacientes en RC tras el tratamiento de QT-RT, se indica ICP (irradiación craneal profiláctica).

#### **Tratamiento de la Enfermedad Extendida**

Los pacientes con CPCP EE sólo viven unos pocos meses tras el diagnóstico. No obstante con QT pueden doblar su supervivencia. Finalmente una vez que la enfermedad recurre las expectativas son pobres con una mediana de supervivencia de cuatro meses. Varios agentes obtienen respuesta en el CPCP: componentes con platino (cisplatino y carboplatino), podofilotoxinas (etopósido y tenipósido), camptotecinas (irinotecan, topotecan), agentes alquilantes (ifosfamida, ciclofosfamida), antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, amrubicina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina), nitrosureas, metotrexate y gemcitabina.

En el manejo inicial de estos tumores es necesario contemplar el escenario de un posible síndrome de lisis tumoral. Los pacientes requieren adecuada hidratación y posible alcalinización de la orina.

La combinación más frecuente empleada es EP, igual de eficaz pero menos tóxica que CAV. Los estudios tendentes a mejorar esta combinación se han basado en la sustitución de Cisplatino por Carboplatino y el Etopósido por Irinotecan.

Un metaanálisis que incluía pacientes de ensayos comparando Cisplatino con carboplatino no encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del cisplatino en supervivencia global (SG), SLP o tasa de respuestas<sup>11</sup>.

La sustitución de Etopósido por camptotecinas en varios estudios randomizados ha resultado negativo. La combinación de Cisplatino-Irinotecan ha obtenido resultados conflictivos en CPCP EE, en dos ensayos fase III que la han comparado a EP. En un primer estudio del grupo japonés (JCOG 9511), la nueva combinación frente a u EP con dosis de platino de 80 mar/m<sup>2</sup>, obtenía mejoría en tasa de respuestas, supervivencia media, y supervivencia a 2 años<sup>12</sup>.

En el estudio confirmatorio norteamericano, con un esquema modificado de la nueva combinación, no se obtuvieron diferencias<sup>13</sup>.

En el estudio SWOG 0124, con diseño idéntico al japonés, en 671 pacientes con CPCP EE, no se detectaron diferencias en la mediana de SLP, SG, ni tasa de respuestas (5,8 versus 5,2 meses, 9,9 versus 9,1 meses, 60 versus 57% para Irinotecan Cisplatino versus PE respectivamente). Se ha visto que existen diferencias significativas en la toxicidad observada entre la población japonesa y la americana, así como en varios polimorfismos (SMS) que afectan al metabolismo del Irinotecan. Si estos SNPs fueron responsables de las diferencias de toxicidad, queda por aclarar.

La combinación de Topotecan con cisplatino, no ha demostrado ventaja

frente a EP: Estudio fase III en ED, Topotecan oral-Cisplatino vs EP. Ni en respuestas ni en supervivencia<sup>14</sup>.

Otra estrategia ha sido la combinación de cisplatino con antraciclinas siendo una alternativa razonable para el tratamiento de CPCP dado que obtiene similar tasa de respuestas, mediana de tiempo a la progresión y SG con menor toxicidad hematológica que EP.

Añadir una cuarta droga a la combinación no ha resultado en un beneficio considerable y sí en mayor toxicidad. El incremento en la intensidad de dosis con escalada de dosis o terapia de dosis densa (tratamientos más cercanos en el tiempo), con soporte de factores estimulantes de colonias o incluso el empleo de trasplante de células hematopoyéticas tampoco han conseguido sustituir la combinación de dos drogas basada en platino.

En cuanto a la duración de la quimioterapia no está bien definida y habitualmente se planifican de cuatro a seis ciclos.

En pacientes ancianos, la sustitución de cisplatino por carboplatino se ha sugerido como una alternativa menos tóxica. Un estudio fase III ha demostrado actividad similar para los dos agentes en 220 pacientes con CPCP EE comparando Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3 y Etopósido 80 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 3) o carboplatino AUC 5 día 1. Incluía mayores de 70 años (92%), o menores pero con PS 3. Tenía similar tasa de repuesta (73% para ambos regímenes) y mediana de supervivencia (9,8 versus 10,6 y supervivencia a un año de 35 *versus* 41% respectivamente). La toxicidad fue parecida en ambos grupos excepto para la trombocitopenia grado 3 - 4 que fue mayor para el carboplatino comparado a cisplatino (56 *versus* 16%)<sup>15</sup>.

Por consiguiente, en ancianos con buen estado general debemos de administrar las mismas dosis que en población más joven.

### Recaídas de cáncer microcítico de pulmón

Las clasificaremos en tres tipos:

- Recaída sensible. La progresión tumoral ocurre después de 90 días del último día del tratamiento inicial.
- Recaída resistente. La progresión ocurre antes de los 90 días.
- Refractario. El tumor progresa durante la terapia inicial o no responde al tratamiento inicial.

#### Segunda línea

Es generalmente menos eficaz y aporta paliación a muchos pacientes. Se

pueden obtener supervivencias prolongadas, aumento del tiempo a la progresión y reducción de la carga tumoral. Los pacientes sensibles son los que alcanzan el máximo beneficio. Un estudio con Topotecan<sup>16</sup> y otro con Pico-platino<sup>17</sup>. En el primero, la recaída era a más de 45 días de la primera línea y existía aumento de supervivencia global y calidad de vida. En el segundo, demostraron aumento de supervivencia en el brazo de los refractarios o que progresaron en los primeros 45 días.

#### Otros agentes o reinducción

Existen otros agentes con modesta actividad en la recaída. La evidencia de estos fármacos es de ensayos fase II con escaso número de pacientes y realizados hace más de 10 años, incluyen Irinotecan, Paclitaxel, Docetaxel, Etopósido oral, Vinorelbina, Gemcitabina, Amrrubicina, Temozolomida o Bendamustina que pueden representar una opción en los no candidatos a Topotecan. La reinducción con el mismo esquema EP fue obtuvo su máximo beneficio transcurrido más de 12 meses del último tratamiento<sup>18</sup>.

#### Radioterapia cerebral

Los pacientes en remisión o con enfermedad controlada fuera del cerebro, tienen un 60% de riesgo actuarial de desarrollar metástasis cerebrales antes de 2-3 años. Este riesgo puede ser reducido en más del 50% con la administración de RT craneal profiláctica (PCI) a dosis de 24 Gy. Un meta-análisis de 7 ensayos que estudió el valor de la PCI en pacientes en remisión completa, observó que se obtiene una mejoría en la tasa de recaídas cerebrales, en la supervivencia libre de enfermedad, y en la supervivencia global, y la supervivencia a 3 años mejoró del 15 al 21%<sup>19</sup>.

Los pacientes que alcanzan una respuesta completa a su tratamiento inicial la irradiación cerebral profiláctica (ICP) puede disminuir la incidencia de metástasis cerebrales y prolongar la supervivencia. El empleo de nuevas técnicas permite el empleo de dosis adecuadas con escasa toxicidad neurológica.

En la enfermedad limitada aquellos pacientes con respuesta completa está indicada la ICP. En aquellos con respuesta menor a la completa se recomienda ICP grado 1B. En los metaanálisis se ha demostrado que esta aproximación puede prolongar la supervivencia y disminuir la aparición de metástasis cerebrales. Los pacientes con enfermedad extensa con evidencia de repuesta tumoral y buen estado general se recomienda la ICP obteniendo aumento de la supervivencia global y disminuyendo la incidencia de metástasis cerebrales.

Aquellos pacientes con respuesta completa al tratamiento inicial pueden recibir o 30 Gy en fracciones de 2 Gy o 25 Gy en fracciones de 2.5 Gy. Existen tratamientos más breves para aquellos pacientes con repuestas incompletas al tratamiento inicial.

### **Papel de la cirugía en el cáncer microcítico de pulmón**

El CMP es altamente respondedor a la quimioterapia y existe una experiencia histórica amplia de fracasos al tratamiento locorregional exclusivo. No obstante existe evidencia de estudios no randomizados que apoyan la conclusión de que la resección en estadios I bien estadificados es una opción de tratamiento razonable. Esto incluye todos los pacientes que debuten con un nódulo pulmonar solitario (4 - 12% de los CMP). Menos soporte bibliográfico tiene la intervención en estadios II. La quimioterapia e ICP están indicadas después de la cirugía extrapolando los datos de otros pacientes tratados en estadios I y II. El papel de la RT torácica postoperatoria es controvertido salvo en aquellos pacientes con N2 incidental en la cirugía. Los estadios IIIA y IIIB no tienen indicación de cirugía.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Globalcancerstatistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55 (2): 74-108.
2. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung 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 ThoracOncol* 2009; 4 (9): 1049-59.
3. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J et al. Limited-stage small cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005; 6 (6):355-60.
4. Papac RJ, Son Y, Bien R et al. An improved local control of thoracic disease in small cell lung cancer with higher dose thoracic irradiation and cyclic chemotherapy. *IntRadiatOncol-Biol Phys* 1987; 14 (1): 213.
5. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 28; 340 (4): 265-71.
6. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N et al. Randomized trial of cyclofosfamide, doxorubicine, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1991; 19; 83 (12): 855-61.
7. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA et al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: A Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *J ClinOncol* 2005; 1; 23 (22): 4991-8.
8. Gregor A, Drings P, Burghouts J et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J ClinOncol* 1997; 15 (8): 2840-9.
9. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with Cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinic Oncology Group Study 9104. *J ClinOncol* 2002; 15; 20 (14): 3054-60.
10. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004700.
11. Rossi A, Di Mario M, Chiodini P et al. Carboplatin or cisplatin based chemotherapy in first line treatment of small cell lung cancer: the COCIS meta analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 10; 30 (14): 1692-8.
12. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Carboplatin o Cisplatin compared with Etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 10; 346 (2): 85-91.
13. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage disease small cell lung cancer. *J ClinOncol* 2006; 1; 24 (13): 2038-43.
14. Eckardt JR, Von Paewl J, Papai Z et al. Open label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2006; 1; 24 (13): 2044-51.
15. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H et al. Randomized phase III trial of carboplatin plus etoposide versus Split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor risk patients with extensive disease small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2007, 16; 97 (2): 162-9.
16. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP16 in refractory small cell lung cancer. A Hoosier Oncology Group Study. *SeminOncol* 1990; 17 (1 Suppl 2): 32-5.
17. Ciuleanu T, Samarzija M, Demidchik Y et al. Randomized phase III study (SPEAR) of picoplatin plus best supportive care (BSC) or BSC alone in patients with SCLC refractory or progressive within 6 months after first line platinum based chemotherapy. *J ClinOncol* 2010; 1; 27 (28): 4787-92.
18. Garassino MC, Torri V, Michetti G et al. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with second line chemotherapy: a multi institutional retrospective analysis. *Lung Cancer* 2011; 72 (3): 378-83.
19. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 12; 341 (7): 476-84.

## TRATAMIENTO

## 7.10 Medidas de soporte y paliativas en el Cáncer de Pulmón

---

**Paulina García López.**

---

**Introducción**

El Cáncer de Pulmón (CP) es un importante problema sanitario. En los países desarrollados es el cáncer de mayor mortalidad en varones, mientras en mujeres es el cuarto más frecuente y el segundo en términos de mortalidad. En 2008, el Cáncer de Pulmón fue el responsable del 13% de todos los casos de cáncer y del 18% de todas las muertes por cáncer<sup>1</sup>.

Como la mayoría de los tumores sólidos, el de pulmón es habitualmente diagnosticado en fases avanzadas de su historia natural, lo que conlleva que su mortalidad a 5 años desde el diagnóstico sea de un 85 al 90%, siendo el 80% de los pacientes inoperables en el momento del diagnóstico.

Esta elevada mortalidad significa que un número importante de estos pacientes presentarán a lo largo de su evolución lo que se conoce como enfermedad oncológica terminal. Ésta se define por la presencia de una enfermedad avanzada, incurable y progresiva, sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico, con un pronóstico de vida limitado. Se asocia a problemas como la presencia de síntomas multifactoriales intensos y cambiantes, y un gran impacto emocional en pacientes y familiares, lo que genera una gran demanda de atención<sup>2</sup>.

En este capítulo se exponen los principales aspectos de los cuidados paliativos en pacientes con CP, así como el manejo de la enfermedad terminal y la agonía.

**Definición y normativas**

Los cuidados paliativos se definen como el conjunto de actuaciones dirigidas a dar una respuesta integral a las necesidades físicas, psicoemocionales,

sociales y espirituales del paciente en situación terminal y su familia. Estas actuaciones serán valoradas y atendidas por recursos coordinados, según su grado de complejidad, con el fin de garantizar una adecuada continuidad en la asistencia, desde la identificación de la situación terminal hasta que se produzca la muerte del paciente, incluyendo apoyo en el duelo durante un tiempo limitado<sup>3</sup>.

Está demostrado que una intervención temprana de cuidados paliativos mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia<sup>4</sup>.

Los criterios que se valoran para considerar a un paciente en situación de enfermedad terminal subsidiario de entrar en programa de cuidados paliativos son:

- Estadio tumoral, desestimación de cualquier tratamiento con intención curativa o radical y estimación de una supervivencia inferior a los 6 meses.
- Impresión clínica del médico.
- Mala puntuación en escalas de medición de vida específicas (Karnofsky <40, o ECOG >2).
- Presencia de determinados síntomas como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y delirium.
- Parámetros analíticos demostrativos en cuidados paliativos de una mayor relación con una mortalidad precoz (hiponatremia, hipercalcemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia)<sup>2</sup>.

En nuestro país, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2001 las bases para el desarrollo del Plan Nacional de Cuidados Paliativos y en Junio de 2007 se presentó la Estrategia Nacional de Cuidados Paliativos. En los últimos años, y como respuesta a las recomendaciones nacionales e internacionales, se han publicado planes específicos de cuidados paliativos en diferentes comunidades autónomas. En Andalucía, la puesta en marcha del primer Plan de Calidad de la Consejería de Salud, impulsó la elaboración e

implantación del Proceso Asistencial Integrado de Cuidados Paliativos, publicado en el año 2002, con una segunda edición en 2007.

### Organización

Cada área sanitaria debe disponer de un programa coordinado de Cuidados Paliativos que de respuesta a los problemas que van a surgir en el manejo del paciente oncológico, siendo fundamental la coordinación entre distintos niveles asistenciales. Debe de existir un comité que decidirá si el paciente es subsidiario de Cuidados Paliativos, qué programa es el adecuado (si en el núcleo familiar o en el hospital) y la organización del plan de cuidados, con especial atención al momento de la entrada al programa, máxima desestabilización y en la fase de agonía.

Se intentará el cuidado en domicilio como primera elección, quedando el hospital como segunda opción, si no hay condiciones para el cuidado familiar o cuando la situación clínica así lo requiera. El equipo de atención primaria (médico de familia, enfermería y trabajador social) es el principal responsable de la atención domiciliar programada y se coordinará con las unidades de apoyo de hospitalización domiciliar y con el hospital.

### Tratamiento de los síntomas

Más del 90% de los pacientes con CP tienen síntomas en el momento del diagnóstico relacionados con el tumor, con las metástasis, con síndromes paraneoplásicos o síntomas constitucionales inespecíficos.

A continuación se detallan el tratamiento de los síntomas más frecuentes en el CP en estadio terminal

### Tratamiento del dolor

La prevalencia media de dolor en los pacientes con Cáncer de Pulmón es de 47%, siendo aún mayor entre los pacientes que acuden a centros de tratamiento de cáncer (65%) y en los pacientes derivados a los servicios de cuidados paliativos (76%). El dolor, el sueño deficiente, la fatiga y la depresión están relacionados entre sí y disminuyen la calidad de vida<sup>5</sup>.

Las causas del dolor oncológico se pueden dividir en 3 grupos:

1. Por afectación directa del tumor a huesos, nervios, vísceras o tejidos blandos.  
Es la causa más frecuente de dolor. En un 50% se debe a invasión ósea.
2. Debido al tratamiento del cáncer, por los efectos a largo plazo de cirugía

(postoracotomía), radioterapia y quimioterapia.

3. Dolor no relacionado con el cáncer o su tratamiento, que tuviera el enfermo previo a la aparición de su cáncer y que se suma a los dolores provocados por éste.

El dolor puede ser agudo, que suele desaparecer o disminuir al cesar la causa que lo ha originado; crónico, es el que predomina en los pacientes en cuidados paliativos y dolor irruptivo o incidental, siendo este una exacerbación transitoria sobre la base de un dolor crónico.

Según su topografía se pueden diferenciar:

1. Dolor nociceptivo: debido a la estimulación de los receptores del dolor periféricos por presión, compresión, tracción o cambios químicos. A su vez se distinguen:
  - a. Somático: es constante y bien localizado, propio de las metástasis óseas y de la infiltración de tejido blando o muscular. Suele responder bien a los opioides por vía oral. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son especialmente eficaces debido al papel multifactorial que desempeñan las prostaglandinas en la patogenia de este tipo de dolor.
  - b. Visceral: es episódico, vago y mal localizado, propio de las metástasis intra-abdominales y hepáticas. Causado por estiramiento o distensión anormal de las paredes de músculo liso de vísceras, isquemia de músculo visceral e irritación de la serosa o mucosa por mediadores inflamatorios. Suele responder a analgésicos por vía oral
2. Dolor neuropático debido a la lesión de las fibras nerviosas aferentes. Responde peor a los opioides, por lo que deben administrarse otros fármacos adyuvantes, como antidepresivos y anticonvulsivos. Puede tener 2 manifestaciones clínicas:
  - a. Forma disestésica (desaferentación), como quemazón constante (por ejemplo, dolor postherpético).
  - b. Forma neurálgica, paroxismos de dolor lancinante, dolor agudo, punzadas (por ejemplo, neuralgia del trigémino).

Se debe intentar siempre medir la intensidad del dolor, antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica en cada visita, lo cual guiará la toma de decisiones en los cambios de dosis o de medicación. Se puede medir de varias formas, la más sencilla es por medio de una escala analógica visual (de

0 a 10), o la escala consenso del equipo de cuidados (leve, moderado o intenso), pero hay otras formas, como escala de capacidad funcional, el test de Latineen, o el perfil de salud Nottingham.

La vía de administración preferida es la oral, por ser fácil de utilizar, tener demostrada eficacia, ser poco agresiva, presentar escasos efectos secundarios e interferir lo menos posible en la vida del paciente.

La medicación analgésica debe administrarse con control horario. La medicación analgésica “a demanda” sólo debe indicarse como rescate para el dolor disruptivo.

Se recomienda un tratamiento analgésico escalonado, basado en la escalera analgésica de la OMS, según la intensidad del dolor (Figura 1). El paso de un escalón a otro no significa retirar la medicación anterior sino que debe añadirse la nueva.

Los analgésicos no opioides y los opioides débiles se representan en la Tabla 1 y los opioides mayores en la Tabla 2. El opioide mayor más utilizado es la morfina, que no tiene techo terapéutico, es decir, debe de administrarse tanta cantidad como sea necesaria para el adecuado control del dolor, siempre que no aparezcan efectos secundarios que hagan aconsejable una reducción de dosis o cambio de opioide.

La medicación coanalgesica o adyuvante es aquella que tiene indicaciones distintas a las analgésicas pero que en determinadas condiciones de dolor actúa mejorando la respuesta analgésica. En la Tabla 3 se recogen los más utilizados.

En algunos casos puede ser útil la radioterapia o la quimioterapia. En situaciones de dolor refractario a dosis máximas de opioides se pueden realizar técnicas invasivas selectivas (bloqueos nerviosos periféricos, centrales, bloqueo del sistema nervioso simpático). También se describen técnicas complementarias como acupuntura, masajes, estimulación eléctrica de la medula espinal<sup>6</sup>.

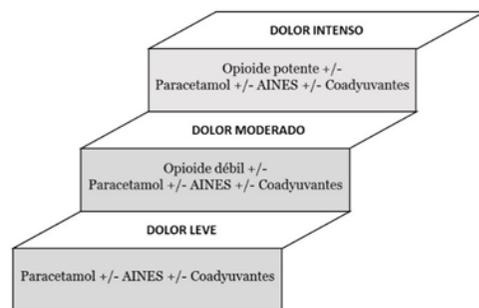


Figura 1. Escalera analgésica de la OMS.

**Tabla 1. Medicación analgésica no opioide y opioides débiles**

Tipo	Fármaco	Dosis
No opioides	Paracetamol	0,5 - 1g/4 - 8 h (máx 6g/día)
	AAS y derivados	0,5 - 1g/4 - 6 h (máx 6g/día)
	Metamizol	0,5 - 2g/4 - 8 h (máx 8g/día)
	Naproxeno	250 - 500/12 h
	Ibuprofeno	200 - 600 mg/6 h
	Ketoprofeno	50 - 100 mg/8 h
	Indometacina	25 mg/8 h
	Ketorolaco	10 mg/8 h
	Diclofenaco	50 mg/8 h
Opioides débiles	Codeína	60 mg/4 h (máx 240 mg/día)
	Dihidrocodeína	60 - 120 mg/12 h (máx 240mg/día)
	Tramadol	50 - 100 mg/6 - 8 h (máx 400 mg/día) (formulación retard cada 12 h)

**Tabla 2. Medicación analgésica: opioides potentes**

Fármaco	Dosis de inicio	Aumento de dosis	Notas
Morfina de acción rápida (comp de 10 ó 20 mg. Sol. oral 2 mg/ml ó 20 mg/ml)	5 - 10 mg/4 h	Añadir las dosis extras requeridas las últimas 24 horas	No doblar dosis nocturnas si dosis total >90 mg
Morfina de acción prolongada (5, 10, 15, 30, 60, 100 o 200 mg cada 12 o 24 horas)	Dividir en 2 tomas la dosis total previa de morfina de acción rápida	Incremento del 50% de la dosis total cada 48 h	Añadir morfina de acción rápida o fentanilo transmucoso si dolor disruptivo
Morfina parenteral (ampollas de 10 mg/1 ml o 40 mg/2 ml)	4 mg/20 min i.v o i.m. hasta conseguir alivio o toxicidad. 0,8 - 10 mg/h s.c.	Dosis de alivio obtenida previa/ 4 h	
Fentanilo de acción rápida oral (citrato de fentanilo transmucoso 200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 µg)	Para dolor disruptivo inicio de 200 ó 400 y repetir cada 10 minutos		Efecto analgesico a los 5 - 10 minutos

Fentanilo de acción rápida parenteral (ampollas 0,05 mg/ml 3 ml)	300 µg/ 24 h s.c. ó i.v. con dosis extra de 25 µg		Produce menos estreñimiento que la morfina. Equivalencia 100 µg fentanilo = 10 mg de morfina
Fentanilo de acción prolongada transdermico (parches de 25, 50, 75 ó 100 µg/h)	25 µg cada 72 h con dosis extra de morfina v.o. o fentanilo transmucoso	Incrementar en 25 µg a las 48 horas si se han precisado más de 3 dosis extra	Indicado en pacientes con disfagia, mal cumplimiento de morfina oral o estreñimiento
Buprenorfina oral (comprimido 0,2 mg)	0,2 - 0,4 mg/6 - 8h sublingual		A dosis elevadas (>10 mg/día) puede aparecer antagonismo con la morfina
Buprenorfina parenteral (amp 0,3 mg/1 ml)	0,3 - 0,6 mg/6-8 h		
Buprenorfina transdermica (parches 35, 52,5 y 70 µg/h)	1 parche de 35 µg con dosis extra de 0,2 mg sublingual	Aumentar dosis del parche si precisa > 3 comp sublingual al día	35 µg de buprenorfina = 30 - 60 mg de morfina oral
Oxicodona (comp 10, 20, 40, 80 mg)	10 mg/12 h subiendo 25 - 50% cada 24 horas		Biodisponibilidad oral superior a morfina (60 - 80% del total)
Metadona (ampollas 10 mg/1ml)	2.5 - 10 mg/8-12 h i.v., s.c. ó i.m.		10 mg de metadona = 10 mg de cloruro morfico parenteral
Metadona oral (comprimidos 5, 30, 40 mg; solución oral 1mg/1ml)	5 - 10 mg/4 - 12 h		Produce menos síndrome de abstinencia
Hidromorfona (ampollas 2mg/1ml)	0,2 - 0,6 mg/2 - 3 h i.v.		
Hidromorfona (comp liberación prolongada 4, 8, 16, 32 mg)	8 mg/24 h		Administración cada 24 horas

**Tabla 3. Medicación coanalgésica**

Fármaco		Indicación	Dosis
Antidepresivos	Amitriptilina Clorimipramina Imipramina	Dolor neuropático o depresión subyacente	Inicio 10 - 25 mg en dosis única nocturna, hasta 50 - 150 mg/8 h
	Duloxetina		
	Mirtazapina		
Anticomiciales	Gabapentina	Dolor neuropático	300 mg en dosis única nocturna hasta 1.200 - 2.400 mg/24 h en 3 tomas
	Pregabalina	Dolor neuropático	150 - 300 mg/24 h en 3 tomas
	Carbamacepina	Dolor neuropático paroxístico	200 - 400 mg/12 h
	Lamotrigina	Dolor neuropático central	200 - 400 mg/24 h
Benzodiacepinas	Clonacepam	Dolor neuropático y ansiedad	0,5 mg/24 h hasta 3 - 6 mg/día
	Midazolam	Dolor agudo por crisis de pánico	5 - 10 mg/s.c.
Bifosfonatos	Zoledronato	Dolor óseo por metástasis o hipercalcemia	4 mg i.v./21 - 28 días. Hipercalcemia dosis única
	Pamidronato	Dolor óseo por metástasis o hipercalcemia	90 mg/21 - 28 días
Agonistas GABA	Baclofeno	Dolor neuropático	10 - 25 mg/8 h
Esteroides	Dexametasona	Dolor por infiltración nerviosa, hipertensión intracraneal, compresión medular, dolor nociceptivo	2 - 8 mg/6 - 12 h

### Tratamiento de la disnea

La disnea se define como una dificultad o impedimento asociada al acto de respirar. Depende de la percepción subjetiva del paciente. Es un síntoma muy frecuente en el CP avanzado, estando presente en algún momento de la enfermedad en el 65% de los casos y en los últimos días de vida en casi el 80%, produciendo un importante impacto en la calidad de vida del paciente y de la familia.

Causas posibles de disnea en el CP:

1. Pulmonares: obstrucción endobronquial por tumor, compresión extrínseca, linfangitis carcinomatosa.
2. Extrapulmonares intratorácicas: derrame pleural, derrame/engrosamiento pericárdico, síndrome de vena cava superior, parálisis frénica.
3. Generales: dolor, anemia, ansiedad, caquexia.
4. Comorbilidades: EPOC, insuficiencia cardíaca, infección intercurrente, tromboembolismo pulmonar, etc.

Se puede valorar la intensidad de la disnea mediante escalas, la más conocida es la escala de la *Medical Research Council*. Se debe medir la saturación de oxígeno para descartar una insuficiencia respiratoria.

Siempre que sea posible se realizará un tratamiento etiológico, es decir, tratamiento de insuficiencia cardíaca, infección, tromboembolismo pulmonar, anemia, dolor, etc. En muchos pacientes coexiste una EPOC, en estos se deben de utilizar broncodilatadores, ya que han demostrado que mejoran la disnea. El tratamiento paliativo se reserva para cuando no se puede realizar tratamiento etiológico.

Diversos estudios han confirmado la importancia del dolor y la ansiedad como dos factores intrínsecamente unidos a la sensación de disnea.

Tratamientos paliativos para la disnea:

- *Opioides*:

La morfina es el fármaco de elección en pacientes con disnea y/o dolor en situación de cáncer avanzado. El modo exacto en el que los opioides alivian la disnea se desconoce. La dosis de inicio es de 2,5 - 5 mg de liberación rápida v.o. cada 4 horas, aumentando la dosis hasta conseguir un adecuado control de los síntomas. Posteriormente la dosis total diaria utilizada puede administrarse en dos dosis con presentaciones de liberación sostenida

- *Ansiolíticos*:

Las benzodiazepinas se utilizan en el manejo de la disnea, especialmente cuando la ansiedad participa de una forma importante en su etiología; no siendo útiles para aliviar la disnea que no va asociada a ansiedad.

Se puede utilizar diazepam (2 - 10 mg v.o.), lorazepam (2 - 5 mg v.o. ó s.l.) o midazolam (5 - 10 mg s.c.)

- *Corticoides*:

Indicados ante la existencia de broncoespasmo, edema, linfangitis carcinomatosa, estridor laríngeo, obstrucción bronquial o síndrome de vena cava superior.

Podemos utilizar: Metilprednisolona (40 - 250 mg/día), Dexametasona (2 - 8 mg/día), Prednisona (20 - 40 mg/día).

- *Oxigenoterapia*:

No se ha demostrado que en pacientes con CP sin hipoxemia el oxígeno mejore la disnea más que la administración de aire<sup>7</sup>. Aunque parece razonable, a causa de su efecto placebo, ofrecer oxigenoterapia a los pacientes con CP y disnea en estadio avanzado.

En el tratamiento de la disnea no se debe olvidar evitar las actividades que incrementen la disnea como el estreñimiento, las comidas copiosas, inhalación de humos, etc. y transmitir seguridad tanto al paciente como a los familiares.

### Tratamiento de la tos

La tos es un mecanismo defensivo que ayuda a eliminar de las vías respiratorias cuerpos extraños, secreciones y sustancias nocivas. En cuidados paliativos deja de tener efecto protector y se convierte en un serio problema pues por sí misma causa malestar y puede empeorar o desencadenar otros síntomas. Cuando la tos es persistente e ineficaz produce dolor, insomnio, agotamiento, sobrecarga muscular, anorexia, fracturas costales, vómitos, hemoptisis, etc. Es un síntoma muy frecuente estando presente hasta en el 80% de los pacientes con CP, siendo en ocasiones el primer síntoma en aparecer.

El tratamiento de la tos depende de la causa de la misma, sea o no reversible, y del estado clínico del paciente. En pacientes con un pronóstico relativamente largo, las intervenciones activas, como el drenaje de un derrame pleural, pueden ser apropiadas. Sin embargo, en pacientes en fase terminal el objetivo terapéutico tiene que ser la comodidad y el alivio de los síntomas.

Como medidas de soporte debemos dar una explicación sencilla de las causas y mecanismos de producción de la tos, así como de su manejo, evitar desencadenantes (cambios bruscos de temperatura, olores, humos), posición cómoda, evitar prendas que compriman, higiene bucal, hidratación y humidificación del ambiente.

El tratamiento farmacológico dependerá si es etiológico o sintomático:

- Tratamiento específico según la etiología de la tos: evitar tabaco, goteo postnasal, tratamiento del reflujo gastroesofágico, tratamiento del asma, etc.
- Tratamiento sintomático con opioides o no opioides:
  - a. Opioides: Codeína 15 - 60 mg/4 - 6 h, Dihidrocodeína 10 mg/4 - 6 h, Metadona 3 - 5 mg/8 h, Morfina 2,5 - 5 mg/4 - 6 h.
  - b. No opioides: Dextrometorfano 15 - 30 mg/4 - 8 h, Cloperastina 10 - 20 mg/4 - 8 h.

En el caso de que el paciente presente solo el síntoma de la tos, el fármaco de elección es el dextrometorfano, ya que es eficaz y produce menos efectos secundarios digestivos y centrales de los opioides. En casos de presentarse tos rebelde pero sin dolor, algunos autores recomiendan asociar dextrometorfano con un opioide ya que parece que se potencian al actuar en receptores diferentes. Si el paciente presenta tos y dolor el fármaco indicado es un opioide débil o potente según la intensidad del dolor.

En casos de tos resistente a tratamiento previo, algunos autores recomiendan nebulizaciones con anestésicos locales, que bloquean los receptores de la tos en la carina y en los bronquios, por lo que pueden ser útiles en pacientes con tumor endobronquial. Los más utilizados son: Lidocaína 2% (5 ml/6 - 8 h) o Bupivacaína 0,25% (5 ml/6 - 8 h). Se deben evitar los alimentos y las bebidas durante una hora más o menos, para evitar la broncoaspiración.

En los casos en que la tos esté provocada por una obstrucción de las vías respiratorias, se puede realizar tratamiento endobronquial con láser, electrocauterio, crioterapia, braquiterapia, prótesis.

### Tratamiento del síndrome de vena cava superior

El síndrome de vena cava superior esta causado por la obstrucción del flujo de sangre venosa de la parte superior del cuerpo hacia la aurícula derecha.

En el 95% de los casos, la obstrucción se debe a una enfermedad maligna subyacente, por lo general el Cáncer de Pulmón en estadio avanzado. Los síntomas dependen de la rapidez de instauración del síndrome (si ha dado tiempo o no a desarrollo de circulación colateral), los principales son: edema y circulación colateral en cara y parte superior del tórax, disnea, cianosis y cefalea. Es considerado una urgencia en el CP.

El tratamiento tradicional ha sido los corticoides sistémicos hasta disponer del diagnóstico anatomopatológico, y posteriormente radioterapia, quimioterapia o ambas. La radioterapia externa sobre el tumor ha demostrado una efectividad del 80% de los casos en el CP no microcítico, teniendo que asociarse quimioterapia en el microcítico. Estas terapias tardan entre 2 y 4 semanas para comenzar a mostrar cualquier grado de eficacia, además en el 20 - 50% de los pacientes se repite el síndrome de vena cava posteriormente. En las últimas dos décadas se está realizando la colocación de endoprótesis en cava, presenta complicaciones mínimas, no interfiere con los tratamiento antitumorales posteriores y además proporciona un alivio urgente de los síntomas, siendo la respuesta inmediata y espectacular a las 24 - 72 horas<sup>8</sup>.

### Tratamiento de la hemoptisis

Se presenta en el 20% del curso clínico del paciente con CP, pudiendo ser la causa de la muerte en el 3%. La amenaza de muerte por hemoptisis es secundaria a la posibilidad de asfixia por inundación hemática del árbol traqueobronquial, más que a las posibles complicaciones hemodinámicas y anémicas propias de toda hemorragia importante.

La gravedad de la hemoptisis depende de:

1. Volumen del sangrado: se considera hemoptisis masiva en sangrado superior a 600 ml en 24 - 48 horas, o cuando la cuantía del sangrado supera los 150 ml/hora. Se habla de hemoptisis amenazante cuando existe riesgo inmediato para la vida del enfermo.
2. Velocidad de la hemorragia, que tiene relación directa con la mortalidad.
3. Reserva cardiopulmonar del paciente.

Tipos de tratamiento:

1. Tratamiento conservador: reposo absoluto en decúbito ipsilateral al lugar del origen, cuantificación del volumen del sangrado, antitusígenos y oxigenoterapia, si la hemorragia cursa con insuficiencia respiratoria.

2. Tratamiento endoscópico:
  - Lavados con suero frío y adrenalina.
  - Instilación endobronquial de sustancias procoagulantes.
  - Control endoscópico de colocación de tubo de doble luz.
  - Bloqueo de la luz bronquial mediante colocación endoscópica de catéter hinchable tipo Fogarty.
  - Fotocoagulación por laser, plasma-argón, crioterapia o braquiterapia de las lesiones sangrantes endobronquiales que sean accesibles a visualización endoscópica.
3. Arteriografía bronquial y embolización: no suele ser muy rentable en cuanto al cese de la hemoptisis en pacientes con CP pues ésta suele estar causada por hemorragia secundaria a necrosis intratumoral y a la destrucción tisular adyacente que el crecimiento del propio tumor provoca.
4. Radioterapia externa: como inconvenientes destacar que la respuesta no es inmediata y que en muchos casos no se puede dar por haber recibido previamente radioterapia a dosis máxima.

### Tratamiento de las metástasis óseas

El tratamiento de las metástasis óseas tiene tres objetivos:

- Control analgésico: el dolor es el modo más frecuente de presentación de las metástasis óseas y está presente en el 80% de los casos. Es debido a inflamación y elevación del periostio. El control analgésico es multimodal:
  1. Mediante una acción antitumoral local: radioterapia externa, radioterapia metabólica, destrucción por radiofrecuencia, cementoplastia, bifosfonatos, denosumab (es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, específico del RANKL).
  2. Sintomático: analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (especialmente eficaces en el dolor por metástasis óseas) o inmovilización (corsé).
- Prevención de las complicaciones funcionales y conservación de la autonomía (cirugía preventiva de una lesión con riesgo de fractura patológica).
- Control de la progresión tumoral, que dependerá del tumor y de la situación del paciente.

Tipos de tratamientos:

1. La radioterapia externa tiene varias indicaciones principales:
  - a. Analgésica, en caso de dolor bien localizado. El efecto analgésico se obtiene en el 80% de los casos y es máximo a las 2 - 3 semanas después

de finalizar el tratamiento.

- b. Descompresiva, en caso de compresión medular o radicular de tratamiento no quirúrgico.
  - c. Postoperatoria, después de cirugía preventiva o cirugía de estabilización vertebral.
2. La radioterapia metabólica libera, por vía sistémica un radiofármaco que irradia el tejido óseo de forma directa. Todas las localizaciones se tratan desde el principio mediante inyección intravenosa única, siendo útil en el control del dolor por metástasis múltiples que no se beneficia de radioterapia externa. Los isótopos que se usan actualmente son el estroncio 89 y el samario 153. Sus principales inconvenientes son su elevado coste y la posibilidad de toxicidad hematológica grave y prolongada. Las metástasis deben fijar los bifosfonatos marcados con tecnecio en la gammagrafía ósea previa al tratamiento.
  3. Los bifosfonatos bloquean la actividad de los osteoclastos. Tienen tres indicaciones principales: hipercalcemia maligna, tratamiento paliativo de las osteólisis malignas con o sin hipercalcemia y prevención de las complicaciones óseas en pacientes afectados por un cáncer metastásico óseo. En un ensayo reciente, en pacientes tratados por un Cáncer de Pulmón metastásico, la asociación de ácido zoledrónico y quimioterapia (docetaxel+carboplatino) ha demostrado un aumento de la supervivencia.
  4. Tratamiento antitumoral sistémico (cisplatino, gemcitabina, taxanos, pemetrexed, erlotinib, gefitinib, etc)<sup>9</sup>.

### Tratamiento de las metástasis cerebrales

El CP es el origen más frecuente de las metástasis cerebrales y acontecen en el 30 - 40% de los casos.

Existen 4 opciones de tratamiento:

- Esteroides sistémicos: mejoran en 2/3 de los casos la función neurológica durante un tiempo no superior al mes de tratamiento. El más utilizado es la dexametasona, a dosis de 16 mg/día.
- Radioterapia craneal: es la opción terapéutica de elección. Se usa de forma profiláctica en el CP microcítico en caso de enfermedad limitada con respuesta parcial o completa a quimioterapia y, de forma paliativa, en el CP no microcítico con metástasis cerebrales.
- Radiocirugía estereotáxica: restringida a lesiones menores de 3 cm de diámetro.

metro, utilizan un sistema de fijación y radiación convergente desde varios planos para actuar sobre la lesión, dejando indemne la periferia de la lesión.

- Cirugía: en caso de metástasis cerebral única accesible en paciente con CP no microcítico y buena capacidad funcional, siempre asociada a radioterapia craneal o radiocirugía estereotáxica<sup>2</sup>.

### Tratamiento de anorexia y caquexia

Se observan el 60 - 90% de cánceres en fase avanzada. La anorexia es el segundo síntoma en frecuencia y dependerá mucho del tipo de tumor y localización pero no del grado de extensión. La caquexia no está relacionada con la cantidad de alimento que el paciente pueda ingerir, ni con la localización, tipo histológico o extensión del tumor.

Tratamiento de la anorexia:

- Medidas generales: preparación adecuada de los alimentos, pequeñas cantidades y con aspecto atractivo, sin horario estricto.
- Tratamiento farmacológico:
  1. Controlar las náuseas con: metoclopramida, domperidona, cisapride.
  2. Corticoides sistémicos: dexametasona a dosis de 4 - 10 mg/día. No debe recomendarse de forma crónica. Otros beneficios colaterales de los corticoides son la mejoría de la sensación de bienestar y control de las náuseas.
  3. Progestágenos: acetato de megestrol a dosis de 160 - 480 mg/día, aunque la dosis dependerá de la respuesta. Su efecto es más duradero que con los corticoides. Se recomienda realizar una prueba durante 1 - 2 semanas. Se debe tener precaución en pacientes con alto riesgo tromboembólico.
  4. Ansiolíticos y antidepressivos: sobre todo, en pacientes que tengan un componente ansioso o depresivo.

La nutrición enteral y parenteral no resulta una alternativa para la mayoría de los pacientes con cáncer en fase avanzada, no ha demostrado mejoría en la supervivencia, ni en la respuesta y toxicidad al tratamiento quimioterápico.

No existe tratamiento farmacológico para la caquexia.

### Enfermedad terminal y agonía

En pacientes con CP, durante el tratamiento paliativo lo que prima es el

mantenimiento de la calidad de vida. En la fase de agonía el tratamiento se reorientará para garantizar una muerte digna.

Siempre que sea posible se intentará que el fallecimiento ocurra en el domicilio del paciente, rodeado de sus familiares, aunque esto requiere de un equipo de Atención Primaria con infraestructura y capacitación profesional adecuados, siendo deseable la existencia de equipos especializados en Cuidados Paliativos domiciliarios.

### Conceptos básicos

Situación de agonía o de últimos días: es la fase que precede a la muerte, cuando ésta ocurre gradualmente, se manifiesta por la presencia de deterioro físico severo, debilidad extrema, trastornos cognitivos y de conciencia, dificultad de relación y de ingesta, y pronóstico vital de días. La duración del proceso es habitualmente inferior a una semana aunque en el caso de disminución o pérdida de conciencia suele ser inferior a tres días<sup>3</sup>.

Sedación Paliativa: es la administración de fármacos para reducir el nivel de conciencia de un paciente, tanto como sea preciso para aliviar síntomas refractarios. Requiere consentimiento informado.

Sedación en la agonía: es la sedación paliativa que se utiliza en la agonía. Es continua y tan profunda como sea necesario para aliviar un sufrimiento intenso, físico o psicológico, en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima.

Síntoma refractario: es aquél que no puede ser adecuadamente controlado sin comprometer la conciencia del paciente, a pesar de intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable durante un tiempo razonable.

Se requiere de consentimiento informado, otorgado personalmente, o por representación, en cuyo caso se debe comprobar la existencia de Voluntad Vital Anticipada (Salud Responde 902 505 060). En situaciones urgentes en las que el paciente no esté en condiciones de otorgar un consentimiento, con síntomas refractarios intensos, sin Voluntad Vital Anticipada registrada ni consentimiento previo, el médico responsable podrá inducir la sedación paliativa, y después atender e informar a la familia, obtener el consentimiento por representación, y registrar el procedimiento en la historia.

Se recomienda utilizar La Escala de Menten en la que se enumeran 8 criterios clínicos de agonía en los pacientes oncológicos en Situación Terminal: nariz fría o pálida, extremidades frías, livideces, labios cianóticos, estertores de agonía, pausas de apnea (> 15 segundos/ minuto), anuria (<300 cc/24 h) y somnolencia (>15 h sueño/24 h). Teniendo en cuenta estos signos, el pacien-

te que tuviera de 1 - 3 signos se encontraría en una fase preagónica y el que tuviera de 4 - 8 signos estaríamos ante una fase agónica, lo que supondría que el 90% de los pacientes fallecerían en los próximos cuatro días<sup>3</sup>.

#### *Tratamiento de la agonía*

En esta situación el tratamiento farmacológico debe simplificarse al máximo, empleando sólo medicamentos con utilidad inmediata, así como evitar retirar otros que puedan producir un síndrome de privación. La vía venosa aporta la mayor rapidez de inicio. Si no es fácilmente canalizable, o está en el domicilio, la de elección es la subcutánea. Comprobar causas de dificultad de sedación: obstrucción de víscera hueca (globo vesical, fecaloma, etc.) y antecedentes tóxicos.

#### **Midazolam**

De elección en cualquier síntoma refractario salvo el delirium. Tiene una vida media de 2 - 5 h (los bolos se pautan cada 4 h). La dosis máxima recomendable por vía parenteral es 160 - 200 mg/día. Se puede mezclar con butilbromuro de hioscina, escopolamina, haloperidol, metoclorpramida, ondansetrón, levomepromazina o morfina.

- Vía subcutánea:
  1. Dosis de inducción: si no tomaba benzodiazepinas o en pacientes debilitados: 2,5 - 5 mg. Si ya tomaba benzodiazepinas: 5 - 10 mg.
  2. Infusión continua: 0,4 - 0,8 mg/(10 - 20 mg/día).
- Vía endovenosa:
  1. Inducción: 1,5 mg cada 5 minutos, hasta nivel de sedación.

#### **Levomepromazina**

Fenotiazina de acción antipsicótica, analgésica, antiemética y sedante. Vida media de 15 - 30 h. Ampollas de 25 mg/1 cc. Dosis máxima 300 mg/día. Se utiliza por fallo de midazolam. Puede mezclarse con morfina, hioscina, escopolamina o midazolam. No debe mezclarse con haloperidol, ondansetrón, metoclopramida.

#### **Fenobarbital**

Barbitúrico de acción prolongada, indicado cuando fracasan midazolam y levomepromazina. Antes de iniciar su administración se suspenden las benzodiazepinas y los neurolepticos, y se reducen los opioides al 50%.

#### **Propofol intravenoso**

Anestésico de acción ultracorta, de uso exclusivo intravenoso, cuando fallan o hay alergia a midazolam, levomepromazina y fenobarbital. Viales 10 mg/cc. Inicia su acción en 30 segundos y dura 5 minutos. No se debe mezclar con otros fármacos. Antes de usarlo: retirar benzodiazepinas y neurolepticos, y reducir opioides al 50%. Precauciones: riesgo de convulsiones en pacientes epilépticos. Mioclonías. Dosis de inducción: 1 - 1,5 mg/kg i.v en 1 a 3 minutos.

#### **Haloperidol**

Neuroleptico poco sedante. Indicado para el delirium y vómitos. Se puede mezclar con butilbromuro de hioscina, midazolam, ondansetrón, octreotrido y cloruro mórfico.

#### **Butilbromuro e hidrobromuro de hioscina**

Anticolinergicos empleados como antiseoretos en el tratamiento de la hipersecreción bronquial en la fase agónica (estertores precorten).

- Hidrobromuro de hioscina (Escopolamina ampollas de 0,5 mg/1ml). Efecto sedante. Dosis: 0,5 mg/4 - 6 h.
- Butilbromuro de hioscina (Buscapina ampollas 20 mg/1 ml). No sedante. Dosis: 20 mg/4 - 6 h.

**Cloruro mórfico:** indicado para el dolor y la disnea, sean o no los síntomas refractarios causantes de la sedación.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jermal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. García C, García JD, Arnedillo A. Cáncer de Pulmón, manejo del paciente terminal, medidas paliativas. En Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Madrid: Ed Ergon; 2009.
3. Cía Ramos R. Cuidados Paliativos. Procesos Asistenciales Integrados. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2007.
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363 (8): 733-42.
5. Salminen EK, Silvoniemi M, Syrjänen K et al. Opioids in pain management of mesothelioma and lung cancer patients. Acta Oncol. 2013 Jan; 52 (1): 30-7.
6. Simmons CP, Macleod N, Laird BJ. Clinical Management of Pain in Advanced Lung Can-

- cer. Clin Med Insights Oncol. 2012; 6: 331-46.
7. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3).
  8. Lanciego C, Pangua C, Chacón JI et al. Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. Am J Roentgenol. 2009 Aug; 193(2):549-58.
  9. Durand JP, Karoubi M, Anract P et al. Metástasis óseas: manejo multidisciplinario, conducta diagnóstica y terapéutica. EMC - Aparato locomotor 2013; 46 (1): 1-16.

## PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Dionisio Espinosa Jiménez.

### Pronóstico del Cáncer de Pulmón

El Cáncer de Pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer. La supervivencia a los 5 años se encuentra alrededor del 50%, en caso de enfermedad localizada, y menor del 25%, si por el contrario está extendida.

Se han definido múltiples factores pronósticos en el Cáncer de Pulmón células no pequeñas (CPCNP), pero mayoritariamente el estadio y el estado basal del paciente se encuentran implicados en el devenir de la enfermedad.

Las características del enfermo y las variables específicas del tumor nos aportan los principales factores pronósticos que a su vez, nos ayudan a predecir con precisión las recidivas, supervivencia, complicaciones o respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, en la actualidad no podemos afirmar que el impacto del tratamiento en el pronóstico de la mayor parte de los pacientes diagnosticados de Cáncer de Pulmón sea tan relevante como los otros factores mencionados anteriormente.

La nueva clasificación TNM pronóstica<sup>1</sup> se basa en unos 100.000 casos (los últimos recogidos en diciembre de 2006), no sólo quirúrgicos, de múltiples centros, y en la que participa también España, a diferencia de la pasada clasificación.

La importancia del tamaño del tumor primario aumenta, cuanto más precoz es el estadio, condicionando diferencias significativas de supervivencia tanto en series de pacientes tratados con cirugía o radioterapia (Figura 1).

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales influye significativamente en el pronóstico de los pacientes con CPCNP (Figura 2).

Respecto al pronóstico según estadios, se detalla en las Figuras 3, y 4, tanto

para el carcinoma no microcítico como el microcítico, y como se puede deducir, el pronóstico depende en gran parte de las posibilidades quirúrgicas del paciente en el momento del diagnóstico, oscilando la supervivencia a los 5 años entre el 50% en el Estadio IA al 2% en el IV para el CPCNP.

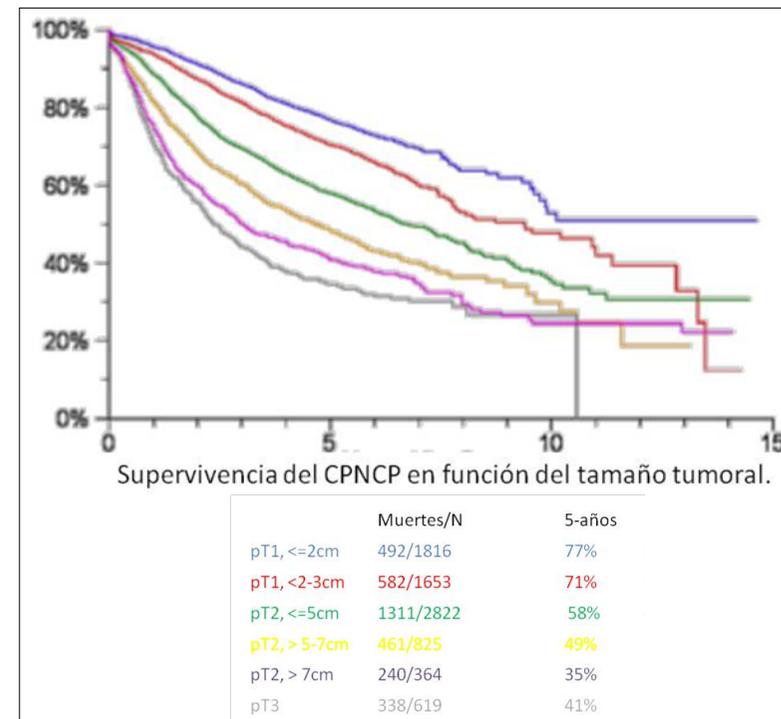


Figura 1. Supervivencia del CPCNP en función del tamaño tumoral.

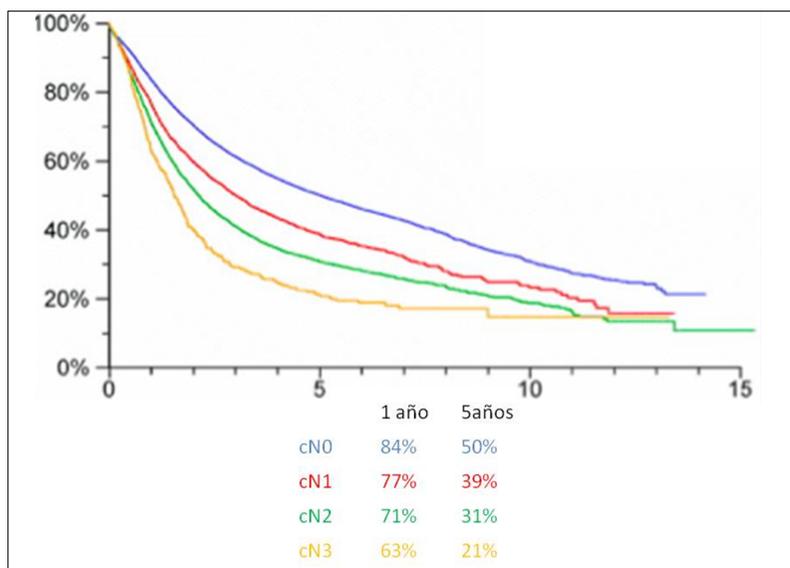


Figura 2. Supervivencia en años del CPNPC en función de las adenopatías afectadas.

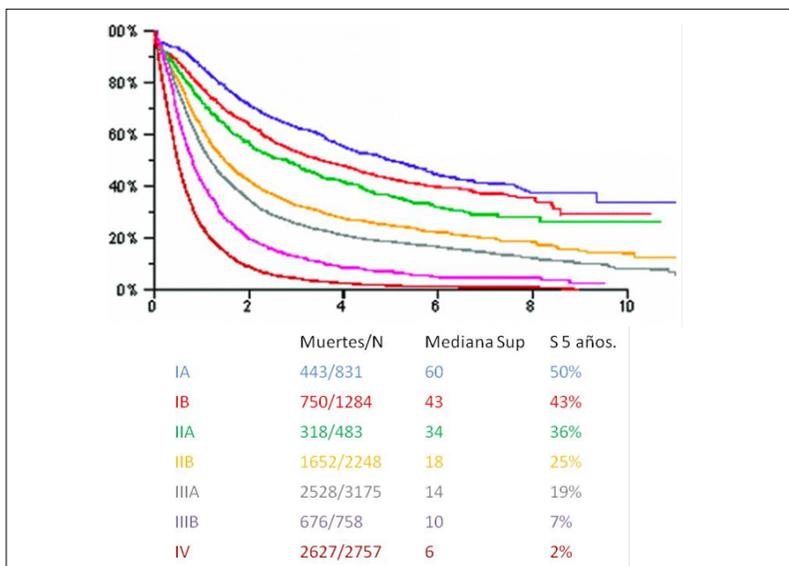


Figura 3. Supervivencia en años según estadios en el CPCNP.

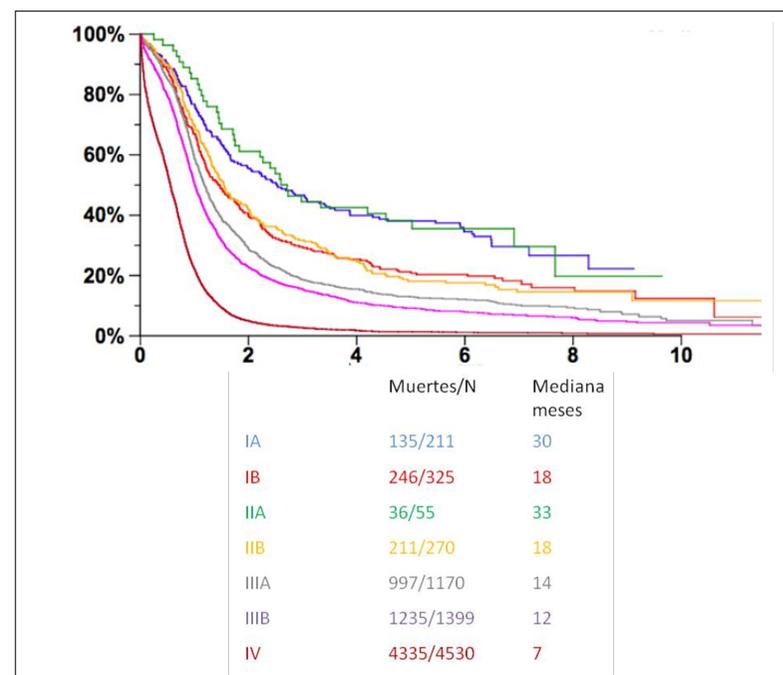


Figura 4. Supervivencia en años del Cáncer de Pulmón según estadios en el Cáncer de Pulmón microcítico.

Actualmente se está llevando a cabo una investigación muy activa en el estudio de la biología tumoral del Cáncer de Pulmón: protooncogenes, genes supresores de tumores, proteasas de la matriz extracelular o factores angiogénicos<sup>2</sup>, que como el caso de la mutación EGFR, ya se encuentran patentes en nuestro trabajo diario.

Por citometría de flujo se puede determinar la cantidad de ADN mediante dos parámetros: ploidía y células en fase S. Los tumores con aneuploidía tienen un grado histológico más indiferenciado y una peor supervivencia. Los tumores aneuploides tienen una mayor proporción de células en fase S, pero la correlación de este parámetro con la supervivencia es menos claro.

K-ras es el más importante de la familia de oncogenes ras en el CPCNP. Es en el adenocarcinoma donde se observan la mayoría de las mutaciones de este oncogén. Se ha encontrado una clara relación entre la activación de K-ras y riesgo de recidiva en adenocarcinomas resecaados. Hay poca controver-

sia en el valor como marcador molecular en el riesgo relativo de mortalidad en pacientes con mutaciones de este oncogén.

Igualmente ocurre con otros oncogenes como c-erb-B2 y p53. C-erb-B2 se relaciona con una menor supervivencia en el CNMP, donde produce resistencia intrínseca a los citostáticos<sup>3</sup>.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico altamente glicosilado, tiene valor pronóstico en el CPCNP. La supervivencia con los nuevos fármacos se ha visto afectada significativamente cuando el EGFR se expresaba, puesto que constituye una diana terapéutica de los mismos.

Hay otros muchos marcadores como el PC10, indicador de proliferación nuclear, el antígeno asociado a células escamosas, la subunidad de filamentos intermedios de queratina, los antígenos glucídicos CEA y CA 19,9 y el factor transformante del crecimiento tipo alfa, cuya expresión se asocia en general a disminución de la supervivencia en el CNMP.

Respecto al tipo histológico del tumor, las series quirúrgicas muestran una peor supervivencia para el tipo carcinoma indiferenciado de células grandes y adenocarcinoma que para el carcinoma epidermoide, por una mayor tendencia a la recaída metastásica. Por el contrario, la mayoría de los estudios no encuentran diferencia pronóstica en el tipo histológico, sobre todo en el CPCNP avanzado.

El factor pronóstico más relevante relacionado con el enfermo, es el performance status (PS) o estado general. Se han ideado varias escalas para cuantificar la capacidad funcional de los pacientes, siendo las más utilizadas las de ECOG y Karnofsky (Tabla 1). Los datos aportados por ellas se correlaciona directamente con la supervivencia y predice la respuesta al tratamiento. Los pacientes con enfermedad no resecable y un índice de Karnofsky del 70-80% o superior tienen una mayor supervivencia que los que presentan un índice más bajo. Pacientes con enfermedad en estadio precoz, un índice de Karnofsky de 70 o inferior es un fuerte predictor de menor supervivencia.

Otro papel fundamental en el pronóstico del Cáncer de Pulmón es el tipo de cirugía realizada, el muestreo ganglionar realizado para estadiaje y la invasión vascular o linfática.

Respecto al tipo de cirugía realizado, el grupo para el estudio del Cáncer de Pulmón<sup>4</sup> realizó un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con función pulmonar adecuada, comparando resecciones segmentarias, lobectomías y resección en cuña, concluyendo que el riesgo de recidiva local en las

resecciones era significativamente mayor en resecciones sublobares que en la lobectomía afectando así el pronóstico de la enfermedad.

En los pacientes con mala función pulmonar, la segmentectomía anatómica permite resecciones en estadio IA sin afectar a la supervivencia.

- La segmentectomía anatómica se podría realizar en pacientes con: Estadio IA con mala función pulmonar (tamaño del tumor 2 - 3 cm) con márgenes de resección >1 cm (nivel de evidencia 2, grado de recomendación D).
- Resección en cuña se podría realizar en pacientes con: Estadio IA (tamaño del tumor <2 cm) (nivel de evidencia 2, grado de recomendación D).

Respecto al tratamiento oncológico, aquellos tumores que progresan durante la administración de quimioterapia o poco tiempo después de finalizar su administración tienen un mal pronóstico, con medianas de supervivencia en torno a las ocho semanas.

**Tabla 1. Estado clínico del paciente. Correlación entre los distintos niveles de las escalas de Zubrod (ECOG) y de Karnofsky**

ECOG	KARNOFSKY	Definición.
0	100	Asintomático
1	89-90	Con síntomas. Ambulatorio
2	60-70	Con síntomas. En cama menos del 50% del día.
3	40-50	Con síntomas. En cama más del 50% del día.
4	20-30	Postrado en cama

## Seguimiento del Cáncer de Pulmón

El seguimiento en el Cáncer de Pulmón incluye el control de los resultados del tratamiento y las complicaciones, la detección de recurrencia, la detección y el manejo de los síntomas, la provisión de información y prestación de servicios de apoyo y cuidados paliativos cuando sea necesario. El énfasis en la finalidad del seguimiento será diferente en función de la modalidad de tratamiento que se ha seguido. Cuando se ha dado un tratamiento con intención curativa habrá más énfasis en la detección de la enfermedad recurrente, mientras que si ha habido tratamiento activo con intención paliativa puede haber un enfoque en la detección de la progresión de la enfermedad y en el control de los síntomas. Si se ha administrado un tratamiento activo se dirigirá el seguimiento hacia el control de síntomas. Hay pocos estudios y poca evidencia en el seguimiento del Cáncer de Pulmón.

Hay tres estudios retrospectivos de baja calidad (Nakamura<sup>5</sup> *et al.*, 2010; Virgo<sup>6</sup> *et al.*, 1995; Younes<sup>7</sup> *et al.*, 1999). En una muestra de 1.398 pacientes que habían sido sometidos a cirugía para el CNMP Nakamura *et al.* (2010) encontraron que el seguimiento por parte de cirugía torácica confiere un mayor riesgo independiente de mortalidad en relación con el seguimiento por neumología. Virgo *et al.* (1995) examinaron pacientes con Cáncer de Pulmón en estadios I-IIIa tratados con intención curativa y estudiaron si los resultados diferían entre los que recibieron un programa de seguimiento intensivo (N = 120) y los que recibieron un seguimiento basado en sintomatología (N = 62). La duración del seguimiento y las características basales de los grupos fueron comparables con la excepción de que el grupo de seguimiento intensivo tuvieron significativamente más comorbilidades y un intervalo libre de enfermedad significativamente más largo que los pacientes seguidos no intensivamente. La intensidad del seguimiento no influyó significativamente en la detección de recurrencias locales, en la detección de segundos primarios, detección de metástasis, y de la supervivencia.

En los pacientes que se habían sometido a resección quirúrgica, Younes *et al.* (1999) encontraron que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia después de la recurrencia no fue diferente entre los pacientes que habían seguido un seguimiento estricto (N = 67) o basado en los síntomas (N = 63). La escasez de pruebas se opone a las recomendaciones basadas en pruebas científicas sólidas.

En los pacientes tratados con cirugía debe controlarse el dolor postoperatorio<sup>8</sup> así como la detección de posibles complicaciones infecciosas y el deterioro de la función pulmonar ya que, en definitiva, se produce un deterioro de la calidad de vida que tiende a volver a niveles previos después de 6 - 9 meses.

En los pacientes operados con intención curativa se recomienda una revisión

clínica con radiografía de tórax cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses hasta los 5 años sobre todo para la detección de recurrencias (grado de recomendación E).

Debe instruirse a los pacientes sobre el reconocimiento de los síntomas de recidiva o de un nuevo tumor para que se pongan en contacto con el médico si aparecen síntomas sospechosos, a pesar de las revisiones rutinarias.

Así, el 41% de los pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad a los 5 años, después de resección completa. (20 - 39%, en estadio I), con un tiempo medio de aparición de 12 meses, y la mayoría de ellos en forma de metástasis a distancia, minando así la supervivencia.

El desarrollo de un nuevo Cáncer de Pulmón primario afectará al año a un 1 - 2,2% de los pacientes que se sometieron a tratamiento curativo.

A los 5 años entre un 7 y un 11% de los pacientes desarrollarán un nuevo primario.

No hay ninguna evidencia de que el seguimiento más allá del 5º año aporte algún beneficio. Se recomienda la realización de, al menos, una analítica anual. Otras exploraciones en el seguimiento, como la TAC, en general sólo se consideran con indicación clínica.

En los pacientes tratados con radioterapia radical<sup>9</sup> con intención curativa, se deben realizar controles radiológicos frecuentes durante los primeros nueve meses para detectar complicaciones, ya que se produce toxicidad aguda entre el 10 y el 50% de los pacientes, especialmente la neumonitis postradioterapia.

Este seguimiento lo realizará Oncología Radioterápica. Después el seguimiento es superponible al de los enfermos operados.

Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia paliativa serán seguidos por Oncología Médica. Tras finalizar el tratamiento se realizarán revisiones cada 3 meses los dos primeros años (con análisis trimestral y TC torácico y de abdomen superior) y cada 6 meses hasta los 5 años (con análisis semestral y TC torácico y de abdomen superior anual). El seguimiento de los enfermos en tratamiento paliativo lo realizará Oncología Médica y las visitas se programarán en función de los síntomas que vaya presentando el enfermo.

### Recomendaciones:

- Ofrecer a todos los pacientes una primera cita de seguimiento dentro de las 6 semanas de finalizar el tratamiento para llevar a cabo una atención continuada con cita regularizadas, en lugar de que los pacientes pidan citas cuando noten sintomatología nueva. Grado de recomendación E.

- Debería haber una consulta por parte de enfermería especializada en Cáncer de Pulmón entre las consultas regulares al especialista en pacientes con esperanza de vida superior a 3 meses y establecerse una comunicación fluida entre ambos. Grado de recomendación E.

#### Recomendaciones para investigación:

Se necesitan futuros ensayos controlados aleatorizados para evaluar el valor de las técnicas de imagen y otras intervenciones en el seguimiento de la respuesta y la enfermedad recurrente. Y que aporten factores pronósticos para desarrollar modelos de estratificación del riesgo para determinar el protocolo de seguimiento de seguir el paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K. 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: 706–714.
2. Cox G, Jones JL, Walker RA et al. Angiogenesis and non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 27: 81-100.
3. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–622.
4. Franklin WA. Pathology of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 3-12.
5. Nakamura R, Kurishima K, Kobayashi et al. Postoperative follow-up for patients with non-small cell lung cancer. *Onkologie*. 2010; 33 (1-2): 14-8.
6. Virgo KS, McKirgan LW, Caputo MC et al. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg*. 1995 Dec; 222 (6): 700-10.
7. Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D. Follow-up in lung cancer: how often and for what purpose? *Chest* 1999; 115 (6): 1494-9.
8. Li WW, Lee TW, Yim AP. Quality of life after lung cancer resection. *Thorac Surg Clin* 2004; 14; 353-365.
9. Cox, JD. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. *J Clin Oncol* 1990; 8; 1543-1555.