



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**VIDEOPERICARDIOSCOPIA:
HERRAMIENTA DE ESTADIFICACIÓN EN EL
CARCINOMA BRONCOPULMONAR**

Doctorando:

D^a MARTA LÓPEZ PORRAS

Servicio de Cirugía Torácica.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Director:

DR. MIGUEL CONGREGADO LOSCERTALES

Responsable de Calidad y Docencia
UGC de Cirugía Torácica
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
Profesor Asociado de Cirugía
Universidad de Sevilla

Tutor:

DR. FERNANDO DOCOBO DURÁNTEZ

Jefe Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria
Profesor Asociado Universidad de Sevilla
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

D. MIGUEL CONGREGADO LOSCERTALES, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DE CIRUGÍA TORACICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA DE SEVILLA Y D. FERNANDO DOCOBO DURÁNTEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y JEFE DE UNIDAD DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO DE SEVILLA,

CERTIFICAN:

Que el proyecto de tesis doctoral “VIDEOPERICARDIOSCOPIA: HERRAMIENTA PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA BRONCOPULMONAR”, que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. Marta López Porras, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos necesarios y exigibles para ello.

Lo que certificamos en Sevilla a veinte de Septiembre de 2015, para que surta efectos donde convenga.

Fdo. Dr. Miguel Congregado Loscertales
UGC de Cirugía Torácica
Profesor Asociado Universidad Sevilla
Hospital Universitario Virgen Macarena

Fdo. Dr. Fernando Docobo DuránteZ
Jefe de Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria
Profesor Asociado Universidad de Sevilla
Hospital Universitario Virgen del Rocío

ÍNDICE	PÁG.
1. <u>INTRODUCCIÓN.</u>	4
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.	5
1.2. ETIOLOGÍA.	7
1.3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.	9
1.3.1. Características macroscópicas.	9
1.3.2. Clasificación histológica.	10
1.3.3. Tipos histológicos.	14
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	20
1.4.1. Síntomas pulmonares.	21
1.4.2. Síntomas torácicos extrapulmonares.	23
1.4.3. Síntomas extratorácicos.	26
1.4.4. Síndromes paraneoplásicos.	27
1.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ESTADIFICACIÓN.	30
1.5.1. Estudio citológico de esputo.	30
1.5.2. Fibrobroncoscopia.	31
1.5.3. EBUS y EUS FNA.	32
1.5.4. Punción aspiración con aguja fina (PAAF).	32
1.5.5. Estudios radiológicos.	33
1.5.6. Estudios de estadificación quirúrgica.	41
1.6. ESTADIFICACIÓN TNM.	47
1.7. TRATAMIENTO.	52
1.7.1. Tratamiento del carcinoma microcítico.	52
1.7.2. Tratamiento del carcinoma no microcítico.	56
2. <u>HIPÓTESIS DE TRABAJO.</u>	65
3. <u>OBJETIVOS.</u>	68

4. <u>MATERIAL Y MÉTODO.</u>	70
4.1. PREOPERATORIO.	71
4.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA.	72
4.2.1. Videotoracosopia exploradora.	72
4.2.2. Videopericardioscopia.	76
4.2.3. Toracotomía exploradora.	83
4.3. GRUPOS A ESTUDIO.	88
4.4. VARIABLES RESULTADO.	89
4.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.	89
5. <u>RESULTADOS.</u>	90
5.1. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO.	91
5.2. RESULTADOS DE LA VPC.	93
5.3. TORACOTOMÍAS EXPLORADORAS.	95
5.4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA.	95
6. <u>DISCUSIÓN.</u>	106
7. <u>CONCLUSIONES.</u>	118
8. <u>ANEXO.</u>	120
9. <u>BIBLIOGRAFÍA.</u>	122

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1.EPIDEMIOLOGÍA.

El carcinoma broncogénico (CB) es una de las diez principales causas de muerte en el mundo, y una de las enfermedades respiratorias que genera mayor mortalidad. En 2010 ocasionó 1.527.000 fallecimientos¹ y se prevé que esta cifra aumente en los próximos años debido al alto consumo mundial de tabaco². En los países occidentales, entre los que se incluye nuestro país, se está observando una disminución de las tasas específicas de mortalidad por CB en los hombres. Sin embargo, sigue siendo la primera causa de muerte por tumores en hombres y la tercera en mujeres (20.755 hombres y 3.452 mujeres en 2010, según datos del Instituto Nacional de Estadística)³.

En el mundo, el CB es el cáncer más frecuente en ambos sexos seguido de mama, colon - recto, estómago e hígado⁴. En el sexo masculino el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar, seguido de próstata, colon - recto, estómago e hígado; en el sexo femenino, el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama, seguido de colon - recto, cuello uterino, pulmón y estómago⁵.

Desde el comienzo de la “epidemia” del CB, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, pero en los últimos años se había registrado una tendencia a la igualdad entre ambos sexos⁶ ya que la proporción de mujeres con respecto al total de casos de CB está aumentando de forma rápida². Así, en el registro del Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón (GCCB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de los años 1993-1997 había un 7% de mujeres⁷; en un estudio multicéntrico español EPICLI-CB (Estudio Epidemiológico Clínico de Cáncer Broncogénico) del 2003, era del 10,5%⁶; en una serie multicéntrica de pacientes quirúrgicos en estadio I, un 13%⁸; y ya en el último registro del GCCB-II de la SEPAR en 2013 se había alcanzado el 16,2%². Estos datos van a favor de las tendencias de mortalidad por CB registradas por el Instituto Nacional de Salud³, donde se observa un claro aumento de casos de mujeres frente a la estabilización en hombres. A pesar de esta tendencia, que es debido al aumento del consumo de tabaco en el sexo femenino, el porcentaje de mujeres no fumadoras con CB es muy elevado (46,1%) y superior al que encontramos en los hombres (4,1%)² (tabla 1). Además, teniendo en cuenta la situación

actual en España del consumo de tabaco (32,5% en hombres y 22,2% en mujeres según la Encuesta Nacional de Salud en 2009), se ha experimentado un aumento del mismo en el género femenino, siendo previsible que continúe aumentando la incidencia de CB en mujeres en los próximos años.

Existe una clara tendencia al aumento de la edad en el momento del diagnóstico del CB. En nuestro país, la media de edad en hombres es de 66,1 años y de 63,1 en mujeres. En ambos casos la franja de edad más frecuente se sitúa entre los 51 y los 70 años² (tabla 1). Estos datos reflejan el envejecimiento de nuestra población e implican un aumento de la comorbilidad asociada en el momento del diagnóstico.

Debido a que el CB suele presentarse en personas fumadoras y exfumadoras de edad avanzada, no es sorprendente la elevada frecuencia de comorbilidad asociada, especialmente de tipo cardiorrespiratorio. Así en el Registro SEPAR, éstas superaron el 40%².

Tabla 1.

Características generales de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en España en el período 2007-2011 (estudio multicéntrico GCCB).

	Hombres (n)	Hombres (%)	Mujeres (n)	Mujeres (%)	Total
Total de casos	2.027	83,8	392	16,2	2.419 (100%)
Edad					
<50 años	129	6,5	62	16,4	191 (8,1%)
51-70 años	1.135	56,9	196	51,7	1.331 (56,1%)
>71 años	729	36,6	121	31,9	850 (35,8%)
Tabaquismo					
Fumadores	965	48	131	34,1	1.096 (45,8%)
Exfumadores	961	47,9	76	19,8	1.037 (43,4%)
No fumadores	82	4,1	177	46,1	259 (10,8%)

Datos extraídos del Registro Cooperativo de Cáncer de Pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica².

El CB es una enfermedad mortal cuando se diagnostica en estadios clínicos avanzados. Desafortunadamente, debido a los síntomas inespecíficos de esta enfermedad en su fase temprana, cuando el paciente consulta generalmente se encuentra en estadios IIIB o IV que implica una pobre supervivencia a los 5 años. Pese a los avances en el conocimiento de la biología del CB y a los nuevos fármacos y nuevas pautas de tratamiento, sólo aquellos pacientes diagnosticados en etapas tempranas tienen opciones curativas mediante tratamiento radical con cirugía aislada o junto a quimioterapia y radioterapia.

Por eso, las tendencias actuales y del futuro respecto al CB, van dirigidas a realizar políticas de prevención en la población, a promover estilos de vida saludables, a fomentar el cese del consumo de tabaco y a la prevención ocupacional frente a cancerígenos⁹.

Aún con las nuevas tecnologías diagnósticas, los avances en las técnicas quirúrgicas y el desarrollo de modalidades de tratamiento no quirúrgico, la tasa de supervivencia global a los 5 años en los Estados Unidos es sólo del 15%. La situación a nivel mundial es aún peor, con supervivencias a 5 años del 8,9% en Europa, China y los países en desarrollo.

La Organización Mundial de la Salud estima que las muertes por cáncer de pulmón en todo el mundo van a continuar aumentando, en gran parte debido al elevado consumo mundial de tabaco, a pesar de las políticas preventivas y restrictivas en el consumo puestas en marcha en los últimos años¹⁰. De este modo, la principal medida de lucha contra el cáncer de pulmón es la prevención.

1.2. ETIOLOGÍA.

En la génesis del CB influyen diversos factores ambientales, entre los que destaca el tabaco, así como una susceptibilidad individual, a la que se le da cada vez más importancia.

Los factores ambientales provocan modificaciones en la mucosa bronquial muy similares a los que Auerbach y Stout¹¹ en 1961 describieron en fumadores crónicos. En primer lugar, se produce un incremento en la secreción mucosa que origina un enlentecimiento de su flujo; posteriormente, se observa una descamación de la mucosa que deberá ser reepitelizada. Es la repetición de este ciclo lo que provocará una hiperplasia de la célula basal y de ésta surgirá una metaplasia escamosa. Sobre este terreno, un estímulo carcinógeno adecuado puede originar una lesión cancerosa.

No hay duda de que el tabaco es el factor modificable más importante para el CB. Pisani et al¹² estimaron que el 20% de todas las muertes por cáncer que se producen en el mundo se podrían prevenir si se eliminase el tabaco. Además, de una susceptibilidad individual que influye en la carcinogénesis (más del 80% de los cánceres de pulmón se presentan en pacientes con exposición al tabaco), existe un porcentaje de fumadores (< 20%) que nunca presentarán CB. Esta variabilidad demuestra que además del tabaco, otros factores ambientales así como factores genéticos predisponentes deben estar presentes en la etiopatogenia del CB¹³.

Numerosos estudios han demostrado el papel del tabaquismo activo en la aparición del CB y, en menor grado, en relación con la inhalación pasiva del humo de la combustión del tabaco. Las personas no fumadoras expuestas al humo del tabaco presentan un aumento de la probabilidad de presentar enfermedades relacionadas con éste. Así estudios descritos por Hirayama¹⁴ y Trichopoulos¹⁵ demostraron un incremento del riesgo de sufrir cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras casadas con hombres que sí fumaban. Más recientemente, un análisis de Hackshaw et al¹⁶ indicaba que el exceso de riesgo de sufrir CB en aquellos pacientes no fumadores que viven con fumadores alcanzaba el 26%.

En los Estados Unidos, el tabaquismo activo es el responsable del 90% de los casos de cáncer de pulmón, la exposición ocupacional de un 9 al 15%, el radón el 10%, la contaminación del aire ambiental del 1 al 2% y la exposición al humo del tabaco del 1 al 2% (la suma de todos es mayor al 100% debido a las interacciones entre todos los factores de riesgo). De este modo, los fumadores tienen aproximadamente 20 veces más riesgo de presentar cáncer de pulmón en comparación con aquellos que no fuman^{17,18}.

También es conocida la asociación entre el CB y la exposición a diversos carcinógenos químicos presentes en el medio laboral, como son el asbesto y el radón entre otros¹⁹.

Sin embargo, no todos los sujetos que han estado expuestos a los agentes cancerígenos desarrollan un CB, esto habla a favor de una susceptibilidad individual. Se han descrito diversas alteraciones genéticas consistentes en la activación o mutación de protooncogenes dominantes (“ras”, “myc”), inactivación de genes supresores (“p53”) o producción inadecuada de factores de crecimiento o de sus receptores como favorecedores de la tumorigénesis²⁰.

1.3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.

1.3.1. Características macroscópicas.

La localización del CB es más frecuente en el pulmón derecho que en el izquierdo en una proporción aproximadamente de 6 a 4. Los lóbulos superiores se afectan más a menudo que los inferiores, siendo el lóbulo menos afecto el lóbulo medio. Dentro de los lóbulos superiores, la localización más frecuente es el segmento anterior²¹.

Estos tumores se pueden clasificar en función de la localización anatómica en la que se originan en²¹:

- Zona central: incluye el bronquio principal, el bronquio lobar y los primeros segmentos bronquiales del lóbulo inferior.
- Zona intermedia o segmentaria: incluye los bronquios segmentarios de tercer, cuarto y quinto orden.
- Zona periférica: incluye los bronquios distales, los bronquiolos y los alveolos.

Según Meyer y Liebow²², aproximadamente del 50 al 60% de los CB se originan en la zona periférica.

Macroscópicamente, los tumores de la zona central e intermedia, aparecen como tumoraciones sólidas e irregulares de tamaño variable. Un crecimiento intraluminal puede ocluir total o parcialmente la luz bronquial, pero también puede ser causada por un estrechamiento circunferencial de la pared bronquial. La aparición de atelectasia y cambios inflamatorios como bronquiectasias, neumonitis o abscesos pulmonares distales, son bastante frecuentes.

Los tumores de la zona periférica son tumoraciones sólidas e irregulares que pueden o no aparecer bien delimitados del tejido pulmonar adyacente. Las lesiones de menor tamaño son normalmente sólidas, pero las de mayor tamaño, pueden presentar necrosis central y cavitaciones. Frecuentemente puede aparecer retracción de la pleura visceral.

El aporte vascular de los carcinomas de localización bronquial, tanto de los periféricos como de los centrales, es a través de las arterias bronquiales.

1.3.2. Clasificación histológica.

Los tumores primarios malignos de pulmón surgen de estructuras epiteliales y glandulares del bronquio y de las superficies bronquioloalveolares. Basándose en esto, la primera clasificación propuesta fue la de Marchesani en 1924 quien reconoció cuatro tipos de carcinoma²³:

- Cáncer de células basales (correspondiente a los carcinomas de células pequeñas indiferenciados).
- Cáncer polimorfocelular (carcinoma de células grandes indiferenciados).
- Cáncer escamoso queratinizante.
- Adenocarcinoma.

Posteriormente, con los avances en las técnicas de estudio histológico permitieron descubrir variantes celulares que dificultaba el empleo de este esquema clásico tan básico. Moorí²⁴ publicó una clasificación que distinguía dos grandes tipos de cánceres de pulmón (tabla 2).

Tabla 2.

Clasificación de Moori: Carcinomas de pulmón²⁴

Carcinoma de no células pequeñas

- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma, variantes:
 - Adenocarcinoma fetal
 - Carcinoma bronquioloalveolar
- Carcinoma de células grandes indiferenciado
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma basaloide.

Carcinoma neuroendocrino

- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Carcinoma de células pequeñas

Esta tabla es más sencilla que la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizada por Travis et al²⁵ en 1999. En la práctica clínica, es común distinguir carcinoma de células pequeñas (SCLC) y carcinoma de células no pequeñas (NSCLC). El SCLC se incluye dentro de los carcinomas neuroendocrinos que presentan distintos tipo de diferenciación celular y por ello, se ha propuesto, a su vez, varios subgrupos.

La última clasificación publicada por la Organización Mundial de la Salud fue en 2004 e incluye 5 grandes grupos de tumores de pulmón (tabla 3).

Tabla 3.

Clasificación de los tumores de pulmón según la OMS 2004²⁶.

TUMORES EPITELIARES MALIGNOS <ul style="list-style-type: none">•Lesiones preinvasivas<ul style="list-style-type: none">-Carcinoma epidermoide in situ-Hiperplasia adenomatosa atípica-Hiperplasia neuroendocrina idiopática difusa•Carcinoma epidermoide<ul style="list-style-type: none">-Papilar-Células claras-Células pequeñas-Basaloide•Adenocarcinoma<ul style="list-style-type: none">-Adenocarcinoma in situ-Adenocarcinoma acinar-Adenocarcinoma papilar-Carcinoma bronquioloalveolar<ul style="list-style-type: none">No mucinosoMucinosoMixto-Adenocarcinoma sólido con formación de mucina-Adenocarcinoma fetal-Carcinoma mucinoso-Adenocarcinoma de células en anillo de sello-Adenocarcinoma de células claras•Carcinoma de células grandes<ul style="list-style-type: none">-Carcinoma células grandes neuroendocrino-Carcinoma basaloide-Carcinoma linfopitelioma-like-Carcinoma de células claras-Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide	<ul style="list-style-type: none">•Carcinoma adenoescamoso•Carcinoma sarcomatoide<ul style="list-style-type: none">-Carcinoma pleomórfico-Carcinoma de células fusiformes-Carcinoma de células gigantes-Carcinosarcoma-Blastoma pulmonar•Carcinoma de células pequeñas<ul style="list-style-type: none">-Carcinoma de células pequeñas combinado•Tumor carcinoide<ul style="list-style-type: none">-Carcinoide típico-Carcinoide atípico•Tumores de glándula salivar<ul style="list-style-type: none">-Carcinoma mucoepidermoide-Carcinoma adenoides quístico-Carcinoma epimioepitelial TUMORES EPITELIARES BENIGNOS <ul style="list-style-type: none">•Papiloma<ul style="list-style-type: none">-Papiloma escamoso-Papiloma glandular-Mixto, escamoso y glandular•Adenoma<ul style="list-style-type: none">-Adenoma alveolar-Adenoma papilar-Adenoma tipo glándula salivar-Cistoadenoma mucinoso	TUMORES MESENQUIMALES <ul style="list-style-type: none">•Hemangioendotelioma epitelioide•Angiosarcoma•Blastoma pleuropulmonar•Condroma•Tumor miofibroblástico peribronquial congénito•Linfangiomas pulmonar difusa•Tumor miofibroblástico inflamatorio•Linfangiomas pulmonar•Sarcoma sinovial<ul style="list-style-type: none">-Monofásico-Bifásico•Sarcoma de arteria pulmonar•Sarcoma de vena pulmonar TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS <ul style="list-style-type: none">•Linfoma marginal (MALT)•Linfoma B difuso de células grandes•Granulomatosis linfomatoide•Histiocitosis de células de Langerhans MISCELÁNEA <ul style="list-style-type: none">•Hamartoma/Hemangioma esclerosante•Tumor células claras/Tumor células germinales•Timoma intrapulmonar/Melanoma TUMORES METASTÁSICOS
--	--	---

Actualmente, la OMS reconoce que, debido a los avances en aspectos clínicos, radiológicos, histológicos y genéticos del cáncer de pulmón, se debe realizar una revisión de esta clasificación y han anunciado que se publicará durante el año 2015²⁷. Así reconoce la nueva clasificación para el adenocarcinoma realizada por la International Association for the Study of Lung Cancer, la American Thoracic Society y European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) publicada en 2011²⁸ (tabla 4). En el caso de los carcinoma de células escamosas distingue dos subtipos: queratinizante y no queratinizante.

Hasta la fecha de impresión de esta tesis doctoral aún no ha sido publicada la nueva clasificación de la OMS.

Tabla 4.

Clasificación del adenocarcinoma de pulmón (IASLC/ATS/ERS)²⁸.

Lesiones preinvasivas.

- Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Adenocarcinoma in situ (antes carcinoma bronquiolo-alveolar –CBA-, ≤ 3 cm)
 - No mucinoso.
 - Mucinoso.
 - Mixto mucinoso/no mucinoso.

Adenocarcinoma mínimamente invasivo.

- No mucinoso.
- Mucinoso.
- Mixto mucinoso/no mucinoso.

Adenocarcinoma invasivo.

- Predominantemente lepidico (antes CBA no mucinoso, con invasión >5 cm).
- Predominantemente acinar.
- Predominantemente papilar.
- Predominantemente micropapilar.
- Predominantemente sólido con producción de mucina.

Variantes de adenocarcinoma invasivo.

- Adenocarcinoma invasivo mucinoso (antes CBA mucinoso).
- Coloide.
 - Fetal (de alto y bajo grado).
 - Entérico.

1.3.3. Tipos histológicos.

La estirpe histológica más frecuente en la mayoría de los países es el adenocarcinoma, y su frecuencia parece aumentar en las cohortes más jóvenes^{28,29,30}. En nuestro país y en otros países del sur de Europa, tal vez por la menor proporción de mujeres con CB en relación con otras regiones, el carcinoma epidermoide ha sido

considerado históricamente el más común⁶. En la actualidad, por primera vez en el Registro del Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón-II de la SEPAR² se ha objetivado un predominio de adenocarcinomas. Esta tendencia es debida principalmente al aumento de mujeres con adenocarcinoma (69% de las mujeres que nunca fumaron y más del 50% entre las fumadoras-exfumadoras).

A continuación, vamos a describir los distintos tipos histológicos así como sus lesiones precursoras, la displasia escamosa, el carcinoma in situ del carcinoma de células escamosas y la hiperplasia adenomatosa atípica del adenocarcinoma²¹.

A) DISPLASIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/CARCINOMA IN SITU.

Macroscópicamente, el carcinoma in situ aparece como un área caracterizada por una pérdida del pliegue longitudinal de la mucosa de un bronquio mayor o incluso segmentario. El área de la mucosa afecto puede aparecer adelgazado y eritematoso.

Microscópicamente, se objetiva atipia celular y un incremento de la proporción núcleo/citoplasma.

A menudo, progresan a carcinoma de células escamosas pero hay descritos la regresión a una lesión aislada in situ³¹.

B) HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA.

La hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) es una proliferación de células bronquioalveolares que son las precursoras del adenocarcinoma. Estas lesiones fueron identificadas en estudios patológicos de pulmones resecados por adenocarcinoma. Rao y Freire³² observaron que estas áreas de hiperplasia están presentes en más del 20% de los pulmones resecados por cáncer.

Cualquier lesión > 5 mm debería ser considerada como probable tumor carcinomatoso. Vázquez y Fielder³³ afirmaron que la distinción entre HAA y carcinoma bronquioloalveolar es extremadamente difícil y subjetiva. Ante una muestra de punción con aguja fina, la interpretación entre lesión benigna y carcinoma no es posible en

ausencia de células malignas, se deberá reevaluar a los 4-6 meses y establecer si ha aumentado de tamaño ya que en este caso, nos orientaría más a una lesión maligna.

C) CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS O EPIDERMOIDE (CE).

El CE se origina en el epitelio de revestimiento y puede aparecer tanto en áreas centrales como en periféricas del pulmón, aunque más de dos terceras partes son de localización central. Son tumores de crecimiento lento y que metastatizan de forma tardía.

Los tumores centrales tienden a extenderse tanto intrabronquial como peribronquialmente, pudiendo presentar compresión extrínseca aunque el patrón de la mucosa tenga un crecimiento normal.

En cambio, los CE periféricos tienden a presentar necrosis central con resultado de una cavitación posterior en un 10-20% de los casos²¹.

Microscópicamente, los CE bien diferenciados presentan células tumorales poligonales o espiculadas, estratificadas y con puentes intercelulares. Las células individuales queratinizan o tienden a formar perlas epiteliales o ambas; el núcleo puede ser uniforme, pleomórfico o gigante. En cambio, los CE pobremente diferenciados, están compuestos por células anaplásicas, con escasos puentes intercelulares y células individuales queratinizantes.

D) ADENOCARCINOMA.

Es un tumor maligno epitelial con diferenciación glandular o formación de mucina. Clásicamente se han distinguido 5 patrones de crecimiento (acinar-glandular, papilar, bronquioloalveolar, sólido o mixto) y a su vez varios subtipos. En la actualidad se ha realizado una nueva clasificación como hemos visto anteriormente (tabla 4).

La variedad glandular del adenocarcinoma se origina principalmente en la periferia pulmonar, aunque una cuarta parte de los mismos son de localización central.

Se ha descrito una variedad que se origina en un área de fibrosis crónica intersticial en conjunción con una cicatriz que se ha denominado “scar cáncer”. Hay estudios^{34,35} que sugerían que la cicatriz era secundaria a las propiedades desmoplásticas de los carcinomas; sin embargo, hoy en día se cree que estos tumores no representan un adenocarcinoma que surge de una cicatriz. La importancia de este tipo de tumor radica en que la presencia de esta zona fibrótica (scar) va a condicionar el pronóstico. De este modo, cuando un área fibrótica está presente y sobre todo si es mayor de 15 mm presenta peor pronóstico^{36,37}.

La velocidad de crecimiento que presenta el adenocarcinoma está entre el carcinoma epidermoide y el indiferenciado de células grandes. Rara vez presenta cavitación en las lesiones periféricas y tiende a diseminarse de forma temprana a nivel vascular. La afectación linfática y las metástasis ganglionares son también frecuentes en las formas tempranas de la enfermedad. Sagawa³⁸ afirma que existe una incidencia de metástasis linfática en el 20% de los pacientes con adenocarcinoma de ≤ 3 cm mientras que desciende al 10% de pacientes con CE de mismo tamaño.

Microscópicamente, los adenocarcinomas bien diferenciados están compuestos por células epiteliales cuboidales o columnares con núcleo redondo uniforme dispuestas en patrones acinares o glandulares. Los pobremente diferenciados presentan células anaplásicas de distinto tamaño con mínima pero inconfundible formación acinar.

No hay que olvidar un subtipo importante del adenocarcinoma, el carcinoma bronquioloalveolar (CBA). En la nueva clasificación se distingue en adenocarcinoma in situ cuando es ≤ 3 cm, adenocarcinoma predominantemente lepidico (CBA no mucinoso) y adenocarcinoma invasivo mucinoso (CBA mucinoso) (ver tabla 4). Singh³⁹ describe los criterios de diagnóstico del CBA:

- Ausencia de adenocarcinoma primario en todo el organismo.
- Ausencia de adenocarcinoma bronquial central.
- Localización periférica.
- Crecimiento con septos alveolares (crecimiento lepidico).
- Características histológicas diferentes a otros tumores pulmonares.

Macroscópicamente, los CBA se pueden presentar de tres formas: solitario, multinodular y difuso o tipo neumónico. El primero es la forma más frecuente de presentación alcanzando los dos tercios del total.

Desde el punto de vista histológico existen dos subtipos de CBA, mucinoso y no mucinoso. La importancia de estos radica en sus asociaciones clínicas. El subtipo mucinoso tiende a presentarse de forma difusa o multinodular, mientras que el no mucinoso suele presentarse como nódulo solitario. Este último tiene mejor pronóstico y una evolución más favorable⁴⁰.

E) CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES.

Es un carcinoma indiferenciado que puede presentarse con una localización central o periférica, siendo más frecuente ésta última. Se diseminan de forma temprana y junto con los de célula pequeña tienen un peor pronóstico.

Microscópicamente, son tumores heterogéneos que no se pueden clasificar dentro de los carcinomas de células escamosas ni adenocarcinomas, son considerados tumores anaplásicos que no muestran diferenciación escamosa ni glandular.

Se presentan como grandes tumoraciones periféricas, blandas, con frecuentes áreas de necrosis y ocasional cavitación.

F) CARCINOMA ADENOESCAMOSO.

Son tumores que presentan un componente mixto de carcinoma de células escamosas y de adenocarcinoma. Según los criterios de Takamori⁴¹ y Shimizu⁴², al menos un 5% debe estar compuesto de cada estirpe celular, aunque la OMS no hace referencia de esta proporción.

Se presentan más frecuentemente de localización periférica y microscópicamente puede tener distinto tipo de diferenciación celular siendo el componente escamoso el más habitual⁴².

Presentan invasión vascular y metástasis linfática en el 50% de los pacientes, siendo ésta mayor cuanto mayor es el componente de adenocarcinoma. El pronóstico es peor que su equivalente de estadio del carcinoma escamoso o adenocarcinoma²¹.

G) CARCINOMA SARCOMATOIDE.

Microscópicamente, son células fusiformes y pleomórficas, similares a las de los sarcomas. Constituyen aproximadamente el 1% de todos los cánceres de pulmón⁴⁰.

Son lesiones que potencialmente pueden afectar a todo el lóbulo y pueden ser centrales o periféricas. Típicamente es un tumor “centrífugo” que puede llegar a ser subpleural, con márgenes irregulares y espiculados, presentando un tamaño que puede oscilar entre 1,5 y 12 cm.

Macroscópicamente, son neoplasias de gran tamaño con necrosis interna y hemorragia con una superficie irregular y permeativa en el parénquima pulmonar adyacente.

H) CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS.

El carcinoma de células pequeñas, también llamado oat-cell o microcítico (CMB), es probablemente el tumor del que más se conoce dentro de la familia de los neuroendocrinos. Supone el 20% de todos los tumores pulmonares, suelen presentarse como grandes tumoraciones centrales y tienen un comportamiento muy agresivo⁴⁰.

Estos tumores neuroendocrinos, pueden presentar distintos tipos celulares clasificándose en función de ellos en⁴³:

- Carcinoma de células pequeñas puro.
- Carcinoma mixto de células pequeñas y grandes.
- Carcinoma de células pequeñas mezclado con células escamosas o con adenocarcinoma.

La forma más frecuente es la puramente de células pequeñas (90%).

Macroscópicamente, la forma de presentación más frecuente es la central, con afectación de árbol bronquial incluso obliterándolo y envolviendo ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos de forma temprana.

Microscópicamente, el subtipo de células pequeñas puro presenta células pequeñas, hipercromáticas, redondas con núcleo pequeño y oscuro, cromatina finamente granular y citoplasma escaso. Las células están mantenidas por un estroma fibroso vascular. La necrosis es extensa y el número de mitosis elevado.

I) TUMOR CARCINOIDE.

Se distinguen dos tipos de tumores carcinoides, el típico y el atípico en función de las mitosis y la presencia o no de necrosis.

La forma clásica o típico frecuentemente se presenta como un tumor polipoideo intraluminal con un epitelio subyacente intacto o con una metaplasia escamosa. Este patrón explica la clínica de presentación que en su mayoría de los casos se manifiesta con sibilancias, tos y neumonías producidas por la obstrucción bronquial. Son pacientes que casi nunca presentan síndrome carcinoide y rara vez se asocia a síndrome de Cushing.

Microscópicamente, la actividad mitótica es muy limitada y hay ausencia de necrosis.

Macroscópicamente, la lesión suele ser de color marrón a rojo oscuro de un tamaño aproximado de 2 a 4 cm. Tanto los periféricos como los centrales presentan gran variedad de patrón de crecimiento. El tratamiento de elección es la resección completa aunque en ocasiones requiere una lobectomía o una resección en manguito. El pronóstico es generalmente bueno con un porcentaje de metástasis del 1 al 20%⁴⁰.

Se define como carcinoide atípico cuando presenta un índice de mitosis ≥ 5 por 10 campos, pleomorfismo nuclear al menos moderado, necrosis espontánea y pérdida focal del patrón de crecimiento asociado a carcinoma de bajo grado neuroendocrino. Suelen ser de mayor tamaño que los típicos, la afectación ganglionar puede presentarse

en el momento del diagnóstico entre el 30-50% de los casos y alrededor del 25% tienen metástasis a distancia⁴⁰.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La sintomatología del CB es muy variada. Debido a la naturaleza agresiva de este cáncer, dos terceras partes de los pacientes que presentan síntomas ya tienen metástasis o enfermedad sistémica. Desafortunadamente, el cáncer de pulmón en estadios tempranos rara vez se muestra sintomático. Un estudio sobre la clínica de presentación del CB en 1.154 pacientes, reveló que el 98% de los pacientes sintomáticos presentaban un estadio III o IV de la enfermedad⁴⁴.

El espectro de las manifestaciones en el CB es muy amplio porque incluye síntomas por invasión local, metástasis y síntomas paraneoplásicos. El síndrome paraneoplásico se presenta en el 2% del cáncer de pulmón pero causa una gran variedad de síntomas y síndromes⁴⁵.

Gracias a las mejoras de detección radiológica, con las tomografías de alta resolución y los programas de screening de CB, cada vez hay más pacientes asintomáticos en los que se detecta de forma precoz. El fenotipo típico de un paciente con CB es un varón en la sexta o séptima década de la vida con hábito tabáquico importante y residente en un área urbana.

Podemos dividir la sintomatología en síntomas pulmonares, síntomas torácicos extrapulmonares y síntomas extratorácicos.

1.4.1. Síntomas pulmonares.

Se deben a la inflamación, ulceración y/u obstrucción del bronquio y a las complicaciones sépticas del parénquima pulmonar distal al tumor.

A) TOS.

La tos es la manifestación clínica más frecuente en el CB, no es específica ya que a menudo se presenta asociada a infecciones respiratorias o bronquitis crónica. La tos asociada al cáncer se debe a la irritación de las vías respiratorias secundarias al efecto masa del tumor, a la respuesta inflamatoria del cáncer, a la producción de mucina o a la aparición de neumonías postobstructivas. No existen características específicas que diferencien la tos benigna que aparece en fumadores de la causada por la presencia de CB. Pero si se asocia a otros síntomas como pérdida de peso, anorexia, hemoptisis o alteraciones en pruebas analíticas o espirométricas, aumenta la probabilidad de diagnóstico de CB.

B) HEMOPTISIS.

La hemoptisis es uno de los síntomas de alarma por los que los pacientes acuden al médico. Aún así, y a pesar de que su incidencia está aumentando, el CB sigue sin representar la principal causa de hemoptisis, manteniéndose las enfermedades inflamatorias en primer lugar. Del 13 al 40% de los pacientes que presentan hemoptisis tienen cáncer de pulmón^{46,47}.

Generalmente, la hemoptisis que se manifiesta en el CB es leve a moderada (<500ml/24h)⁴⁸. Este aporte sanguíneo puede ser sistémico a través de las arterias bronquiales o sus colaterales o bien pulmonar a través de arterias o venas pulmonares. En el caso de hemoptisis severa por sangrado sistémico arterial puede ser controlado mediante embolización de dichos vasos.

Esta forma de presentación la encontramos con más frecuencia en los tumores centrales, tales como el epidermoide y el microcítico. La hemoptisis masiva es poco frecuente, pero la erosión tumoral de las arterias pulmonares o los vasos sistémicos puede provocarla con consecuencias fatales.

C) SIBILANCIAS O ESTRIDOR.

El CB puede producir una obstrucción de la vía aérea y un flujo de aire con turbulencias lo que provoca estos síntomas. Se producen por una obstrucción intrínseca bronquial por la tumoración o por una compresión extrínseca por el tumor o por un bloque adenopático.

Cuando aparece estridor indica que existe una obstrucción traqueal mayor del 50% de su luz. Ocasionalmente, la obstrucción de un bronquio principal también puede producir este síntoma. El estridor se localiza alrededor de la zona pulmonar donde existe la obstrucción.

Ambos síntomas pueden ser catalogados como asma del adulto pero ninguno cede al tratamiento con broncodilatadores como podríamos esperar de éste.

D) DISNEA.

El CB puede producir disnea mediante diferentes mecanismos⁴⁵:

- Obstrucción de la vía aérea puede producir una atelectasia distal a dicha obstrucción, afectando a mayor o menor parénquima pulmonar dependiendo de la localización y del grado de la obstrucción.
- Obstrucción o compresión de la arteria pulmonar o una de sus ramas puede producir una desfuncionalización de un segmento pulmonar secundario a hipoperfusión.
- Desajuste entre ventilación/perfusión.
- Neumonía postobstructiva.
- Infiltración del parénquima pulmonar que inhibe el drenaje linfático, aumentando el agua intrapulmonar y disminuyendo la difusión gaseosa.
- Derrame pleural.
- Derrame pericárdico o infiltración del nervio frénico que provoca una parálisis diafragmática.

E) INFECCIONES POSTOBSTRUCTIVAS.

Los tumores que obstruyen la vía respiratoria pueden impedir el drenaje aéreo permitiendo una colonización, un sobrecrecimiento bacteriano y como consecuencia una neumonía postobstructiva. Estos pacientes pueden presentar fiebre, leucocitosis y pérdida de peso.

Es importante realizar un seguimiento radiológico de aquellos pacientes con procesos neumónicos y tratamiento antibiótico para comprobar la resolución de los infiltrados pulmonares y descartar así una posible causa tumoral. Igualmente a aquellos que presentan neumonías recidivantes en una misma localización se le deberán realizar otras pruebas diagnósticas como tomografía axial computerizada o broncoscopia para excluir la presencia de lesiones tumorales⁴⁵.

1.4.2. Síntomas torácicos extrapulmonares.

A) DOLOR.

El dolor pleural puede producirse por inflamación de la pleura por una neumonía pero también por invasión directa por un cáncer. Tanto la invasión directa de la pared torácica como las metástasis óseas costales pueden producir dolor. De igual modo, la invasión nerviosa (plexo braquial o nervios intercostales) se manifiesta con dolor neuropático.

Ante la aparición de dolor en la pared torácica en un paciente con un CB conocido debemos sospechar la invasión tumoral de la misma. Así, es recomendable la realización de una evaluación prequirúrgica mediante técnicas de imagen para que nos definan la profundidad de la invasión y las estructuras afectadas. Estos pacientes cuando son intervenidos necesitarán además de la resección pulmonar, una resección de la pared torácica en bloque.

B) SÍNDROME DE PANCOAST.

Los tumores del sulcus superior que invaden el plexo braquial y el ganglio estrellado presentan una serie de síntomas y signos característicos denominados síndrome de Pancoast.

La invasión tumoral del ganglio estrellado produce síndrome de Claude-Bernard-Horner ipsilateral consistente en miosis, ptosis y anhidrosis facial. La afectación del plexo braquial (C7, C8, C9) ocasiona dolor en la cara interna del brazo y la atrofia de los músculos intrínsecos de la mano.

También podemos encontrar invasión costal o de cuerpos vertebrales que provocaría dolor óseo.

Aunque son tumores localmente invasivos, los tumores de Pancoast frecuentemente requieren un tratamiento multimodal que incluye la resección quirúrgica.

C) DISFAGIA.

La disfagia es una forma rara de presentación del CB. Cuando aparece puede ser debida a la compresión esofágica por la tumoración, a una invasión de un bloque adenopático subcarinal o por un hidrotórax a tensión.

D) DERRAME PLEURAL.

El derrame pleural en un paciente con CB suele ser unilateral debido a un desequilibrio entre la producción y la reabsorción del líquido pleural. La manifestación clínica más frecuente es la disnea.

Los pacientes con CB pueden desarrollar derrame pleural por los siguientes motivos:

- Aumento de la permeabilidad capilar o presencia de implantes hemorrágicos tumorales.
- Disminución de la presión oncótica debido a hipoproteinemia.
- Disminución de la absorción secundaria a una obstrucción linfática tumoral.

Es importante distinguir el derrame reactivo debido a una atelectasia o neumonía del neoplásico. Para lo cual se debe realizar un estudio citológico del líquido pleural mediante toracocentesis a aquellos pacientes que vayan a someterse a una resección pulmonar y presenten un derrame pleural. La demostración de células neoplásicas en el líquido pleural nos va a modificar el esquema de tratamiento terapéutico y conlleva un peor pronóstico⁴⁹.

E) DERRAME PERICÁRDICO.

El CB es la causa más frecuente de derrame pericárdico maligno. Puede ser tanto de tipo exudado como trasudado. La siembra pericárdica y la obstrucción linfática pueden ser las causas de la acumulación de líquido pericárdico. La presencia de líquido hemorrágico casi siempre es indicativa de malignidad.

Un derrame pericárdico de instauración rápida puede producir un taponamiento pericárdico requiriendo una actuación terapéutica inmediata; en cambio, ante una producción de líquido relativamente lenta el pericardio se acomoda y se manifiesta con menos sintomatología.

Igualmente, cuando la forma de presentación de un CB es un taponamiento pericárdico se asocia a un peor pronóstico⁵⁰.

F) SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR.

Este síndrome se caracteriza por la plenitud y el edema de la cara y los miembros superiores. Se produce una distensión de las venas del cuello apareciendo unas venas colaterales en el tórax y en el cuello. Si se instaura de forma rápida, no se forman los neovasos y se manifiestan procesos trombóticos.

Cuando un CB presenta síndrome de vena cava superior suele ser ya inoperable y su tratamiento es paliativo.

1.4.3. Síntomas extratorácicos por enfermedad metastásica.

A menudo existen lesiones metastásicas en el momento del diagnóstico de un CB. Los órganos más frecuentemente afectados son cerebro, hueso, glándulas suprarrenales e hígado. La presencia de metástasis normalmente contraindica una cirugía resectiva curativa, excepto en el caso de una metástasis única. Las estirpes histológicas en las que más encontramos enfermedad metastásica son por orden de frecuencia, carcinoma de células pequeñas, carcinoma anaplásico de células grandes, el adenocarcinoma y por último, el carcinoma epidermoide.

A) METÁSTASIS ÓSEAS.

Aunque se han descrito metástasis óseas en todos los huesos del organismo, el esqueleto axial y los huesos largos son los más frecuentemente afectados. La manifestación clínica más habitual es el dolor. Normalmente, son lesiones osteolíticas aunque algunos tumores puedan dar lesiones osteoblásticas.

B) METÁSTASIS NEUROLÓGICAS.

Los síntomas neurológicos producidos por metástasis son muy variados. El 10% de los pacientes presentan metástasis en el sistema nervioso central en el momento del diagnóstico⁴⁵. El CB es la principal causa de metástasis neurológicas sintomáticas de un tumor de origen desconocido⁵¹.

Aunque los oat-cell son los tumores que más tienden a presentar metástasis cerebrales, el adenocarcinoma, debido a su elevada prevalencia, es el que presenta mayor incidencia de metástasis cerebrales. En un estudio de 137 pacientes con CB y metástasis única cerebral, la presentación histológica fue de un 76% de adenocarcinoma, 20% de carcinoma de células pequeñas y un 2% de carcinoma de células escamosas y células grandes⁵².

C) METÁSTASIS ADRENALES.

La afectación metastásica de las glándulas suprarrenales suele ser asintomática. Sólo cuando el 90% del tejido normal adrenal es sustituido por tejido tumoral aparecen síntomas manifestándose como síndrome de Addison.

Lo más frecuente es su hallazgo casual en una tomografía axial computarizada (TAC) de estadificación inicial.

D) METÁSTASIS HEPÁTICAS.

También suelen ser asintomáticas hasta estadios avanzados y suelen diagnosticarse en el TAC inicial. Los síntomas asociados a la afectación hepática son el dolor abdominal, anorexia, ictericia, ascitis, hepatomegalia y fallo hepático.

1.4.4. Síndromes paraneoplásicos.

Los síndromes paraneoplásicos producen síntomas sistémicos que no se deben a metástasis. Sólo el 2% de los pacientes con CB presentan verdaderos síndromes paraneoplásicos⁴⁵.

Los síntomas y signos pueden aparecer incluso antes de que se objetive una tumoración en las pruebas radiológicas. El tratamiento consiste en el tratamiento efectivo del tumor primario y de las metástasis.

Existen numerosos síndromes de naturaleza paranoplásica. A continuación se van a enumerar los más frecuentes:

- **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).**

Se produce con más frecuencia en los pacientes con carcinoma microcítico y en mujeres⁵³. Analíticamente se objetiva una hiponatremia apareciendo síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, confusión, letargo, convulsiones e incluso el coma. El

diagnóstico se realiza demostrando la existencia de una hiponatremia en sangre y una alta excreción de sodio en la orina.

- **Hipercalcemia.**

Se desarrolla en el 10% de los pacientes con CB. Sin embargo, sólo del 12,5 al 15% de estos casos son causados por la producción de la hormona paratiroidea⁵⁴. El tipo histológico que más se asocia es el carcinoma epidermoide. Estos tumores son a menudo resecables y después de la resección completa los niveles de calcio se normalizan. La recidiva después de la resección es frecuente y puede manifestarse como una hipercalcemia recurrente.

- **Síndrome de Cushing.**

Se debe a la producción de hormona adenocorticotropa (ACTH). Es más frecuente en el carcinoma microcítico. Debido a la rapidez de la elevación de la ACTH las clásicas manifestaciones del síndrome de Cushing a menudo no suelen presentarse, sí aparecen alteraciones metabólicas como hipokaliemia, alcalosis metabólica, hiperglucemia y elevación de los niveles de cortisol en sangre.

- **Osteoartropatía hipertrófica pulmonar (HPO).**

El engrosamiento de los extremos de los dedos de las manos y de los pies (dedos en palillo de tambor) a menudo se asocia al carcinoma de células no pequeñas y principalmente, al carcinoma epidermoide. Sin embargo, la osteoartropatía hipertrófica pulmonar sólo aparece en un pequeño porcentaje de pacientes con dedos en palillo de tambor. La HPO se caracteriza por la periostitis de los huesos largos principalmente radio, cúbito, tibia y peroné; afecta al extremo distal provocando inflamación, edema y dolor óseo y articular. Con la extirpación de la neoplasia remite la HPO y el edema, mientras que las alteraciones radiológicas tardan más en desaparecer.

- **Síndromes neurológicos y miopáticos.**

Son los que se asocian más comúnmente al carcinoma de células pequeñas y al epidermoide. Las células cancerosas pueden expresar antígenos que se presentan normalmente sólo por los tejidos del sistema nervioso. Los síntomas resultantes de este proceso incluyen neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa, demencia y

encefalomielitis. Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes asociados con el CB son las neuropatías periféricas, que se manifiestan hasta en un 15% de los pacientes cuando se exploran minuciosamente⁴⁵.

Las miopatías se asocian principalmente a carcinomas de células pequeñas. Se caracteriza principalmente por debilidad muscular. El síndrome de Eaton-Lambert es la miopatía más frecuente. Es un síndrome miasteniforme que se manifiesta con debilidad muscular proximal, fatiga muscular, marcha de pato, disartria, ptosis y visión borrosa. Estos síntomas pueden aparecer incluso años antes del diagnóstico del cáncer de pulmón. Es producido por la aparición de anticuerpos (inmunoglobulina G) que actúan contra los canales de calcio e inhiben la liberación de acetilcolina en la presinapsis de la placa motora.

- **Manifestaciones dermatológicas.**

Multitud de manifestaciones en la piel no específicas pueden aparecer asociadas a CB, pero más frecuentemente al adenocarcinoma. Acantosis nigricans, dermatomiositis, eritema gyratum o ictiosis adquirida son algunas de ellas.

- **Síndrome de Trousseau y trombosis arterial aguda.**

Los estados de hipercoagulabilidad asociados a tumores de órganos sólidos se describieron por primera vez en 1865 por Trousseau⁵⁵. El CB se asocia frecuentemente a hipercoagulabilidad y pueden presentarse trombosis vasculares. Las manifestaciones más frecuentes son las tromboflebitis superficiales y las trombosis venosas profundas. Una trombosis de localización inusual como la vena cava inferior, venas yugulares o venas de miembros superiores nos debe hacer sospechar del proceso tumoral. La trombosis como resultado de un síndrome paraneoplásico puede no responder a anticoagulantes y su tratamiento sería el del tumor primario.

1.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ESTADIFICACIÓN.

Los procedimientos diagnósticos en los pacientes con sospecha de CB nos permiten realizar un diagnóstico histológico o citológico, que junto con los métodos de

estadificación nos permitirán conocer el estadio y la resecabilidad de la lesión. Esto es de suma importancia ya que determinará el tratamiento y por tanto, el pronóstico de la enfermedad.

Los métodos diagnósticos que se van a emplear en cada caso deben ser seleccionados, teniendo en cuenta si su resultado va a modificar la actitud terapéutica en el enfermo.

El diagnóstico de sospecha del carcinoma broncogénico debe determinarse ante todo paciente que presente una semiología sugestiva de afectación neoplásica. Así, el primer paso a realizar, es una historia clínica detallada junto con una exploración física y analítica completa.

A continuación, vamos a detallar tanto los métodos diagnósticos que nos van a confirmar la existencia de un CB, como los métodos que nos van a determinar el estadio clínico de un paciente mediante el estudio de la extensión del tumor (T), de la presencia o ausencia de afectación ganglionar (N) y de la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M).

1.5.1. Estudio citológico de esputo y aspirado.

Desde la aparición de la fibrobroncoscopia y debido a su desarrollo, el empleo de la citología de esputo para el diagnóstico del cáncer de pulmón ha disminuido de forma significativa. Sin embargo, esta técnica aún debe considerarse en algunos casos porque es una prueba de bajo coste y no presenta ningún riesgo para el paciente. La citología de esputo es útil cuando la lesión tumoral es central, en caso de hemoptisis o cuando una broncoscopia o una biopsia transtorácica suponen un riesgo importante para el paciente. Esta técnica presenta una sensibilidad de hasta el 66% y una especificidad del 99%⁵⁶, aunque la sensibilidad va a variar en función de la localización de la tumoración. Así, la citología es positiva con más frecuencia en aquellos tumores de gran tamaño localizados en los bronquios principales. Los tumores periféricos que no se comunican con bronquios de tamaño adecuado no se detectan con tanta frecuencia con esta técnica.

1.5.2. Fibrobroncoscopia.

La fibrobroncoscopia se usa para el diagnóstico, estadificación y, en algunos casos, para el tratamiento del cáncer de pulmón. Esta técnica incluye biopsia, cepillado y lavados endobronquiales, lavados broncoalveolares (BAL) y punciones transbronquiales (TBNA). Es el procedimiento diagnóstico de elección para tumores centrales, lesiones endobronquiales, lesiones infiltrativas o submucosas⁵⁷.

El diagnóstico de una lesión central mediante fibrobroncoscopia se alcanza en el 76% de los casos, mientras que en los tumores más periféricos en los que se realiza cepillado a ciegas desciende hasta el 61%. Si se combinan varias de las técnicas (lavado, cepillado y biopsia), la sensibilidad puede ascender al 88%⁵⁶. Faber et al⁵⁸ objetivaron mejores resultados empleando la fibrobroncoscopia en comparación con la toma de muestras con catéter guiado mediante fluoroscopia que se había usado anteriormente con este fin.

Los resultados obtenidos van a depender de tamaño de la lesión tumoral. De este modo, los tumores menores de 2 cm presentan una sensibilidad relativamente baja (34%), mientras que en las lesiones mayores de 2 cm la sensibilidad asciende al 63%.

Las complicaciones de esta exploración están alrededor del 1% e incluye tos, hipoxemia, arritmias cardíacas, hemorragia, neumotórax o infección yatrógena. La mortalidad es muy baja, menor del 0,004%⁵⁹.

El valor de la toma de la muestra para el estudio citológico durante la fibrobroncoscopia es ya indiscutible, lo que se cuestiona son sus indicaciones. Se ha sugerido que se debe indicar en todo paciente con una lesión sospechosa que no se consiga visualizar o en las que se visualizan pero que no se puede biopsiar. Fennesy y Kittle⁶⁰ señalan su gran utilidad en aquellos pacientes que tienen contraindicaciones quirúrgicas o que rechazan el diagnóstico o tratamiento quirúrgico, pues no sólo sirve como método diagnóstico sino que también nos posibilita tratamientos alternativos que pueden ser de utilidad.

1.5.3. Punción y aspiración con aguja fina mediante ecofibrobroncoscopio (EBUS-FNA) y mediante ecoesofagoscopio (EUS-FNA).

En los últimos años se ha popularizado la realización de estas dos técnicas mínimamente invasivas que realizan biopsias con aguja fina (FNA) a través de un canal de trabajo de un ecofibrobroncoscopio o ecoesofagoscopio respectivamente (EndoBronchial UltraSound/Esophageal endoscopic UltraSound). Ambas se emplean para la estadificación ganglionar mediastínica en el CB⁶¹.

El EBUS-FNA es capaz de biopsiar las estaciones mediastínicas altas, las paratraqueales altas y bajas, las subcarinales e incluso las hiliares. En un metaanálisis de 7 estudios que empleaban esta técnica para la estadificación mediastínica, se concluyó que tenía una sensibilidad del 90% y un porcentaje de falsos negativos del 24%⁶².

El EUS-FNA nos permite biopsiar las estaciones ganglionares bajas y la ventana aorto-pulmonar.

La combinación de ambas técnicas es llamada “mediastinoscopia médica”. Wallace et al⁶³ presentaron su estudio doble ciego a 150 pacientes obteniendo una sensibilidad del 93% y un valor predictivo negativo del 97% cuando se asocian ambas.

Estas técnicas mínimamente invasivas, a pesar de que presentan un valor predictivo bajo, se realizan previo a cualquier biopsia quirúrgica para la estadificación del CB, ya que la TAC y la tomografía por emisión de positrones asociada a TAC (PET-TAC) tienen baja sensibilidad.

1.5.4. Punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Es el procedimiento de elección para el diagnóstico histológico de tumores pulmonares periféricos⁶⁴. Se puede realizar mediante control ecográfico o TAC, siendo ésta última la más utilizada. Rivera et al⁵⁶, en su meta-análisis, revela que tiene una sensibilidad del 90% para lesiones pulmonares periféricas y una especificidad del 100%. Desafortunadamente, un resultado negativo en una PAAF no indica la ausencia de neoplasia ya que esta técnica presenta un porcentaje de falsos negativos del 20 al 30%.

Las complicaciones más frecuentes son la hemorragia, bien en forma de hemoptisis, hematoma o hemotórax, y el neumotórax. La incidencia de un sangrado leve es del 5 al 10% mientras que el del neumotórax es del 25% aunque sólo un 5% de ellos requieren colocación de un drenaje pleural.

En los pacientes sospechosos de CB, carentes de enfermedad regional o a distancia y buenos candidatos para tratamiento quirúrgico, de confirmarse la presencia de tumor, podría obviarse la PAAF y valorar directamente la cirugía, sobre todo si la punción es técnicamente difícil.

1.5.5. Estudios radiológicos.

Aunque el diagnóstico definitivo de un CB requiere una confirmación citológica o histológica, muchos hallazgos radiológicos nos orientan a la existencia de una lesión neoplásica e incluso, en ocasiones, nos permiten distinguir lesiones malignas de benignas así como de posible invasión de estructuras adyacentes.

A) RADIOGRAFÍA SIMPLE POSTERO-ANTERIOR Y LATERAL DE TÓRAX.

Es habitualmente la primera técnica que se realiza ante la sospecha de un CB. Byrd et al⁶⁵ clasificaron los hallazgos encontrados en una radiografía de tórax en hiliares, parenquimatosos e intratorácicos extrapulmonares.

Mediante esta técnica se pueden objetivar la presencia de nódulos o tumoraciones pulmonares, áreas de atelectasia, presencia de derrame pleural o pericárdico, tumoraciones mediastínicas, elevación de un hemidiafragma o incluso lesiones costales.

Aunque la radiografía de tórax no es la mejor técnica para determinar el estadio clínico de un paciente con CB, nos puede aportar datos del tumor primario (T), el aumento hilar y el ensanchamiento mediastínico definiría la N aunque con poca precisión, y la presencia de nódulos pulmonares o lesiones óseas serían útiles para la M intratorácica.



Figura 1. Radiografía de tórax con tumoración cavitada en lóbulo superior izquierdo (paciente 1).

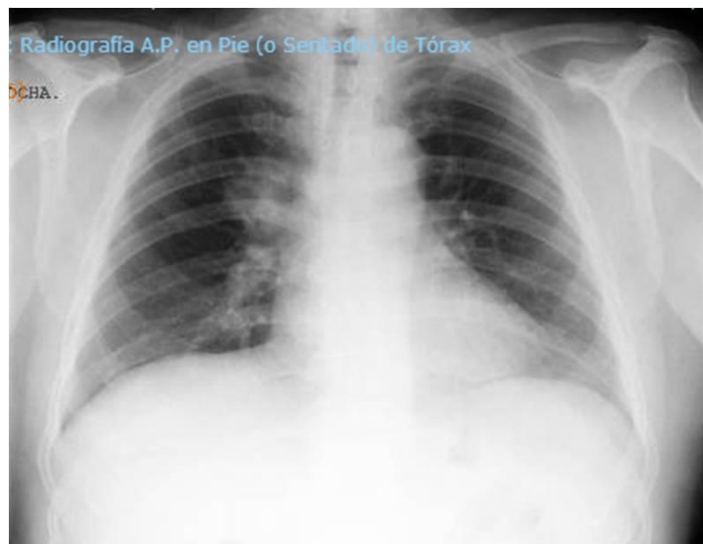


Figura 2. Radiografía de tórax con tumoración hiliar derecha (paciente 2).

B) BRONCOGRAFÍA.

Es una técnica hoy día en desuso. Demuestra la existencia de una obstrucción de la luz bronquial mediante la administración de contraste en el árbol bronquial. Rinker⁶⁶ establece seis signos que nos orientan a CB:

- Amputación de un bronquio.
- Corte afilado de un bronquio.
- Estrechez o inclinación bronquial.
- Estrechamiento bronquial asimétrico.
- Estrechamiento en cola de rata.
- Mella pulgar de los bronquios.

Estos signos aparecían en un 74% de los casos con un carcinoma confirmado. En la actualidad con el desarrollo de técnicas que veremos más adelante, como TAC y PET-TAC, es poco frecuente su realización en la práctica clínica.



Figura 3. Broncografía de un árbol bronquial derecho.

C) TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC).

La TAC se ha convertido en la prueba de rutina para pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y complementa a la información obtenida en la radiología convencional. Al igual que otras pruebas no invasivas, no puede distinguir entre tejido inflamatorio y tejido tumoral. La TAC confirma la presencia, el tamaño y la localización del tumor primario pulmonar, permite evaluar estructuras contiguas como ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, el estado del resto del parénquima y la pleura y la presencia de metástasis a distancia.

Nos aporta información sobre los márgenes del tumor, la tasa de crecimiento, las características internas de la lesión y la presencia de calcificaciones que, junto con la historia clínica del paciente y su hábito tabáquico, son esenciales para evaluar la posible etiología de la lesión. Así Zwirewich⁶⁷ evaluó mediante TAC de alta resolución pacientes con lesiones malignas estableciendo que en un 87% tenían bordes espiculados, en un 58% cola pleural y en un 25% áreas buble-like de baja atenuación. En el caso de lesiones benignas, el porcentaje fue del 55%, 27% y 9% respectivamente.

La TAC tiene una gran sensibilidad para detectar calcio, encontrándose calcificaciones en el 13% de los casos con cáncer de pulmón⁶⁸. Esta calcificación suele ser excéntrica. Sin embargo, una calcificación concéntrica laminada en el centro de una lesión, es característica del granuloma fúngico o tuberculoso, mientras que una calcificación difusa en toda la lesión (“en palomitas de maíz”) es sugestiva de un hamartoma benigno.

Además del estudio de la lesión pulmonar, también se examinan los ganglios linfáticos mediastínicos. Un tamaño mayor de 1 cm en su eje más corto, es criterio para definir una adenopatía como patológica. En un estudio de 143 pacientes, la sensibilidad de la TAC para detectar ganglios linfáticos positivos fue del 64% y una especificidad del 62%⁶⁹. Posteriormente, en un meta-análisis de 3.438 pacientes, la sensibilidad detectada fue del 57% pero con una mayor especificidad, del 82%. No obstante, un resultado positivo de un ganglio linfático mediastínico en una TAC tiene indicación de confirmación histológica.

También se puede diagnosticar enfermedad metastásica si confirmamos la existencia de segundos nódulos denominados nódulos satélites. La TAC de rutina que se realiza suele incluir abdomen superior pudiendo valorar la presencia de lesiones metastásicas hepáticas (del 3 al 6%) o adrenales (del 3 al 7%)⁶⁹.

Es una prueba que nos permite valorar una linfangitis carcinomatosa, distinguiéndola de fibrosis o bronquiectasias, además de visualizar derrames pleurales que no se apreciaban en la radiografía simple de tórax⁷⁰.

La TAC para la estadificación TNM del cáncer de pulmón, nos aporta información sobre del tumor primario T aunque en ocasiones no podemos distinguir si existe infiltración de la pared (T3 como veremos más adelante) o si existe infiltración mediastínica (T4) en tumores centrales (figuras 4 y 5). En estos casos, se requiere el empleo de otras pruebas invasivas para conocer la resecabilidad. La sensibilidad de infiltración de la pared torácica es del 62% de los casos y de invasión mediastínica, del 60 al 75%⁷¹.

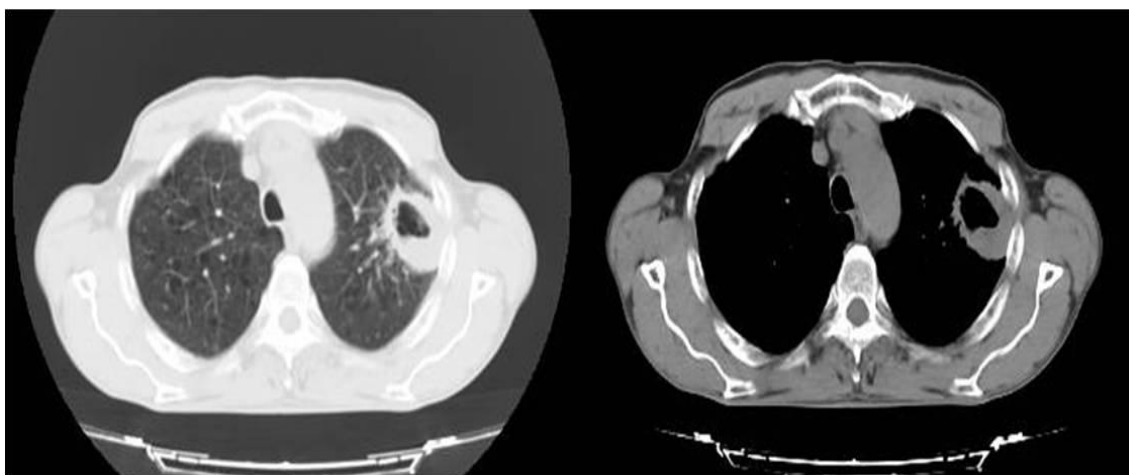


Figura 4. TAC de tórax donde se objetiva tumoración de lóbulo superior izquierdo con dudas de infiltración en pared torácica (paciente 1 de la radiografía de la figura 1).

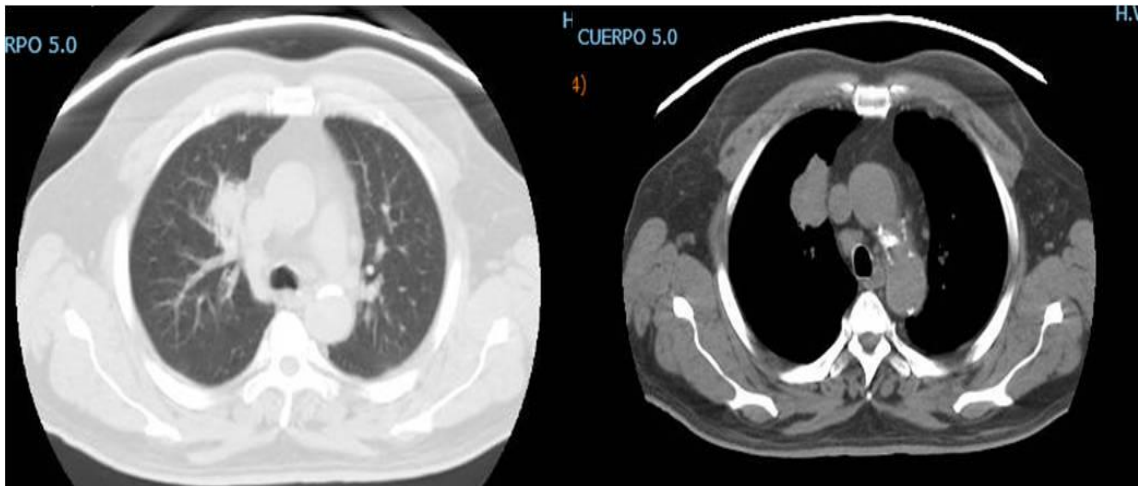


Figura 5. TAC de tórax donde se aprecia tumoración en lóbulo superior derecho que contacta con pleura mediastínica (paciente 2-figura 2).

Igualmente para el status N, como hemos visto, la TAC presenta sus limitaciones. Pacientes con neumonías postobstructivas secundarias a CB pueden ser un falso positivo. Existe controversia de cuándo realizar estudios invasivos como la mediastinoscopia previa a una cirugía cuando no existe evidencia de afectación linfática en la TAC. Existe un 10% de falsos negativos en pacientes con tumores periféricos y sin afectación mediastínica radiológicamente en TAC. Así, en pacientes con tumores periféricos y TAC ganglionar negativa, se tiende a no realizar pruebas invasivas, mientras que en pacientes con afectación ganglionar positiva en TAC se aconseja realizar una PET.

D) TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET).

La PET nos permite valorar la actividad biológica de las células tumorales. Emplea un análogo de la fluorodesoxiglucosa (FDG) marcada con un isótopo (18-fluorina) que se fosforila en las células pero no se metaboliza. Las células malignas son metabólicamente muy activas por lo que se acumula este isótopo en ellas y pueden ser detectadas a través de una cámara. Nos aporta imágenes de todo el organismo, visualizando las células malignas del tumor primario, de los ganglios linfáticos y de una posible enfermedad a distancia (figuras 6 y 7).

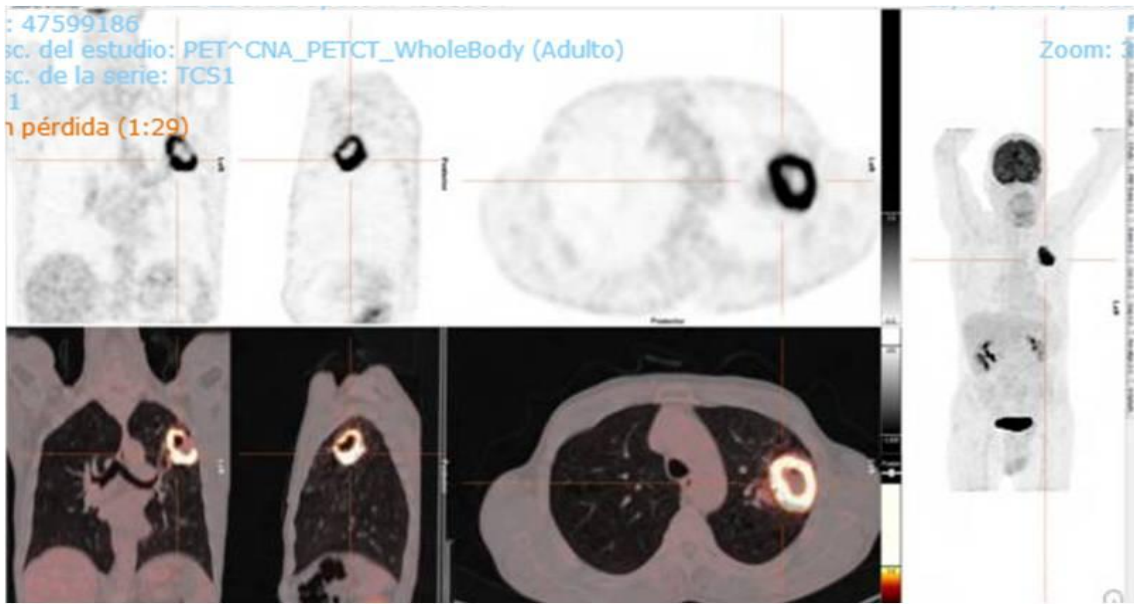


Figura 6. TAC-PET donde se objetiva la tumoración de lóbulo superior izquierdo con lesión PET positiva (paciente 1).



Figura 7. PET-TAC donde se aprecia la tumoración de lóbulo superior derecho PET positiva con dudas de infiltración de pleura mediastínica (paciente 2).

Esta prueba se ha implantado como un método esencial de estadificación para el CB. Nos permite distinguir entre tumores malignos y benignos (de especial utilidad en el nódulo pulmonar solitario) e identificar adenopatías malignas en el mediastino. Podemos diferenciar clínicamente a los pacientes con afectación ganglionar mediastínica (N2-N3) sin recurrir a exploraciones invasivas como la mediastinoscopia, mediastinotomía anterior, toracoscopia o toracotomía.

En uno de los estudios más conocidos de la PET, Pieterman et al⁷² comparaban la PET con la estadificación convencional con TAC. En 102 pacientes a los que se les había sometido a una estadificación quirúrgica del mediastino, encontró un aumento de la sensibilidad del 75% al 91%, al igual que un aumento de la especificidad del 66% al 86%. Con la combinación de ambas técnicas obtiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 86%. En el mediastino, es frecuente los falsos positivos en caso de infección, inflamación, hiperplasia, sarcoidosis y nódulos antracóticos. También pueden objetivarse falsos negativos por tumores de pequeño tamaño o por neoplasias pulmonares de bajo grado de malignidad como el tumor carcinoide o el broncoalveolar.

En el estudio ACOSOG⁷³, el Grupo Oncológico del Colegio Americano de Cirujanos, objetivó la utilidad del PET para la estadificación de pacientes quirúrgicos. La sensibilidad obtenida para la afectación mediastínica fue del 61% y la especificidad del 84%, un valor predictivo positivo del 56% y un valor predictivo negativo del 87%. Así, un resultado negativo en la PET en el mediastino excluye un N2 o N3 y un resultado positivo requiere que se verifique histológicamente.

El uso de la PET para la enfermedad metastásica presenta una sensibilidad del 83%, una especificidad del 90%, un valor predictivo negativo del 99% y un valor predictivo positivo de solo el 36%. Igualmente, un resultado negativo en un paciente asintomático descarta el M1 mientras que uno positivo requiere de una confirmación histológica.

Hay que tener en cuenta la localización de la enfermedad metastásica en estudio. La captación en la PET de la materia gris es elevada en condiciones normales por lo que no es útil para la detección de metástasis cerebrales⁷⁴. En cambio, presenta una sensibilidad del 100% en el caso de las metástasis suprarrenales^{75,76}.

E) RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).

La RMN puede proporcionar ciertas ventajas sobre la TAC en circunstancias específicas, siendo su aplicación más importante la visualización de las venas pulmonares⁷⁷. Las ventajas de la RMN residen en su capacidad de mostrar imágenes en múltiples planos, permitiendo una descripción excelente de la anatomía vascular, del flujo sanguíneo y de los tejidos blandos.

La RMN se puede emplear para la estadificación ganglionar y a distancia del CB. En el mediastino, presenta la misma precisión que la TAC para reconocer metástasis linfáticas mediastínicas⁷⁸. Para la determinación de metástasis a distancia, puede resultar útil para identificar infiltración ósea. Es especialmente valiosa para determinar la resecabilidad en tumores del sulcus superior (Pancoast) y evaluar la invasión de estructuras mediastínicas, la pared torácica y la columna vertebral. La exactitud diagnóstica para evaluar la extensión del tumor puede llegar hasta el 94% frente al 63% de la TAC⁷⁹. Se debe utilizar para la estadificación del CB en casos de contraindicación de contrastes yodados para TAC.

1.5.6. Estudios de estadificación quirúrgica.

Establecer una correcta estadificación en el carcinoma broncogénico es esencial para poder determinar el pronóstico de un paciente y poder planificar la estrategia terapéutica más adecuada. Nos permite clasificar a los pacientes dentro de estadios donde tanto el pronóstico como el tratamiento son similares. La clasificación más empleada es el TNM que se basa en el tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la existencia de metástasis a distancia (M). Igualmente, se distingue una clasificación clínica cTNM (clasificación clínica previa al tratamiento) basada en los datos obtenidos previos al tratamiento a través del examen físico, de pruebas radiológicas o incluso pruebas quirúrgicas, y clasificación patológica pTNM (clasificación postquirúrgica histopatológica) basada en la evidencia adquirida a partir de la cirugía resectiva y del examen patológico.

El status T viene determinado por el tamaño tumoral y por la extensión a los tejidos adyacentes. De este modo, la afectación de los vasos pulmonares

intrapericárdicos es considerado T4, siendo fundamental conocer su infiltración ya que la misma determina su irreseccabilidad y por tanto la imposibilidad de actuación quirúrgica curativa.

La diseminación metastásica ganglionar en el cáncer de pulmón no microcítico es uno de los factores pronósticos más importantes⁸⁰. Es de vital importancia una correcta estadificación ganglionar histológica (N) ya que de ella dependerá la estrategia terapéutica a seguir, para ello existen varias exploraciones que nos permiten una estadificación correcta ganglionar.

A) MEDIASTINOSCOPIA CERVICAL ESTÁNDAR Y EXTENDIDA.

Clásicamente, la mediastinoscopia cervical estándar ha sido una parte fundamental para la estadificación del CB siendo considerada obligatoria su realización previa a cualquier resección pulmonar⁸¹. Fue descrita por primera vez por Carlens en 1959⁸², aunque en la actualidad ha evolucionado a videomediastinoscopia que incorpora una óptica lo que mejora la visualización del campo operatorio permitiendo una mayor precisión.

Aunque aún sigue siendo el procedimiento de elección, si previamente se realiza EUS o EBUS-FNA y se obtiene la confirmación histológica se considera suficiente para iniciar un tratamiento de inducción. Tanto la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) como el Colegio Americano de Cirujanos Torácicos recomiendan la confirmación histológica mediante mediastinoscopia si se obtienen resultados negativos por técnicas endoscópicas.

Esta prueba permite la biopsia de las estaciones ganglionares paratraqueales altas y bajas, subcarinales e hiliares de Mountain. Las complicaciones intraoperatorias descritas son raras, entre el 0,6-3%⁸³, siendo la más grave el sangrado de un gran vaso como la vena ácigos o la vena innominada que en ocasiones puede obligar a la realización de una esternotomía.

Presenta una sensibilidad según series entre el 72% y el 89%, una exactitud del 81% y un valor predictivo negativo del 91%⁸⁴.

La mediastinoscopia cervical extendida emplea una incisión igual que la mediastinoscopia cervical estándar pero con la peculiaridad de que el mediastinoscopio se introduce entre el arco aórtico y la vena innominada izquierda permitiendo así la biopsia de las estaciones paraaórticas y subaórticas.

Su principal indicación es el CB de pulmón izquierdo, sobre todo de lóbulo superior e hilio, ya que metastatizan con más frecuencia en estas estaciones ganglionares⁸⁵. Según distintas series, su sensibilidad oscila entre el 75-94%, la exactitud es del 95% y el valor predictivo negativo entre el 80-94%^{85,86}.

B) LINFADENECTOMÍA POR VIDEOMEDIASTINOSCOPIA (VAMLA) Y LINFADENECTOMÍA MEDIASTÍNICA EXTENDIDA VÍA TRANSCERVICAL (TEMLA).

La linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA) es una técnica relativamente nueva, siendo descrita por Hürtgen en 2002⁸⁷. Mediante una incisión como en la mediastinoscopia convencional, emplea un videomediastinoscopio que nos permite la resección en bloque del espacio pretraqueal, paratraqueal derecho, hiliar derecho y subcarinal, así como los compartimentos paratraqueales y traqueobronquiales izquierdos⁸⁸. Algunos estudios afirman que alcanza la máxima precisión y radicalidad igual que en un procedimiento abierto⁸⁷.

La linfadenectomía mediastínica extendida vía transcervical (TEMLA) es una técnica que junto con la anterior, pretenden la extirpación de todos los ganglios linfáticos mediastínicos y del tejido adiposo circundante con el objetivo de obtener una estadificación precisa. Descrito por Kuzdzal y Zielinski en 2005⁸⁹, añaden un elevador costal a la videomediastinoscopia, siendo capaz de biopsiar las mismas estaciones que la VAMLA más los espacios paraaórtico y subaórtico⁹⁰.

Ambas técnicas, también denominadas “supermediastinoscopias”, tienen la principal ventaja de que pueden extirpar todos los ganglios linfáticos junto con el tejido graso mediastínico aumentando el rendimiento diagnóstico si la comparamos con la mediastinoscopia estándar.

C) MEDIASTINOTOMÍA ANTERIOR

La mediastinotomía anterior o intervención de Chamberlein fue descrita por McNeill y Chamberlain en 1966⁹¹ como técnica para biopsiar adenopatías en mediastino anterior y ventana aortopulmonar. A través de una incisión paraesternal izquierda de unos 5-6 cm, directamente o bien introduciendo un mediastinoscopio, se accede a las áreas subaórtica y paraaórtica.

En casos de tumores de lóbulo superior izquierdo, esta exploración se puede asociar con la mediastinoscopia cervical estándar en sustitución a la extendida para descartar afectación mediastínica (N2) previa a la cirugía, consiguiendo aumentar su sensibilidad del 68 al 87%^{92,93}.

D) TORACOTOMÍA EXPLORADORA.

La realización de una toracotomía exploradora puede estar justificada para confirmar un diagnóstico histológico y evaluar la reseccabilidad de un tumor pulmonar. Son pacientes que se intervienen para ser sometidos a una resección con intención curativa pero que intraoperatoriamente se comprueba la irreseccabilidad del tumor. Hoy día, con los avances de las técnicas diagnósticas y de estadificación, como ya hemos visto, son pocos los pacientes que se les realiza una toracotomía con este fin. Excepcionalmente está indicada cuando es el único método de verificación de reseccabilidad y los métodos de imagen son dudosos⁹⁴.

En los casos en los que se prevé que un tumor sea irresecable, especialmente en pacientes de edad avanzada y con limitada reserva funcional, no se aconseja realizar una toracotomía como técnica diagnóstica. Philips y Van De Water⁹⁵ encontraron una reducción de la capacidad pulmonar total del 22% tras una toracotomía exploradora, siendo necesario un periodo de cuatro meses para recuperar la función respiratoria. Además desde el punto de vista de la morbilidad, estos pacientes presentan mayor dolor y un empeoramiento de la calidad de vida que puede posponer el inicio del tratamiento quimio-radioterápico⁹⁶. También está descrito un papel psicológico ante la ausencia de resección tras una intervención quirúrgica que puede contribuir a un estado depresivo del paciente⁹⁶.

La mortalidad operatoria publicada oscila entre el 1,7% y el 8%^{97,98,99,100}. El estudio más reciente presenta una mortalidad del 4,6%⁹⁴. Es difícil determinar la influencia de la toracotomía exploradora en la supervivencia ya que no es éticamente correcto al no poder establecerse un grupo control. Pero, si comparamos estos pacientes con aquellos del mismo estadio que no se intervinieron, presentan peores perspectivas durante los primeros dos años del diagnóstico¹⁰⁰. Roeslin et al⁹⁹ compararon 100 pacientes sometidos a toracotomía exploradora con 100 pacientes no intervenidos pero con estadios equivalentes estableciendo que la supervivencia de los pacientes intervenidos era significativamente peor ($p < 0.01$).

Con estos datos de morbi-mortalidad asociada se tiende a evitar la realización de toracotomías exploradoras. Esto se ha conseguido por un lado, gracias al avance de las técnicas de imagen, y por otro, mediante el empleo de otras técnicas mínimamente invasivas como la videotoracoscopia exploradora o la videopericardioscopia en casos seleccionados como veremos más adelante. Aún así, la toracotomía exploradora sigue siendo el “gold estándar” para confirmar la resecabilidad y en caso de duda siempre es recomendable su realización.

E) VIDEOTORACOSCOPIA EXPLORADORA (VTE).

Las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva están siendo cada vez más consideradas por los cirujanos torácicos: incisiones de pequeño tamaño, sin sección muscular, sin empleo del separador costal y menor dolor postoperatorio son algunas de ellas¹⁰¹.

A partir de los años ochenta se incorpora la videotoracoscopia a los protocolos de estudio de los Servicios de Cirugía Torácica, y a partir de entonces, gracias al perfeccionamiento de la técnica, se puede emplear de forma útil para la estadificación e incluso para el tratamiento del carcinoma broncopulmonar.

Los beneficios de la realización de una videotoracoscopia exploradora (VTE) están ampliamente descritos, ya que además de evaluar si existe infiltración mediastínica o vascular (T) o carcinomatosis pleural (M), nos permite evaluar las

estaciones ganglionares (N): paratraqueales altas y bajas, pretraqueales, subcarinal, paraesofágico, ligamento triangular, subaórticas y paraaórticas^{102,103}. Muchos grupos están de acuerdo en que se puede realizar una linfadenectomía radical igual que a través de la toracotomía¹⁰¹⁻¹⁰³. Algunos estudios afirman que la disección de los ganglios linfáticos en pacientes de CB en estadio I es técnicamente factible, ya que los ganglios no extraídos por esta técnica representan sólo un 2-3% del total comparándolo con una técnica abierta¹⁰¹. Sus inconvenientes son la unilateralidad y la presencia de adherencias firmes que impidan la realización de la técnica.

La VTE permite realizar una exploración exhaustiva de la cavidad pleural a través de tres puertas de entrada de 12 mm y disecar las estructuras mediastínicas para valorar la resecabilidad. Con un buen empleo de la VTE, se pueden evitar toracotomías innecesarias disminuyendo el porcentaje de toracotomías exploradoras hasta un 2,6% frente al 10-15% que señalaban la mayoría de los autores con las técnicas más recientes de estadificación¹⁰³. Este porcentaje sería suficiente para justificar la estadificación y valoración de la resecabilidad por videotoracoscopia como el primer paso de toda intervención de CB. Además, presenta una casi nula mortalidad, una disminución de la estancia hospitalaria y del dolor postoperatorio lo que posibilitan una recuperación más temprana del paciente.

Ya Wain¹⁰⁴ en 1993 defendió la capacidad potencial de la VTE para valorar la invasión de la pleura visceral y parietal así como la presencia de adenopatías hiliares, perihiliares y peribronquiales proximales. En su estudio, el 63% de las lesiones T2 y el 55% de los N1 (hiliares) fueron identificadas mediante VTE permitiendo con ello identificar a los pacientes con tumores con alto riesgo de recidiva tras la resección quirúrgica.

La única contraindicación relativa para la realización de esta técnica es la existencia de adherencias firmes que harían inviable la misma aunque se podría optar como alternativa por una minitoracotomía exploradora asistida por video (VATS).

F) VIDEOPERICARDIOSCOPIA (VPC).

Azorin et al¹⁰⁵ y Little y Ferguson¹⁰⁶ en 1986 describieron por primera vez la pericardioscopia. Esta técnica empleaba un mediastinoscopio a través de una ventana pericárdica subxifoidea y permitía la visualización del pericardio y la toma de biopsia del mismo y del epicardio. Posteriores publicaciones^{107,108} señalaron la posibilidad de realizarla con un fibrobroncoscopio flexible o con un coledocoscopia.

Años más tarde, Roviario¹⁰⁹ puso de manifiesto la posibilidad de explorar la cavidad pericárdica durante la realización de una videotoracoscopia exploradora. De este modo, si añadimos la exploración intrapericárdica de los vasos pulmonares por videotoracoscopia se aumenta la exactitud del procedimiento. Esta exploración es la que se denominó videopericardioscopia.

Nuestro grupo viene realizando esta exploración de manera sistemática en pacientes con sospecha de invasión del hilio pulmonar y/o afectación vascular intrapericárdica, previamente detectada en la TAC o en la VTE. Se ha valorado la viabilidad de la exéresis en los casos dudosos de afectación intrapericárdica evitando así una toracotomía innecesaria en pacientes con enfermedad irresecable.

1.6. ESTADIFICACIÓN TNM.

La estadificación del CB es esencial para planificar una estrategia terapéutica. Permite una descripción estandarizada de los tumores pulmonares, compara los resultados entre distintos estudios clínicos y permite encuadrar a los pacientes en estadios dentro de los cuales el pronóstico y la estrategia terapéutica son similares. Se realiza en base al tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y las metástasis a distancia (M).

El sistema de estadificación internacional de 1997 (5ª edición) realizada por Mountain¹¹⁰, no se modificó en la 6ª edición de 2002 y ha permanecido vigente hasta 2009. La clasificación de Mountain y aceptada por Naruke, ha sido criticada porque el sistema procedía del análisis de la base de datos de una sola institución y región

geográfica, constituida entre 1975 y 1988, cuando aún no se empleaban muchas de las técnicas de imagen ni las terapias actuales.

Para la 7ª edición, se creó un Comité Internacional de Estadificación que recogió retrospectivamente los datos de 100.869 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2000, seguidos clínicamente el menos durante 5 años y que procedían de 45 fuentes distintas de 20 países. Una vez excluidos los pacientes cuyo tumor se había diagnosticado fuera del período establecido y aquellos con tumores diferentes del CB, quedaron 81.495 pacientes para el análisis: 68.463 con carcinoma de no células pequeñas y 13.032 con carcinoma de células pequeñas. El tratamiento que recibieron fueron: 41% cirugía, 23% quimioterapia, 11% radioterapia y 25%, combinaciones de los anteriores. Los hallazgos del estudio que pudieran constituir recomendaciones para cambiar algún componente T, N o M fueron validados internamente y externamente¹¹¹.

Sistema internacional de estadificación TNM- estadios 2009 (7ª edición)

T (Tumor Primario)

- **TX:** Tumor primario que no puede ser evaluado o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia.
- **T0:** Sin evidencia de tumor primario.
- **Tis:** Carcinoma sin situ.
- **T1:** Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (no hay invasión de bronquio principal).
 - **T1a:** Tumor ≤ 2 cm en su mayor extensión.
 - **T1b:** Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión.
- **T2:** Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, estando a 2 cm o más distal a la carina; invade la pleura visceral; asociado a atelectasia o neumonía postobstructiva que se extiende a la región hilar pero no compromete al pulmón en su totalidad.

- **T2a:** tumor > 3 cm pero \leq 5 cm.
- **T2b:** tumor de > 5 cm pero \leq 7 cm.
- **T3:** Tumor > 7 cm o tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumores del bronquio principal a menos de 2 cm distales a la carina pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonía obstructiva del pulmón completo o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo del tumor primario.
- **T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente del primario.

N (ganglios linfáticos regionales)

- **NX:** No pueden ser evaluados los ganglios linfáticos regionales.
- **N0:** No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales.
- **N1:** Metástasis de ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios linfáticos hiliares e intrapulmonares ipsilaterales incluyendo compromiso por extensión directa.
- **N2:** Metástasis de ganglios linfáticos mediastínicos y/o ganglios linfáticos subcarinales.
- **N3:** Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

M (Metástasis a distancia)

- **M0:** No existen metástasis a distancia.
- **M1:** Existen metástasis a distancia.
 - **M1a:** Nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.
 - **M1b:** Metástasis a distancia.

Tabla 5.

Agrupamientos por estadios del cáncer de pulmón.

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1A	T1a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b T1a,b T2a	N0 N1 N1	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T1a,b/T2a,b T3 T4	N2 N1,N2 N0,N1	M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier T	N2 N3	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

En esta 7ª edición, se llevó a cabo un estudio estadístico de aquellos pacientes cuyos tumores estaban mejor estadificados y se obtuvieron las diferentes curvas de supervivencia de cada estadio objetivándose que presentaban peores cifras a medida que aumentaba la extensión tumoral. Las supervivencias, según la estadificación clínica (C) y patológica (P) respectivamente, se describen a continuación en la tabla 6¹¹¹.

Tabla 6.

Supervivencias del cáncer de pulmón según la estadificación clínica (C) y la patológica (P).

	C	P
IA	50%	73%
IB	43%	58%
IIA	36%	46%
IIB	25%	36%
IIIA	19%	24%
IIB	7%	9%
IV	2%	13%

La antigua clasificación TNM no incluía los tumores carcinoides pero diversos estudios la han incluido encontrando diferencias pronósticas entre los estadios. Así, la IASLC ha comprobado que la supervivencia va disminuyendo conforme va avanzando el estadio por lo que se recomienda el uso de la nueva clasificación TNM de 2009 para describir la extensión de estos tumores¹¹².

La 9ª clasificación TNM presenta también limitaciones debido a que las bases de datos que han empleado no fueron diseñadas con este fin, carecen de datos precisos sobre la extensión tumoral, el número y estaciones ganglionares afectadas o las diferentes formas de afectación M1. Por ello, se ha puesto en marcha un nuevo estudio prospectivo internacional para actualizar la clasificación TNM en 2016.

Otra novedad de esta última clasificación es que la IASLC ha propuesto un nuevo mapa ganglionar¹¹³ para reconciliar las diferencias entre el mapa de Naruke y el de Japan Lung Cancer Society y el mapa de Mountain y Dresler. Estas novedades son:

- Creación de zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están afectados se considera N3 independientemente del lado del tumor.

- Ampliación de la estación ganglionar subcarínica. Incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Esto supondrá un incremento de los N2 en detrimento de los N1 y N3.
- Incorporación de límites precisos para la estación número 10 (hiliar).
- Traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esta modificación implica que los ganglios que estén a la izquierda de la línea media anatómica pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo.

1.7. TRATAMIENTO.

La histología y la extensión del tumor, junto con el estado clínico del paciente, son los principales factores que se deben considerar para decidir el tratamiento más adecuado. A continuación, vamos a exponer el planteamiento terapéutico en función de la histología.

1.7.1. Tratamiento del carcinoma microcítico.

El carcinoma microcítico o de célula pequeña (CBM) representa entre un 15% y un 25% de todos los carcinomas broncogénicos^{114,115} El tabaco es el principal agente etiológico asociado, apareciendo casi exclusivamente en fumadores. La incidencia está disminuyendo debido a la caída en la prevalencia del hábito tabáquico¹¹⁴.

El CBM se caracteriza por un rápido crecimiento, por una alta prevalencia de metástasis ganglionares mediastínicas y a distancia en fases tempranas de la enfermedad y por su sensibilidad al tratamiento quimio y radioterápico. Sin tratamiento el pronóstico es muy malo, presentando una supervivencia entre 2 y 4 meses¹¹⁶.

El sistema de clasificación más frecuentemente empleado es la clasificación propuesta por el Grupo de Pulmón de la Administración de Veteranos (VALG) de Estados Unidos, que divide estos tumores en dos categorías basándose principalmente

en si la enfermedad puede ser tratada con radioterapia radical o no. Distingue la enfermedad limitada (30% de los pacientes) para aquellos pacientes con la enfermedad confinada a un hemitórax y los ganglios linfáticos que pueden incluirse dentro del mismo campo de radioterapia; y la enfermedad extendida (70% de los pacientes), aquella que presenta enfermedad más allá de estos márgenes.

Recientemente la Asociación Internacional del estudio del Cáncer de Pulmón ha propuesto adoptar la clasificación basada en la estadificación del tumor, de los ganglios y de las metástasis (TNM, 7ª edición) para definir mejor las categorías de riesgo, de pronóstico y de tratamiento específico¹¹⁷.

El tratamiento consigue respuestas objetivas en el caso de la enfermedad limitada hasta el 80-95% de los pacientes con un 50-60% de respuestas completas. La mediana de supervivencia oscila entre 12 y 20 meses y hasta un 15-40% de pacientes libres de enfermedad a los 2 años del diagnóstico. En los pacientes con enfermedad extendida, la tasa global de respuestas desciende al 60-80% con un 15-20% de respuestas completas. La mediana de supervivencia oscila entre 7 y 11 meses y muy pocos sobreviven a los 2 años¹¹⁵.

A) ENFERMEDAD LIMITADA.

La cirugía hoy día no es una opción razonable para el tratamiento de CBM dados los estudios que avalan la gran actividad de la quimio-radioterapia sobre ellos. Existen estudios retrospectivos y prospectivos no aleatorizados en los que sí proponen la cirugía como tratamiento de los tumores CBM en tres supuestos (cirugía seguida de quimio-radioterapia, quimio-radioterapia seguida de cirugía, y cirugía de rescate para lesiones residuales tras quimio-radioterapia)¹¹⁸. Sin embargo, el único estudio aleatorizado no demostró ningún beneficio adicional a los pacientes tratados con cirugía¹¹⁹.

Además de los supuestos anteriores, el CBM puede ser un hallazgo incidental durante el transcurso de la cirugía, suelen ser estadios I y se debe realizar un tratamiento quimio-radioterápico posterior por la gran prevalencia de micrometástasis ocultas en el momento del diagnóstico.

La quimio-radioterapia es el tratamiento de elección para el CBM. La combinación de ambas terapias produce un aumento de la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola¹²⁰. El esquema hoy día empleado incluye el etopósido con cisplatino o carboplatino administrados con radioterapia concomitante¹¹⁵. Aunque existen muchos estudios sobre cuándo administrar la radioterapia, si de forma precoz (los siguientes 30 días tras el inicio de la quimioterapia) o más tardía, un ensayo clínico fase III randomizado reciente¹²¹, muestra que la radioterapia torácica administrada concomitantemente con el primer ciclo de quimioterapia presenta mayor porcentaje de respuesta completa y mejor respuesta con respecto a la fiebre neutropénica.

El papel de la radioterapia holocraneal profiláctica fue propuesto por Hansen a principios de los años 70¹²². Se basa en la alta proporción de recidivas clínicas del sistema nervioso central, que es superior al 50%, y a la escasa capacidad de la mayoría de los fármacos quimioterápicos para atravesar la barrera hemato-encefálica. En la actualidad, se considera parte del tratamiento estándar de los pacientes que obtienen una respuesta completa tras el tratamiento de inducción con quimio-radioterapia.

B) ENFERMEDAD EXTENDIDA.

La quimioterapia es el tratamiento estándar. La combinación de cisplatino y etopósido o carboplatino y etopósido durante 4-6 ciclos es el régimen más frecuentemente empleado y obtiene un porcentaje de respuesta objetiva del 50% al 90%, aunque la mediana de supervivencia sigue siendo de 7 a 9 meses y presenta una supervivencia a los 5 años de sólo un 2%¹²⁰.

La combinación de ciclofosfamida, adriamicina y vincristina solos o en terapia alternante con etopósido/cisplatino son otros esquemas que pueden considerarse como una opción válida para el tratamiento de pacientes con enfermedad extendida. Aunque ninguno de ellos ha demostrado una mejora en la supervivencia, en la práctica la más utilizada es la combinación de etopósido y cisplatino o carboplatino¹¹⁵.

Actualmente existen ensayos clínicos con otros fármacos nuevos para tratamiento de primera línea como el irinotecan. En estudios americanos, su

combinación con el cisplatino muestra unos resultados similares que con cisplatino/etopósido. Otros fármacos nuevos como el paclitaxel, gemcitabina o amrubicina han sido probados también sin obtener una diferencia significativa en cuanto a supervivencia^{120,116}.

El papel de la radioterapia torácica en pacientes con enfermedad extendida está siendo estudiado. Hay un ensayo clínico fase III¹²³ que tratan con radioterapia torácica a 210 pacientes, observando mayores supervivencias en aquellos en los que se había demostrado una respuesta completa de las lesiones locales y a distancia o una respuesta parcial de las lesiones locales pero completas de las lesiones a distancia.

La radioterapia holocraneal profiláctica ha sido evaluada y se ha demostrado que reduce la incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas por lo que se aconseja a pacientes con respuesta inicial a la quimioterapia¹²⁴.

C) ENFERMEDAD RECURRENTE.

A pesar de la alta tasa de respuestas al tratamiento quimioterápico, la mayoría de los pacientes presentan una recurrencia de la enfermedad. El pronóstico de estos pacientes va a depender de la respuesta obtenida al tratamiento previo y el tiempo libre de enfermedad.

Así distinguimos un paciente sensible al tratamiento si el tumor progresa 3 meses después de iniciar el tratamiento, resistente si la progresión tumoral es anterior a estos 3 meses y recurrente si progresa durante el tratamiento inicial.

Para pacientes sensibles y que presentan un intervalo libre de enfermedad se aconseja tratar con el mismo esquema quimioterápico. Mientras que en aquellos con enfermedad resistente el tratamiento habitualmente se emplea una monoterapia con algún fármaco no utilizado previamente que haya demostrado la eficacia en esta enfermedad. Como segunda línea de tratamiento, el único aprobado es el topotecan^{120,115} aunque existen otras líneas de estudio abiertas de nuevos agentes dirigidos contra dianas moleculares e inmunomodulares.

1.7.2. Tratamiento del carcinoma no microcítico.

A) ENFERMEDAD LOCALIZADA: ESTADIO I Y II.

Los pacientes en estadio I y II suponen del 25 al 30% de todos los pacientes con cáncer de pulmón. El tratamiento de elección es la cirugía con intención curativa si no existe ninguna contraindicación médica¹²⁵. Aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen los resultados del tratamiento de cirugía sola, radioterapia sola, quimioterapia sola o terapias ablativas, la opción quirúrgica es la más ampliamente aceptada. Este argumento está basado en los datos retrospectivos que muestran una mayor supervivencia en los pacientes intervenidos. En estos registros, los pacientes intervenidos presentan una supervivencia a los 5 años del 60 al 80% en estadio I y del 30 al 50% en el II¹²⁶.

La lobectomía es la resección más empleada para el CB estadio I. Para tumores de localización central o cisural en ocasiones es necesaria una exéresis mayor para garantizar una resección completa, como una bilobectomía o incluso una neumonectomía, aunque éstas presenten una mayor morbi-mortalidad¹²⁷. La Guía Americana ACCP para el tratamiento de estadio I y II recomienda la realización de resecciones broncoplásticas sobre neumonectomías siempre que sea posible¹²⁵. La realización de técnicas angiobroncoplásticas puede obviar la necesidad de una neumonectomía. Se deben hacer estudios anatómo-patológicos intraoperatorios que confirmen la ausencia de neoplasia en los bordes de resección. Aunque la extensión de la resección es una decisión que se toma en el acto quirúrgico, la broncoscopia prequirúrgica proporciona información importante que ayuda a tomar dicha decisión. La localización anatómica más frecuente para la realización de lobectomías en manguito o “sleeve” es el bronquio del lóbulo superior derecho y superior izquierdo¹²⁸. Aunque la presencia de adenopatías hiliares (N1) es considerada por algunos cirujanos como una contraindicación para la realización de una lobectomía en manguito, se puede llevar a cabo sin incrementar el riesgo de recurrencia¹²⁹.

Dos estudios recientes^{130,131} describen una supervivencia similar a los pacientes sometidos a neumonectomía y a técnicas broncoplásticas, pero en éstos últimos se comprobó una mortalidad operatoria menor y una mejor calidad de vida postoperatoria.

No encontraron diferencias significativas en la recurrencia ni en datos de supervivencia, sólo afirmaron que los pacientes con N0 o N1 presentaron mejor supervivencia que los N2 independientemente de la técnica realizada (neumonectomía vs broncoplastia).

La resección “gold standard” para el cáncer de pulmón ha sido la lobectomía con una disección sistemática ganglionar basado en el Grupo de Estudio del Cáncer de Pulmón (LCSG) publicado en 1995. Este grupo defendía que mediante esta técnica existía una menor recurrencia local y una mayor supervivencia¹³². Actualmente, existen numerosos estudios que defienden la resección sublobar (atípica o segmentectomía) para el tratamiento del CB. Su empleo está extendido en caso de pacientes con una alta morbilidad asociada o con unas pruebas funcionales respiratorias límite. La controversia está en el empleo de una resección sublobar como tratamiento de un CB estadio I y II en pacientes operables¹²⁵. La segmentectomía típica se prefiere a la resección en cuña o atípica porque la primera incluye el drenaje linfático y vascular anatómico y normalmente se acompaña de un mejor margen de parénquima pulmonar. No está determinado el margen mínimo adecuado en una resección menor, aunque en un estudio retrospectivo de 428 pacientes en estadio I encontraron que el 89% de las recurrencias locales se daban cuando los márgenes eran ≤ 2 cm¹³³. Otros estudios^{134,135} también han asociado una recurrencia local mayor en aquellos márgenes < 1 cm. Así, aunque los estudios son limitados, un margen > 2 cm se considera razonable para evitar una recurrencia local¹²⁵.

En general, se debe considerar el tamaño de la lesión, las características del tumor (lesiones conocidas como “GGO” ground-glass opacity) y la edad del paciente para considerar una resección sublobar. De este modo, los adenocarcinomas tipo A y B de Noguchi (GGO) con un tamaño < 2 cm y en pacientes de edad avanzada sería una buena opción la realización de una resección menor.

Dos estudios prospectivos realizados en Japón que compararon resecciones menores y lobectomías para tumores < 2 cm presentaron una supervivencia a los 5 años no estadísticamente significativa, del 83% vs 86%¹³⁶ y del 90% vs 89%¹³⁷ respectivamente. Los estudios existentes presentan limitaciones ya que son ensayos no randomizados por lo que aún en las guías clínicas se recomienda la lobectomía a la resección sublobar para CB estadio I y II en pacientes operables¹²⁵.

Clásicamente la vía de abordaje ha sido la toracotomía postero-lateral, pero hoy día existen otros abordajes en auge como es la cirugía videotoracoscópica. Roviario et al¹³⁸ publicaron la primera lobectomía realizada por VATS (Video-Assited Thoracic Surgery) que empleaba varias puertas de entrada de 1 cm (generalmente 2 o 3) y una minitoracotomía de asistencia de 4 o 5 cm. Durante años se ha puesto en duda la capacidad oncológica y de realizar una correcta linfadenectomía mediante esta técnica. Numerosos estudios han demostrado que la lobectomía VATS se asocia a un menor índice de complicaciones postoperatorias (menos complicaciones pulmonares, menos episodios de fibrilación auricular que requieran tratamiento médico y menos necesidad de transfusiones sanguíneas), a una retirada de drenaje pleural más precoz y a una menor estancia hospitalaria^{139,140,141,142,143}.

Un meta-análisis de estudios randomizados y de cohorte afirmó que no existía diferencia entre el número de ganglios linfáticos disecados o biopsiados por técnica abierta vs videotoracoscópica. Aunque existen estudios que sugieren que las resecciones VATS pueden asociar una menor linfadenectomía, esto puede ser más a una limitación del cirujano para realizar la extirpación de los ganglios hilio-mediastínicos que a la técnica en sí misma.

Actualmente, las últimas guías clínicas recomiendan para pacientes con estadio clínico I de CB un abordaje mínimamente invasivo como la videotoracoscopia para la realización de una resección pulmonar anatómica en vez de la toracotomía¹²⁵.

Para pacientes en estadio I y II que no sean candidatos a cirugía por ser inoperables otras terapias a considerar serían la ablación percutánea o la radiación estereotáxica¹²⁵. La radioterapia estereotáxica se diferencia de la radioterapia estándar en que actúa sobre un campo de radiación menor y consigue mayores dosis sin necesidad de anestesia general por lo que son bien toleradas y el daño perilesional del pulmón es inferior. El control local con esta técnica es menos efectivo para tumores de mayor tamaño. En un estudio de 206 pacientes sometidos a radioterapia estereotáxica presentaron una recurrencia local del 2% para tumores T1 y un 6% para T2¹⁴⁴. Otro estudio comparó la supervivencia a 2 años para tumores sometidos a esta terapia y obtuvo unos resultados de control de la enfermedad del 90% para tumores T1 y del 70% para T2¹⁴⁵. Así, esta técnica es una buena opción para tumores estadio I que no puedan

ser intervenidos quirúrgicamente ya que si se compara la resección sublobar vs radioterapia estereotáxica presentan unos resultados similares de recurrencia local y a distancia^{125,146}.

La ablación percutánea por radiofrecuencia es otra opción para tumores estadio I y II que presentan un riesgo alto para la intervención quirúrgica. Los tratamientos son generalmente bien tolerados y presentan una mortalidad < 1 %. Conllevan un mayor porcentaje de complicaciones que la radioterapia estereotáxica, como es el neumotórax (18-62%), el derrame pleural (7%-21%) o la hemoptisis (4%-11%)^{147,148,149}. Consigue el control del tumor aproximadamente en el 90% para tumores < 2 cm aunque obtiene peores resultados para tumores > 3 cm¹⁵⁰. La ablación percutánea es una alternativa razonable a la radioterapia estereotáxica con la ventaja de que se trata de un solo tratamiento y es más económica¹²⁵.

Como último punto en el tratamiento de los CB localizados, hay que hacer una mención al tratamiento oncológico adyuvante. Para estadios IA y IB patológicos que han sido intervenidos no estaría indicado la administración de quimioterapia postoperatoria. En cambio, en los estadios patológicos II (N1) con buen estado performance, se recomienda el tratamiento quimioterápico con cisplatino tras la cirugía ya que mejora la supervivencia¹⁵¹.

La radioterapia adyuvante se debe administrar para pacientes tanto estadio I como II que presentan un margen positivo para células neoplásicas en el estudio anatómo-patológico definitivo (resección R1). El índice de recurrencias ante un paciente con margen afecto en el borde de resección es muy alto y se ha demostrado que la quimioterapia no es eficaz, por lo que en estos casos la radioterapia es una buena alternativa^{152,153}. No estaría indicado para aquellos pacientes estadio I y II a los que se les ha realizado una resección completa.

B) ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA: ESTADIO III.

Históricamente, el estadio III ha sido definido como una enfermedad loco-regional avanzada, comprendiendo aquellos tumores que se extienden a estructuras extrapulmonares (T3 o T4) o con afectación linfática mediastínica (N2 o N3) pero sin

afectación de enfermedad a distancia (M0). Con la nueva clasificación TNM de 2009, han pasado a incluirse en estos estadios los tumores T3 cuando se asocian a una afectación ganglionar hilar, es decir, T3 (>7 cm) N1M0 y T3 (por invasión) N1M0. También ha sido muy discutida la inclusión de los T4 (por extensión) N0-1M0 y los T4 (nódulos ipsilobares) N0-1M0 en el estadio III¹⁵⁴.

Los pacientes con CB en estadio IIIA por N2 suponen un grupo muy heterogéneo. Representan un 20% de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón siendo la supervivencia descrita a los 5 años del 16%¹⁵⁵. El estadio IIIB representa el 3% de los casos y presentan una supervivencia a los 5 años del 7%¹⁵⁶.

De todos los pacientes en estadio III, han sido objeto de numerosos estudios los IIIA por afectación linfática mediastínica (N2) para establecer la mejor estrategia terapéutica.

El Colegio Americano de Cirujanos Torácicos propone una clasificación para los IIIAN2¹⁵⁴:

- Pacientes con estadio III (N2,N3) “infiltrativo”: presentan una afectación mediastínica importante con infiltración tumoral de estructuras mayores como el corazón o grandes vasos.
- Pacientes con estadio III (N2,N3) con afectación “discreta”: pacientes con afectación ganglionar que se sospecha por PET u otras pruebas diagnósticas.
- Pacientes con estadio III (N2,N3) “oculto”: se diagnostican intra o postoperatoriamente.

Según esta clasificación, vamos a describir el tratamiento más adecuado para cada uno de ellos.

- **Enfermedad con estadio III infiltrativa.**

La radioterapia empleada sola como tratamiento curativo obtiene una supervivencia a los 5 años pobre, del 5%-10%¹⁵⁷. Aunque los pacientes

irresecables con N2 “bulky” sintomáticos se benefician de la radioterapia, el pronóstico va a depender de la enfermedad extratorácica.

Numerosos ensayos clínicos fase III han demostrado que con el empleo de la quimioterapia basada en Cisplatino a dosis apropiadas junto con la radioterapia (concurrentes o secuenciales) ha mejorado el pronóstico de estos pacientes^{158,159,160,161}. La radioterapia produce efectos locales sobre el tumor, mientras que la quimioterapia, además de ser radiosensibilizante, actúa sobre la enfermedad sistémica.

El esquema de tratamiento puede ser concurrente (quimioterapia y radioterapia simultáneos) o bien secuencial (quimioterapia y posteriormente radioterapia). Un análisis del Grupo de Cáncer de Pulmón de células no pequeñas reveló que la quimio-radioterapia concurrente presentaba un aumento de la supervivencia del 5,7% a los 3 años y del 4,5% a los 5 años¹⁶². El control de la enfermedad loco-regional mejora con la quimio-radioterapia concomitante aunque no existe diferencia con la progresión de la enfermedad a distancia entre concomitante y secuencial. El esquema recurrente también se le asocia una mayor toxicidad esofágica, aumenta del 5% al 18% aunque no modifica la toxicidad pulmonar. Por ello, se recomienda el empleo concurrente sobre la secuencial en aquellos pacientes con buen estatus performance y mínima pérdida de peso¹⁵⁴.

- **Enfermedad ganglionar mediastínica discreta.**

Parece claro que los pacientes con gran afectación ganglionar mediastínica se deben someter a un tratamiento paliativo con quimio-radioterapia. En estos pacientes N2 con afectación “discreta” existe una gran controversia de si se debe realizar una cirugía directamente o tras una inducción quimioterápica o neoadyuvante.

Varios estudios randomizados han comparado la supervivencia de la cirugía como primer tratamiento vs quimioterapia de inducción seguida de cirugía y han demostrado que existe una tendencia a mejorar la supervivencia a los 3 y 5 años en el grupo que había recibido la terapia neoadyuvante^{163,164,165,166}. Si bien estos estudios incluyen un número pequeño de pacientes y la diferencia no fue estadísticamente significativa, la guía americana afirma que la resección quirúrgica seguida de terapia adyuvante cuando se conoce la existencia de N2 no estaría recomendada¹⁵⁴.

Existen varios marcadores de respuesta para aquellos CB N2 confirmados histológicamente y que se les ha realizado un tratamiento neoadyuvante. Un retroceso en la estadificación ganglionar (llamado “downstaging”) es uno de ellos, siendo considerado factor pronóstico. Este retroceso de TNM es la clave para que la selección de pacientes a los que se les ha sometido a tratamiento adyuvante sean intervenidos quirúrgicamente. Es muy importante una re-estadificación tras la inducción por lo que se debe conseguir una confirmación histológica mediante los procedimientos previamente mencionados.

Otros marcadores de respuesta son la disminución del tamaño tumoral, aunque es un criterio variable porque no existe consenso de cuánto debe disminuir, y la disminución de la captación de la fluorodesoxiglucosa en la PET.

La cirugía no estaría justificada en aquellos pacientes que requieran una neumonectomía tras la neoadyuvancia, que no se pueda conseguir una resección RO en la intervención quirúrgica, que no hayan presentado un retroceso en el TNM o que exista progresión de metástasis a distancia¹⁵⁴.

Un estudio randomizado americano defendió que la neumonectomía como cirugía de rescate no debería llevarse a cabo ya que la mortalidad perioperatoria en estos pacientes era mayor que en los que no se les interviene¹⁶⁷. Actualmente, se han presentado otros estudios que obtienen unos mejores resultados perioperatorios, presentando una tasa de mortalidad del 8%¹⁶⁸. Establecen que la mortalidad desciende cuando la intervención quirúrgica se realiza en centros con experiencia mientras que el estudio americano era multi-institucional e incluía centros no especializados.

En cualquier caso, la decisión del esquema de tratamiento de los pacientes con afectación mediastínica “discreta” debe llevarse a cabo en un equipo multidisciplinar que incluya cirujanos torácicos, oncólogos médicos y radioterápicos.

- **Enfermedad con estadio III “oculta”.**

Se trata de un hallazgo incidental durante el transcurso de una intervención de cirugía pulmonar. Aproximadamente un 25% de los pacientes con un tumor central o enfermedad N1 con un PET negativo son finalmente N2^{169,170}.

Si se comprueba una afectación N2 durante una cirugía de resección pulmonar y el tumor primario es técnicamente resecable se debe continuar con la resección y

realizar una linfadenectomía mediastínica. Si por el contrario, no es posible la resección completa no se debe realizar ya que la supervivencia a los 5 años es menor del 5% ¹⁷¹.

Varios estudios han demostrado los beneficios de la terapia adyuvante en los pacientes N2 ocultos a los que se les ha realizado una resección completa. La quimioterapia adyuvante previene de la aparición de metástasis a distancia y aumenta un 5% la supervivencia a los 5 años ^{172,173}. La radioterapia adyuvante solo estaría reservada para pacientes en los que se sospeche una recurrencia local ¹⁵⁴.

C) ENFERMEDAD DISEMINADA O METASTASICA: ESTADIO IV.

Aproximadamente el 55% de los pacientes con CB presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico ¹⁷⁴. Las localizaciones más frecuentes son el sistema nervioso central, el hígado y las glándulas suprarrenales ¹⁷⁵. El CB estadio IV presenta una supervivencia media de 7 a 11 meses ¹⁷⁶.

El tratamiento de estos pacientes en estadio IV que presentan un buen estatus performance está basado en la quimioterapia (de 4 a 6 ciclos con derivados del platino) consiguiendo mejorar la supervivencia y la calidad de vida ¹⁷⁷. El tratamiento estándar de primera línea es un derivado del platino (cisplatino o carboplatino) combinado con un citotóxico de tercera generación como son docetaxel, gemcitabina, irinotecan, paclitaxel, perimetrexed y vinoreibina ^{177,178}. Estudios que emplean docetaxel, perimetrexed (para carcinomas de células no escamosas), erlotinib, gefitinib y gemcitabina como terapia de mantenimiento han mostrado un aumento del periodo libre de progresión de la enfermedad.

Según las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Médica en aquellos pacientes que después de cuatro ciclos han presentado una respuesta radiológica se debe considerar el tratamiento con uno o dos ciclos más con citotóxicos de primera línea. Se ha visto que aquellos pacientes en los que se obtuvo una respuesta favorable y se le añade docetaxel como tratamiento de mantenimiento presentan una mejora del periodo libre de enfermedad comparado con aquellos pacientes que no presentaron respuesta tras la primera línea ¹⁷⁹. Igualmente, Perol et al ¹⁸⁰ obtuvieron

mayores beneficios con la gemcitabina como mantenimiento en los pacientes que habían obtenido una respuesta favorable inicial.

El tratamiento debe ser interrumpido en aquellos pacientes que estando en tratamiento de primera línea muestran una progresión de la enfermedad o que tras 4 ciclos la enfermedad se estabiliza sin responder al tratamiento. Se deben combinar dos citotóxicos durante no más de 6 ciclos con fármacos aceptados para tratamiento de segunda línea tales como docetaxel, erlotinib, gefitinib o perimetrexed.

La radioterapia también se emplea a menudo para tratar los síntomas causados por el crecimiento locoregional del tumor primario como son la hemoptisis, la tos, el dolor torácico o la disnea¹⁸¹. Un estudio reciente afirma que la combinación de quimioterapia y radioterapia sobre el tumor primario a dosis radicales (>63 Gy) consigue aumentar la supervivencia a 15 meses¹⁸¹. Cerca del 50% de los pacientes con estadio IV presentan una recurrencia local, siendo el control del tumor primario esencial para prolongar la supervivencia^{182,183,184}.

Establecer un estadio clínico preciso es muy importante para plantear el esquema de tratamiento. La PET-TAC juega un papel importante para la detección de metástasis a distancia. En el pasado, estos pacientes en estadio IV eran considerados incurables, pero pacientes con oligometástasis representan un subconjunto distinto. Aproximadamente el 7% de los pacientes con enfermedad metastásica presentan una metástasis única¹⁸⁵. Hay evidencia de que pacientes seleccionados pueden mejorar la supervivencia si son sometidos a una resección quirúrgica, pero para ello deben cumplir los siguientes requisitos¹⁸⁵:

- Resección completa del tumor primario.
- Existencia de metástasis síncronas.
- No existencia de otras metástasis a distancia.

La supervivencia a los 5 años para pacientes con nódulos satélites es del 28% y del 21% para aquellos nódulos pulmonares ipsilaterales. En pacientes con metástasis cerebrales la resección quirúrgica logra una supervivencia a los 5 años entre el 11% y el 30% y en los sometidos a adrenelectomía del 26%.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Una estadificación correcta del cáncer de pulmón es esencial para planificar la estrategia terapéutica más adecuada. Esta debe ser multidisciplinar e individualizada para cada caso concreto.

La sospecha de T4 por infiltración de vasos intrapericárdicos se realiza mediante la combinación de diferentes pruebas diagnósticas de imagen como la TAC o la RMN como hemos visto en apartados previos. La confirmación en la mayoría de los casos, se realiza mediante una toracotomía exploradora y una apertura del saco pericárdico, comprobando la infiltración tumoral de algún vaso intrapericárdico. Esta intervención quirúrgica, cuando se realiza sin resección pulmonar por irresecabilidad, presenta un postoperatorio complejo por un alto índice de complicaciones como atelectasia, derrame pleural o infecciones. Sería conveniente evitarlas en la medida de lo posible, es decir, confirmar la presencia de infiltración neoplásica previa a la realización de una toracotomía mediante otros métodos mínimamente invasivos. Como ya vimos, un estudio reveló la reducción de la capacidad pulmonar total del 22% tras una toracotomía exploradora necesitando hasta 4 meses para recuperar su capacidad pulmonar⁹⁵. Una recuperación más temprana es esencial para los pacientes estadio IV con el objeto de conseguir una instauración del tratamiento oncológico lo más precoz posible.

Autores como Wain et al¹⁰⁴, Roviario et al^{102,109}, Loscertales et al¹⁰³ y Yim¹⁸⁶ han defendido el uso de la videotoracosopia exploradora como técnica a realizar como primer paso en la cirugía de exéresis pulmonar para la valoración de su resecabilidad. Es extendido que el empleo de esta intervención disminuye el índice de toracotomías exploradoras y, por tanto, de sus posibles complicaciones.

Igualmente nuestro grupo presentó las ventajas de la VTE para la identificación de tumores T3 por infiltración de la pared torácica¹⁸⁷. Este estudio sostiene que es una técnica adecuada para la estadificación del status tumoral T por invasión de pared, presentando una sensibilidad y una especificidad del 100% para la detección del T3 por invasión de pleura parietal.

La hipótesis de nuestro trabajo es:

- La videopericardioscopia o exploración videotoracoscópica intrapericárdica es útil como método de estadificación del cáncer pulmón y de identificación de los tumores T4 por infiltración vascular intrapericárdica.
- La videopericardioscopia es al menos igual de eficaz que la toracotomía exploradora para la identificación de la infiltración tumoral a nivel intrapericárdica.
- Dado que la mejor opción terapéutica hoy día es la cirugía, con esta técnica no se excluye ningún paciente de la posibilidad quirúrgica resectiva y evitamos agresiones innecesarias como la toracotomía exploradora.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS.

1. Estudiar la utilidad de la videopericardioscopia como método de estadificación para la detección de los tumores T4 por afectación vascular intrapericárdica sospechado en las pruebas de imagen o durante la realización de una videotoracoscopia exploradora.
2. Establecer la morbi-mortalidad y la estancia hospitalaria de la videopericardioscopia comparándolos con los de la toracotomía exploradora.
3. Valorar la reducción de toracotomías exploradoras realizadas debido a la introducción de la videopericardioscopia.
4. Estudiar la sensibilidad y la especificidad de la videopericardioscopia y compararla con los resultados de las técnicas convencionales (TAC y VTE).

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO.

La presente Tesis Doctoral plantea un estudio clínico retrospectivo llevado a cabo en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. El período analizado comprende desde Marzo de 1992 hasta Diciembre de 2013, en el cual han sido intervenidos quirúrgicamente 1.802 pacientes afectados de cáncer de pulmón.

En todos los casos se intentó realizar una VTE como paso previo a la intervención quirúrgica. La finalidad de esta técnica es realizar una correcta valoración de la reseccabilidad mediante una exploración minuciosa y sistemática, así como una correcta estadificación TNM. La valoración del status T comprende la localización exacta de la neoplasia así como su tamaño y, confirma o descarta la posible infiltración de la pleura visceral o parietal. La determinación del status T, incluye en los casos que sean precisos, la realización de una videopericardioscopia para la evaluación de la invasión intrapericárdica de los vasos pulmonares. Podemos valorar la posible afectación ganglionar hilio-mediastínica (status N) y la presencia de carcinomatosis pleural (status M1a).

Se realizaron 1.660 videotorascopias exploradoras como primer paso a la intervención quirúrgica, en 142 pacientes fue técnicamente imposible llevar a cabo la misma, principalmente, por la presencia de adherencias firmes y otras complicaciones menos frecuentes como paquipleuritis.

4.1. PREOPERATORIO.

A todos los pacientes se les realizaron como métodos de imagen un estudio radiográfico simple y una TAC de tórax y abdomen superior. Además, hace 10 años se instauró en el protocolo de cáncer de pulmón de nuestro hospital la realización de una PET-TAC, por lo que a partir de esta fecha también se completó el estudio con dicha prueba. Se les practicó una fibrobroncoscopia flexible con toma de muestras mediante cepillado bronquial y biopsias del tumor o zonas adyacentes para intentar conseguir una filiación histológica previa a la intervención.

Para la valoración de la operabilidad (tolerancia de un paciente para una cirugía de resección pulmonar) se empleó un estudio funcional respiratorio que incluía una espirometría simple, y en el caso de que presentara unos valores límite para la resección pulmonar, es decir un FEV1 < 60%, se completó con unas pruebas de esfuerzo cardiorrespiratorias con medición del consumo máximo de oxígeno por minuto en ejercicio máximo (VO_{2max}) y un estudio de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).

Además, se les realizaron las pruebas analíticas preoperatorias pertinentes y una valoración del riesgo anestésico según la escala de la American Society of Anesthesiology (ASA), llevado a cabo por el Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Virgen Macarena.

4.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

4.2.1. Videotoracoscopia exploradora (VTE).

Bajo anestesia general, se procede a una intubación orotraqueal selectiva mediante un tubo de doble luz que nos permite el colapso del pulmón a intervenir, maniobra imprescindible para realizar una toracoscopia. La posición del paciente es la estándar para una toracotomía póstero-lateral, es decir, decúbito lateral sobre el pulmón sano e hiperextensión del afecto que nos ayuda a la separación de los espacios intercostales facilitando así el trabajo quirúrgico del cirujano. Se emplean dos monitores colocados a ambos lados de la mesa quirúrgica permitiendo una cómoda visualización tanto del cirujano como de los dos ayudantes. A diferencia de la posición habitualmente adoptada por el cirujano en la realización de una toracotomía convencional, para la VTE se sitúa por delante del paciente.

Se realiza una primera incisión para la primera puerta de entrada en el 7°-8° espacio intercostal, línea axilar media, y a través de un trócar de 12 mm introducimos la óptica recta de 0° (30° en los últimos 8 años). Tras una primera visualización de la cavidad pleural, donde comprobamos el colapso pulmonar ipsilateral, se procede a la apertura del resto de las puertas de entrada. Se realiza

una segunda incisión de 12 mm en 3°-4° espacio intercostal, línea axilar anterior, y la tercera en 5° espacio intercostal, línea axilar posterior, coincidiendo con la punta de la escapula. Estas dos últimas incisiones se realizan bajo visión directa gracias a la óptica y pueden modificarse en función de los hallazgos. En ellas colocamos trócares para la introducción del material quirúrgico endoscópico.

Esta posición de las tres puertas de entrada proporciona una triangulación perfecta para la VT (figura 1), pudiendo acceder a toda la cavidad pleural y permitiendo una valoración quirúrgica exhaustiva del hemitórax afecto (figura 2). Se obtiene de esta forma una imagen completa de la cavidad pleural desde la base hasta el ápex.

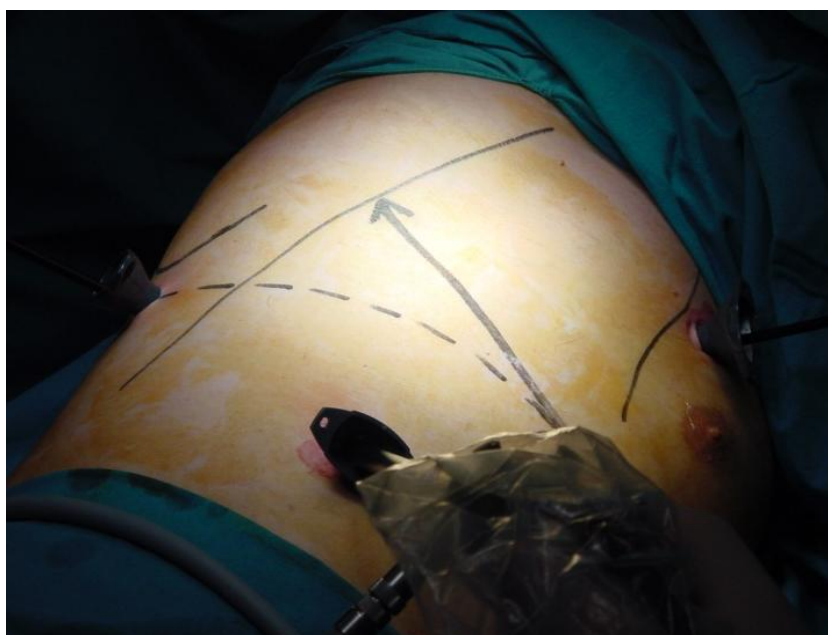
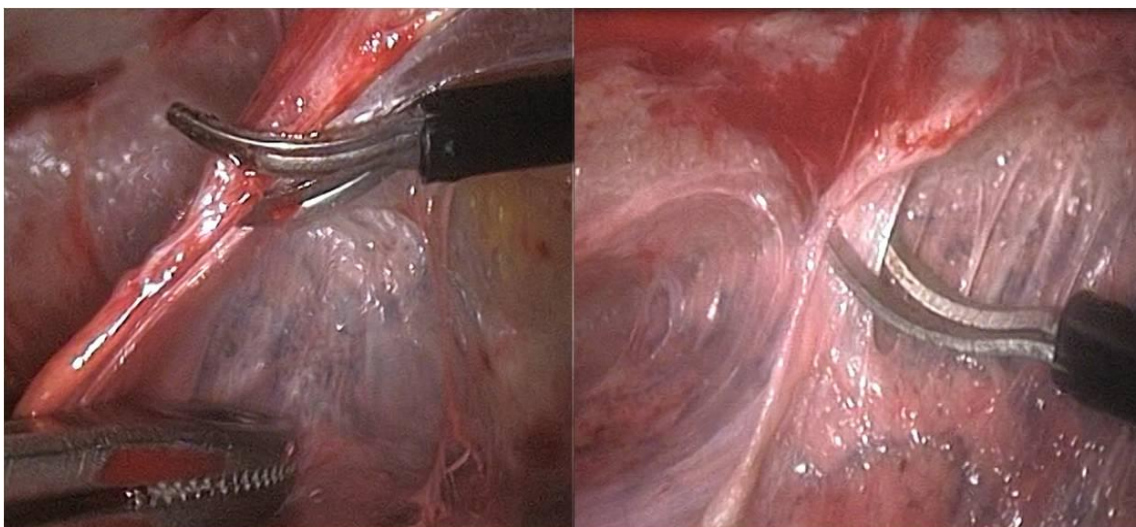


Figura 1. Puertas de entrada.



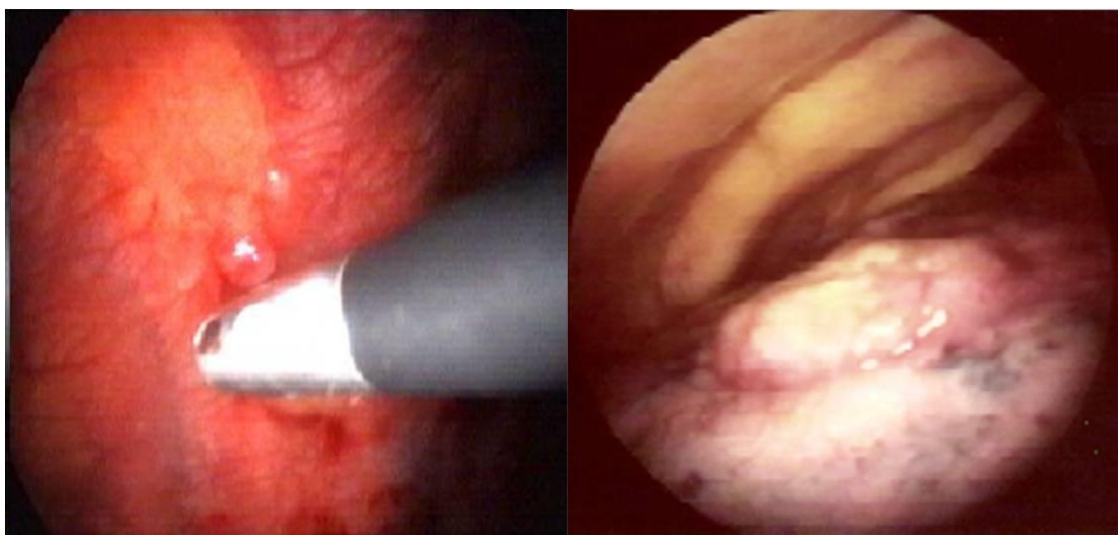
Figura 2. Visión endoscópica de la cavidad pleural.

Se pueden liberar adherencias mediante electrocoagulación o con maniobras romas en caso de que sean más laxas (figuras 3 y 4).



Figuras 3 y 4. Liberación de adherencias con electrocoagulación.

Se explora la pleura visceral, mediastínica y diafragmática descartando la existencia de carcinomatosis (figuras 5 y 6). En el caso de que se objetive infiltración tumoral a este nivel, se procede a toma de biopsia y se envía a estudio intraoperatorio que nos confirme los hallazgos.



Figuras 5 y 6. Carcinomatosis en pleura parietal y visceral.

Se procede a la localización de la tumoración, identificando el lóbulo afecto así como si existe infiltración transcisural. Se pueden explorar las diferentes estaciones ganglionares hilio-mediastínicas con toma de biopsias si fuese oportuno de las áreas linfáticas 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11 (5 y 6 en hemitórax izquierdo).

Si existen dudas sobre una posible infiltración de la pared torácica se toman varias biopsias que nos lo confirmen, permitiendo la planificación de la vía de abordaje más adecuada en el caso de que se convierta a cirugía abierta (toracotomía lateral o postero-lateral).

Para la exploración mediastínica, se puede observar su invasión así como la movilidad del hilio pulmonar, que suele ser signo de ausencia de infiltración. En los casos que existan una afectación del mediastino anterior y/o invasión extrapericárdica de los vasos pulmonares no se podría valorar la posibilidad de resección, siendo ésta la principal indicación para la realización de la VPC.

4.2.2. Videopericardioscopia.

Esta técnica realmente es una ampliación de la VTE ya que emplea las mismas incisiones y nos permite la exploración de los vasos pulmonares intrapericárdicos con comodidad y un escaso o nulo riesgo quirúrgico. En determinadas ocasiones, puede ser necesario añadir una cuarta puerta de entrada, la cual se situará en la teórica línea de incisión de la posible toracotomía, a nivel axilar medio.

El primer paso consiste en la retracción hacia atrás del pulmón colapsado con instrumentos endoquirúrgicos que se introducen a través de la puerta de entrada posterior, hasta conseguir dejar expuesto el mediastino anterior, especialmente el pericardio (figura 7). En el caso de que exista un derrame a este nivel, lo cual se puede intuir por el aumento de tensión del pericardio, se debe realizar una pequeña incisión en el mismo mediante electrocoagulación que permitirá su apertura y la evacuación del derrame (figura 8).

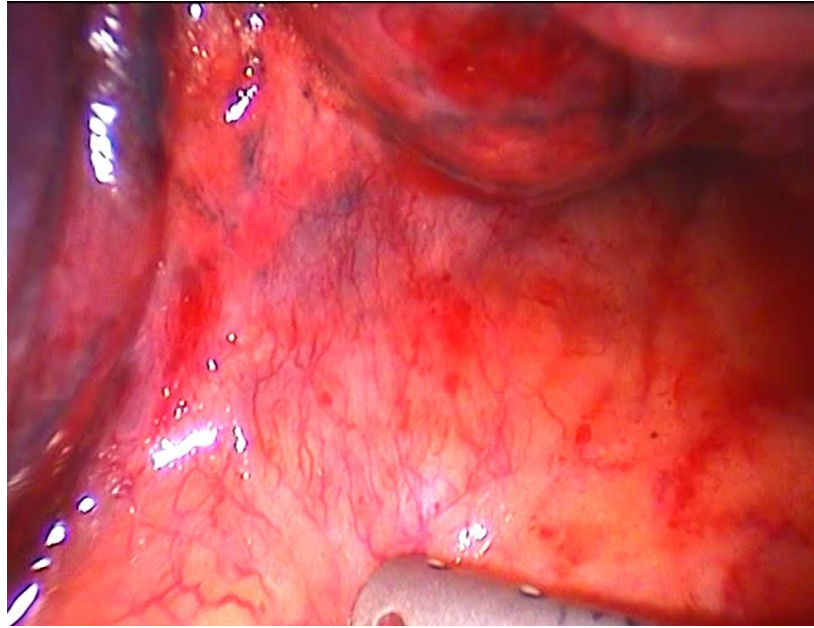


Figura 7. Hilio pulmonar con rizado vascular.

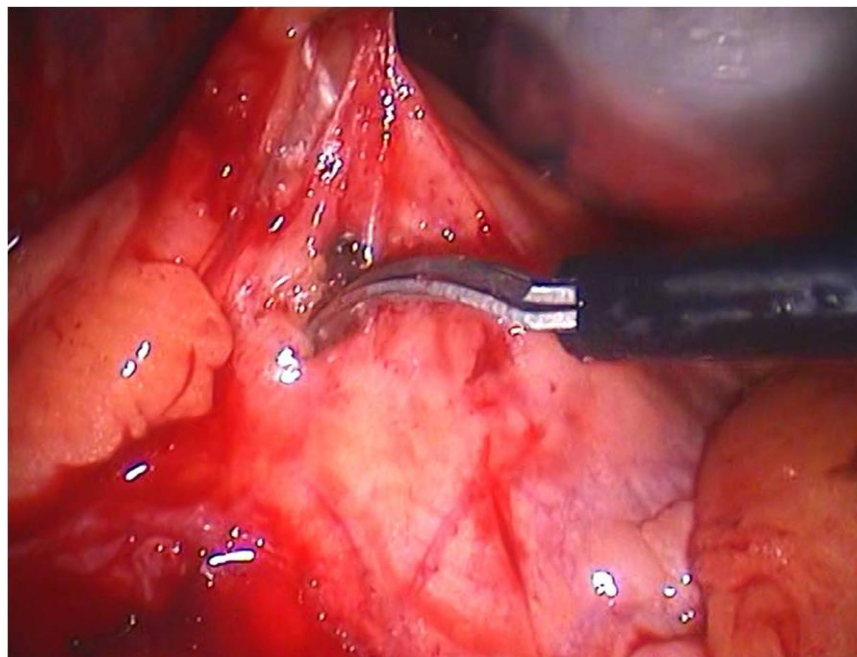


Figura 8. Apertura de saco pericárdico.

A continuación, se tracciona de uno de los bordes de esta pequeña brecha con una pinza de agarre y seguidamente se amplía la incisión para permitir la entrada de un aspirador con el que se termina de evacuar el derrame. Esta ampliación se realiza con endotijeras con coagulación o bisturí ultrasónico (generalmente a la altura de las venas pulmonares) en sentido longitudinal, en dirección hacia la arteria pulmonar y respetando el nervio frénico (figura 9). Gracias a esta maniobra, podemos tensar el pericardio y mantener el orificio abierto permitiéndonos introducir el toracoscopio dentro de la cavidad pericárdica (figuras 10 y 11). De esta forma vamos a poder comprobar si existe suficiente longitud vascular libre de tumor para realizar una resección pulmonar con ligadura intrapericárdica de los vasos mediante cirugía abierta.

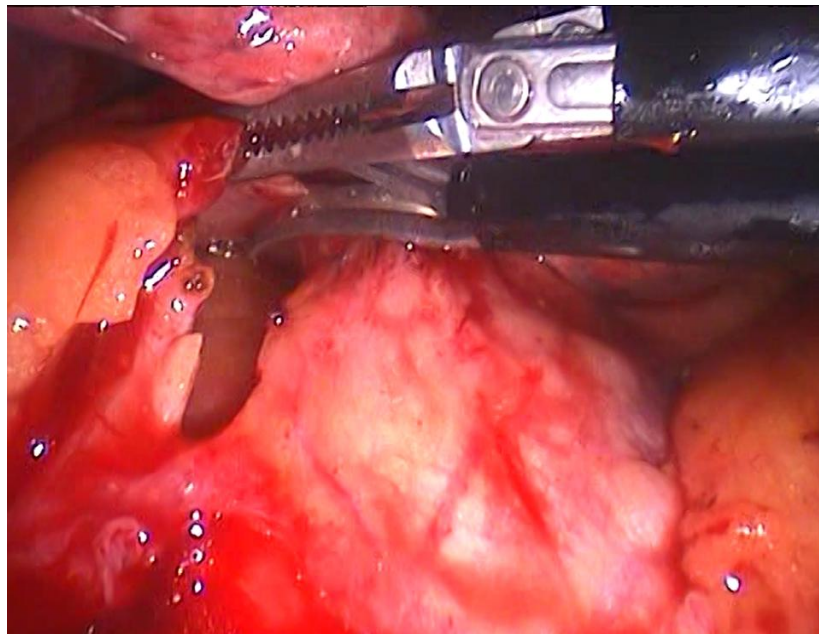
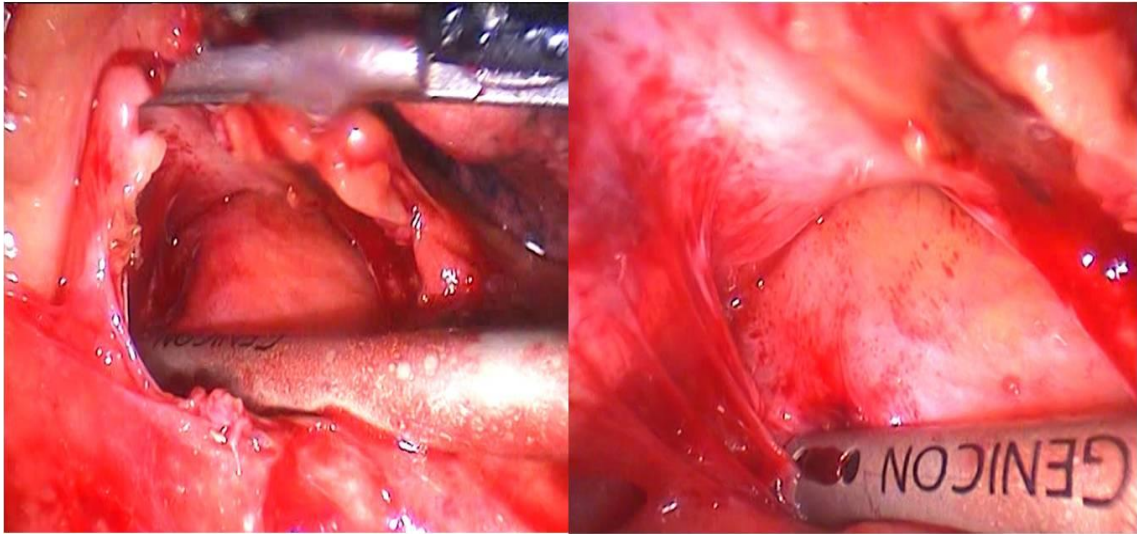


Figura 9. Incisión longitudinal pericárdica.



Figuras 10 y 11. Imagen de los vasos intrapericárdicos

En el hemitórax izquierdo, la exploración de la arteria pulmonar resulta técnicamente más sencilla ya que tras la apertura del saco pericárdico, lo primero que se visualiza es la aurícula y la orejuela izquierda, encontrándose después las venas pulmonares que son fácilmente identificables. Con la ayuda del aspirador para deprimir la aurícula, podemos ver con claridad la arteria pulmonar y comprobar si es posible llevar a cabo la ligadura o la sutura mecánica intrapericárdica (figura 12).

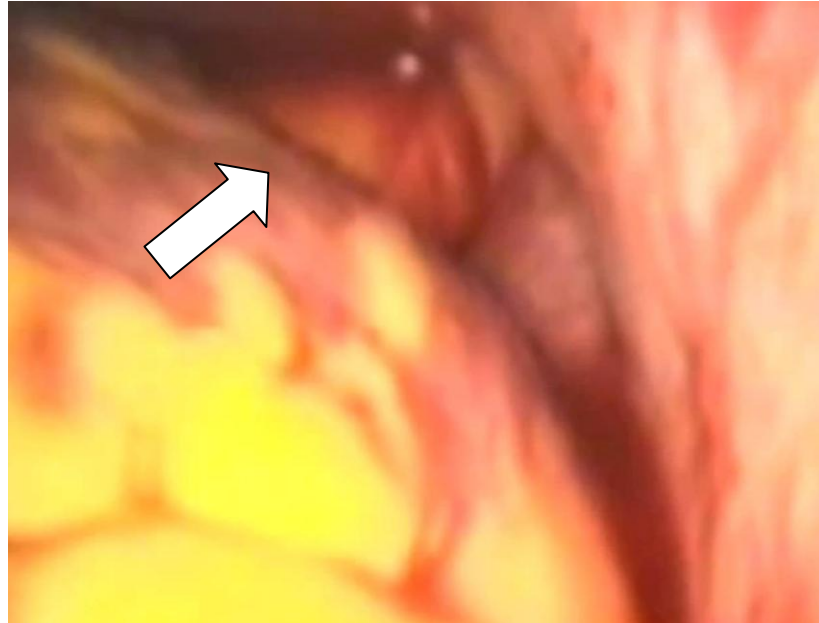


Figura 12. Imagen de la arteria pulmonar libre en una VPC izquierda.

En el hemitórax derecho, la aurícula derecha y la vena cava superior, que se encuentra más apical, son los elementos que primero se objetivan tras la introducción de la óptica en el pericardio. La visualización de la arteria pulmonar resulta técnicamente más difícil ya que para ello hay que separar primero la vena cava hacia delante, pudiendo realizar esta maniobra con la ayuda del aspirador (figuras 13, 14, 15, 16 y 17). Igualmente, el toracoscopio puede cambiarse de puerta de entrada de forma que si lo introducimos por el trocar situado en el 3^{er} espacio intercostal podremos explorar más cómodamente la vena pulmonar inferior.

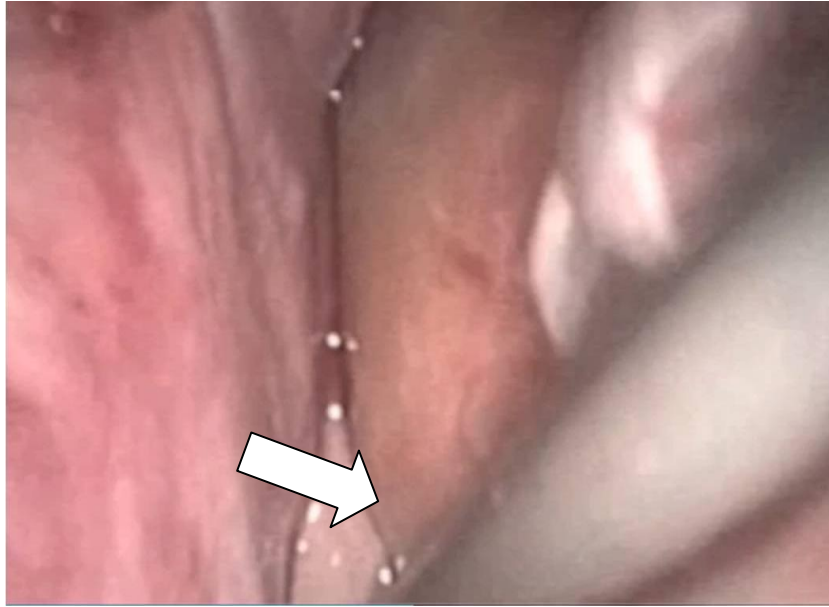
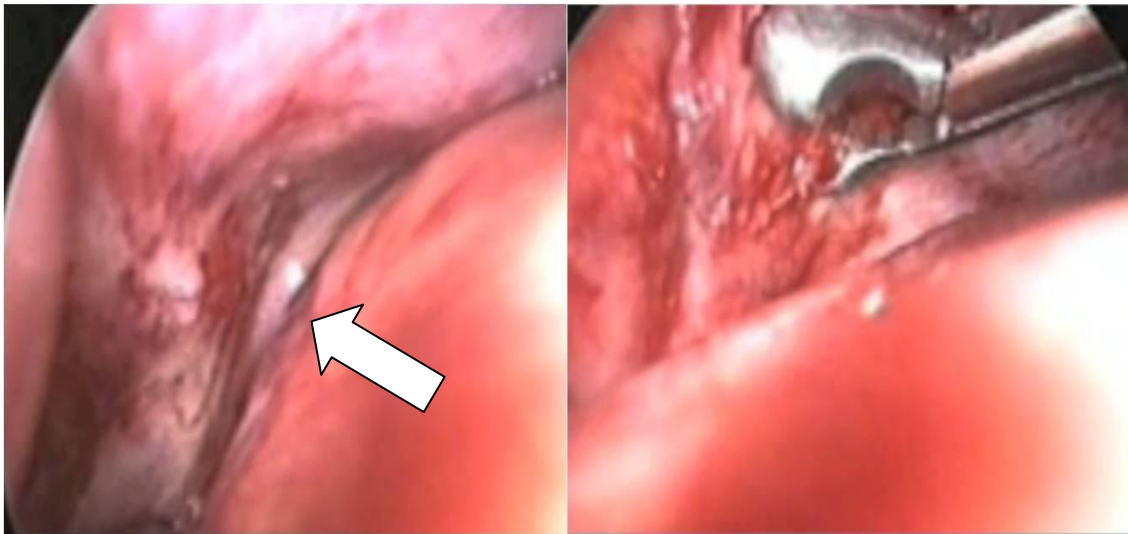


Figura 13. Arteria pulmonar libre de tumor en VPC derecha.



Figuras 14 y 15. VPC derecha y toma de biopsia.



Figuras 16 y 17. Infiltración de pericardio y arteria pulmonar derecha y toma de biopsia.

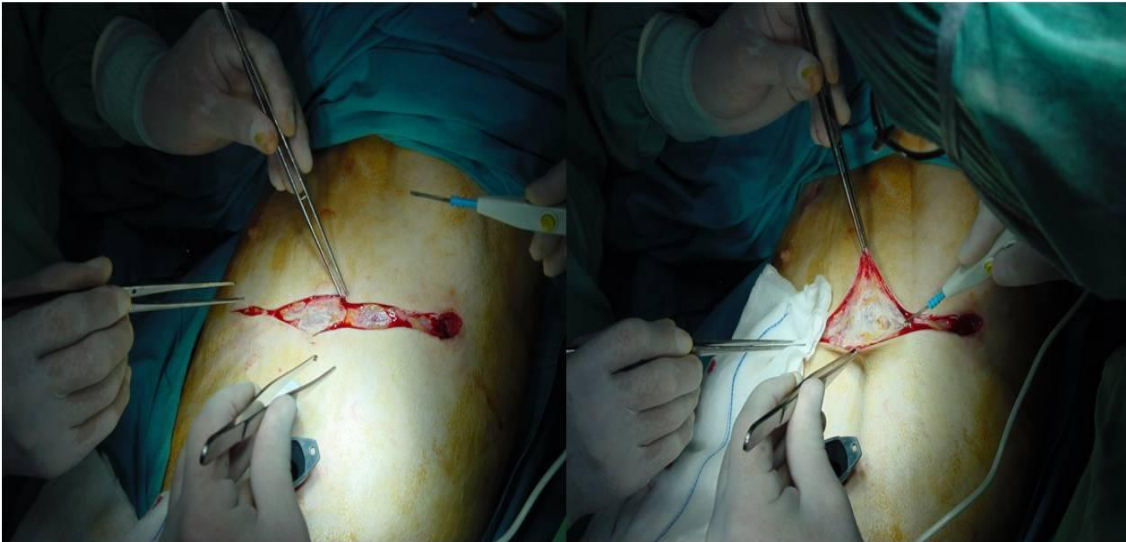
Una vez finalizada la exploración de la cavidad pleural y pericárdica, se debe tomar la decisión sobre la resecabilidad del tumor. En caso de irresecabilidad, se termina el procedimiento con la retirada de los instrumentos quirúrgicos y la colocación del drenaje pleural. Si por el contrario es resecable, se continúa practicando la resección pulmonar oncológica indicada en cada caso.

Para la colocación del drenaje pleural se emplea la puerta de trabajo inferior. En el caso de que necesitémos un segundo catéter, se utilizaría la puerta antero-superior situada en 3^{er} espacio intercostal. Ambos se colocan de igual modo que tras una intervención convencional. Los drenajes son retirados de forma precoz, habitualmente a las 24 o 48 horas de la intervención, salvo que exista fuga aérea o derrame pleural, en cuyo caso se mantienen hasta que éstos hayan cesado.

La realización de la videopericardioscopia no ha requerido de la realización de ninguna medida especial durante el postoperatorio inmediato, aparte de las habituales tras una VTE ni siquiera en los casos en los que se evidencia la existencia de un derrame pericárdico.

4.2.3. Toracotomía exploradora.

La toracotomía póstero-lateral es la vía de abordaje estándar para la mayoría de los procedimientos de cirugía torácica. La posición del paciente es la misma que en los procedimientos previos. Mediante una incisión sobre el espacio intercostal que queremos abrir, normalmente el quinto o el sexto espacio intercostal, la longitud de la herida quirúrgica puede ser variable y puede ir desde la línea axilar anterior, rodeando la punta de la escapula hasta el espacio inter-escápulo-vertebral. Tras la apertura de la piel y del tejido celular subcutáneo (figuras 18 y 19), se secciona el músculo dorsal ancho mediante electrocoagulación (figura 20) y, en el caso de que la incisión sea muy posterior, también el músculo trapecio. El siguiente plano muscular es el serrato mayor que puede seccionarse o bien desinsertarlo y retraerlo anteriormente (figura 21). Si la incisión alcanza el espacio inter-escápulo-vertebral también se seccionará la porción más inferior del músculo romboides.



Figuras 18 y 19. Apertura de piel y de tejido celular subcutáneo.



Figura 20. Sección del músculo dorsal ancho.



Figura 21. Sección del músculo serrato mayor.

Tras la apertura de los distintos planos musculares, se localiza el espacio intercostal deseado y se realiza una sección de los músculos intercostales externo e interno y, posteriormente, de la pleura parietal (figura 22).



Figura 22. Sección de los músculos intercostales externos e internos.

Si la pleura está libre de adherencias, se coloca un separador de Finochietto que se abrirá lentamente para evitar fracturas costales. Procedemos a la apertura de los músculos intercostales y de la pleura parietal en todo el espacio intercostal desde la unión condro-esternal hasta la musculatura paravertebral (figura 23). Si no está libre, se deberán liberar primero las adherencias para colocar el separador y poder así valorar la reseccabilidad.



Figura 23. Colocación del separador de Finochietto y sección de la musculatura intercostal junto con la pleura parietal.



Figura 24. Visión de la cavidad pleural y del tumor pulmonar tras la realización de una toracotomía póstero-lateral.

Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico indicado en cada caso, se procede a la colocación del o de los drenajes pleurales y al cierre de la toracotomía por planos. En primer lugar se procederá a la aproximación y cierre del plano costal (figuras 25 y 26), seguido de los planos musculares (figuras 27 y 28), del tejido celular subcutáneo y de la piel (figura 29).



Figuras 25 y 26. Puntos de aproximación costal y cierre de dicho plano.



Figuras 27 y 28. Cierre de los planos musculares (serrato mayor y dorsal ancho)



Figura 29. Visión final de la herida quirúrgica con cierre mediante agrafes metálicos y tras colocación del drenaje pleural.

4.3. GRUPOS A ESTUDIO.

Del total de todos los pacientes intervenidos por cáncer de pulmón (N= 1.802) se sometió a una VPC a 120 pacientes (n=120).

Los distintos grupos del estudio se han definido en función de las pruebas realizadas para identificar la infiltración intrapericárdica del tumor. Esto implica que no se tratan de grupos excluyentes, ya que algunos de los pacientes han sido sometidos a todas ellas.

5. Grupo VPC: este es el grupo a estudio, compuesto por los 120 pacientes a los que se les ha sometido a esta exploración.
6. Grupo VTE: engloba a los 1.660 pacientes que se les ha realizado una videotoroscopia exploradora como paso previo a una cirugía pulmonar.
7. Grupo TAC: incluye al total de los pacientes de la serie (1.802) ya que la TAC forma parte del protocolo de estudio de todos los pacientes con CB que van a ser sometidos a intervención quirúrgica.

4.4. VARIABLES RESULTADO.

Las variables analizadas en los distintos grupos del estudio han sido las siguientes:

- Duración media en minutos tanto de la exploración videopericardioscópica como de las resecciones pulmonares.
- Estancia hospitalaria media de los pacientes sometidos a VPC y de los que se les realizó una toracotomía exploradora.
- Morbi-mortalidad tanto intraoperatoria como en el postoperatorio inmediato de los pacientes a los que se realizó VPC y toracotomía exploradora.
- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las distintas pruebas utilizadas para evidenciar la existencia de infiltración pericárdica.

4.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó con el paquete Statiscial Package for Social Sciences (SPSS, IBM Corporation, Somers, Nueva York, EE.UU.) versión 21.0. Las variables cuantitativas se describieron con su mediana y el rango intercuartílico, mientras que las cualitativas se caracterizaron con las frecuencias absolutas y relativas de sus categorías. Los estudios inferenciales se realizaron con test no paramétricos. Para el estudio de las variables cualitativas se empleó el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher según procediera, mientras que las variables cuantitativas se han analizado según métodos paramétricos como la t de student y no paramétricos como la U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

5. RESULTADOS.

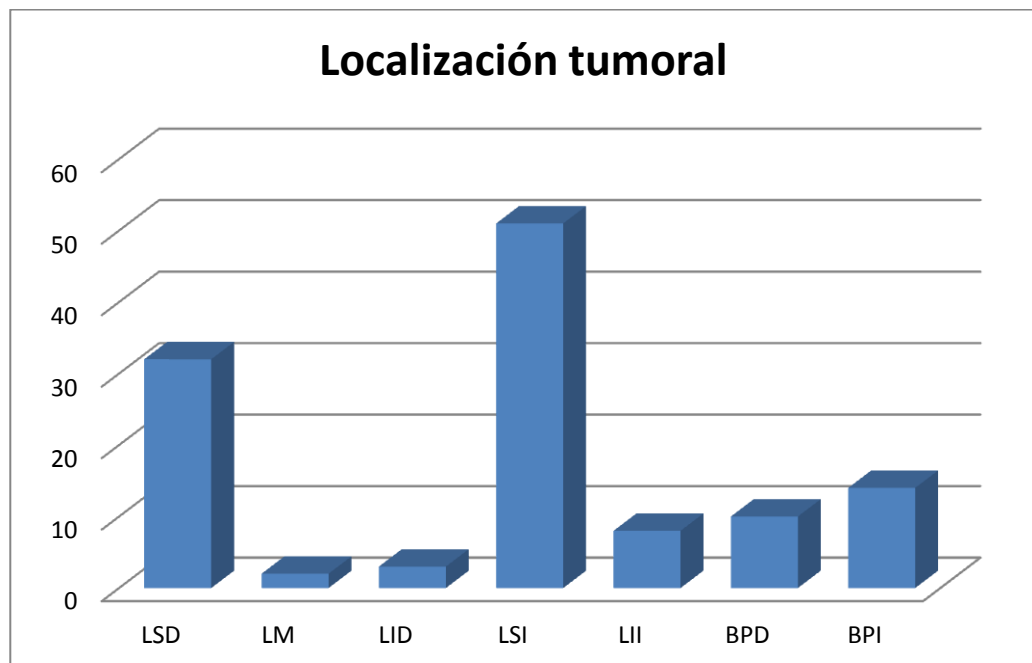
En el período analizado en el estudio, de los 1.802 pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico, a 120 pacientes se les sometió a una videopericardioscopia. La indicación de esta exploración vino determinada por la sospecha de una invasión hiliar en las pruebas de imagen (39 casos) o por los hallazgos obtenidos en la VTE (81 casos).

5.1. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO.

De los 120 pacientes sometidos a VPC, 108 fueron hombres y 12 mujeres, con edades comprendidas entre 41 y 79 años (mediana 64 años, media 62,9 años).

La localización tumoral encontrada fue en lóbulo superior derecho en 32 pacientes, lóbulo medio en 2, lóbulo inferior derecho en 3, lóbulo superior izquierdo en 51, lóbulo inferior izquierdo en 8, bronquio principal derecho en 10 y bronquio principal izquierdo en 14 (gráfico 1).

Gráfico 1.



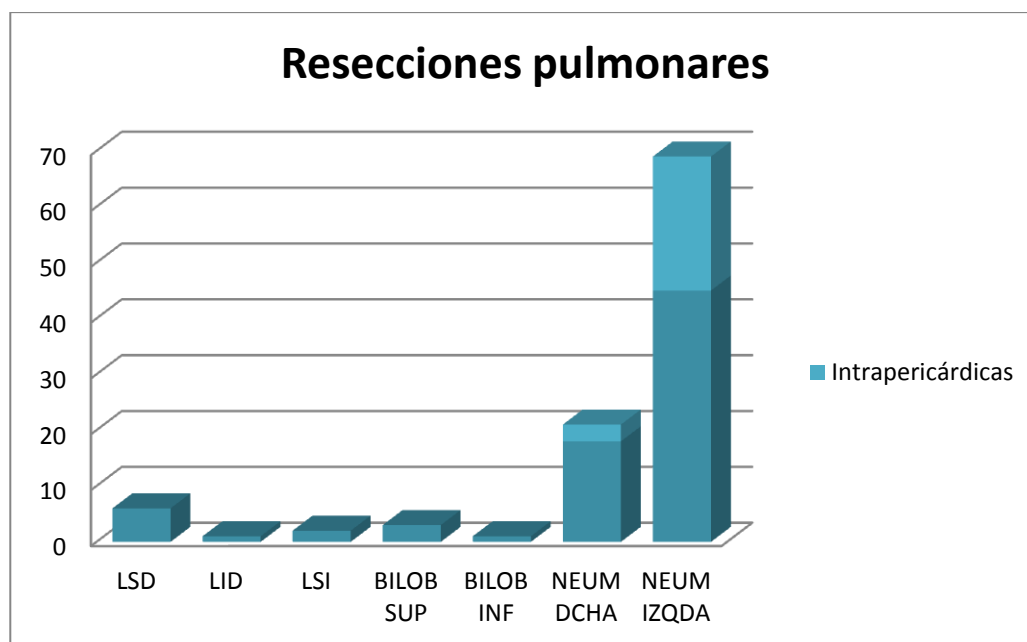
LSD: lóbulo superior derecho, LM: lóbulo medio, LID: lóbulo inferior derecho, LSI: lóbulo superior izquierdo, LII: lóbulo inferior izquierdo, BPD: bronquio principal derecho, BPI: bronquio principal izquierdo.

Las estirpes histológicas definitivas obtenidas en el estudio anátomo-patológico fueron: carcinoma epidermoide en 66 casos, adenocarcinoma en 26, carcinoma de células pequeñas en 7 y otros en 21 (incluyen adenoescamoso, neuroendocrino, sarcomatoide, carcinosarcoma y poco diferenciado).

De los 120 pacientes sometidos a VPC, se pudo completar una resección pulmonar en 74 casos. Las resecciones pulmonares que se realizaron fueron lobectomía superior derecha en 6 pacientes, lobectomía inferior derecha 1, lobectomía superior izquierda 3, bilobectomía superior 2, bilobectomía inferior 1, neumonectomía derecha 18 y neumonectomía izquierda 43 (gráfico 2).

De las 61 neumonectomías realizadas (18 derechas y 43 izquierdas), 27 requirieron una sutura vascular intrapericárdica (3 derechas y 24 izquierdas). De éstas, en 20 se confirmó histológicamente la infiltración extrapericárdica de la arteria pulmonar.

Gráfico 2.



LSD: lobectomía superior derecha, LID: lobectomía inferior derecha, LSI: lobectomía superior izquierda, BILOB SUP: bilobectomía superior, BILOB INF: bilobectomía inferior, NEUM DCHA: neumonectomía derecha, NEUM IZQDA: neumonectomía izquierda.

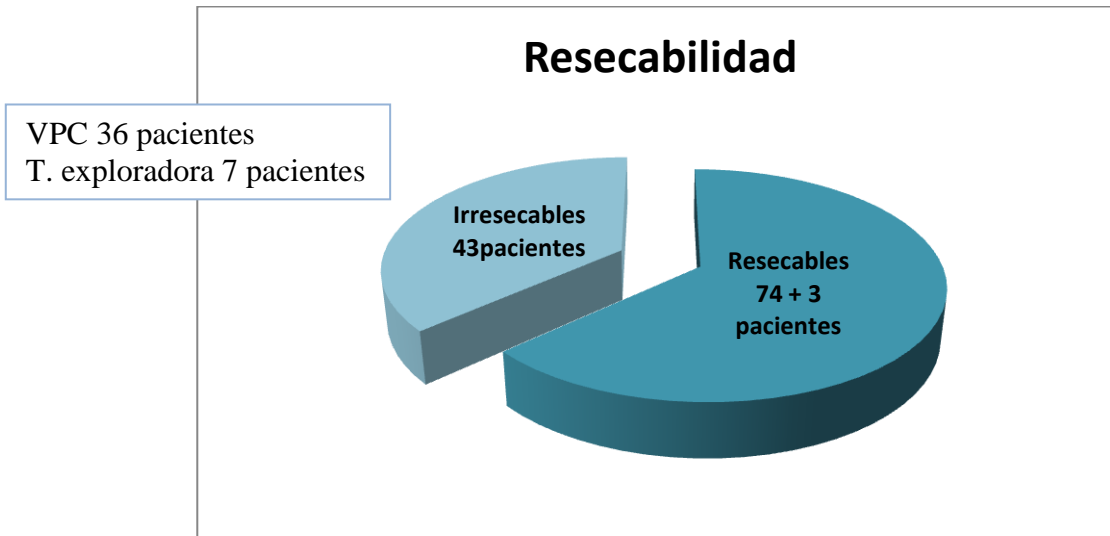
La vía de abordaje empleada en las resecciones pulmonares fue la toracotomía lateral en 20 pacientes y la toracotomía postero-lateral en 54.

5.2. RESULTADOS DE LA VPC.

La indicación de esta exploración viene determinada por la sospecha de una invasión hiliar en las pruebas de imagen realizadas (39 casos) o por los hallazgos obtenidos durante la realización de la VTE (81 casos). Todos los pacientes se realizaron una TAC como técnica de imagen previa a la intervención quirúrgica, siendo catalogados como estadios clínicos T4 por la sospecha de posible afectación hiliar, principalmente de la arteria pulmonar, 39 casos. El resto de pacientes, 81, al realizarse la VTE se objetivó una posible invasión vascular extrapericárdica por lo que se decidió completar la estadificación con una VPC.

Tras la valoración por VPC, a 74 pacientes se les realizó una resección pulmonar como tratamiento del CB, mientras que los 46 restantes no se pudo completar la resección pulmonar (gráfico 3). De éstos, en 36 pacientes se confirmó la invasión intrapericárdica mediante la realización de la VPC y a 7 pacientes se les realizó para confirmarlo una toracotomía exploradora (3 por existencia de adherencias firmes y 4 por persistencia de dudas de invasión tumoral intrapericárdica). 3 pacientes fueron considerados inoperables debido a la falta de tolerancia tras clampado de la arteria pulmonar.

Gráfico 3.



Las causas de irresecabilidad fueron por infiltración de la arteria pulmonar, de la vena pulmonar superior, de la vena pulmonar inferior, de la vena cava y del cayado aórtico. En 21 casos existía infiltración de la arteria pulmonar; en 6, de la arteria pulmonar y de la vena pulmonar superior; en 6, de la vena cava; 3, del arco aórtico; 2, de la vena pulmonar superior; 2, de la vena pulmonar inferior; 1, de la arteria pulmonar y de la vena cava; 1, de la arteria pulmonar y de la aorta; y 1, de la vena pulmonar superior e inferior.

La duración media de la exploración videopericardioscópica (sin resección pulmonar posterior) fue de 52,66 minutos (rango 15-148 minutos). La media de la duración de todas las intervenciones a las que se les sometió a VPC y posteriormente una resección pulmonar fue de 114,14 minutos (con una desviación estándar de 63,34); mientras que la media del resto de todas las intervenciones realizadas por carcinoma broncogénico que no se realizó previamente VPC fue de 114,086 minutos (desviación estándar 67,52). Al realizar un análisis estadístico de estas medias mediante la t de student no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,97$.

La estancia hospitalaria media de los pacientes que sólo se sometieron a VPC, ya que fueron considerados irresecables, fue de 4,22 días (rango 2 a 15) y la mediana de 4 días.

Para estudiar los resultados de morbi-mortalidad de la VPC, consideramos a aquellos pacientes a los que sólo se sometieron a una videotoracoscopia exploradora y a una videopericardioscopia por motivos de irsecabilidad. Solo encontramos un caso de derrame pericárdico, no existiendo en nuestra serie ninguna mortalidad.

5.3. TORACOTOMÍAS EXPLORADORAS.

De las 10 toracotomías exploradoras realizadas, la vía de abordaje empleada fue de toracotomía lateral en 3 pacientes y postero-lateral en 7.

Si analizamos estos datos para la toracotomía exploradora, la estancia hospitalaria media de los pacientes a los que se les realizó esta exploración fue de 6,5 días (rango 4 a 10 días) con una mediana de 7 días; frente a los 4,22 días de media y 4 de mediana de la VPC (diferencia estadísticamente significativa con una $p=0,021$).

En la morbi-mortalidad de la toracotomía exploradora en nuestra serie destaca una hemorragia de los troncos supraórticos por infiltración tumoral de éstos, que se controló con una sutura de polipropileno 4/0. Este caso se trataba de un paciente con un carcinoma de bronquio principal izquierdo que había sido sometido a quimio-radioterapia neoadyuvante por lo que no se le pudo realizar una VPC al objetivarse una pericarditis adhesiva.

5.4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA.

En este apartado vamos a estudiar cuál es la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la tomografía axial computarizada, la videotoracoscopia exploradora y la videopericardioscopia para el diagnóstico de la infiltración intrapericárdica de los cánceres broncogénicos. No se incluyen los datos de la toracotomía exploradora ya que es considerada como la exploración definitiva de estadificación pulmonar (gold standard) a pesar de que como hemos visto es muy agresiva y con una elevada morbilidad.

-TAC.

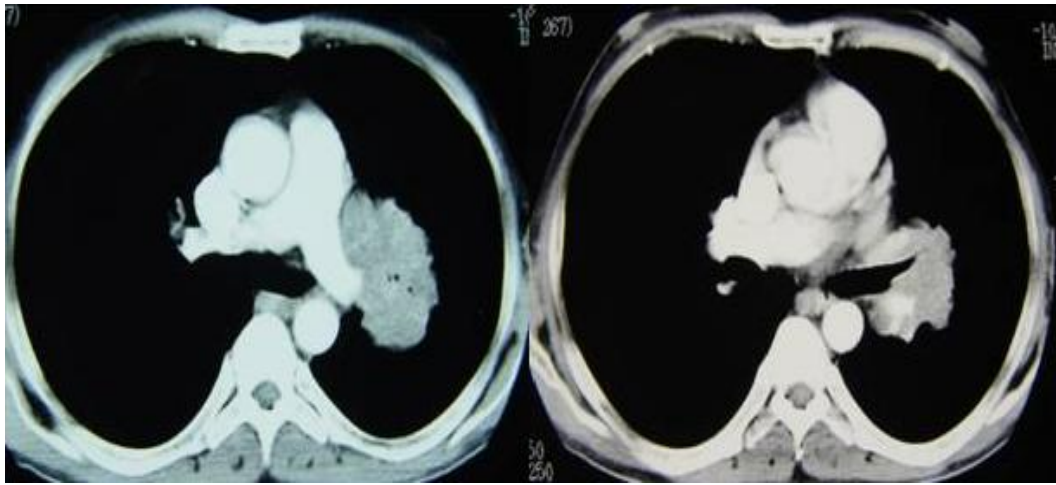
En el caso de la TAC, los pacientes que se sospecharon por esta técnica de una posible infiltración de los vasos pericárdicos fueron 39. De estos 39, en 11 se encontró finalmente en la VPC que realmente existía una invasión vascular. De los 81 pacientes en los que no se catalogó como cT4 mediante esta exploración, en 49 casos no existió finalmente una infiltración (tabla 8).

Tabla 8.

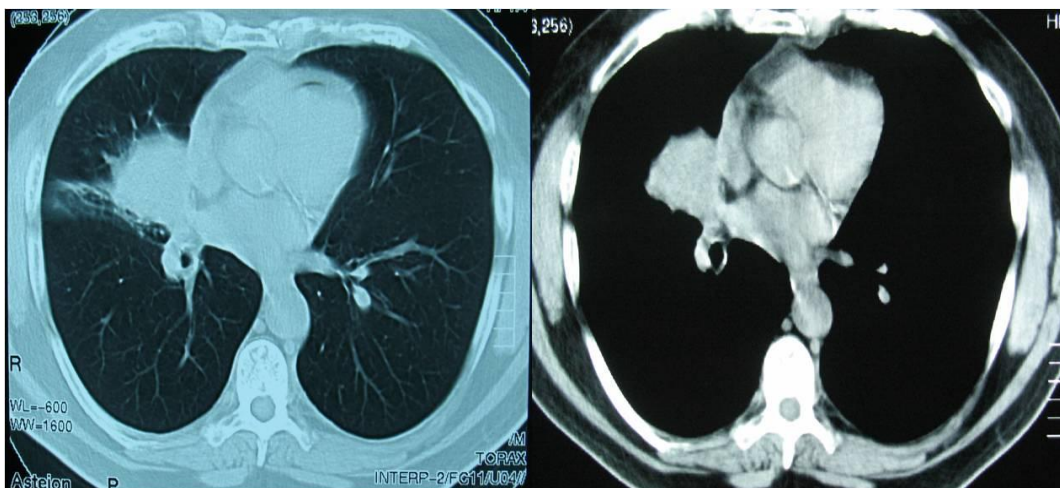
	Infiltración	No infiltración	TOTAL
TAC +	11 VP	28 FP	39
TAC -	32 FN	1731 VN	1763
TOTAL	43	1759	1802

VP: verdadero positivo, FP: falso positivo, FN: falso negativo, VN: verdadero negativo.

Por lo tanto, la TAC presenta una sensibilidad para el diagnóstico de la infiltración pericárdica del 25,58%, una especificidad del 98,4%, un VPP del 28,2% y un VPN del 98,18%.



Figuras 30 y 31. Imagen de tumoración hiliar izquierda T4 por infiltración de arteria pulmonar evidenciada por TAC.



Figuras 32 y 33. Tumoración hiliar derecha T4 por infiltración de vena pulmonar inferior evidenciada por TAC.

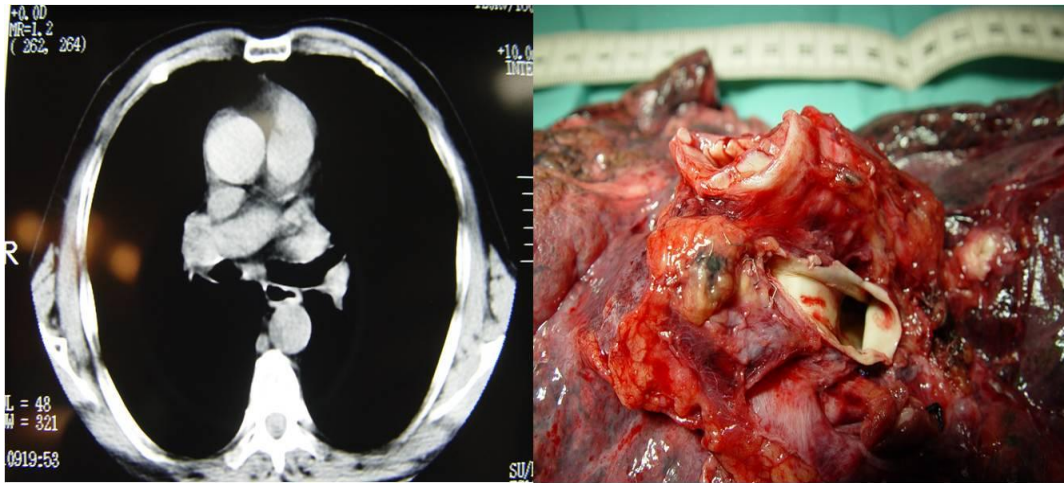


Figura 34 y 35. Tumor hiliar derecho T4 por afectación de la arteria pulmonar evidenciada por TAC y que se confirma posteriormente en la pieza quirúrgica.

- VTE.

La VTE sospechó la existencia de infiltración del pericardio en los 120 pacientes en los que posteriormente se realizó la VPC. De estos 120 pacientes, se confirmó que realmente fueron positivos, es decir, que sí había invasión pericárdica en 43 casos. El resto de los pacientes que se intervinieron en este periodo de tiempo, 1682 pacientes, no requirieron una VPC ya que no existía signos de infiltración pericárdica durante la realización de la VTE (tabla 9).

Tabla 9.

	Infiltración	No infiltración	TOTAL
VTE +	43 VP	77 FP	120
VTE -	0 FN	1540 VN	1540
TOTAL	43	1617	1660

VP: verdadero positivo, FP: falso positivo, FN: falso negativo, VN: verdadero negativo.

Por tanto, la sensibilidad de la VTE en nuestro estudio para el diagnóstico de infiltración intrapericárdica es del 100% y la especificidad del 95,24%, presentando un VPP del 35,83% y un VPN del 100%.



Figura 36. Sospecha de infiltración de la vena pulmonar superior por VTE.

- VPC.

De los 43 pacientes irresecables, la VPC confirmó la invasión intrapericárdica en 36 casos, en los 7 restantes hubo que realizar una toracotomía exploradora bien por la existencia de adherencias o bien por dudas de resecabilidad tras la realización de la misma. En este análisis excluimos a los 3 pacientes que fueron resecables pero se consideraron inoperables. No existen falsos positivos, ya que los pacientes a los que se les sometió a una VPC y se objetivó infiltración de los vasos no se les realizó resección pulmonar. No se disponen de todas las anatomías patológicas de estos pacientes por la localización de las lesiones y la dificultad que supone una biopsia tumoral pero no existe ningún borde afecto en las patologías definitivas de las piezas quirúrgicas (tabla 10).

Tabla 10.

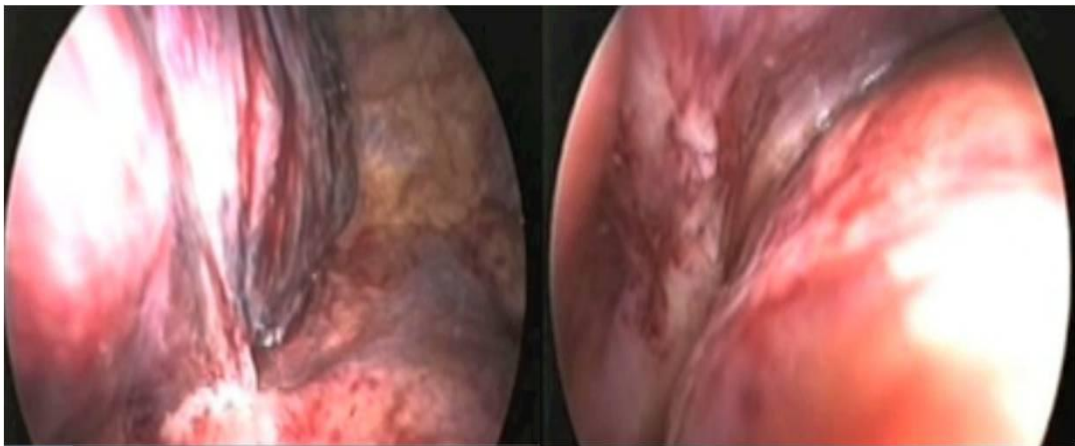
	Infiltración	No infiltración	TOTAL
VPC +	36 VP	0 FP	36
VPC -	7 FN	77 VN	84
TOTAL	43	77	120

VP: verdadero positivo, FP: falso positivo, FN: falso negativo, VN: verdadero negativo.

Por tanto, la VPC presenta una sensibilidad del 83,72%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 91,67%.



Figuras 37 y 38. Sospecha de infiltración de la vena pulmonar superior por VTE y comprobación de ausencia de ésta por VPC.



Figuras 39 y 40. Sospecha de infiltración de la vena pulmonar superior por VPC y comprobación de la afectación intrapericárdica por VPC.

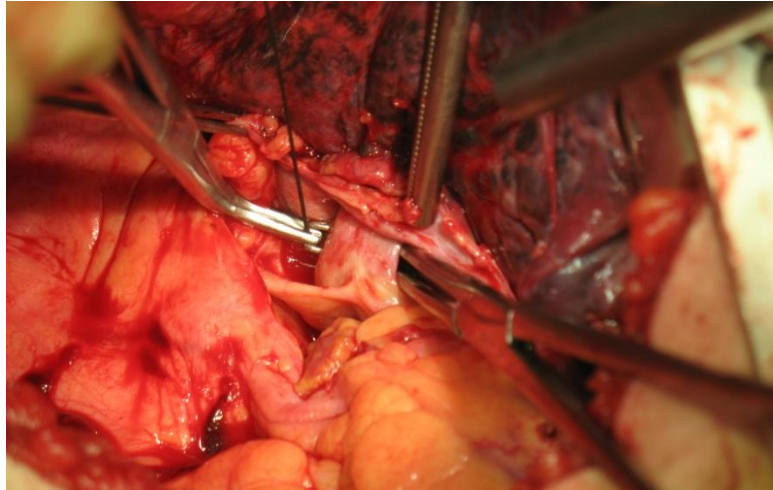


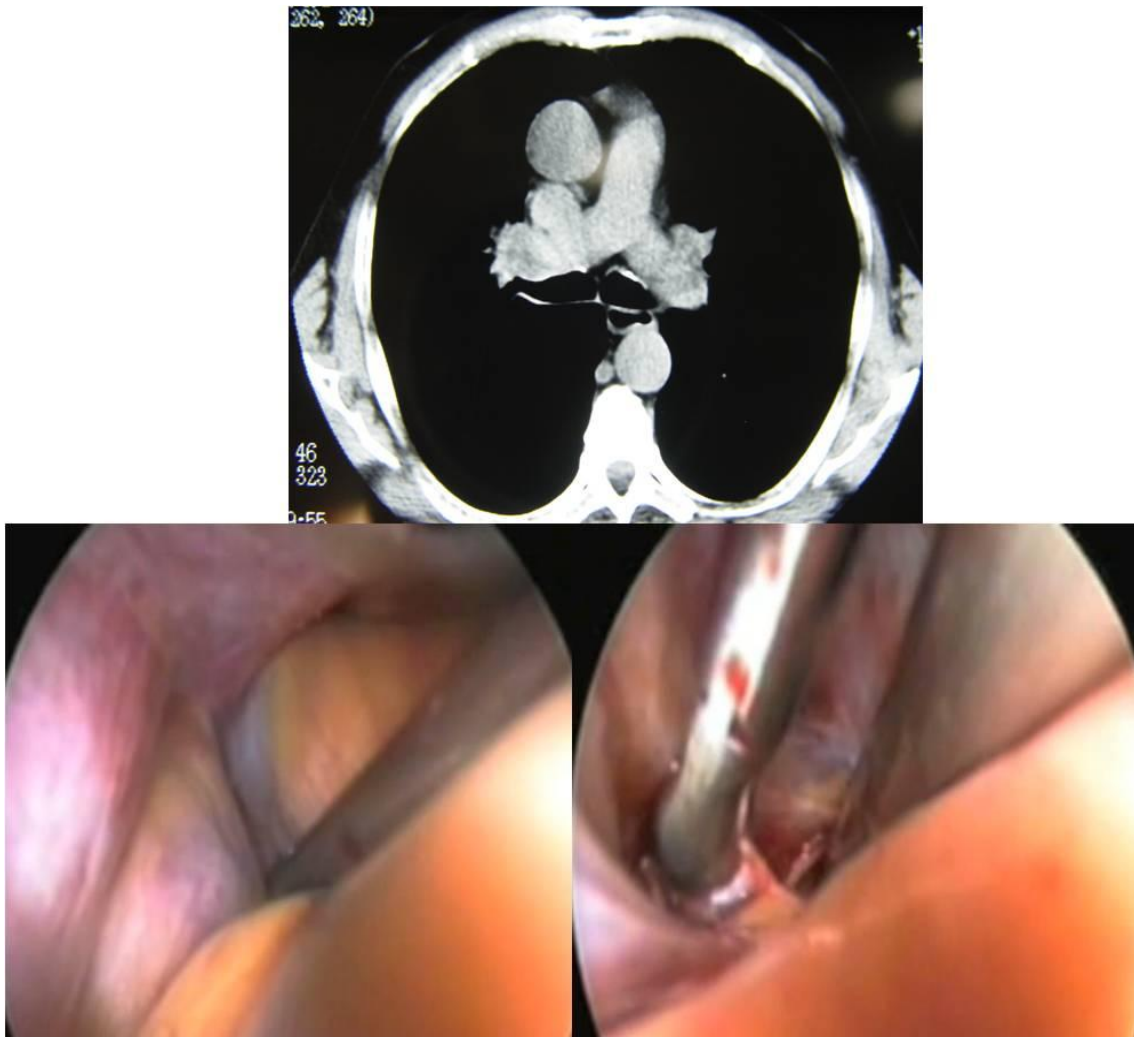
Figura 41. Ligadura de la vena pulmonar superior intrapericárdica tras comprobación por VPC de su resecabilidad.

Para mostrar de la forma más clara y gráfica posible los resultados de la VPC presentamos tres casos clínicos de tres pacientes con las imágenes preoperatorias de TAC y las imágenes obtenidas de la VTE y/o VPC.

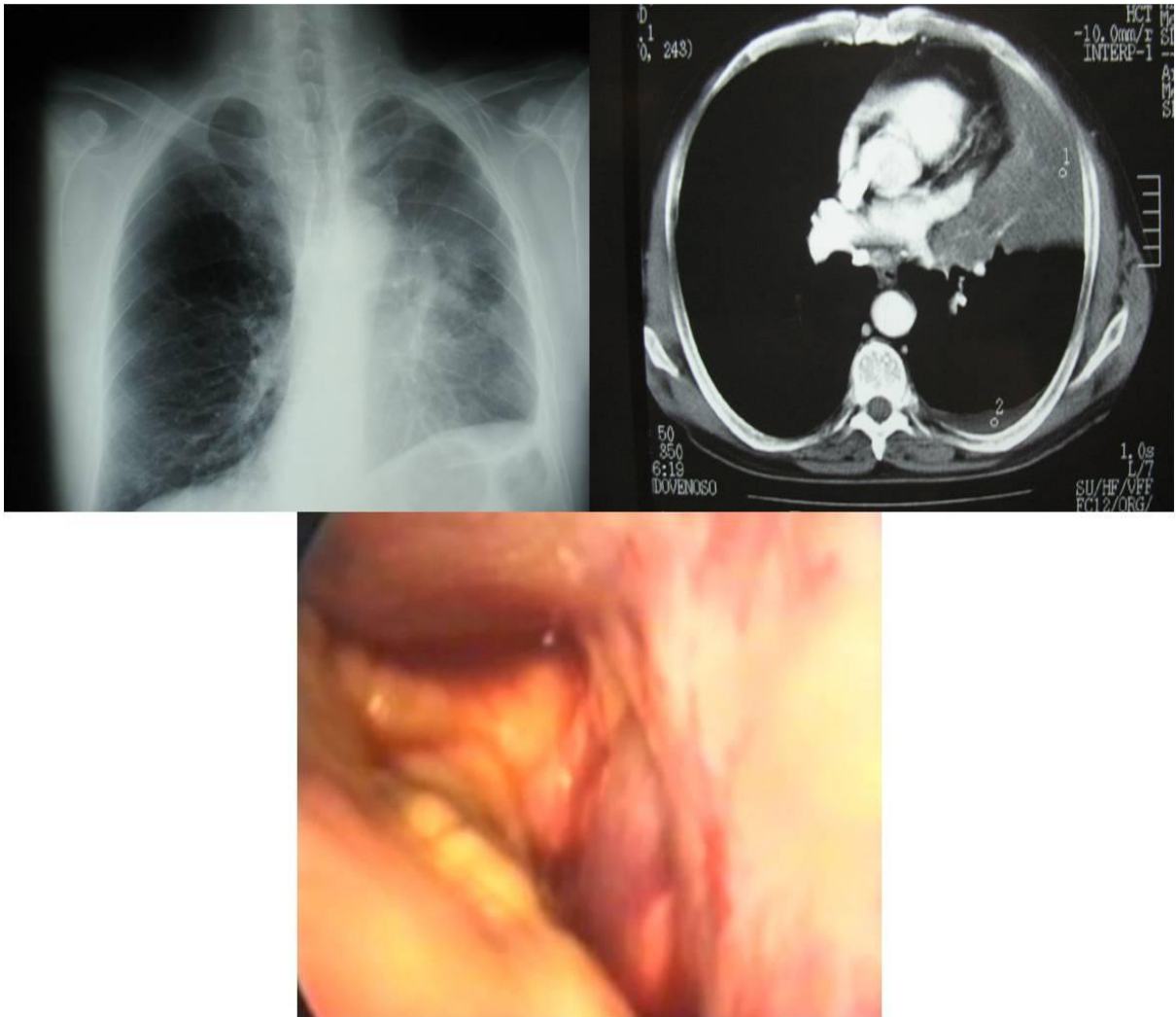
El primer caso clínico se trata de un paciente al que se le sometió a una VPC por sospecha en la VTE de infiltración de la arteria pulmonar derecha descartándose la misma mediante biopsia. Tras el estudio intraoperatorio se le realizó una neumonectomía derecha.

El segundo caso es un paciente con una tumoración hilar izquierda en la que la VPC también fue negativa para infiltración intrapericárdica y también pudo completarse la resección pulmonar.

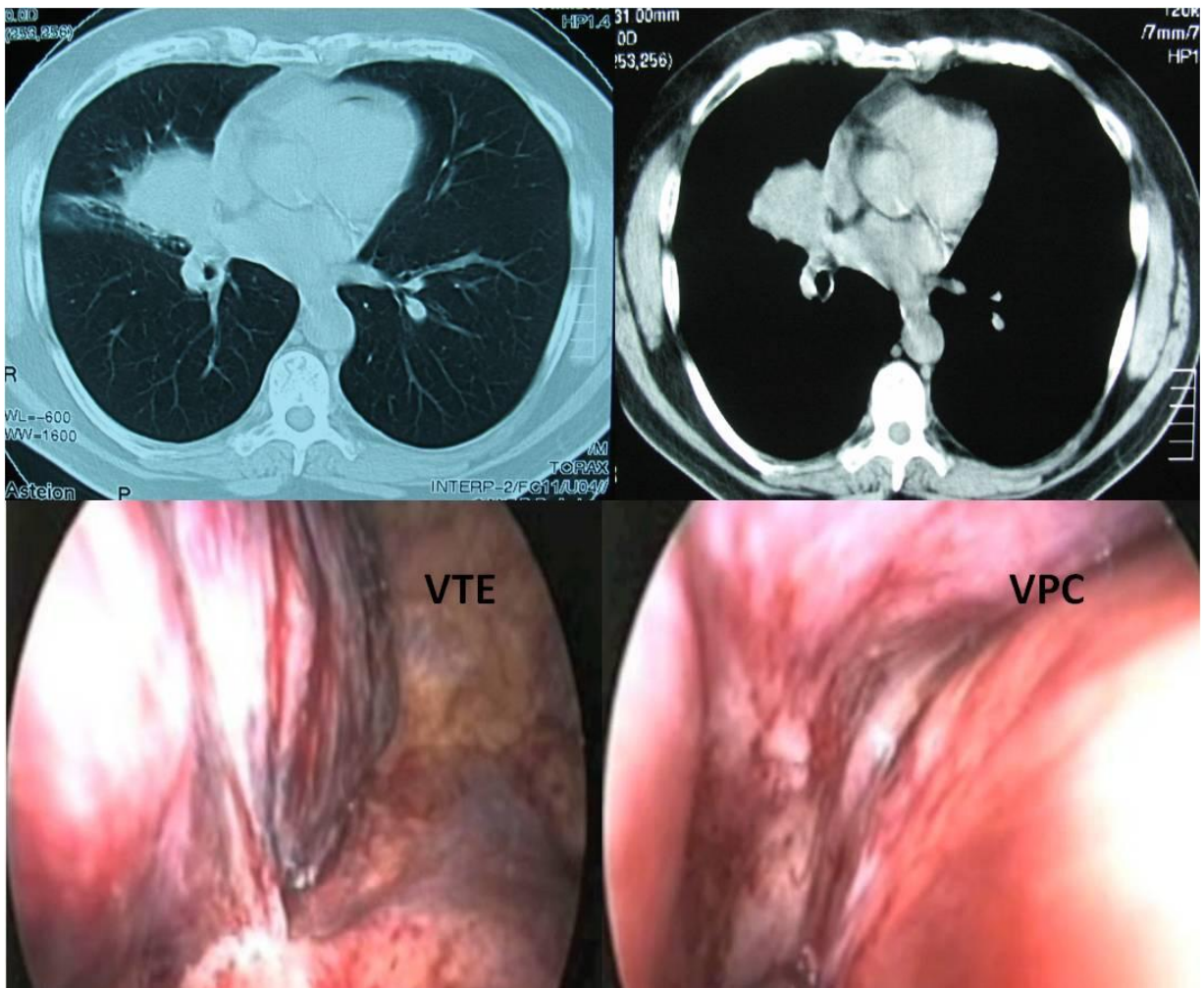
Y el tercer caso es una tumoración hilar derecha que contactaba con la pleura mediastínica según la TAC de tórax, lo que se confirmó posteriormente en la VTE y en la VPC confirmándose como irresecable y evitando así la realización de una toracotomía exploradora.



Caso clínico 1. Paciente con tumoración en lóbulo superior derecho en la TAC. Imagen de la VPC con toma de biopsia con un resultado de ausencia de células neoplásicas.



Caso clínico 2. Tumor hiliar izquierdo en las pruebas de imagen. Se realiza VPC comprobando la ausencia de infiltración de los vasos pericárdicos.



Caso clínico 3. Tumor hiliar derecho con afectación hiliar tumoral en la VTE. Imagen de la VPC que confirma la invasión intrapericárdica.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN.

Una correcta estadificación TNM en el carcinoma de pulmón es esencial para determinar una correcta actitud terapéutica y establecer el pronóstico individual de cada paciente. La estadificación clínica que se obtiene a partir de las pruebas de imagen y de otras pruebas invasivas, como vimos en la introducción, pueden infraestadificar o supraestadificar un estadio tanto para el status T, como para el N o incluso para el M. Esto puede dar lugar a que un paciente que no tiene indicación de cirugía llegue a intervenir y a que se realice una toracotomía exploradora de estadificación innecesaria en el caso de una infraestadificación; o a que en un paciente potencialmente curable, no se efectúen actitudes terapéuticas desde el punto de vista quirúrgico al considerarse erróneamente irresecable, en el caso de la supraestadificación.

La TAC es la prueba de imagen más empleada en el diagnóstico del cáncer de pulmón y para su estadificación. Esta prueba aporta información importante sobre el tamaño tumoral, la invasión de las cisuras, la invasión de la pared torácica o de otras estructuras mediastínicas. Sin embargo, en muchos casos no consigue ser lo suficientemente precisa como para distinguir entre un contacto íntimo o una infiltración de los tejidos adyacentes al tumor. Presenta una precisión para la determinación del estatus T que varía entre el 24% y el 71% según las distintas series existentes en la literatura^{188,189}. Gdeedo et al¹⁹⁰ ya sugirieron que la TAC por sí sola no debería contraindicar una posibilidad quirúrgica debido a las discrepancias observadas entre la estadificación clínica por técnicas de imagen y el análisis histológico de las piezas quirúrgicas de forma postoperatoria. En ese estudio nos presenta sólo una concordancia del estadiaje TNM clínica (por pruebas de imagen) y el patológico (por análisis histológico) del 35,1%, siendo el status T correctamente estadificado en el 54,1% de los casos, supraestadificado en el 27% e infraestadificado en el 18,9%.

En nuestro estudio, la TAC presenta una sensibilidad para la detección de infiltración tumoral del pericardio del 25,58%, por lo que consideramos que se trata de una sensibilidad muy baja. En la literatura, la sensibilidad de esta prueba para la estadificación del carcinoma broncogénico no es mucho mayor (35,1%)¹⁹⁰. Aún así, creemos que en nuestro análisis existe un sesgo claro de selección, debido a que se ha

realizado en un centro de referencia regional y por lo tanto la población a estudio incluye nuestra área de asistencia más todos los hospitales comarcales de nuestra área. De esta forma, existe una gran proporción de pacientes que no son remitidos desde estos centros ya que presentan estadios no quirúrgicos porque se ha objetivado una clara infiltración intrapericárdica.

El empleo de la PET en el estudio de los pacientes con cáncer de pulmón ha ayudado a conseguir una estadificación clínica más precisa. Esta prueba presenta una sensibilidad del 91% y una especificidad del 86%⁷². Existe un estudio retrospectivo reciente que analiza las toracotomías evitadas gracias al empleo de la PET y examina las posibles metástasis ganglionares y a distancia. En éste, se establece que los tumores estadio N1 positivos en la PET, los tumores mayores de 3 cm (T2) y los que se intervienen tras un intervalo superior a las 16 semanas desde la realización de la PET se asocian con mayor frecuencia a la realización de toracotomías exploradoras por afectación N2. Sin embargo, no aporta ningún dato sobre la afectación vascular pericárdica¹⁹¹.

Aunque en los últimos años el estudio de la PET se asocia a la realización conjunta de una TAC (PET – TAC), aún no obtenemos una información precisa acerca de la posible afectación de los tejidos adyacentes al tumor. Por lo tanto, aún resulta muy difícil distinguir las invasiones de la pared torácica o del mediastino por contacto directo con el tumor. A día de hoy, el análisis de las posibles metástasis linfáticas y a distancia sigue siendo su principal indicación.

En los últimos 10 años, a casi todos los pacientes que se van a intervenir por carcinoma broncogénico se les realiza una PET como método de estadificación clínica. De hecho, esta prueba está incluida de forma sistemática en el protocolo de pruebas complementarias que se realizan a nuestros pacientes subsidiarios de cirugía. Con anterioridad a este periodo esta prueba no era realizada, por lo que en nuestro estudio, que comienza en 1992, a una gran proporción de casos no se les realizó, lo que conlleva a que no tengamos suficiente información para analizar los resultados de la PET en relación al estatus T4 por invasión vascular pericárdica.

Aún así, y a pesar de todos los avances diagnósticos, seguimos encontrando casos en los que se continúa con dudas razonables en la estadificación clínica TNM. La videotoroscopia exploradora es una técnica que ha demostrado su utilidad para la estadificación del carcinoma broncogénico. Autores como Wain¹⁰⁴, Roviario, Vergani¹⁰² y más tarde nuestro grupo¹⁰³ mantienen que la VTE nos permite un estudio preciso del estatus T, N e incluso M. Igualmente es una técnica útil cuando se realiza de forma previa a una intervención resectiva de cirugía pulmonar por cáncer broncogénico¹⁰². En algunos casos, y no de forma infrecuente, durante la realización de una toracotomía se comprueba la irresecabilidad de la lesión bien por la existencia de metástasis pleurales, por la infiltración del mediastino o de estructuras vasculares. Estos grupos anteriores^{101,102,109,104} defienden el uso de la VTE como primer paso de la cirugía pulmonar para explorar la cavidad pleural ya que nos permite una evaluación del hilio pulmonar y del mediastino, así como la realización de una linfadenectomía ipsilateral evitando de esta forma la toracotomía exploradora en pacientes irresecables, con el consecuente efecto beneficioso en el postoperatorio del paciente en cuanto a confort, dolor, complicaciones, estancia hospitalaria, gasto sanitario o defecto funcional y estético, por mencionar algunas de las desventajas de este abordaje.

El grupo de Roviario¹⁰² en su serie de 1.306 pacientes intervenidos por cáncer de pulmón comprobó mediante videotoroscopia previa a la intervención de resección pulmonar, la irresecabilidad en 58 pacientes (4,4%). De éstos, en 32 casos (2,5%) se objetivó una diseminación pleural metastásica, en 22 casos (1,7%) se demostró una infiltración de estructuras mediastínicas y en 4 casos (0,3%) se observó una invasión transcisural en pacientes que no toleraban la neumonectomía. De esta forma, mediante la realización de la VTE diagnosticaron la irresecabilidad de 58 pacientes evitando por tanto otras tantas toracotomías exploradoras de estadificación, obviando igualmente las desventajas de la misma que ya hemos comentado anteriormente.

El índice de toracotomías exploradoras descritas en la literatura oscila entre el 3% y el 25%¹⁹². Roviario y colaboradores¹⁰² presentaron en su serie un índice que desciende hasta un 2,5% tras la introducción de la VTE previa a toda intervención quirúrgica por cáncer de pulmón. Nuestro grupo de trabajo, defensor de la videotoroscopia exploradora desde hace décadas, ha comenzado todas las intervenciones quirúrgicas con esta técnica en los 1.802 pacientes recogidos en la serie

aunque en 142 no pudo concluirse de forma satisfactoria debido a la existencia de adherencias firmes. En nuestro estudio existe una tasa de toracotomías exploradoras del 3,44% (62 casos), mientras que el índice de videotorascopias exploradoras realizadas en pacientes irresecables ha sido del 3,55% (64 casos), es decir, se han evitado 64 toracotomías exploradoras de estadificación. De no emplearse la VTE nuestra tasa de toracotomías exploradoras ascendería al 6,99% que corresponden a 106 pacientes. Por lo tanto, al igual que los trabajos de la literatura que hemos comentado, nosotros también pensamos que la VTE es una herramienta útil para establecer una estadificación más precisa, lo que nos permite una mejor valoración de la irresecabilidad de un tumor y, por lo tanto, evitar un gran número de toracotomías innecesarias y sus consecuencias. Aún así, esta técnica todavía presenta una cierta limitación ya que en ocasiones el procedimiento de toracotomía exploradora es necesario cuando existen dudas de resecabilidad o ante la evidencia de complicaciones técnicas para su realización, como es el caso de la existencia de adherencias firmes.

Otra de las ventajas de la VTE es que nos ayuda a decidir la vía de abordaje más adecuada para la realización de la intervención quirúrgica tras la visualización de los hallazgos encontrados durante la misma. Así podremos valorar si continuamos con la realización de una videocirugía (VATS) o si por el contrario optamos por un abordaje abierto (toracotomía). También nos facilita la toma de decisión sobre el tipo de toracotomía a realizar (lateral o póstero-lateral) y de igual modo, se podrá evaluar el tipo de resección requerido, identificando la localización del tumor con respecto a la cisura o una posible infiltración de la pared torácica que requiera una resección costal. En un estudio anterior de nuestro grupo de trabajo¹⁸⁷ ya se evidenció que la VTE es una buena técnica para la estadificación T3 por afectación de la pared torácica y su confirmación mediante la toma de una biopsia de forma intraoperatoria, presentando una sensibilidad y una especificidad del 100%.

Desde que en 1986 Azorin et al¹⁰⁵ y Little y Ferguson¹⁰⁶ publicaran la técnica de la pericardioscopia mediante la utilización de un mediastinoscopio, son numerosas las publicaciones existentes al respecto^{193,194,195}. Nos describen la realización de una pericardioscopia a través de una ventana subxifoidea empleada para el diagnóstico y el tratamiento de los derrames pericárdicos. Sin embargo, es nuestro grupo quien describe esta técnica adaptada a este campo en 1997¹⁹⁶ y posteriormente la

desarrolla^{197,198} como una herramienta complementaria a la VTE que nos permite examinar los vasos intrapericárdicos e identificar los tumores T4 por invasión vascular sin necesidad de la realización de una toracotomía exploradora.

Los pacientes candidatos para la realización de esta exploración son aquellos en los que en las pruebas de imagen existan dudas de infiltración del saco pericárdico, es decir, presentan un estadio clínico T4 por invasión vascular pericárdica. También se emplea en aquellos casos que durante la realización de la VTE se objetiva una posible afectación intrapericárdica con el objeto de disipar o confirmar esa posibilidad diagnóstica.

- TAC.

La sensibilidad de una prueba diagnóstica es la capacidad de la misma para detectar la enfermedad en sujetos enfermos. Así nos indica la capacidad de nuestra prueba para dar como casos positivos aquellos casos que realmente son enfermos, es decir, la proporción de enfermos correctamente identificados. Se calcula dividiendo el porcentaje de falsos positivos (FP) entre los FP más los falsos negativos (FN). La tomografía computarizada ha presentado en nuestro estudio una sensibilidad de tan sólo un 25'58% ya que sólo 11 de los 39 pacientes con afectación pericárdica (VP), presentaron una sospecha radiológica de la misma; y en 32 pacientes con afectación pericárdica confirmada, no existía sospecha radiológica previa (FN). Por tanto, existía un alto porcentaje de FP en la prueba (28 de 39).

La especificidad nos indica la capacidad de nuestra prueba para dar como casos negativos aquellos casos que realmente están sanos, es decir, la proporción de sanos que están correctamente identificados. Así, la especificidad caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos o lo que es lo mismo, representa la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba. Se obtiene dividiendo los verdaderos negativos (VN) entre la suma de los VN más los falsos positivos (FP). La especificidad del TAC en nuestro estudio es del 98,4% ya que sólo 32 pacientes no existía sospecha de infiltración pericárdica por TAC (FN).

Los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica. Son probabilidades del resultado, es decir, dan la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la misma.

El valor predictivo positivo (VPP) de una prueba es la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo. Se calcula mediante la ecuación $VP / FP + VP$. El VPP de la TAC es del 28,2%, porcentaje bastante bajo, es la capacidad del TAC para detectar infiltración intrapericárdica.

Igualmente, el valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo. Su fórmula es $VN / VN + FN$. El VPN de la TAC es muy alto, del 98,18%, puesto que presenta una alta probabilidad de ser negativo en caso no existir infiltración pericárdica.

- VTE.

La videotoracosopia exploradora presenta una sensibilidad del 100% para la detección de la infiltración vascular a nivel del pericardio, lo que significa que todos los pacientes con afectación pericárdica pueden ser diagnosticados mediante la realización de la misma. En nuestro estudio, todos los casos en los que se confirmó infiltración intrapericárdica se había sospechado previamente con la VTE. Por tanto, la probabilidad de dar positivo en la VTE, es decir, sospechar que existe infiltración, cuando realmente la tiene es del 100%.

Sin embargo su especificidad desciende ligeramente al 95,24% ya que no todos los pacientes con sospecha de afectación pericárdica en la VTE realmente la presentaron. Así, la probabilidad de un paciente que no tiene afectación intrapericárdica de tener una VTE negativa, es decir que se considere normal, es del 95,62%. A pesar de tener un valor inferior al de la sensibilidad, representa también un valor muy elevado, siendo éste muy superior al de la prueba de imagen (TAC) si lo comparamos con los resultados presentados en el apartado anterior.

El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de que siendo positivo el resultado de la prueba realmente exista tal afectación pericárdica. Así, el VPP de la VTE es de tan sólo el 35,83%, lo que implica que el porcentaje de falsos positivos de la misma es muy elevado (77 de 120). Este dato nos obliga a la realización de una exploración de confirmación en todos los casos que presenten una VTE positiva ya que existe un bajo porcentaje de verdaderos positivos (43 de 120). Este es el principal motivo por el que nuestro grupo realiza de forma sistemática una videopericardioscopia en todos los pacientes con sospecha de afectación pericárdica en la VTE.

El valor predictivo negativo (VPN), es decir, la probabilidad de que la VTE no objetive infiltración y de que el paciente no la presente, es del 100%. De esta forma, en ninguno de los pacientes en los que no se objetivó invasión, se identificó existencia de la misma.

- VPC.

La videopericardioscopia en nuestro estudio presenta una sensibilidad del 83,72% ya que en 7 casos con afectación pericárdica no fue posible objetivarla durante la misma por lo que se decidió la realización de una toracotomía exploradora para confirmarlo. En 3 de estos casos se debió a una imposibilidad técnica secundaria a la evidencia de adherencias firmes y en los otros 4 a la existencia de una duda razonable de resecabilidad. Estos últimos fueron llevados a cabo durante los primeros años en los que aún nos encontrábamos en la curva de aprendizaje. A pesar de que nuestra experiencia en la VPC ya es suficiente y adecuada, seguimos pensando que debe realizarse una toracotomía exploradora siempre que existan dudas de resecabilidad.

Consideramos importante puntualizar que no en todos los casos se pudieron tomar biopsias que confirmaran la afectación tumoral de los vasos pericárdicos ya que en ocasiones puede ser fatal para el paciente la toma de una muestra a este nivel. Así, se ha considerado positiva la existencia de una afectación pericárdica siempre que exista una biopsia que confirme la misma o ante la evidencia macroscópica de una clara infiltración. En aquellos casos de duda o inexistencia de clara infiltración, se ha preferido optar por un procedimiento abierto que nos lo confirmara.

La VPC presenta una especificidad del 100% ya que en ninguno de los pacientes en los que se descartó la infiltración intrapericárdica por VPC se comprobó posteriormente que sí hubiera tal invasión durante la resección pulmonar llevada a cabo, además de existir en todos los casos resecados un estudio histológico con los márgenes de resección libre.

El VPP de esta exploración es del 100%, es decir, la probabilidad de que confirmada la afectación intrapericárdica por VPC (sea positiva) realmente exista tal infiltración (esté enfermo) es del 100%.

El VPN de la VPC es del 91,67%, es decir, la probabilidad de no tener afectación pericárdica (paciente sano) si la prueba es negativa (no se evidencia infiltración en la VPC) es del 91,67%. En nuestra serie encontramos 7 pacientes con afectación pericárdica en los que no se consiguió objetivar la misma mediante la VPC, lo que hace que el resultado de la VPN descienda ligeramente.

Estadísticamente no podemos comparar nuestros resultados obtenidos en la VPC como técnica de estadificación del cáncer broncogénico para determinar la afectación vascular intrapericárdica con los de la literatura, ya que no existe ningún estudio publicado que emplee la misma técnica que nosotros. Con posterioridad a la descripción de la técnica por parte de nuestro grupo de trabajo liderado por el Prof. Dr. Loscertales, solo hemos encontrado dos estudios que empleen la VPC con la misma finalidad que nosotros. Onho et al¹⁹⁹ presentan un caso clínico único al que realizan una exploración intrapericardioscópica con la peculiaridad de que emplean complementariamente una ecografía con el objeto de estudiar todo el espesor de los vasos pulmonares y así poder estudiar la cara posterior de éstos.

Pompeo et al²⁰⁰ muestran una serie de 22 pacientes a los que someten a una VPC aunque su técnica difiere ligeramente de la nuestra ya que introducen un fibrobroncoscopio flexible en el pericardio para el estudio de la invasión vascular en lugar del toracoscopio como realizamos nosotros. En su serie no se pudo llevar a cabo la técnica de forma satisfactoria en 3 de los pacientes, ya que en uno no se pudo completar porque se encontraron adherencias intrapericárdicas y en 2 por dudas diagnósticas. Del total de su serie, en 19 pacientes la VPC fue diagnóstica, es decir, visualizaron las

estructuras anatómicas. De estos 19, a 7 se le pudo realizar una resección pulmonar (VN) y en 12 fueron considerados irreseccables (VP). Realizando una comparativa entre su estudio y el nuestro, podemos observar una tasa de imposibilidad de realizar la exploración de un 13,6% en su serie (3 casos de 22) frente a un 5,83% de la nuestra; éstas se debieron a adherencias en un 4,54% frente a un 2,5% y a dudas diagnósticas en un 9,09% versus 3,33%. La realización de una VPC en su serie presenta una sensibilidad del 80%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 70%. Estos datos son prácticamente idénticos a los nuestros salvo en el caso del VPN (70% de su serie frente al 91,67% de la nuestra). En ambas series encontramos unos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN superiores a los de la TAC en nuestra serie.

La duración media de nuestra exploración en aquellos casos en que sólo se realiza el procedimiento exploratorio por irreseccabilidad es de 52,66 minutos (rango 15-148 minutos), siendo la mediana de 45 minutos. Sólo en tres pacientes la realización de la VPC superó los 60 minutos, siendo en todos ellos por la presencia de adherencias que se liberaron toracoscópicamente pero que aumentaron, por tanto, el tiempo exploratorio. Si analizamos el tiempo total de intervención quirúrgica (exploración más resección pulmonar) en aquellos casos a los que posteriormente se les realiza una cirugía resectiva es de 114,14 minutos. En comparación con las resecciones pulmonares en las que no se precisó realizar una VPC, tiempo medio de 114,08 minutos, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas por lo que pensamos que esta técnica no aumenta el tiempo quirúrgico total y aporta grandes ventajas por ser una exploración toracoscópica y evitar la necesidad de realizar un alto porcentaje de toracotomías innecesarias.

Todas las exploraciones VPC se han realizado por el mismo grupo de cirujanos torácicos siguiendo la misma técnica descrita en el apartado de material y método. En el grupo de pacientes que no se realiza cirugía resectiva posterior por irreseccabilidad no se han descrito complicaciones intraoperatorias, postoperatorias ni mortalidad asociada al procedimiento exploratorio en cuestión. Sin embargo, en el caso de los pacientes en los que no se les pudo completar la VPC por algún motivo (adherencias o duda diagnóstica) y que por tanto precisaron de la realización de una toracotomía exploradora sin resección posterior, sí se describe un caso de incidencia intraoperatoria consistente en

una hemorragia intraoperatoria por infiltración tumoral que obliga a una sutura vascular de la arteria subclavia. Esta complicación conlleva a un shock hipovolémico del paciente que finalmente fallece en el quirófano. En este caso concreto se desiste de la realización de la VPC por la existencia de dudas razonables acerca de la infiltración pericárdica que se confirma posteriormente en la toracotomía exploratoria, además de existir múltiples adherencias que se liberan mediante abordaje toracoscópico, favoreciendo ambas circunstancias la hemorragia intraoperatoria y el posterior fallecimiento del paciente. Igualmente a como describieron Philips y Van de Water⁹⁵, nuestra serie presenta una mayor morbi – mortalidad en los pacientes que son sometidos a toracotomía exploratoria en comparación a los que sólo se les realiza abordaje mínimamente invasivo, debido principalmente al tamaño de las heridas y a un sesgo de selección ya que son los casos más complicados los que se abocan a la realización de la toracotomía exploradora.

La estancia hospitalaria de los pacientes sometidos exclusivamente a una VPC exploratoria sin resección posterior es de 4,22 días (rango 2 – 6), siendo la mediana de 4 días. Las exploraciones realizadas en los primeros años son las que han presentado unas estancias más prolongadas en probable relación con la curva de aprendizaje del procedimiento. En los últimos 8 años, todo este grupo de pacientes han presentado una estancia máxima de dos días, siendo remitidos al Servicio de Oncología al alta y favoreciendo una instauración más precoz del tratamiento oncológico. Pensamos que de haberse realizado una toracotomía exploradora, que presenta una mayor estancia hospitalaria (6,5 días), una mayor morbilidad así como un mayor periodo de recuperación, no hubiesen podido comenzar con el tratamiento oncológico de una forma tan temprana, con el consiguiente efecto perjudicial que esto puede conllevar en la cronología tumoral y en la supervivencia global del paciente.

En resumen, la VPC en nuestro estudio presenta unos valores de especificidad y valor predictivo positivo del 100%. La sensibilidad y el valor predictivo negativo también presentan valores elevados, próximos al 100%. De esta forma, podemos concluir que la VPC es una buena técnica de estadificación para la valoración de la infiltración pericárdica, muy superior en cuanto a resultados con respecto a las técnicas de imagen (TAC). Igualmente, se trata de una exploración mínimamente invasiva, segura, que no aumenta el tiempo quirúrgico y que aporta muchos beneficios ya que en

casos de irresecabilidad evita la realización de una toracotomía exploratoria que implicaría una incisión quirúrgica mayor, una recuperación más lenta y una instauración del tratamiento oncológico más tardía.

De esta forma, la VPC nos ha permitido detectar falsos estadios cT4 que se han podido beneficiar de una actitud quirúrgica con fines curativos, que se habrían desechado inicialmente por la supuesta infiltración pericárdica, y ha evitado la realización de una toracotomía exploradora innecesaria en aquellas lesiones que debido a la invasión vascular impedirían una resección pulmonar posterior, aún en el caso de que se realizara una sutura intrapericárdica.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES.

1. La videotoracoscopia exploradora permite establecer un estadio intraoperatorio TNM preciso, debiendo considerarse su realización como primer paso ante una intervención quirúrgica por carcinoma broncogénico. La realización de la VTE no añade morbilidad ni mortalidad al procedimiento en sí misma.
2. La videotoracoscopia exploradora, asociada o no a una videopericardioscopia, es una técnica de gran utilidad para ayudar a decidir la vía de abordaje (cirugía videoasistida, toracotomía lateral o póstero-lateral) así como el tipo de resección pulmonar a realizar.
3. La videopericardioscopia es una exploración que puede emplearse como herramienta de estadificación en el carcinoma broncogénico para la valoración de la afectación vascular intrapericárdica, presentando unos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo muy superiores a los obtenidos por las técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada.
4. La VPC disminuye el índice de toracotomías exploradoras, la estancia hospitalaria debido a una recuperación más temprana y favorece una valoración oncológica precoz en pacientes irresecables.
5. La videopericardioscopia es una técnica precisa que nos permite diagnosticar la infiltración de los vasos intrapericárdicos y valorar la necesidad de una sutura intrapericárdica. Además de ser una técnica segura por no aumentar la morbilidad ni la mortalidad de estos pacientes.

ANEXO

8. ANEXO.



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. 2285

02 de marzo de 2014

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Dr. Víctor Sánchez Margalet, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena en su reunión del día 25/02/2014, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: VIDEOPERICARDIOSCOPIA: HERRAMIENTA DE ESTADIFICACION EN EL CARCINOMA BRONCOPULMONAR

Código Promotor: Código Interno: 2285

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen Macarena acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Virgen Macarena

Marta Lopez Porras
(Cirugía Torácica) Hospital Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 02 de marzo de 2014

Fdo:

NOMBRE
SANCHEZ
MARGALET
VICTOR MANUEL
- NIF 28691159Q

Firmado digitalmente por
NOMBRE SANCHEZ MARGALET
VICTOR MANUEL - NIF 28691159Q
Nombre de reconocimiento (DN):
c=es, ou=FNMT, ou=firm class 2 ca,
ou=703002447, cn=NOMBRE
SANCHEZ MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF 28691159Q
Fecha: 2014.03.02 15:59:00 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Secretario del CEI Hospital Universitario Virgen Macarena

BIBLIOGRAFÍA

9. **BIBLIOGRAFIA.**

¹ Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.

² Sanchez de Cos J, Serra M, Hernández J, Hernández H, et al. Registro del Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estudio Descriptivo. *Arch Bronconeumol* 2013;49(11):462-7.

³ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. 2010. Madrid, 2012. Disponible en: <http://www.ine.es> [consultado 12 Mar 2015].

⁴ Amorin Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2013;30(1):85-92.

⁵ International Agency for Research of cancer: GLOBOCAN 2008 [Internet]. Lyon: OMS; c2010 [citado el 13 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#BOTH>.

⁶ Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio Epicli CP-2003). *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 446–52.

⁷ Duque JL, López-Encuentra A, Porta RR, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Survival of 2,991 patients with surgical lung cancer. The denominator effect in survival. *Chest* 2005;128:2274-81.

⁸ León-Atance P, Moreno Mata N, González-Aragoneses F, Cañizares-Carretero MA, García-Jiménez MD, Genovés-Crespo M, et al. Análisis multicéntrico de supervivencia y factores pronósticos en el carcinoma no microcítico de pulmón en estadio I patológico según la nueva clasificación TNM de 2009. *Arch Bronconeumol* 2011;47:441-6.

⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer [Internet]. Fort Washington: NCCN: 2011 [citado el 12 de octubre de 2011]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

¹⁰ World Health Organization. World Health Report: The European Health Report 2012. Where we are: health status in Europe and the case for Health 2020. Organización Mundial de la Salud 2012:1.

-
- ¹¹ Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in Bronchial Epithelium in Relation to Cigarette Smoking and in Relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253-267.
- ¹² Pisani P, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:870-3.
- ¹³ De la Cruz C, Tanoue L, Matthay R. Lung cancer: Epidemiology and Carcinogenesis, p. 1281-98. En: Shields TW (ed.) *General Thoracic Surgery* (Seventh edition), Williams & Williams, Malvem, 2009.
- ¹⁴ Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study of Japan. *BMJ* 1981;282:183-5.
- ¹⁵ Trichopoulos D, et al. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981;27:1-4.
- ¹⁶ Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-8.
- ¹⁷ Bain C, Feskanich D, Speizer FE, et al. Lung cancer rates in men and women with compatible histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:826-34.
- ¹⁸ Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Ins* 2003;95:1276-99.
- ¹⁹ Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer, p. 18-49. En S. G. Spiro, ed. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, *European Respiratory Journal*, 1995.
- ²⁰ Lederman JA, Omadel D. The biology of lung cancer, p. 72-89. En: S. G Sapiro, edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, *European Respiratory Journal*, 1995.
- ²¹ Shields TW. Pathology of Carcinoma of the lung. En: Shields TW (ed.) *General Thoracic Surgery* (Seventh edition), Williams & Williams, Malvem, 2009.
- ²² Meyer EC, Liebow AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to carcinoma of the lung. *Cancer* 1965;18:322-51.
- ²³ Hasse Joachim. Oncologic Characteristics, p. 13-25. En: *Surgical Treatment of Bronquial Carcinoma*, ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1986.
- ²⁴ Moori WJ. Common lung cancers. En Hasleton PS, ed. *Spencer's Pathology of the lung*, 5th ed. New York: McGrawHill, 1996:1009.

-
- ²⁵ Travis WD, et al. *Histological Typing of lung and pleural tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag, 1999.
- ²⁶ Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. En: *World Health Organization classification of tumours*. (Eds), IARC Press, Lyon 2004.
- ²⁷ Travis WD. The 2015 WHO classification of lung cancer. *Pathology* 2014;35(2):188.
- ²⁸ Travis W, 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(2):244-85.
- ²⁹ Subramanian J, Morgenstern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer in the young. *J Thorac Oncol* 2010;5:23-8.
- ³⁰ Thorsteinsson H, Alexandersson A, Oskarsdottir GN, et al. Resection rate and outcome of pulmonary resections for non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1164-9.
- ³¹ Auer G, et al. Reversibility of bronchial cell atypia. *Cancer Res* 1984;42:4241-7.
- ³² Rao SK, Fraire AE. Alveolar cell hyperplasia in association with adenocarcinoma of lung. *Mod Pathol* 1995;8:165-9.
- ³³ Vázquez MF, Fielder DB. Small peripheral glandular lesions detected by screening CT for lung cancer. A diagnosis dilemma for the pathologist. *Radiol Clin North Am* 2000;38:579-89.
- ³⁴ Barsky SH, Huang SJ, Bhuta S. The extracellular matrix of pulmonary scar carcinomas is suggestive of a desmoplastic origin. *Am J Pathol* 1986;124:412-9.
- ³⁵ Madri JA, Carter D. Scar cancers of the lung: origin and significance. *Hum Pathol* 1984;15:625-31.
- ³⁶ Noguchi M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995;75:2844-52.
- ³⁷ Suzuki K, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:893-7.
- ³⁸ Sagawa M, et al. Clinical and prognostic assessment of patients with resected small peripheral lung cancer lesions. *Cancer* 1990;66:2653-7.

-
- ³⁹ Singh G, Kayal SL, Toriyaka C. Carcinoma of type II pneumocytes: immunodiagnosis of a subtype of “bronchioloalveolar carcinoma”. *Ann J Pathol* 1981;102:195-208.
- ⁴⁰ Wick MR, Ritter JH. Pathologic features of carcinoma of the lung, p.729-742. En: Pearson’s Thoracic and Esophageal surgery (Third edition) Churchill Livingstone, 2008.
- ⁴¹ Takamori S, et al. Clinicopathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer* 1991;67:649-54.
- ⁴² Shimizu K, et al. A clinicopathologic study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung. *Chest* 1996;109:989-94.
- ⁴³ Hirsch FR, et al. Histopathologic classification of small-cell lung cancer. Changing concepts and terminology. *Cancer* 1988;62:973-7.
- ⁴⁴ Tammemagi CM, et al. Lung carcinoma symptoms: an independent predictor of survival and an important mediator of African-American disparity in survival. *Cancer* 2004;101:1655-63.
- ⁴⁵ Blum MG. Clinical Presentation of lung cancer, p 1351-1374. En: Shields TW (ed.) *General Thoracic Surgery* (Seventh edition), Williams & Williams, Malvern, 2009.
- ⁴⁶ Herth F, Erns A, Becker HD. Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest* 2001;120:1592-4.
- ⁴⁷ Tsoumakidou M, et al. A prospective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest x-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration* 2006;73:808-14.
- ⁴⁸ Hirshberg B, et al. Hemoptysis: etiology, evaluation and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997;112:440-4.
- ⁴⁹ Monte SA, Ehya H, Lang WR. Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. *Acta Cytol* 1987;31:448-52.
- ⁵⁰ Huntsman WT, Brown MI, Albala DM. Cardiac tamponade as an unusual presentation of lung cancer: case report and review of the literature. *Clin Cardiol* 1991;14:529-32.
- ⁵¹ Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149:1076-80.
- ⁵² Reyes CV, Thompson KS, Jensen JD. Cytopathologic evaluation of lung carcinomas presenting as brain metastasis. *Diagn Cytopathol* 1999;20:325-7.

-
- ⁵³ List AF, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1956;4:1191-8.
- ⁵⁴ Hastings RH. Parathyroid hormone-related protein and lung biology. *Respire Physiol Neurobiol* 2004;142:95-113.
- ⁵⁵ Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In *Clinique Medicale de L'Hotel dieu de Paris*, 2nd ed. Vol 3. Paris: Balliere, 1865.
- ⁵⁶ Rivera MP; Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines, 2nd ed. *Chest* 2007;132:131-148.
- ⁵⁷ Savage C, Morrison RJ, Zwischenberger JB. Bronchoscopic diagnosis and staging of lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 2001;11:701-21.
- ⁵⁸ Faber LP, Monson D, Brown C, et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy. *Proc Ins Med Chic* 1973;29:319-20.
- ⁵⁹ Ernst AE, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003;123:1693-1717.
- ⁶⁰ Fennessy JJ, Kittle CF. The role of bronchial brushing in the decision for thoracotomy. *J Thorac Cardiovas Surg* 1973;66:541-58.
- ⁶¹ Reed CE. Ultrasound Techniques in Mediastinal, Lung, and Esophageal Disease, p. 227-36. En: Shields TW (ed.) *General Thoracic Surgery* (Seventh edition), Williams & Williams, Malvern, 2009.
- ⁶² Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional VS endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2005;125:322-5.
- ⁶³ Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. A prospective double blind comparison of endoscopic ultrasound, endobronchial ultrasound, and bronchoscopic fine needle aspiration for malignant mediastinal lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2007;65;AB101.
- ⁶⁴ Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and Staging of lung cancer, p. 1375-86. En: Shields TW (ed.) *General Thoracic Surgery* (Seventh edition), Williams & Williams, Malvern, 2009.
- ⁶⁵ Byrd RB, et al. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. *Thorax* 1969;24:573-5.
- ⁶⁶ Rinker CT, Garrotto LJ, Lee, KR, Templeton AW. Bronchography. Diagnostic signs and accuracy in pulmonary carcinoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;104:802-7.

-
- ⁶⁷ Zwirewich CV, et al. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991;179:469-76.
- ⁶⁸ Mahoney MC, et al. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:255.
- ⁶⁹ Onaitis MW, D'Amico TA. Diagnosis and staging of lung cancer, p.751-64. En: *Pearson's Thoracic and Esophageal surgery (Third edition)* Churchill Livingstone, 2008.
- ⁷⁰ Webb WR, Golden JA. Imaging strategies in the staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1991;12:1-33.
- ⁷¹ Webb WR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: repeat of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705-13.
- ⁷² Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261.
- ⁷³ 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.
- ⁷⁴ Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, et al. Brain metastases from non-central nervous system tumours: evaluation with PET. *Radiology* 1999;212:803-809.
- ⁷⁵ Erasmus JJ, Patx EF, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1357-60.
- ⁷⁶ Yun M, Kim W, Alnafisi N, et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42:1795-1799.
- ⁷⁷ Hatabu H, Chen Q, Stock KW, et al. Fast magnetic resonance imaging of the lung. *Eur J Radiol* 1999;29:114-132.
- ⁷⁸ McCloud TC, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992;182:319-23.

-
- ⁷⁹ Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
- ⁸⁰ Fazi F, Fontemaggi G. MicroRNAs and lymph node metastatic disease in lung cancer. *Thorac Surg Clin*, 2012;22:167-75.
- ⁸¹ Rusch V. Mediastinoscopy: an obsolete procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011;142(6):1400-2.
- ⁸² Carlens E. Mediastinoscopy: a method of inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;4:343-52.
- ⁸³ Kliens G, Savic B. Complications of mediastinoscopy. *Endoscopy* 1979;1:9-12.
- ⁸⁴ Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:1575-665.
- ⁸⁵ Witte B, Wolf M, Hillebrand H, et al. Extended cervical mediastinoscopy revised. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2013;25:1-6.
- ⁸⁶ Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1053-6.
- ⁸⁷ Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopy lymphadenectomy (VAMLA): technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2):348-51.
- ⁸⁸ Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol* 2007;2:375-9.
- ⁸⁹ Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy-the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:384-90.
- ⁹⁰ Zielinski M, Hauer L, Hauer J, et al. Non-small-cell lung cancer restaging with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:776-81.
- ⁹¹ McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966;2(4):532-9.
- ⁹² Nechala P, Graham A, McFadden S, et al. Retrospective analysis of the clinical performance of anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2004-9.

-
- ⁹³ Jiao X, Magistrelli P, Godstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:450-454.
- ⁹⁴ Debevec L, Erzen J, Debeljak A, et al. Exploratory thoracotomy and its influence on the survival of patients with lung cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:479-84.
- ⁹⁵ Philips PA, Van De Water JM. Mediastinoscopy vs exploratory thoracotomy: diagnosis, morbidity, mortality. *Arch Surg* 1972;105(1):48-51.
- ⁹⁶ Foucault C, Mordant P, Grand B, et al. Unexpected extensions of non-small-cell lung cancer diagnosed during surgery: revisiting exploratory thoracotomies and incomplete resections. *Interact Cardiovasc Thoracic Surg* 2013;16:667-72.
- ⁹⁷ Demidtschik YE, Zharkov WW, Artiemova NA. Exploratory thoracotomy in surgery of lung cancer *Zentralbl Chir* 1998;113:97-103.
- ⁹⁸ Paul A, Marelli D, Wilson JA, et al. Does the surgical trauma of “exploratory thoracotomy” affect survival of patients with bronchogenic carcinoma? *Can J Surg* 1989;32:322-7.
- ⁹⁹ Roeslin N, Pallasse MC, Dumont P, et al. Outcome of 100 necessary exploratory thoractomies for bronchial cancer. *Ann Chirug.* 1990;44:670-2.
- ¹⁰⁰ Ratto GB, Fabiano F, Rovida S, et al. Survival after incomplete resection or exploratory thoracotomy in patients with advanced non small cell lung cancer. *Ital J Surg* 1988;18:377-83.
- ¹⁰¹ Sagawa M, Sato M, Sakurada A, et al. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video-assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann thorac Surg* 2002;73:900-4.
- ¹⁰² Vergani C, Varoli F, Despini L, et al. Routine surgical videothoracoscopy as the first step of the planned resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1206-12.
- ¹⁰³ Loscertales J, Jiménez-Merchán R, Arenas-Linares C, et al. The use of videoassisted thoracic surgery in lung cancer evaluation of respectability in 296 patients and 71 pulmonary exéresis with radical lymphadenectomy. *Eur J Cardiorhorac Surg* 1997;12:892-897.
- ¹⁰⁴ Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993;56:776-8.

-
- ¹⁰⁵ Azorin J, Lamour A, Destable MD, et al. Pericardioscopy: definition, value and limitation. *Rev Pneumol Clin* 1986;42:138-41.
- ¹⁰⁶ Little AG, Ferguson MK. Pericardioscopy as adjunct to pericardial window. *Chest* 1986;89:53-5.
- ¹⁰⁷ Kondon GT, Rich S, Levitsky S. Flexible fiberoptic pericardioscopy for the diagnosis of pericardial disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:432-34.
- ¹⁰⁸ Wong KK, Li AK. Use of a flexible choledochoscope for pericardioscopy and drainage of a loculated pericardial effusion. *Thorax* 1987;42:637-8.
- ¹⁰⁹ Roviario G, Varoli F, Rebuffat C, et al. Videothoracoscopic operative staging for lung cancer. *Int Surg* 1996;81-252-4.
- ¹¹⁰ Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-7.
- ¹¹¹ Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez-López M, et al. Normativa SEPAR sobre la estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011;47(9):454-465.
- ¹¹² Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumours in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-23.
- ¹¹³ Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, et al. On behalf of the members of the IASLC staging committee. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
- ¹¹⁴ Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539-4544.
- ¹¹⁵ Pérez-Gracia JL, López-Picazo JM, Martín-Algarra S, et al. Carcinoma microcítico de pulmón. *Rev Med Univ Navarra* 2007;51:7-13.
- ¹¹⁶ Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, et al. Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). *Chest* 2007;132(3 Suppl):314S-23S.

-
- ¹¹⁷ Jhun BW, Lee KJ, Jeon K, et al. Clinical applicability of staging small cell lung cancer according to the seventh edition of the TNM staging system. *Lung cancer* 2013;81:65-70.
- ¹¹⁸ Szczesny Tj, Szczesna A, Shepherd FA, et al. Surgical treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:47-56.
- ¹¹⁹ Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 2004;106:320-3.
- ¹²⁰ Morabito A, Carilio G, Daniele G, et al. Treatment of small lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(3):257-70.
- ¹²¹ Sun JM, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(8):2088-92.
- ¹²² Hansen H. Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiation? *Cancer Chemother Rep* 1973;4:239-41.
- ¹²³ Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-9.
- ¹²⁴ Grant SC, Kris MG, Houghton AN, et al. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the ant-idiotypic antibody BEC-2 plus Bacilus Calmette Guerin. *Clin Cancer Res* 2;1996:679-686.
- ¹²⁵ 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):278S-313S.
- ¹²⁶ Tanoue LT, Detterbec FC. New TNM classification for non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(4):413-23.
- ¹²⁷ López Pujol J, Álvarez Kindelán A, Algar Algar J, et al. Morbimortalidad perioperatoria de la neumonectomía. Análisis de los factores de riesgo. *Arch Bronconeumol* 2000;36:251-6.
- ¹²⁸ Ludwig C, Stoelben E, Oschewski M, et al. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):968-73.

-
- ¹²⁹ Merritt RE, Mathisen DJ, Wain JC, et al. Long-term results of sleeve lobectomy in the management of non-small cell lung carcinoma and low-grade neoplasm. *Ann Thorac Surg* 2009;88(5):1574-81.
- ¹³⁰ Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decisions analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003;76(6):1782-88.
- ¹³¹ Ma Z, Dong A, Fan J, Chen H. Does Sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favourable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(1):20-28.
- ¹³² Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1249-50.
- ¹³³ Schuchert MK, Pettiford BL, Keelev S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):926-32.
- ¹³⁴ Sawabata N, Olita M, Matsumura A, et al. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University. Optimal distance of malignant negative margin in excision of non-small cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thoracic Surg* 2004;77(2):415-20.
- ¹³⁵ El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007;14(8):2400-5.
- ¹³⁶ Okada M, Koke T, Higashiyama M, Yamato, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:769-775.
- ¹³⁷ Koke T, Yamato Y, Yoshiya K, et al. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-size lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(4):924-8.
- ¹³⁸ Roviario G, Rebuffat C, Varoli F, et al. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc Endosc* 1992;2:244-7.
- ¹³⁹ Cattanco SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):231-5.
- ¹⁴⁰ Port JL, Mirza FM, Lee PC et al. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):1951-7.

-
- ¹⁴¹ Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favourable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83(6):1965-70.
- ¹⁴² Flores RM, Park B, Dycoco , et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(1):11-8.
- ¹⁴³ Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;128(2):419-25.
- ¹⁴⁴ Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, et al. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):685-92.
- ¹⁴⁵ Dumlap NE, Larner JM, Read PW, et al. Size matters: a comparison of T1 and T2 peripheral non-small cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(3):583-89.
- ¹⁴⁶ Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy followed by wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(6):928-35.
- ¹⁴⁷ Fernando HC, De Hoyos A, Landreneau RJ, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 639-44.
- ¹⁴⁸ Nguyen CL, Scott WJ, Young NA, et al. Radiofrequency ablation of primary lung cancer: results from an ablation and resect pilot study. *Chest* 2005;128:3507-11.
- ¹⁴⁹ Ambrogi MC, Luchi M, Dini P, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:177-83.
- ¹⁵⁰ Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008;9:621-8.
- ¹⁵¹ Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung Adjuvant cisplatin evaluation: a Pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
- ¹⁵² Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:228-69

-
- ¹⁵³ Wind J, Smit EJ, Senan S, et al. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:29-34.
- ¹⁵⁴ Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of Stage III non-small cell lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2013;143(5):314S-340S.
- ¹⁵⁵ Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-7.
- ¹⁵⁶ Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the fourthcoming (seventh) edition of the TNM classifications for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(7):706-14.
- ¹⁵⁷ Cox J, Azarra N, Byhardt R, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 to 79.2 Gy: possible survival benefits with greater than or equal to 69.9 Gy in favourable patients with Radiation Therapy Oncology Group Stage III non-small cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1548-55.
- ¹⁵⁸ Dillman RO, Herndon H, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: a seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1210:5.
- ¹⁵⁹ Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Ins* 1991;83:417-23.
- ¹⁶⁰ Sause WT, Kolesar P, Taylor S IV, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
- ¹⁶¹ Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Bogaert W, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
- ¹⁶² Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer

(NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;18(3):473-83.

¹⁶³ Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al; French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIa non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):247-53.

¹⁶⁴ Nagai K, Tschia R, Mori T, et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:254-60.

¹⁶⁵ Roth JA, Fosella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-80.

¹⁶⁶ Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330(3):153-8.

¹⁶⁷ Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005;23:7014.

¹⁶⁸ Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(1):55-63.

¹⁶⁹ Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990;65:2503-6.

¹⁷⁰ Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:19-27.

¹⁷¹ Detterbeck F. What to do with “Surprise” N2?: intraoperative management of patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(3):289-302.

¹⁷² Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.

-
- ¹⁷³ Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- ¹⁷⁴ Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
- ¹⁷⁵ Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:246-50.
- ¹⁷⁶ Ramalingam S, Belani C. systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist* 2008;13:5-13.
- ¹⁷⁷ Azzoli Cg, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, et al. Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3825-31.
- ¹⁷⁸ Branden E, Hillerdal G, Kolbeck K, Koyi H. Permetrexed and Gemcitabine versus Carboplatin and Gemcitabine in non-small cell lung cancer: a randomized noninferiority phase II study in one center. *The Oncologist* 2015;20:1.
- ¹⁷⁹ Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-8.
- ¹⁸⁰ Perol M, Chouaid C, Milleron B. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC. IFCT_GFPC 0502 phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:540.
- ¹⁸¹ Su S, Hu Y, Ouyang W, et al. The survival outcomes and prognosis of stage IV non-small cell lung cancer treated with thoracic three-dimensional radiotherapy combined with chemotherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:290-7.
- ¹⁸² Higginson DS, Chen RC, Tracton G, et al. The impact of local and regional disease extent on overall survival in patients with advanced stage IIIB/IV non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:385-92.
- ¹⁸³ Tian J, Shi RH, Jian T, et al. Influential factor for the survival after radiotherapy for brain metastases from the pulmonary tumor in the 45 patients. *China Oncology* 2006;16:310-3.

-
- ¹⁸⁴ Mehta N, Mauer AM, Hellman S, et al. Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implications for locoregional treatment. *Int J Oncol* 2004;25:1677-83.
- ¹⁸⁵ Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, Rigberg D, Burt ME. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1609-11.
- ¹⁸⁶ Yim AP. Routine video-assisted thoracoscopy prior to thoracotomy. *Chest* 1996;109:1099-1100.
- ¹⁸⁷ Gallardo-Valera G, Triviño-Fernández A, Congregado M, Jiménez-Merchán R, Ayarra-Jarné FJ, Loscertales J. Usefulness of video-assisted thoracoscopy for correctly staging tumors as T3 because of chest wall invasion. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:325-9.
- ¹⁸⁸ Verschakelen JA, De Weber W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. *ÇCurr Opin Pulm Med.* 2004;10:248-55.
- ¹⁸⁹ Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, et al. Prospective comparison of radiologic, thoroscopic and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1154-8.
- ¹⁹⁰ Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, et al. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:224-7.
- ¹⁹¹ Smoragiewicz M, Laskin J, Wilson D, et al. Using PET-TC to reduce futile thoracotomy rates in non-small-cell lung cancer: a population-based review. *Curr Oncol.* 2014;21(6):768-74.
- ¹⁹² Laroche C, Wells F, Coulden R, Stewart S, et al. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax.* 1998;53:445-9.
- ¹⁹³ Millaire A, Wurtz A, De Groote P, et al. Malignant pericardial effusions: usefulness of pericardioscopy. *Am Heart J.* 1992;124:1030-4.
- ¹⁹⁴ Nugue O, Millaire A, Porte H, et al. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation.* 1996;94:1635-41.
- ¹⁹⁵ Maisch B, Pankuweit S, Brilla C, et al. Intrapericardial treatment of inflammatory and neoplastic pericarditis guided by pericardioscopy and epicardial biopsy: results from a pilot study. *Clin Cardiol.* 1999;22:17-22.

¹⁹⁶ Loscertales J, Jiménez Merchán R, Arenas Linares C, et al. The use of videoassisted thoracic surgery in lung cancer. Evaluation of respectability in 296 patients and 71 pulmonary exéresis with radical lymphadenectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 1997;12:892-7.

¹⁹⁷ Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Girón Arjona JC, et al. Videopericardioscopia: una nueva exploración para valorar la resecabilidad de los cánceres de pulmon cT4 por invasión vascular. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(9):435-41.

¹⁹⁸ Loscertales J, Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, et al. Usefulness of videothoracoscopic intrapericardial examination of pulmonary vessels to identify resectable clinical T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1563-6.

¹⁹⁹ Ohno K, Utsumi T, Sasaki Y, Suzuki Y. Videopericardioscopy using endothoracic sonography for lung cancer staging. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1780-2.

²⁰⁰ Pompeo E, Tacconi F, Mineo T. Flexible videopericardiocopy in cT4 nonsmal-cell lung cancer with radiologic evidence of proximal vascular invasion. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:402-8.