

**UTILIDAD DE LA VIDEOTORACOSCOPIA  
EXPLORADORA PARA UNA CORRECTA  
ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER DE  
PULMÓN T3 POR INVASIÓN PARIETAL**

**GREGORIO GALLARDO VALERA**

Servicio de Cirugía General y Torácica  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Cirugía**

**D. JESÚS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y TORÁCICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA DE SEVILLA Y D. MIGUEL CONGREGADO LOSCERTALES, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y JEFE DE SECCIÓN DE CIRUGÍA TORÁCICA, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA DE SEVILLA,**

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo de investigación clínica “**UTILIDAD DE LA VIDEOTORACOSCOPIA EXPLORADORA PARA UNA CORRECTA ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN T3 POR INVASIÓN PARIETAL**”, que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía **D. GREGORIO GALLARDO VALERA** para optar con él al Grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos necesarios y exigibles para ello.

Lo que certificamos en Sevilla a veinte de enero de 2011, para que surta efectos donde convenga.

Fdo. Prof. Dr. Jesús Loscertales Abril  
Catedrático de Cirugía de la Universidad de Sevilla  
Jefe de Servicio de Cirugía General y Torácica  
Hospital Universitario Virgen Macarena

Fdo. Dr. Miguel Congregado Loscertales  
Jefe de Sección de Cirugía Torácica  
Hospital universitario Virgen Macarena

# **AGRADECIMIENTOS**

Quiero mostrar mi agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible la realización de este trabajo, que constituye mi Tesis Doctoral, en las personas de:

Profesor Dr. Jesús Loscertales Abril, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Cirugía General y Torácica del Hospital Universitario Virgen Macarena, que ha sabido inculcar en mí con su constante insistencia y consejo, la capacidad que me condujo a la realización de esta Tesis, además de la dedicación en mi docencia.

Al Dr. Miguel Congregado Loscertales, Jefe de Sección de Cirugía Torácica del Hospital Virgen Macarena, por su ejemplo de estudio y trabajo y por la aportación con su experiencia a la realización de este trabajo.

Al resto de miembros del Servicio de cirugía General y Torácica del Hospital Universitario Virgen Macarena, por su apoyo y calidad humana.

# **DEDICATORIA**

A mi esposa, Luisa, por su apoyo y cariño y su manera de hacerme valorar la vida, dándomelo todo.

A mis padres, Gregorio y Manoli, que han hecho todo lo posible para que realizara mi sueño.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

**UTILIDAD DE LA VIDEOTORACOSCOPIA  
EXPLORADORA PARA UNA CORRECTA  
ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER DE  
PULMÓN T3 POR INVASIÓN PARIETAL**

**Doctorando:**

**GREGORIO GALLARDO VALERA**

Servicio de Cirugía General y Torácica  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Directores:**

**Prof. Dr. JESÚS LOSCERTALES ABRIL**

Catedrático de Cirugía de la Universidad de Sevilla  
Jefe de Servicio de Cirugía General y Torácica  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

**Dr. MIGUEL CONGREGADO LOSCERTALES**

Jefe de Sección de Cirugía Torácica  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla





# ÍNDICE

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I

<i>Introducción</i>	4
<i>Clínica y diagnóstico</i>	10
<i>Pronóstico</i>	17
<i>Estadificación</i>	20
<i>Tratamiento</i>	37

## CAPÍTULO II

<i>Objetivos de la tesis doctoral</i>	57
---------------------------------------	----

## CAPÍTULO III

<i>Material y métodos</i>	61
---------------------------	----

## CAPÍTULO IV

<i>Resultados obtenidos</i>	68
-----------------------------	----

## CAPÍTULO V

<i>Discusión</i>	76
------------------	----

## CAPÍTULO VI

<i>Conclusiones</i>	80
---------------------	----

## **CAPÍTULO VII**

*Bibliografía*

82

# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**

El carcinoma broncogénico se define como cualquier tumor maligno de estirpe epitelial originado en el epitelio de revestimiento o glandular del árbol bronquial, quedando de este modo excluidos los tumores benignos, los mesenquimatosos, los pleurales, los metastáticos y otros que aunque comprometan tejidos del tórax se propagan desde territorios vecinos.

El conjunto de los tumores pulmonares epiteliales malignos de tipo escamoso, microcítico, adenocarcinoma con sus variantes, adenoescamoso y otros, se denomina carcinoma broncogénico. Debido a que de todos los tipos de neoplasias pulmonares primitivas el carcinoma broncogénico es el más frecuente, también se le denomina a éste de forma genérica cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón es un problema significativo de salud pública a nivel mundial. Es la causa más frecuente de muerte por cáncer y es responsable de aproximadamente el 14% de todos los diagnósticos de cáncer y del 28% de todas las muertes por cáncer. Es en la actualidad la primera causa de muerte por cáncer en varones, y su incidencia continúa aumentando, sobre todo en mujeres (1), en las cuales el cáncer de pulmón está igualando e incluso supera en algunas series al cáncer de mama que ocupaba el primer lugar en el sexo femenino. Tiene un mal pronóstico y unos resultados terapéuticos muy limitados, con unas expectativas de supervivencia a los 5 años muy bajas, que en los datos más favorables recogidos en Estados Unidos no superan el 15% del total de casos nuevos diagnosticados, y unas cifras de mortalidad superiores a la suma de las siguientes tres neoplasias más prevalentes, tras el carcinoma broncogénico: colon, mama y próstata (2).

Anualmente se diagnostican en los varones entre 150.000-200.000 casos nuevos

de cáncer de pulmón al año y entre 35.000-40.000 casos en las mujeres, siendo la tasa de incidencia de 51,6 casos por 100.000 habitantes en hombres y de 3,4 por 100.000 en el sexo femenino (3). En la población española, con respecto a la europea, es preciso detallar que presenta tasas inferiores a la media con respecto a ambos sexos. Dentro de la península, Asturias seguida por el País Vasco son las dos comunidades autónomas que mayor incidencia presentan.

La tasa de supervivencia al cabo de un año del cáncer de pulmón se sitúa en torno al 45%, en función siempre del tipo histológico y del tratamiento al que haya sido sometido, mientras que la tasas de supervivencia a los 5 años para todos los tipos combinados no supera el 20% (4). Aunque las intervenciones locales y sistémicas pueden mejorar la tasa de supervivencia de estos pacientes, el tratamiento adecuado depende de la estadificación histológica exacta antes del tratamiento y después de la intervención. La resección anatómica del lóbulo o segmento afecto y la extirpación de los ganglios linfáticos proporcionan la base para la estadificación anatomopatológica y el tratamiento óptimo del paciente en los estadios I y II; mientras que en los casos avanzados (estadios III y IV) se requiere de un abordaje multidisciplinar integrando al enfermo en un plan terapéutico donde recibirá asistencia por parte del cirujano, oncólogo médico y radioterápico si es necesario.

El inicio y evolución posterior de este tumor en el mundo se ha relacionado estrechamente con el hábito del consumo de tabaco. En los países industrializados (Norteamérica y centro-norte de Europa), cuya población masculina comenzó a fumar a principios del siglo XX, los casos de carcinoma broncogénico ascendieron de manera progresiva en este colectivo a partir de la década de 1930, para después estabilizarse y comenzar a descender en los primeros años de la década de los 90. El tabaquismo en las mujeres de estas zonas se incrementó a partir de los 40, observándose un aumento

mantenido desde los años 60 hasta final de siglo, aunque el problema no ha llegado a alcanzar la magnitud observada en los hombres (3).

En España, el ascenso significativo del tabaquismo fue posterior a las fechas citadas, en torno a 1950 para los varones y 1970 para las mujeres, por ello es por lo que llevamos varias décadas en las cuales han aumentado las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el sexo masculino, llegando incluso a igualar con cifras del resto de Europa, y aunque existen datos contradictorios, algunos autores sugieren una cierta estabilización de la enfermedad en los últimos años para este colectivo. Con respecto al sexo femenino, las cifras eran las más bajas de Europa, con cifras próximas a 4 casos por 100.000 hasta los primeros años de los 90, pero a partir de entonces se está produciendo un incremento progresivo en su frecuencia (3).

Las diferencias observadas en la incidencia de ambos sexos están íntimamente ligadas al hábito tabáquico. Epidemiológicamente ambas epidemias están relacionadas de forma causa-efecto, con una latencia de unos 20 años. Son numerosos los autores y estudios que defienden y demuestran respectivamente, el papel activo del tabaquismo en el proceso de carcinogénesis pulmonar y, en menor grado y con cierta controversia, en relación con la inhalación pasiva del humo de combustión del tabaco.

Cierto es que el abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo, pero nunca lo iguala al de un no fumador, así, en el mundo occidental se está asistiendo a una considerable nueva proporción de nuevos casos diagnósticos de cáncer pulmón en exfumadores, comprobándose de esta manera, que el daño genético sufrido por el epitelio respiratorio, tras la acción del tabaco inhalado, puede persistir muchos años aunque se abandone éste vicio.

Existen también otras exposiciones externas que se han relacionado etiológicamente con el cáncer de pulmón, como es el contacto con el asbesto, níquel o



uranio, agentes que multiplican de forma aditiva el riesgo si además existe tabaquismo activo. A nivel de exposiciones no ocupacionales, el contacto con el radón doméstico y el uso de ciertos combustibles para cocinar utilizados en China, se han reconocido como factores de riesgo del carcinoma broncogénico. Igualmente, enfermedades como la OCFA (Obstrucción Crónica al Flujo Aéreo) o la fibrosis pulmonar idiopática de larga duración se consideran factores de riesgo (4).

No todos los fumadores desarrollan cáncer de pulmón, son sólo unos pocos los expuestos que enferman. Además, se ha observado cierta tendencia a padecer esta patología si existen antecedentes familiares de este proceso neoplásico. Aún está por demostrarse el gen facilitador, aunque se ha podido detectar un gen dependiente del citocromo 450 y su relación con los metabolitos tóxicos del tabaco (4). En las mujeres parece existir un incremento del riesgo de padecer esta patología para similares exposiciones al tabaco que el varón, debido a un mecanismo detoxificador, considerándose además que la terapia sustitutiva estrogénica puede ser otro factor de riesgo (4).

La patogenia de la enfermedad es bastante sencilla, el tabaco produce un estímulo que da lugar a alteraciones genéticas que ocasionan una alteración de los factores de crecimiento asociados a un fallo de vigilancia inmune, finalizando con un crecimiento celular incontrolado y posterior capacidad angiogénica y de producción de metástasis regionales y/o a distancia.

Con respecto a la biología molecular, existen diferentes genes alterados que aparecen en el desarrollo de la enfermedad. Los más involucrados parecen ser los de las familias K-ras y MYC. Desde el punto de vista carcinogénico el patrón mutacional de los genes K-ras y p-53 puede estar inducido por los denominados *adducts* con el ADN por metabolitos de sustancias como los hidrocarburos (5-7).

En los genes K-ras existen mutaciones características en relación con los *adducts* selectivos inducidos por los carcinógenos del tabaco, esto se ha demostrado en los adenocarcinomas, mientras que la activación de la familia MYC es más frecuente en la estirpe del carcinoma broncogénico microcítico (5-7).

Dentro de los genes supresores, el más conocido es el p-53 con diferentes espectros mutacionales dependiendo de la exposición a diversos carcinógenos, siendo más frecuente su expresión en el microcítico y el escamoso (5-7).

También se ha demostrado al realizar el estudio cromosómico de los cánceres broncogénicos que existen numerosos oncogenes y genes supresores de tumores actualmente en investigación que influyen en la producción de esta neoplasia y parece ser el futuro del plan estratégico a seguir para establecer el diagnóstico precoz en la fase asintomática y poder diseñar terapias más eficaces (7).

Existen estudios epidemiológicos que sugieren la existencia de una predisposición familiar al cáncer de pulmón, independientemente de la exposición al tabaco, y probablemente ligado a un gen autosómico recesivo cuya pérdida de función confiere un alto riesgo relativo al individuo portador (similar a la contribución de BRCA1 en el cáncer de mama) (8). La identificación de tal gen, o genes, no ha sido posible hasta el momento, probablemente por el peso relativo de los factores ambientales en comparación con el riesgo familiar.

La búsqueda de alteraciones somáticas ha sido más fructífera en esta patología. Para el análisis de las alteraciones genético-moleculares se han utilizado líneas celulares tumorales, cultivo en fresco, muestras tumorales en fresco y previamente fijadas. Un elevado número de segmentos y loci cromosómicos parecen estar implicados en la patogénesis del cáncer de pulmón (9).

Los estudios de mutaciones génicas, hipermetilación en zonas promotoras y

pérdida alélica en focos de células normales, hiperplasia, metaplasia, displasia, carcinoma in situ o carcinoma invasivo sugieren que la pérdida de un alelo en el cromosoma 3p es el evento más temprano en la carcinogénesis. Seguidamente podría suceder la pérdida alélica o hipermetilación de 9p y posteriormente de 8p (10). La pérdida de heterocigosidad en el locus del gen p53 (17q13.1) es relativamente rara y ocurre predominantemente en el estadio de displasia o cis (11). Se han observado, sin embargo, mutaciones puntuales de p53 en el epitelio morfológicamente normal adyacente en el carcinoma broncogénico (12). En contraste, sólo se han identificado mutaciones de K-ras en cis (11).

# **CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA**

## **BRONCOGÉNICO**

### **1. CLÍNICA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**

Son solo un 5% los pacientes que no presentan clínica en el momento del diagnóstico. Los síntomas de los restantes pueden ser derivados de la infiltración local tumoral, su extensión regional, intratorácica, de las metástasis distantes o de algún síndrome paraneoplásico asociado. Dentro de los más frecuentes se encuentran (13-16) la tos (8-75%), por infiltración, ulceración, irritación tumoral o infecciones acompañantes; el dolor torácico (2-49%), por invasión o compresión de estructuras torácicas; la hemoptisis (6-35%), por ulceración o infiltración de la vía aérea; la disnea (3-60%), por obstrucción bronquial, atelectasia, derrame pleural o linfangitis; la pérdida de peso (0-68%), secundaria a carcinoma avanzado con presencia de metástasis; la disfonía (3-13%), por infiltración recurrential por tumor o adenopatías y otros como fiebre, acropaquias, disfagia o síndrome vena cava superior, en relación con síndromes paraneoplásicos e invasión a distancia de la tumoración.

La clínica derivada de la presencia tumoral puede provocar síntomas a nivel local o bien secundaria a la diseminación regional, así los clasificamos en:

- A) Síntomas locales: los carcinomas broncogénico escamosos y microcíticos, se encuentran con frecuencia a nivel central del tórax, en grandes vías aéreas, bronquios lobares y segmentarios proximales, originando tos seca, hemoptisis, disnea, estridor sibilancias, fiebre y dolor torácico vago. Por el contrario, los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes suelen tener una localización más periférica, favoreciendo así la aparición predominante de algunos síntomas

como tos, disnea y dolor torácico, localizado o pleurítico.

B) Síntomas derivados de la diseminación regional: causados por el propio tumor o por la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño, frecuentemente, pero no siempre, metastásicas. Pueden apreciarse alteraciones neurológicas a nivel del nervio laríngeo recurrente (disfonía) en cánceres del lóbulo superior izquierdo. Los del sulcus superior (Pancoast) afectan, en ocasiones, al plexo braquial, algunas raíces nerviosas (C8, D1 y D2), y, a veces, dañan la cadena simpática o el ganglio estrellado, causando el síndrome de Claude-Bernard-Horner (ptosis, miosis, enoftalmos, inyección conjuntival y anhidrosis facial ipsilateral). No resulta extraña la invasión local de costilla o cuerpos vertebrales. Entre los vasos sanguíneos, el que más suele afectarse por tumores del lóbulo superior derecho, es la vena cava superior, dando lugar al conocido “síndrome de vena cava superior”, ocasionando cefalea, edema en esclavina (edema facial y en cuello) y dilataciones venosas en hombro y brazo. La invasión cardíaca es rara, pero puede aparecer pericarditis (arritmias, derrame pericárdico). También puede ocurrir la compresión o invasión esofágica con la consecuente disfagia asociada.

Alrededor del 40% de los pacientes con carcinoma no microcítico (escamoso, adenocarcinoma o carcinoma de células grandes) presentan metástasis en el momento del diagnóstico, cifra esta que se incrementa en los microcíticos. Esto obliga a tener presente siempre una sospecha ante cualquier indicio clínico que presente el enfermo, realizando una evaluación completa del mismo (historia clínica, exploración y analítica), descartando infiltración del proceso tumoral a cualquier nivel (17). La localización más frecuente suele ser a nivel óseo, hepático, cerebral, pleural, suprarrenal y cutáneo.

Las metástasis óseas (sobre todo cuerpos vertebrales y costillas), se encuentran

en torno al 20% de los enfermos al diagnóstico del carcinoma broncogénico, manifestándose, sobre todo, como dolor intenso bien localizado. Es frecuente la hipercalcemia y la elevación de la fosfatasa alcalina.

Alrededor del 10% de los pacientes se presenta con metástasis intracraneales y otro 15-20% las desarrolla posteriormente. Los signos y síntomas más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, déficits neurológicos y alteraciones mentales.

Las metástasis hepáticas aparecen en el 10-25% de los carcinomas, ocasionando debilidad, anorexia y dolor abdominal, existiendo en los casos avanzados elevaciones enzimáticas (AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina) y hepatomegalia.

La afectación de las glándulas suprarrenales suelen ser asintomáticas.

En cuanto a los síndromes paraneoplásicos, se ha determinado que aparecen en el 10% de los casos, algunas veces precediendo al diagnóstico del cáncer, cuyo índice de asociación sigue siendo más elevado en el grupo de los microcíticos. Dentro de los más frecuentes se encuentran las acropaquias, la anorexia y pérdida de peso, la hipercalcemia no metastásica, la hiponatremia, la neuropatía periférica y la tromboflebitis migrans.

## **2. DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO**

Generalmente trataremos de alcanzar un diagnóstico histopatológico de certeza por medio de las técnicas menos molestas y agresivas para el paciente en la medida de lo posible. Si se contempla un tratamiento quirúrgico, deberían considerarse también los aspectos de reseabilidad en el tumor y de operabilidad en el paciente.

El diagnóstico de sospecha del carcinoma broncogénico debe determinarse ante todo paciente con sintomatología clínica sugestiva de afectación neoplásica. El examen rutinario debe iniciarse por una historia clínica detallada con exploración y analítica

completa y una radiografía de tórax.

La radiografía posteroanterior y lateral de tórax es habitualmente la primera técnica que sugiere la presencia de un carcinoma broncogénico, al detectar masas pulmonares, áreas de atelectasia, alteraciones hiliares o adenopatías. Además, aporta información sobre su extensión, la mejor manera de realizar el diagnóstico definitivo y la presencia simultánea de otras enfermedades torácicas. Siguiendo esta línea y según las características de la lesión (son datos de malignidad: tamaño grande con diámetro mayor de 3 cm con bordes espiculados, calcificación excéntrica rara sin presencia de lesiones satélites con crecimiento en los dos últimos años y con un tiempo de duplicación de entre 30 y 490 días), su localización y relación con estructuras vecinas, se podría realizar una tomografía computarizada (TC) o, incluso, una resonancia magnética (RM). Actualmente con la TC helicoidal o TC multicorte, que dispone de capacidad para realizar reconstrucciones de imágenes pulmonares y bronquiales (broncoscopia virtual), y con el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), el uso de la RM, queda limitado a casos seleccionados, principalmente para tumores del sulcus superior, para algunas afecciones vasculares o para el tumor medial paravertebral.

La citología del esputo es una prueba que alcanza una especificidad del 99% con una sensibilidad del 66% (que difiere según las lesiones se localicen a nivel central 71% o periférico 49%). Ésta sería conveniente tomarla durante tres días consecutivos ayudándose si fuera preciso de nebulizaciones previas de 15-20 cc de suero salino fisiológico al 3% durante 15-20 minutos (esputo inducido) (18). Los pacientes que presentan hemoptisis, bajo FEV1 (volumen espirado forzado en el primer segundo), tumores mayores de 2,4 cm, de localización central y tipo escamoso, tienen mayores posibilidades de ser diagnosticados mediante citología del esputo (19).

La siguiente prueba a realizar en los enfermos con lesión radiológica sospechosa es la fibrobroncoscopia, prueba que presenta muy bajas tasas de complicaciones y mortalidad (0,04% - 0,12%) (18). Esta técnica nos permitirá tomar biopsias bronquiales (sensibilidad 74%), realizar cepillado bronquial (sensibilidad 59%) y lavados bronquiales (sensibilidad 48%) para poder tipificar la histología tumoral. Conviene tomar de 3 a 5 muestras de biopsia y al menos dos cepillados bronquiales (18).

La punción transbronquial es una técnica que puede resultar de gran ayuda, tanto para el diagnóstico de adenopatías peribronquiales, como, de lesiones bronquiales (18) cuando encontramos compresión extrínseca con mucosa normal o lesiones con gran contenido necrótico.

En conjunto, podemos afirmar que la sensibilidad global de las técnicas broncoscópicas combinadas alcanza un 88% refiriéndonos a la enfermedad endobronquial de situación radiológica central. Cuando, al contrario, no se aprecia lesión endoscópica debido a su localización más periférica, la sensibilidad se reduce al 69%, con los siguientes valores parciales: cepillado bronquial 52%, biopsia transbronquial 46% y lavado bronquial/broncoalveolar 43% (18). En este contexto también ha sido estudiada la sensibilidad de la punción aspirativa transbronquial siendo del 67% tras la revisión de cinco estudios (19).

Únicamente la biopsia transbronquial suele añadir un riesgo significativo a la exploración, pudiendo ocasionar hemoptisis en el 3,7% de los pacientes y neumotórax en el 5,5% de los casos.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica resulta más rentable que la fibrobroncoscopia para lesiones pulmonares periféricas. La sensibilidad global de la misma es del 90% (19), tendiendo a disminuir si el diámetro de la lesión es inferior a 2 cm. Presenta una tasa de falsos negativos del 20-30%. Precisa para su realización de



control radioscópico o TC. La complicación más frecuente es el neumotórax, del que tan sólo del 12-30% de los mismos requieren drenaje pleural para su resolución.

El diagnóstico de certeza es el histopatológico, pero la fiabilidad de una muestra sólo citológica depende, en buena medida, de la estirpe tumoral encontrada, cuando el resultado sea de carcinoma broncogénico no microcítico, solamente en un 2% de los casos el estudio histológico tumoral será discordante, es decir, microcítico. Pero si la citología diagnóstica es un carcinoma microcítico, un 9% de estos serán tumores no microcíticos (19).

Además de todo lo citado anteriormente, se debe obtener material citohistológico si el paciente presente derrame pleural, alguna lesión supuestamente metastásica accesible o adenopatías para el estudio de extensión.

En los casos sospechosos que, con las técnicas anteriormente referidas, no consigamos llegar a un diagnóstico de certeza porque carezcamos de material citohistológico suficiente, será preciso indicar procedimientos más agresivos: exploración quirúrgica del mediastino, toracoscopia o videotoracoscopia, e incluso toracotomía, que en la medida de lo posible, se aprovechará para llevar a cabo el tratamiento de resección indicado en cada paciente (20).

Una vez realizado el diagnóstico, sería conveniente contrastar las posibilidades de operabilidad del paciente y la resecabilidad del caso (principalmente mediante las pruebas de imagen). La evaluación funcional preoperatoria del paciente al que se va a practicar una resección pulmonar continúa despertando el interés de los clínicos, ya que las cifras más actuales de mortalidad de la resección pulmonar en Europa son todavía del 2% en lobectomía y del 11% en neumonectomía (21).

Las pruebas de las que disponemos actualmente para evaluar la funcionalidad son varias, entre las que destacan la espirometría, la gammagrafía de ventilación-

perfusión y, sobre todo, la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), que, en los últimos tiempos está sustituyendo a la gammagrafía y así, según las últimas guías, se debe medir la DLCO a todos los pacientes, independientemente de los volúmenes medidos en la espirometría forzada. Artículos recientes (22) demuestran que existe una débil correlación entre los valores preoperatorios de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, en porcentaje del teórico ( $FEV_{1\%}$ ), y que el cálculo sistemático de la DLCO postoperatoria mejora la predicción del riesgo de la resección pulmonar. Por otra parte se debe indicar una prueba de esfuerzo estandarizada a todos los pacientes con valores inferiores a la normalidad en la espirometría o difusión. También en este tema se pueden encontrar discrepancias entre los dos consensos publicados más recientemente. Mientras que en uno de ellos (23) sólo se recomienda el cálculo del consumo máximo de oxígeno por minuto cuando los valores del  $FEV_{1\%}$  o DLCO postoperatorios sean inferiores al 40% del valor teórico para el paciente, en el otro (24) se aconseja la prueba de esfuerzo en todos los pacientes con  $FEV_{1\%}$  o DLCO inferiores al 80% del valor teórico. La prueba de ejercicio estandarizada permite una evaluación simultánea y completa del sistema cardiorrespiratorio. Una alternativa válida a la medición del consumo de oxígeno es la realización de pruebas menos complejas, tales como el test de subir escaleras limitado por los síntomas (24). En esta prueba, el punto de corte que discrimina a los pacientes que no van a presentar complicaciones es de 22 metros. Si el paciente es incapaz de alcanzar una altura equivalente a 12 metros, se le debe efectuar una prueba de esfuerzo estandarizada con medición directa del consumo máximo de oxígeno por minuto, ya que en estos casos existe un mayor riesgo de muerte operatoria (24).

## **PRONÓSTICO**

El pronóstico de los enfermos afectados de carcinoma broncogénico es en la actualidad bastante sombrío, sobreviviendo a los 5 años del diagnóstico sólo el 20% de los pacientes, habiendo mejorado en las últimas décadas, únicamente y de manera discreta, en los carcinomas microcíticos.

El factor pronóstico más importante es la estadificación TNM, centrada en los parámetros anatómicos fundamentales del carcinoma. Su elaboración está basada en las diferencias estadísticamente significativas referidas por Mountain (25) entre la supervivencia de los carcinomas no microcíticos encuadrados en los diferentes estadios, y que viene siendo revisada periódicamente. En 2009 la Union Internationale Contre le Cancer y el American Joint Committee on Cancer han publicado la séptima edición de la clasificación TNM de los tumores malignos, que entrará en vigor un año después de su publicación. Para la actualización de la clasificación del cáncer de pulmón, se ha contado con el trabajo realizado por el Comité Internacional de Estadificación (CIE) y de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (26).

Los pacientes con carcinoma microcítico con enfermedad extendida tienen también una supervivencia significativamente peor que quienes presentan una menor extensión tumoral, siendo la misma al año del diagnóstico del 16 y el 48% respectivamente (27).

Se sabe que dentro de un mismo estadio tumoral existen pacientes con pronósticos muy diferentes entre sí, ya que, además de los factores anatómicos hay otros que deberían tenerse en cuenta y que llevan a un peor pronóstico como son: mala capacidad física (valores altos en la escala ECOG/OMS o bajos en el índice de Karnofsky), pérdida de peso, duplicidad tumoral acelerada, micrometástasis en ganglios

o en médula ósea, elevado número o densidad de microvasos en el tumor, mutaciones de oncogenes (K-ras) y elevación de LDH o marcadores tumorales (28). Así, sería interesante poder integrar la mayor información pronóstica posible relativa a cada paciente en concreto para poder adaptar la modalidad e intensidad terapéutica en cada caso.

Grupos de expertos (29) propusieron la puesta en marcha desde hace varias décadas para realizar un cribado o screening del cáncer de pulmón en población de riesgo, que ha llevado a la detección y el diagnóstico de procesos en estadios menos avanzados, pero a pesar de ello no se ha demostrado una disminución significativa de la mortalidad atribuible al carcinoma broncogénico, por lo que queda demostrado el importante problema de salud pública que representa esta patología y queda en el aire la espera de resultados de los trabajos de investigación actualmente puestos en marcha en relación sobre todo al estudio de la genética y los marcadores biológicos.

Desde el punto de vista genético, se ha observado que mutaciones del gen K-ras, detectables en el 30-50% de los adenocarcinomas, se han asociado a un peor pronóstico en múltiples estudios retrospectivos. Un estudio retrospectivo (30) con una importante muestra ha demostrado mutaciones de K-ras en el 22% de adenocarcinomas de pulmón en estadio I. La supervivencia a 5 años de aquellos pacientes con mutaciones de K-ras fue del 40% en comparación con el 70% de los que no portaban dicha mutación.

Las mutaciones de p53 también se han asociado con peor supervivencia en carcinomas no microcíticos. Un metaanálisis (31) de 11 estudios retrospectivos han demostrado un impacto negativo de las mutaciones de p53 en la supervivencia. Este efecto parece limitarse también a adenocarcinomas, no siendo aparente en carcinomas epidermoides. Las mutaciones en pacientes en estadio I que afectan a la estructura de p53 parecen tener un marcado efecto en el descenso de la supervivencia, lo que no

ocurre con otras mutaciones.

También las alteraciones epigenéticas originadas tras la hipermetilación de los genes RASSF1A y DAPkinasa, se asocian a un descenso en la supervivencia de los pacientes con carcinoma no microcítico en estadio I resecaos (32).

Un punto importante a destacar en el pronóstico de estos pacientes es la implicación del tratamiento en el mismo. La cirugía persiste como la base del tratamiento en los tumores resecaos y operables, mientras que la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) son las alternativas de elección en pacientes con enfermedad avanzada.

La QT constituye hoy en día la base del tratamiento de los pacientes con tumores irresecaos, en combinación con RT en los tumores localmente avanzados. Globalmente, la aplicación de cualquiera de los regímenes estándar (combinaciones de cisplatino o carboplatino con gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vinorelbina) induce remisiones, habitualmente parciales y transitorias en el 40% de los casos y conlleva un aumento de la supervivencia en un rango de 2-3 meses. Aunque globalmente los pacientes tratados disfrutan de un mejor control sintomático y calidad de vida, los efectos secundarios del tratamiento citotóxico son relevantes en un número importante de ellos. Estudios recientes del tratamiento quimioterápico postoperatorio en pacientes con tumores resecaos, sugieren un impacto favorable en la supervivencia, aunque de escasa magnitud (incremento del 5% a los 5 años).

De todos estos datos se desprende la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas de acción sistemática, y de identificar sistemas de selección de pacientes basados en factores predictivos de sensibilidad-resistencia a la QT.

# ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA

## BRONCOGÉNICO

El carcinoma broncogénico, al ser una enfermedad muy heterogénea en su comportamiento biológico, requiere una clasificación de la enfermedad, que se realiza con escalas de extensión anatómica tumoral y una clasificación fisiológica para la evaluación del paciente.

La reseccabilidad (33) se contempla cuando el tumor puede ser extirpado en su totalidad, mientras que la operabilidad (33), se considera cuando el paciente puede tolerar una cirugía de resección pulmonar.

La estadificación persigue el objetivo de disponer de una sola clasificación tumoral universal que facilite la estimación pronóstica y la decisión terapéutica de forma diferenciada para cada grado en la escala tumoral, así la Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) (34) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (35) son las principales organizaciones responsables de la generación, a nivel mundial, de las normas y escalas de estadificación de los tumores malignos.

Desde 1997 la clasificación que se viene utilizando es la TNM, que se basa en la extensión anatómica del tumor primario (T), de la afectación de las adenopatías regionales (N) y de las metástasis a distancia (M), que posteriormente se agrupan en estadios según las diferentes combinaciones TNM posibles. En 2009 la Union Internationale Contre le Cancer y el American Joint Committee on Cancer han publicado la actualización de la clasificación del cáncer de pulmón (26), de la siguiente manera:

### **Categoría T: Tumor primario.**

**Tx** El tumor primario no puede ser evaluado o hay tumor demostrado por

la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopio.

**T0** No hay evidencia del tumor primario.

**Tis** Carcinoma *in situ*.

**T1** Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. T1 se subclasifica en:

T1a: tumor = 2 cm.

T1b: tumor > 2 cm hasta 3 cm.

**T2** Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación con el tamaño o la extensión:

- Más de 3 cm en su diámetro mayor.
- Afecta al bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal.
- Invade la pleura visceral.
- Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no afecta a un pulmón entero.

T2 se subclasifica en:

T2a: tumor > 3 cm hasta 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, pero  $\leq$  5 cm).

T2b: tumor > 5 cm hasta 7 cm.

**T3** Tumor > 7 cm o que directamente invade cualquiera de los siguientes elementos: pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma; atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero. La presencia de nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo

del tumor primario se clasifica también como T3.

**T4** Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes elementos: mediastino, corazón, grandes vasos, esófago, cuerpo vertebral y/o carina. La presencia de nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario también se clasifica como T4.

**Categoría N: Ganglios linfáticos regionales.**

**Nx** No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.

**N0** No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

**N1** Metástasis en los ganglios hiliares homolaterales.

**N2** Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.

**N3** Metástasis en los ganglios mediastínicos o hiliares contralaterales, y escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales).

**Categoría M: Metástasis a distancia.**

**Mx** La presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.

**M0** No se demuestran metástasis a distancia.

**M1** Se subclasifica en:

**M1a:** nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno.

**M1b:** metástasis a distancia.

Según las diferentes combinaciones la clasificación por estadios sería:

**Oculto**      **Tx N0 M0**

**Estadio 0**    **Tis N0 M0**

**Estadio IA**   **T1 N0 M0**



<b>Estadio IB</b>	<b>T2 N0 M0</b>
<b>Estadio IIA</b>	<b>T1 N1 M0</b>
<b>Estadio IIB</b>	<b>T2 N1 M0 / T3 N0 M0</b>
<b>Estadio IIIA</b>	<b>T1-3 N2 M0 / T3 N1 M0</b>
<b>Estadio III B</b>	<b>T4 N0-3 M / T1-3 N3 M0</b>
<b>Estadio IV</b>	<b>T1-4 N0-3 Cualquier M1</b>

Cuando la estadificación se efectúa en pacientes con carcinoma broncogénico antes de la intervención, la clasificación obtenida por cualquier medio se denomina estadificación clínica (TNMc), pudiéndose utilizar para ello métodos clínicos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos, como la extirpación de adenopatías, la videotoracoscopia o la mediastinoscopia. La estadificación patológica (TNMp) se define como la obtenida con los métodos clínicos previamente citados junto con los hallazgos operatorios en la toracotomía o en la cirugía toracoscópica videoasistida (VATS) y el correcto análisis anatomopatológico del material resecado.

Otros momentos clasificatorios se refieren a la estadificación si hay carcinomas broncogénicos múltiples (TNMm), recidiva tumoral (TNMr), a la realizada tras tratamiento de inducción (TNMy) o a la estadificación autopsica (TNMa).

Los métodos utilizados para la correcta estadificación tumoral son múltiples, así para valorar la categoría T, tanto la anamnesis como la exploración física pueden aportar una información bastante útil (36, 37). La radiografía simple de tórax y la broncoscopia son procedimientos elementales y básicos para el diagnóstico de esta enfermedad. Desde la aparición de la TC se la considera como una excelente técnica para la estadificación del tumor original (T), aunque es más válida para afirmar la resecabilidad que para lo contrario (38).

La TC se considera el estudio de elección en pacientes con sospecha de carcinoma broncogénico, ya que permite tanto, descartar o confirmar la existencia de tumor, como realizar la estadificación del mismo de forma concreta, porque aporta datos sobre el tumor, sobre las adenopatías en sus diferentes localizaciones y sobre la existencia de metástasis fuera y dentro del tórax.

La sensibilidad de la TC ha ido mejorando en la detección y caracterización del nódulo pulmonar solitario con los equipos helicoidales (39). Estos nódulos son sugestivos de carcinoma broncogénico cuando miden más de 2 cm, tiene una morfología irregular y/o lobulada, borde mal definido o espiculado, cavitación con pared gruesa o pseudocavitación y broncograma aéreo; cuando se demuestra calcificación, si esta presenta características malignas (excéntrica, punteada o en capas). También son criterios de malignidad los nódulos satélites y la velocidad de crecimiento (si dobla su tamaño entre 30 y 200 días).

Presentan utilidad los patrones de “realce” del contraste intravenosos (cuando se detectan aumentos de densidad de más 40 U.H. (Unidades Hounsfield)) (39). El uso del contraste también permite una mejor delimitación de ganglios de pequeño tamaño, y ayuda al diagnóstico de las metástasis hepáticas en las fases tempranas.

Los equipos helicoidales permiten la realización de reconstrucciones tridimensionales, que aportan más información en el estudio de algunas lesiones endobronquiales, facilitando otros datos sobre la invasión del tumor en el bronquio afectado.

La TC dinámica con contraste es de gran utilidad para distinguir tumoración endobronquial y peribronquial de un pulmón distal, colapsado o consolidado, si se planifica radioterapia.

Puede tener valor en los tumores de células bronquioloalveolares, ya que

distinguen las formas difusas de las localizadas (invasivas o no invasivas), cambiando su clasificación y tratamiento.

Según la variedad histológica del tumor, éste presenta un aspecto radiológico preferente que, aunque no es específico puede ser altamente sugestivo. Estos patrones se han descrito clásicamente en radiología convencional pero pueden apreciarse también en la TC:

1. El carcinoma epidermoide (escamoso) aparece en un 65% de los casos como un tumor central, ya que se origina en bronquios principales, lobares o segmentarios. Provoca por tanto una tumoración central de origen bronquial, producto de lesión endobronquial y/o infiltración peribronquial.

El componente bronquial puede provocar hiperinsuflación, colapso o consolidación según el grado de ocupación del bronquio. Dependiendo de si el tumor actúa como válvula, o como obstáculo (total o parcial), y de si afecta a un bronquio principal, lobar o segmentario, las imágenes de hiperinsuflación, colapso o consolidación, pueden encontrarse en el pulmón, lóbulo o en el segmento correspondiente.

Cuando la lesión aparece en un bronquio periférico se comporta como un nódulo o tumoración solitaria, con frecuente cavitación. Este tipo de tumor también es el más implicado en los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast).

2. El adenocarcinoma se presenta en el 75% de los casos como un tumor periférico, y es relativamente frecuente en los lóbulos superiores, con predominio en el lado derecho. Su apariencia espiculada (corona radiata), se relaciona con el componente desmoplásico del tumor. Se asocia a enfermedad pulmonar previa (cicatrices, bullas, fibrosis y bronquiectasias).

3. En el carcinoma bronquioloalveolar, que corresponde a un subtipo de adenocarcinoma, existen dos formas de presentación: localizada (no invasiva) y diseminada (invasiva).

En la forma localizada la presentación radiológica se corresponde en el 60% de los casos con una tumoración periférica solitaria. Ésta lesión puede presentar broncograma aéreo o áreas quísticas (pseudocavitaciones). Este tipo de lesiones tienen un buen pronóstico.

En la forma invasiva encontramos consolidaciones parcheadas o difusas hasta en el 40% de los casos. Este tumor es de muy mal pronóstico.

4. El carcinoma de células grandes, se define como una tumoración periférica mayor de 4 cm que puede necrosarse o cavitarse.
5. El carcinoma de células pequeñas (microcítico), tiene tendencia a presentarse como una lesión endobronquial, acompañado de extensa lesión peribronquial, provocando tumoración hilar, que engloba la vía aérea sin obstruirla. Genera un aumento de tamaño de ganglios hiliares y mediastínicos de forma bilateral. Cuando el tumor aparece en la vía aérea distal puede visualizarse como un nódulo periférico de pequeño tamaño o no llegar a identificarse la lesión primitiva.

El estudio habitual de la TC incluye siempre el abdomen superior, debido a que el hígado y las glándulas suprarrenales suelen ser asiento frecuente de metástasis. Se puede realizar un estadiaje gracias a la alta sensibilidad de éste método en la detección de lesiones focales hepáticas y a la posibilidad de diferenciar entre adenoma y metástasis adrenales tras los cambios de densidad de las glándulas con la administración de contraste intravenoso en tiempos tardíos (1 hora) o por la densidad de ésta en los estudios sin contraste (una densidad inferior a 18 U.H. se considera diagnóstica de

adenoma) (39).

La TC tiene un gran valor añadido a la hora de realizar estrategias diagnósticas (broncoscopia, mediastinoscopia o videotoracoscopia), o de planificar el tratamiento radioterápico, ya que aporta gran información anatómica con respecto a la extensión tumoral y su relación con las estructuras colindantes. Estos datos en gran cantidad de casos proporcionan un mejor diseño del área a tratar y permite minimizar la radiación de los tejidos sanos.

La presencia de adenopatías mediastínicas en la TC no es sinónimo de afectación ganglionar tumoral, ya que el índice de falsos negativos está alrededor del 18% y el de falsos positivos en el 47% (36, 40, 41).

Es necesario tener en cuenta que la TC no debe usarse para anular otras técnicas invasivas de estadificación, como biopsia percutánea o transbronquial, mediastinoscopia transcervical o paraesternal anterior, o videotoracoscopia, sino para optimizar el uso más selectivo de estas técnicas, y evitar procedimientos invasivos innecesarios.

En el carcinoma broncogénico recurrente la TC es más sensible para su detección, valorando mejor el espacio postneumonectomía y los ganglios mediastínicos. Proporciona información más detallada de algunas complicaciones quirúrgicas.

LA TCAR es una técnica que combina la radiología convencional y la TC, mostrando la anatomía pulmonar y sus alteraciones, no siendo su uso muy extendido para el estudio del carcinoma broncogénico y sí siendo una herramienta fundamental para el estudio de pacientes con enfermedad pulmonar difusa, valoración de bronquiectasias, enfermedades de la vía aérea de pequeño calibre y otras enfermedades pulmonares obstructivas.

La resonancia magnética (RM) tiene, actualmente, un papel limitado en la valoración de los pacientes con cáncer de pulmón, debido al elevado coste y a sus

limitaciones técnicas, entre las que cabe mencionar los prolongados tiempos de exploración, la baja señal de intensidad del parénquima pulmonar y la baja resolución espacial; sin embargo, la elevada resolución de contraste que ofrece, que permite diferenciar con facilidad diferentes tipos tisulares y la baja toxicidad del contraste utilizado en RM, dan a esta técnica un papel en la estadificación, cuando la TC plantea dudas o cuando el paciente presenta contraindicaciones para la administración de contraste yodado.

La RM no permite, debido a su limitada resolución espacial, detectar nódulos intrapulmonares de pequeño tamaño, por lo que su uso en la detección de nódulos pulmonares solitarios o de lesiones satélites es escaso. Sin embargo, en la estadificación de un tumor ya diagnosticado hay aspectos en los que la capacidad de diferenciación tisular de la RM puede presentar un gran interés.

En la estadificación local, la RM permite un cálculo más exacto del tamaño tumoral en caso de atelectasia o neumonitis obstructiva ya que el tejido pulmonar relleno de fluidos y mucosidad presentará una imagen hiperintensa en T2 con respecto a la tumoración, mientras que en la TC puede ser difícil determinar el límite entre ambas lesiones. Además, la RM permite un análisis más detallado de la invasión de estructuras adyacentes que el que puede obtenerse mediante TC ya que muestra una clara diferencia de señal entre la grasa y el tejido tumoral, lo que permite detectar, con facilidad, invasión del mediastino, la pleura, la pared torácica o el pericardio o la extensión al interior del canal raquídeo, al detectar la obliteración de los planos grasos interpuestos (36, 37). Así, la RM sería la prueba de elección para constatar la infiltración de la pared torácica.

En el estudio de extensión linfática regional la RM no muestra, actualmente, ventajas significativas con respecto a la TC, pero se están ensayando contrastes

linfotrópicos como las partículas de óxidos de hierro superparamagnéticos recubiertas de dextrano (USPIO). Estos contrastes provocan una caída de señal en T1 del ganglio linfático sano, debido a la captación del contraste por los macrófagos ganglionares; en los ganglios infiltrados la tumoración reemplaza los macrófagos por lo que estos ganglios no pierden señal tras la administración de contraste. Los estudios han demostrado que la RM con USPIO tiene una capacidad de detección de adenopatías patológicas similar a la de la PET y mayor que la de la TC.

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis en el cáncer de pulmón son el cerebro, el esqueleto axial, las adrenales y el pulmón. La RM presenta una mayor capacidad de detección de metástasis cerebrales y en el esqueleto axial que la TC, presentando especial utilidad en la detección de afectación metastásica cerebral en las áreas proximales a la base del cráneo, en las que la evaluación mediante TC puede ser difícil.

La capacidad de detección de tumoraciones adrenales de la TC y la RM es semejante, sin embargo, esta última permite la diferenciación entre adenoma y metástasis. La existencia de grasa en los adenomas provoca un comportamiento característica de caída de señal. Además los adenomas presentan imágenes isointensas en las secuencias T2 respecto al hígado, mientras que las metástasis son habitualmente hiperintensas en ésta secuencia.

Está demostrada la efectividad de la Tomografía por Emisión de Positrones, con 18-Fluoro-Desoxi-Glucosa (FDG-PET), tanto para el diagnóstico en el nódulo pulmonar solitario, como en la estadificación del cáncer de pulmón, proporcionando una buena valoración mediastínica y de las metástasis a distancia.

Tiene una gran utilidad en la detección de recurrencias y puede emplearse para la monitorización del tratamiento con adecuado control de tumor residual.

Aunque en principio el costo elevado de esta exploración puede ser un inconveniente, su efectividad puede reducir el gasto, y evitar exploraciones agresivas al paciente, haciendo positiva la relación coste-beneficio.

La PET tiene mayor sensibilidad que la TC para detectar metástasis ganglionares mediastínicas (39). Esta técnica se basa en las diferencias de metabolismo de las células neoplásicas con respecto a las normales, mientras que la TC y la RM dan información morfológica.

LA PET con 18-Fluoro-Desoxi-Glucosa (FDG) tiene una sensibilidad muy grande para detectar procesos malignos (40), pudiendo detectar en la misma exploración lesiones metastásicas, en hígado, adrenal, huesos y cerebro, aunque su especificidad es mucho menor puesto que, determinados procesos inflamatorios pueden ser metabólicamente muy activos, y sin embargo, algunas neoplasias (adenocarcinoma de bajo grado de diferenciación, carcinoma bronquioloalveolar y tumor carcinoide) pueden no detectarse.

La fusión de imágenes de PET con imágenes de TC, realizadas en un solo equipo, que aporta la posibilidad de realizar ambos estudios y superponerlos en imágenes refundidas, es un avance para la PET ya que mejora su especificidad (39).

El importante desarrollo de las técnicas de imagen e intervencionistas, y su instrumentación, así como los avances en los estudios cito-histológicos, han permitido que los procedimientos percutáneos con seguimiento radiológico se hayan impuesto como alternativa válida y efectiva a las maniobras quirúrgicas invasivas.

La biopsia torácica percutánea o PAAF (punción aspiración con aguja fina) es un procedimiento seguro, sencillo, barato y de buen rendimiento diagnóstico tanto en neoplasias malignas y benignas, como en procesos inflamatorios, habiendo demostrado una sensibilidad del 70 al 90% (40).



Inicialmente la PAAF se guiaba por fluoroscopia, la cual permite realizar el procedimiento en poco tiempo y la visualización de la imagen en tiempo real, teniendo como desventaja una menor sensibilidad para la detección de lesiones centrales o de pequeño tamaño y de estructuras vasculares o bullas, y por lo tanto un mayor riesgo de complicaciones.

Actualmente la TC se considera como método de imagen de elección para la guía de procedimientos torácicos percutáneos, ya que permita elegir el camino más seguro para la realización de la punción y la posibilidad de diagnóstico es mayor. Como desventajas presenta una mayor duración del proceso, un mayor coste y una menor disponibilidad en algunas instituciones, así como una posible limitación de espacio en pacientes obesos por la ausencia de visualización de la aguja y su trayectoria en tiempo real. Para paliar estas limitaciones, actualmente, existen equipos que permiten realizar un seguimiento combinado mediante TC y fluoroscopia.

En lesiones mediastínicas o pleurales, se puede utilizar la ecografía como guía para la punción, siendo ésta una técnica barata, portátil y que no utiliza radiaciones ionizantes, además de permitir la visualización del procedimiento en tiempo real.

En la estadificación clínica del cáncer de pulmón juegan un papel importante los métodos endoscópicos (40): punción transbronquial, ultrasonografía endobronquial y ultrasonografía transesofágica.

La punción transbronquial es una técnica poco invasiva, sencilla, segura y de bajo coste, capaz de obtener en el mismo procedimiento endoscópico el diagnóstico citohistológico de neoplasias pulmonares tanto centrales como periféricas y la estadificación ganglionar mediastínica. Consiste en la punción de la lesión correspondiente con una aguja retráctil insertada en un catéter flexible sobre el que se aplica aspiración a través de una jeringa. A pesar del gran potencial diagnóstico y de la

mínima infraestructura necesaria, esta técnica todavía está infrautilizada y su enseñanza debe ser incentivada en los programas de formación en broncoscopia.

La rentabilidad diagnóstica de esta técnica va a depender del ganglio (tamaño, localización y grado de necrosis e invasión tumoral), de la destreza técnica del endoscopista y de la experiencia del patólogo.

La ultrasonografía endobronquial o EBUS (endobronchial ultrasonography) es una técnica broncoscópica diagnóstica que permite la visualización por ultrasonidos de la pared traqueobronquial y las estructuras adyacentes, así como del parénquima pulmonar.

La EBUS tiene gran precisión para determinar el grosor y estructura de la pared bronquial sin riesgo de irradiación. El diagnóstico de infiltración de estructuras mediastínicas como la aorta, vena cava, arteria pulmonar o esófago puede ser difícil con la TC. La EBUS puede ser de gran utilidad para determinar el grado de afectación de estas estructuras antes de intentar la resección quirúrgica y así evitar toracotomías exploradoras. La detección de adenopatías por EBUS es posible incluso con diámetros de 2-3 mm, y su sensibilidad es el doble que la de la TC en ganglios subcarinales. Sin embargo, la exactitud para determinar malignidad o benignidad no es buena sólo por criterios ecográficos, por lo que, en caso de detectarse ganglios, deben ser analizados por punción transbronquial.

La ultrasonografía transesofágica ha demostrado ser útil para valorar la afectación del mediastino y su contenido por el tumor y para detectar y valorar las adenopatías mediastínicas.

La ecografía torácica se ha utilizado desde hace tiempo para el estudio de las tumoraciones de la pared torácica, para evaluar y delimitar las ocupaciones pleurales. Su utilización por vía esofágica (EUS: ultrasonografía endoscópica transesofágica) permite

mejorar la rentabilidad de este estudio. Por tanto, ésta técnica sería de gran ayuda para el realizar una estadificación clínica T3 por invasión parietal posterior, pero su uso queda limitado debido sobre todo a la poca experiencia de los endoscopistas en el cáncer de pulmón.

Por último, existen varios métodos quirúrgicos de estadificación clínica (40), entre los que se encuentran la mediastinoscopia (convencional o con ecografía), la mediastinoscopia cervical extendida, la mediastinotomía anterior, la linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA: video-assited mediastinoscopic lymphadenectomy), la linfadenectomía mediastínica extendida por vía transcervical (TEMLA: transcervical extended mediastinal lymphadenectomy) y la videotoracoscopia.

La mediastinoscopia fue descrita por Car lens en 1959 y permite la inspección y palpación del espacio anterior y lateral a la tráquea junto con la exploración de ambos espacios paratraqueales, derecho e izquierdo, el espacio subcarínico y los bronquios principales. Así pues, es posible inspeccionar las siguientes estaciones ganglionares: mediastínica más alta (área 1), paratraqueal derecha superior (2R) e izquierda superior (2L), pretraqueal (3), paratraqueal derecha inferior (4R) e izquierda inferior (4L) y subcarínica (7).

Es un técnica que se puede realizar de forma ambulatoria, dando al paciente de alta a las 24 horas o incluso antes. Pero por otro lado, puede presentar complicaciones graves como la hemorragia de grandes vasos, mediastinitis, perforación traqueal o esófagica o lesión del nervio recurrente; o menores como infección de la herida quirúrgica o neumotórax.

La mediastinoscopia con ecografía se utiliza para verificar la existencia de tumores centrales T4, evitando así la realización de toracotomías exploradoras.

La mediastinoscopia cervical extendida descrita por Specht en 1965 y adaptada por Ginsberg para la estadificación del carcinoma broncogénico, permite la exploración del espacio subaórtico (estación número 5) y del mediastino anterior (adenopatías paraaórticas de la estación 6). Utiliza la misma incisión que la mediastinoscopia convencional. Mediante disección roma con el dedo índice, se despeja el espacio comprendido entre la arteria innominada y la carótida izquierda justo por encima del cayado aórtico. Esta maniobra despeja la fascia situada entre el origen de estos vasos y permite avanzar con el mismo dedo por encima del cayado aórtico y por debajo de la vena innominada izquierda, permitiendo la inserción del mediastinoscopio oblicuamente para llegar a la estación 5. Para explorar la estación 6 es necesario rotar medialmente el mediastinoscopio.

La mediastinotomía anterior fue descrita por Chamberlain en 1965 y consiste en acceder al mediastino de forma extrapleural a través del segundo o tercer cartílago costa. Permite la exploración, en el lado izquierdo, de la estación subaórtica 5 y paraaórtica 6. En el lado derecho permite la valoración de la estación ganglionar prevascular (número 3<sup>a</sup>). También permite confirmar la afectación directa del mediastino. Presenta una morbilidad del 3% (hemorragia, infección de la herida quirúrgica o neumotórax).

La VAMLA fue descrita por Hürtgen en 2002. Permite realizar exéresis de las adenopatías mediastínicas con una radicalidad equivalente a la disección ganglionar sistemática realizada por toracotomía. La disección ganglionar por VAMLA incluye las estaciones ganglionares 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7 y 8 (adenopatías paraesofágicas). Además de ser una herramienta precisa para la estadificación del carcinoma broncogénico, tiene las siguientes indicaciones: evitar remediastinoscopias después de un tratamiento de inducción y definir el campo exacto mediastínico que irradiar en pacientes con

carcinomas broncogénicos irresecables.

La TEMLA fue descrita por Zielinski en 2004 y combina la linfadenectomía mediastínica extendida bilateral con la mediastinoscopia. Su principal indicación es la estadificación de los pacientes con carcinoma broncogénico potencialmente operables. Permite la extirpación de todas las estaciones ganglionares mediastínicas excepto las adenopatías del ligamento pulmonar (estación 9).

La videotoracoscopia exploradora (37, 40) juega un papel fundamental en la estadificación clínica del carcinoma broncogénico. Su aplicación se está extendiendo en los últimos años. La realización de dicha exploración se hace siempre como primer paso a realizar en toda intervención de cáncer de pulmón. Con esta técnica podemos valorar correctamente el tumor original (status T), valorando el tamaño, la existencia de derrame pleural maligno, infiltración transcisural y por supuesto la infiltración parietal. Además permite realizar una correcto sondeo de la afectación de todas la estaciones ganglionares homolaterales (status N), nódulos satélites en otros lóbulos y carcinomatosis pleural (status M).

Atendiendo a la invasión de la pared, es conveniente resaltar que junto con la clínica subjetiva de dolor local que manifiestan los pacientes con dicha afectación, la prueba diagnóstica de imagen más fiable para su detección es la RM, jugando un importante papel en la estadificación clínica la ultrasonografía endoscópica. Todo ello pasa a un segundo nivel cuando utilizamos la videotoracocopia exploradora como método de estadificación, ya que permite con absoluta certeza confirmar la ausencia o presencia de dicha invasión, por lo tanto, consideramos que debe ser el método de elección para los casos en los que se plantee tal infiltración. Además de evitar la realización de toracotomías exploradoras innecesarias, disminuye la agresión en aquellos pacientes en los que no existe invasión, ya que nos permite decidir la vía de

abordaje más adecuada para la exéresis pulmonar (toracotomía lateral o VATS)  
evitando muchas toracotomías posterolaterales.

## **TRATAMIENTO DEL CARCINOMA**

### **BRONCOGÉNICO**

La histología y la extensión del tumor junto con el estado clínico del paciente son los principales factores a considerar en vista al tratamiento quirúrgico adecuado. En cuanto a los planteamientos terapéuticos aceptados conviene dividir en carcinomas microcíticos o no microcíticos.

#### **A. TRATAMIENTO DE LOS CARCINOMAS**

##### **MICROCÍTICOS**

El carcinoma broncogénico microcítico o de célula pequeña (CBM) representa entre un 15 y un 25% de todos los carcinomas broncogénicos y es prácticamente exclusivo de fumadores. Se diferencia del CBNM en la rapidez del tiempo de duplicación celular, la fracción de crecimiento elevada y el poder metastatizante. Aunque considerado muy sensible a la quimioterapia y la radioterapia, lo que llevó en 1970 a considerarlo el primer tumor sólido curable (42), en general recidiva antes de 2 años a pesar del tratamiento, y solamente el 3-8% de los casos sobreviven más de 5 años.

La clasificación más frecuentemente utilizada para su estadificación es la descrita por el VALCSG en 2 estadios, enfermedad limitada al tórax (EL) y enfermedad extendida (EE). La EL se trata de la lesión circunscrita a un hemitórax, e incluye los ganglios mediastínicos ipsilaterales y contralaterales, y la fosa supraclavicular ipsilateral, abarcables en un portal de radioterapia. Dentro de esta categoría, un subgrupo de pronóstico especialmente favorable es el de los pacientes con

mediastinoscopia negativa y/o sin evidencia radiológica de afección mediastínica (43), en los que el sistema TNM de la clasificación de la UICC (25) es aplicable. Todo tumor que supere estos límites se considera como EE.

Todos los pacientes deben ser tratados con quimioterapia sistémica por lo que, fundamentalmente, el estudio de extensión se debe hacer para separar los casos en que la radioterapia (RT) torácica está justificada. Este estudio consiste, además de la biopsia confirmatoria del diagnóstico, de un examen clínico, radiografía torácica, TC torácica y de abdomen superior y gammagrafía ósea. La TC craneal y/o la RM deben realizarse si hay síntomas o en el caso de que la posible metástasis cerebral pudiera ser la que clasificaría el tumor como EE, ya que se ha encontrado en un estudio prospectivo de 112 pacientes asintomáticos un 15% de metástasis cerebrales en RM (44). El valor de la PET aún no está definido.

#### Tratamiento de primera línea en la enfermedad extendida

El carcinoma microcítico se presenta como enfermedad extendida (EE) en 2 tercios de los casos, y actualmente la quimioterapia con platino es el tratamiento de elección. Un metaanálisis reciente (45) de 19 estudios aleatorizados y 4.054 pacientes demostró que los tratados con cisplatino tenían una mayor probabilidad de respuesta y supervivencia sin un incremento significativo en la toxicidad. En cuanto a si debe ser cisplatino o carboplatino el utilizado, una reciente revisión concluyó que la eficacia es similar en ambos y el perfil de toxicidad mejor el del carboplatino, excepto un aumento no significativo en la mielosupresión (46).

En Europa y Estados Unidos se han realizado diversos estudios en fase 2 con topotecán, irinotecán, paclitaxel o docetaxel, en combinación con cisplatino o etopósido. La administración de 3 o más fármacos, o la alternancia de las mismas, no han dado resultados superiores y, en general, son regímenes más tóxicos. No está totalmente



definida la duración óptima de la quimioterapia (QT), pero no se observa una mejora obvia en la supervivencia cuando la administración de fármacos supera los 6 meses y tampoco lo logra la terapia de mantenimiento (47-49) o la intensificación de dosis protegidas con factores de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (50).

#### Radioterapia y enfermedad localizada

La enfermedad confinada en un hemitórax y que puede ser incluida en un campo de radiación «tolerable», se presenta aproximadamente en un tercio de los pacientes. La razón principal por la que la QT es el tratamiento de elección en estos tumores de enfermedad localizada (EL), es porque muchos de estos pacientes tal vez puedan tener metástasis subclínicas desconocidas. Está demostrado que en el 80% de las EL tratadas solamente con QT hay una progresión local del tumor, pero esta alta incidencia puede disminuirse mediante la RT torácica. En pacientes seleccionados puede haber un papel para la radioterapia craneal profiláctica (RTCP).

Algunos metaanálisis (51) de estudios aleatorizados demostraron que añadir radioterapia torácica (RTT) en la EL provoca una pequeña, pero estadísticamente significativa, mejoría de la supervivencia comparada con el uso de la QT solamente. Esta mejoría era de un 5,4% a los 3 años, y su efecto era mayor en los pacientes menores de 55 años. El control local de la enfermedad era un 25% superior (el 24 frente al 47%), pero se debe tener en cuenta que tenía un coste de una mayor toxicidad. Al haberse demostrado un efecto dosis-respuesta, la pauta estándar es la administración de 50-60 Gy, utilizando fracciones diarias de 1,8-2,0 Gy en 5-6 semanas. La utilización de dosificación hiperfraccionada (2-3 dosis diarias) y acelerada, que disminuye el tiempo de tratamiento, no ha logrado alcanzar resultados positivos, a pesar de que teóricamente reduce la oportunidad de reproducción de las células tumorales y tiene mayor toxicidad hematológica y pulmonar (52, 53).

La utilización de RTCP está basada en la observación de que la frecuencia de metástasis cerebrales es significativamente menor en los pacientes que recibieron dosis de 30-36 Gy, sin exceder los 2,0 Gy/día, con lo que se logra disminuir en 3 veces el riesgo de padecerlas (54), se aumenta la supervivencia global un 5% a los 3 años, así como el tiempo libre de enfermedad en los pacientes con remisión completa (55).

#### Papel de la cirugía en el tratamiento multimodal de los carcinomas microcíticos

La cirugía no está considerada, en los protocolos actuales, como tratamiento estándar en ningún subgrupo del carcinoma microcítico. Sin embargo, los estudios no aleatorizados sugieren que es razonable realizarla en los pacientes clasificados en estadio I, entre los que se incluyen, naturalmente, todos los NPS. La resección debe ser seguida de QT adyuvante y RT torácica y RTCP (56, 57). Su realización en los casos escogidos de estadio II tiene un menor soporte bibliográfico y deben ser valorados individualmente. Nunca debe ser planteada en la EL en estadios III-A y III-B, o en la EE, que suponen la mayoría de los casos.

#### Tratamiento de segunda línea: carcinoma refractario y recidivante

A pesar de su sensibilidad a la QT y la RT, el carcinoma broncopulmonar microcítico no responde, como se ha observado, en el 100% de los casos, por lo que aproximadamente un 15% de los estadios localizados y un 40-50% de los extendidos progresarán durante la QT estándar de cisplatino y etopósido. Si nunca se ha logrado una respuesta completa o si el tumor reaparece en los primeros 3 meses tras la finalización del tratamiento, se los denomina «refractarios», situación diferente a los «recidivantes» que son los tumores que reaparecen después de al menos 3 meses de terminar la QT. Así, la enfermedad recurre en la mayoría de los pacientes, por lo que esta situación justifica la necesidad de tratamientos de segunda línea, ya que la supervivencia media de los pacientes con carcinoma microcítico que recurre es de 2-6

meses y depende de varios factores, fundamentalmente el estado clínico, la extensión tumoral y si el tumor es recidivante o ha sido refractario a la terapia de primera línea.

En el tratamiento, además del sintomático, puede utilizarse sistémicamente uno o varios fármacos en combinación, y debe considerarse siempre la mayor toxicidad de estos últimos en los pacientes previamente tratados. El topotecán debe ser utilizado como fármaco único (a dosis de 1,5 mg/ml diario, durante 5 días, cada 21) en los casos refractarios. Las toxicidades de neutropenia y trombocitopenia aparecen entre el 30 y el 65% de los pacientes.

El empleo de QT en combinación puede lograr mayores porcentajes de respuestas como terapia de segunda línea, sin embargo, conlleva una mayor toxicidad (58) lo que limita su uso.

## **B. TRATAMIENTO DE LOS CARCINOMAS NO MICROCÍTICOS**

### **Enfermedad localizada: Estadio I**

La nueva normativa sobre la estadificación del carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM) redefinió el antiguo estadio I y lo dividió en 2 subgrupos de pacientes: el estadio IA (T1aN0M0 y T1bN0M0) y el estadio IB (T2aN0M0) (25, 59).

La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes clasificados clínicamente en este estadio. Aunque no hay estudios aleatorizados que la comparen con otras terapias, la supervivencia de los pacientes operados está en torno al 65% a los 5 años (25, 60, 61). Por el contrario, los pacientes que por diversos motivos no son operados tienen una menor expectativa de vida (62), para los que se recomienda la radioterapia como tratamiento alternativo siempre que sea posible (63).

La lobectomía es el procedimiento más utilizado en el tratamiento quirúrgico

del CBNM en estadio I. La neumonectomía está indicada en los tumores en que una exéresis más económica no garantiza la resección completa, sobre todo los de localización central o en los que hay invasión de la encrucijada cisural. Sin embargo, comporta una mayor incidencia de morbilidad perioperatoria (64, 65). En ocasiones, durante la valoración preoperatoria del paciente, se objetiva la presencia de un tumor endobronquial que no permite la realización de una lobectomía con garantía de que la exéresis sea completa. Igualmente, durante la intervención quirúrgica se puede comprobar la invasión macroscópica o microscópica de la línea de sección del bronquio o de la arteria lobar. En estas situaciones, las técnicas angiobroncoplásticas pueden obviar la necesidad de una neumonectomía, con lo que la morbilidad asociada con esta última técnica disminuye considerablemente. Sin embargo, es necesario valorar con rigor la decisión de realizar una angiobroncoplastia, por las posibilidades de recidiva local que conlleva (66).

Los pacientes con pequeños tumores periféricos podrían beneficiarse de resecciones más económicas que la lobectomía. La probabilidad de que estos pacientes desarrollen en un futuro un segundo carcinoma fue motivo para proponer la realización de una segmentectomía o una resección en cuña como técnica de elección, ya que permitiría la práctica de una segunda, e incluso una tercera, intervención.

La publicación de amplias series quirúrgicas, incluido un ensayo aleatorizado llevado a cabo por el Lung Cancer Study Group (67), demuestra un aumento significativo en la incidencia de recidivas locales cuando se realizó una resección en cuña. En la actualidad, estas resecciones están reservadas para pacientes con un estado funcional cardiorrespiratorio comprometido, sobre todo si tienen una edad avanzada.

La utilización de la cirugía torácica videoasistida en el tratamiento del CBNM ha sido un tema sometido a debate. Ciertamente, estaría reservada a tumores de pequeño

diámetro y de localización periférica, en estadio I clínico. Uno de los puntos críticos es la limitación que puede plantear esta técnica a la hora de realizar una disección ganglionar sistemática. Este problema parece superado en la actualidad, y algunos estudios (68) han comprobado la seguridad de la linfadenectomía mediastínica por vía endoscópica con resultados equiparables a la cirugía convencional. Inada et al (69), en un ensayo prospectivo, no encuentran diferencias entre ambas técnicas en pacientes clasificados en estadio IA clínico.

Para conseguir unos resultados óptimos, la cirugía practicada debe seguir unos criterios oncológicos con el fin de realizar una exéresis completa. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en la actual normativa sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico, la define como tal cuando se completan las siguientes condiciones: límites de resección libres de tumor (comprobado microscópicamente), linfadenectomía mediastínica reglada, ausencia de infiltración adenopática periganglionar y adenopatías más distales libres de tumor (69).

Con respecto al tratamiento de QT-RT, un metaanálisis de todos los ensayos realizados entre 1995 y 2004 concluye que la quimioterapia postoperatoria en el CBNM, tanto en regímenes con cisplatino como con uracilo más ftorafur (tefagur, UFT), mejoran la supervivencia en torno a un 5% a los 5 años con respecto a los pacientes a quienes se realizó exclusivamente cirugía (70). La administración de radioterapia postoperatoria no ha mostrado ningún beneficio, e incluso se ha comprobado una peor supervivencia en los pacientes que la recibieron (71). La quimioterapia neoadyuvante en estadio I está en fase de estudio con unos resultados preliminares al parecer alentadores (72, 73).

### **Enfermedad localizada: Estadio II**

El estadio II es el que más variaciones ha sufrido cada vez que el sistema de

estadificación ha sido revisado. Se comprende fácilmente que se trata de un grupo de pacientes no homogéneo pero que tienen un punto en común y es que la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección. Los criterios que deben seguirse en cuanto al tratamiento quirúrgico de estos pacientes es en todo superponible a lo expresado para el estadio I.

El estadio IIA es el menos frecuente (aproximadamente el 5% de las series quirúrgicas) y la supervivencia a los 5 años varía, según las series consultadas, entre el 40 y el 57,5%, significativamente mejor que la determinada por los tumores clasificados como T2N1M0, que oscila entre el 38 y el 43,8% (25, 61, 74).

Debido a la escasa frecuencia de pacientes resecaos en situación N1, son anecdóticos los trabajos dedicados de forma exclusiva a este tema. Algunos autores coinciden en que la invasión de los ganglios del hilio pulmonar (estación 10) o interlobar (estación 11) determinan un peor pronóstico que la invasión ganglionar lobar (estación 12, 13 y 14) (74, 75). La invasión de más de un ganglio linfático (74, 76) o la estirpe no epidermoide (74) se han considerado como factores de peor pronóstico en estos pacientes.

Los tumores clasificados como T3N0M0, estadio IIB, determinan una supervivencia equiparable a los T2N1M0. La clasificación T3 incluye distintas situaciones clínicas, ya que agrupa tumores localizados exclusivamente en el pulmón, como es el caso de la invasión del bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, con tumores que invaden estructuras anatómicas extrapulmonares tan diversas como la pleura mediastínica o el tumor de sulcus superior (25). Hay muy poca documentación bibliográfica dedicada al estudio del papel pronóstico que determina la invasión de las distintas estructuras que determinan la clasificación T3, con unos resultados contradictorios, si bien incluyen pacientes con y sin afección ganglionar (77, 78). Por

ello, algún autor ha apuntado la necesidad de definir adecuadamente el impacto que la invasión tumoral de las distintas estructuras anatómicas tiene sobre la supervivencia, y ha expuesto la heterogeneidad de este grupo de pacientes en lo que al pronóstico se refiere (79).

Los tumores localizados en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina o los que invaden la pleura mediastínica o el pericardio, clasificados como T3N0M0, son muy raros, ya que lo más habitual es que se acompañen de afección ganglionar hilar o mediastínica. Aunque la documentación es escasa, de su análisis se desprende que los tumores que afectan al bronquio principal tienen mejor pronóstico que los que invaden estructuras mediastínicas (77).

La invasión de la pared torácica, objeto de este estudio, unifica a los pacientes con situaciones pronósticas diferentes. Está aceptado que la invasión exclusiva de la pleura parietal determina un pronóstico significativamente mejor que la afección del plano osteomuscular (80, 81). El factor pronóstico más importante es la resección completa del tumor. Es obvio que cuando hay invasión del plano osteomuscular debe realizarse la exéresis pulmonar y el área parietal afectada en bloque. Sin embargo, si la invasión se limita exclusivamente a la pleura parietal, hay una cierta controversia respecto a la estrategia que debe seguirse. Determinados autores son partidarios de la resección por vía extrapleural, siempre y cuando la liberación sea fácil (80, 81). Por el contrario, otros aconsejan la resección en bloque, incluido el plano osteomuscular, ya que la vía extrapleural no garantizaría que la cirugía sea completa (82).

Clásicamente, el tratamiento de elección del tumor del sulcus superior ha sido la combinación de radioterapia seguida de la resección quirúrgica. La revisión de varias series muestra una supervivencia del 30% a los 5 años, si bien incluyen los tumores clasificados como T4 por afección vertebral o de los vasos subclavios, así como N1-N2,

y se establecen los siguientes factores pronósticos: resección completa, extirpación del lóbulo superior correspondiente y ausencia de invasión ganglionar (83). Se podría calificar de hallazgo casual los carcinomas que invaden el diafragma por su escasa frecuencia. La resección quirúrgica en bloque es el tratamiento de elección, si bien los resultados son muy limitados (84).

Como hemos comentado, la cirugía es el tratamiento de elección. No hay evidencia de que la radioterapia postoperatoria tenga ningún beneficio en estos pacientes. Aunque parece confirmarse que la incidencia de recidiva local disminuye significativamente, algún ensayo clínico ha demostrado un detrimento significativo en la supervivencia en los pacientes en que la cirugía fue completada con radioterapia (71).

Igualmente, la quimioterapia adyuvante (70) o neoadyuvante (72, 73) no están consideradas como pautas terapéuticas estándares, y su uso está reservado para los pacientes incluidos en ensayos clínicos.

### **Enfermedad localmente avanzada: Estadios IIIA y IIIB**

El estadio III designa la enfermedad localmente avanzada, es decir, que se extiende más allá del pulmón pero sin salirse del tórax o sus inmediaciones. Incluye la extensión tanto a las adenopatías mediastínicas y/o supraclaviculares como a las estructuras intratorácicas parietales, pleurales o mediastínicas. Su definición, así como la división entre IIIA y IIIB, está claramente definida (59). Es importante descartar la presencia de metástasis hematógenas (M1b) con la realización de las exploraciones complementarias apropiadas, antes de definir un caso como estadio III. La incidencia de estadio III en el conjunto de carcinomas broncogénicos en el momento del diagnóstico (estadificación clínica) ronda el 30% del total, de los cuales un tercio serían IIIA y dos tercios IIIB (25).

Aunque en todas las grandes series hay casos sometidos a terapéutica quirúrgica,



tanto de estadio IIIA como IIIB (25, 61) la mayoría de los casos en estos estadios presentan una indicación de terapéutica no quirúrgica con quimioterapia y radioterapia asociadas, preferiblemente de forma concurrente en pacientes con circunstancias pronósticas favorables (85, 86).

### Estadio IIIA

Para los casos T3-N1, con afectación de la pared torácica, la pleura mediastínica, el pericardio, el diafragma o el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina, con extensión a los ganglios hiliares, que suponen el 14% del total de IIIAp (25), la terapéutica recomendada es la quirúrgica, igual que para los T3-N0, estadio IIB, aunque sus cifras de supervivencia a los 5 años sean significativamente distintas: el 5 frente al 38% (25). La mayoría de los casos IIIAp (el 86%) se corresponde con la presencia de N2 (25). Dentro de este grupo se ha señalado la heterogeneidad tanto en la presentación clínica como en la terapéutica y el pronóstico (85), lo que ha llevado a la distinción entre diferentes subgrupos de N2 (87):

- A) Estadio IIIA-1: hallazgo incidental de metástasis ganglionar en el estudio anatomopatológico final de la muestra de ganglios mediastínicos resecados.
- B) Estadio IIIA-2: metástasis en una sola estación ganglionar mediastínica reconocida en el estudio perioperatorio y sin afectación capsular.
- C) Estadio IIIA-3: metástasis ganglionar en una o varias estaciones mediastínicas reconocidas antes de la toracotomía, por biopsia cruenta o por PET.
- D) Estadio IIIA-4: amplia afección ganglionar mediastínica o multiestación.

En los casos de estadio IIIA-1 y IIIA-2 se recomienda una terapéutica quirúrgica, que incluye la resección pulmonar y de los grupos ganglionares mediastínicos ipsilaterales. Se refieren supervivencias a los 5 años entre el 23 y el 30%

(25, 61, 88). El pronóstico es mejor si sólo está afectada una estación ganglionar que si lo están varias (88, 89). Se ha discutido sobre la necesidad de reseca sólo los ganglios mediastínicos aparentemente patológicos en la toracotomía, si se deben reseca todos los accesibles (59), y si dicha resección debe ser ampliada a la grasa y los tejidos periganglionares. Para obtener una correcta estadificación con sus consecuencias pronósticas y terapéuticas se recomienda la exéresis de todas las adenopatías accesibles ipsilaterales. En cuanto a si aporta algún beneficio terapéutico la resección en bloque mediante una disección reglada de todas las estaciones mediastínicas ipsilaterales, incluida la grasa y los tejidos periganglionares, algunos estudios muestran un ligero beneficio de supervivencia en los casos de resección en bloque de todas las estaciones mediastínicas homolaterales (90, 91).

En cuanto a la indicación de terapéutica adyuvante, hay estudios (92) que demuestran una menor incidencia de recidiva local añadiendo radioterapia a la cirugía, pero sin aumentar la supervivencia. Otros estudios (93) muestran que empeora la supervivencia y aumenta la morbilidad, por lo que no se recomienda la aplicación de radioterapia adyuvante. Sobre el efecto de la quimioterapia adyuvante, uno de los ensayos multicéntricos realizados no encuentra diferencias significativas en la supervivencia (94) y ésta ha sido significativa aunque escasa en otro de ellos (95). En ambos casos, la toxicidad y el coste son mayores; por ello, aun en el mejor de los casos, es discutible su aplicación, aunque abre una puerta a futuros estudios. Tampoco se ha demostrado ningún beneficio sobre la supervivencia con la asociación de quimioterapia y radioterapia adyuvantes a la cirugía (96).

En los casos de estadio IIIA-3 se recomienda confirmar por biopsia la positividad del estudio PET; en cualquier caso de biopsia pretoracotomía positiva, la terapéutica más recomendable es la neoadyuvante y posterior reevaluación quirúrgica de

la cirugía de rescate. En distintos estudios realizados (73, 97, 98) se recoge una mejor supervivencia en los casos que reciben terapéutica neoadyuvante. Se ha señalado como casos de mal pronóstico la persistencia de N2 en los ganglios resecaados tras recibir terapéutica neoadyuvante (99). Se recomienda tratar con radioterapia estos casos (85).

En los casos IIIA-4, con una amplia afectación mediastínica por los estudios de estadificación clínica, una amplia afectación extracapsular o de varias estaciones ganglionares en la toracotomía, se recomienda seguir una terapéutica de quimioterapia y radioterapia asociadas, en su caso, después de cerrar la toracotomía sin resección pulmonar (85). En algunos casos de muy buena respuesta se puede considerar la terapéutica quirúrgica de rescate. Un metaanálisis realizado sobre el tratamiento óptimo del N2 encontrado durante la toracotomía (100), reconoce la heterogeneidad de los estudios analizados y el relativo buen pronóstico de la resección quirúrgica en casos IIIA-2, especialmente cuando la estación ganglionar afectada es la 5. La radioterapia ha sido la terapéutica clásica para estos casos durante décadas, con unas cifras de supervivencia a los 5 años de entre el 5 y el 10% tras administrar 60-70 Gy en 6-7 semanas. La asociación de quimioterapia y radioterapia ha demostrado mejores índices de supervivencia y, hoy día, es más recomendable que la radioterapia sola (101). En cuanto a si es preferible administrar la asociación de quimioterapia y radioterapia de forma secuencial o concurrente, hay pocos estudios de fase III, pero en alguno se ha encontrado una mejor supervivencia aunque una mayor incidencia de morbilidad por los efectos colaterales con la modalidad concurrente. Aunque la pauta óptima de combinación aún no se ha establecido, algunas circunstancias, como la edad, la comorbilidad y el estado general, pueden orientar en cuanto a la pauta de elección en cada caso (102).

### Estadio IIIB

Sus cifras globales de supervivencia a los 5 años oscilan entre el 3 y el 7% y sus opciones terapéuticas son variadas: se recomienda la cirugía sola en algunos casos, escasos y muy seleccionados, de T4 N0-1; la quimioterapia y la radioterapia asociadas para la mayoría de los casos, seguida de cirugía de rescate en algunos de ellos seleccionados tras una muy buena respuesta. Los casos T4 N0-1 en los que puede estar indicada la terapéutica quirúrgica son los siguientes:

1. Los que presentan una afectación de la carina traqueal; sólo una minoría de casos en los que no haya una afección de otras estructuras vitales mediastínicas y tengan unas buenas condiciones de operabilidad pueden beneficiarse de estas técnicas complejas y con una elevada morbimortalidad perioperatoria (103, 104). La mortalidad operatoria disminuye cuando las series son más amplias y recientes, y se observa la disminución de dicha mortalidad dentro de una misma serie en los casos más recientes. Las técnicas varían desde la resección aislada de la carina traqueal, pasando por la resección de la carina y el lóbulo superior a la resección de la carina y el pulmón completo, seguidas de la reconstrucción correspondiente de la vía aérea. El factor pronóstico más importante es la afectación ganglionar, y se han registrado supervivencias a los 5 años del 51% en los casos N0 y del 42% para el total, incluida la mortalidad operatoria (104).

2. Los que presentan afectación parcial de aurícula izquierda, habiéndose publicado 85 casos en 5 trabajos, con una mortalidad operatoria del 8% y una supervivencia media a los 5 años del 8% (la tasa más alta fue del 22%) (105).

3. Otros casos con menor experiencia contrastada; en la resección de la vena cava superior se recoge experiencia con 40 casos de 3 publicaciones, con una mortalidad operatoria del 8% y una supervivencia media a los 5 años del 23% (la tasa más alta fue del 31%) (105). Sobre la resección del cuerpo vertebral se recoge una experiencia con 29 casos de 2 publicaciones, sin mortalidad operatoria y con supervivencia a los 5 años

del 42%. Sobre la resección de la aorta se recogen 27 casos de 2 publicaciones, y 7 casos de resección del esófago y otros 7 de resección de la arteria pulmonar principal en una sola publicación, respectivamente (105).

Se ha referido la terapéutica quirúrgica de rescate tras quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con T4 y se ha obtenido una supervivencia a los 5 años del 20% en uno de los trabajos más amplios realizados (106). Estos resultados mejoran los obtenidos con quimiorradioterapia sin cirugía, que son del 9 y el 14% en grandes pruebas aleatorizadas, según si la asociación de quimioterapia y radioterapia es secuencial o concurrente (107). Otros trabajos multicéntricos también apuntan un mejor resultado con la quimioterapia seguida de cirugía que la asociada con radioterapia (108).

#### **Enfermedad diseminada: Estadio IV**

En primer lugar, es preciso realizar una evaluación detallada del tumor (presencia, número y características de las localizaciones metastásicas), los síntomas que dicho tumor provoca al paciente, la posible comorbilidad, especialmente cardiorrespiratoria (obstrucción crónica al flujo aéreo [OCFA] y cardiopatía) y las posibilidades de éste para realizar las actividades de la vida diaria o laborales (el *performance status (PS)*), evaluable de forma sencilla mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]), así como su capacidad para cumplir la pauta terapéutica y entender los objetivos, las limitaciones y sus posibles efectos tóxicos.

En principio, pueden ser subsidiarios de tratamiento con poliquimioterapia (PQT) aislada los pacientes en estadio IV y IIIB por derrame pleural, además de los pacientes en estadios inferiores de la clasificación TNM que presenten alguna contraindicación para recibir radioterapia o cirugía.

En cuanto a las contraindicaciones, en general no se recomienda el uso de PQT

en caso de mal *performance status* (PS); de todos los factores pronósticos analizados, el PS es el más consistente y de mayor capacidad predictiva de respuesta. Actualmente, hay evidencia científica suficiente para recomendar la PQT en caso de ECOG grados 0 y 1; si el grado ECOG es mayor de 2, parece clara la inutilidad de la PQT (109-111). Por último, en caso de grado ECOG 2, no hay evidencias a favor y es necesario valorar muy detalladamente otras circunstancias del paciente. En este caso, así como en los pacientes de edad avanzada y elevada comorbilidad, debería considerarse la posibilidad de tratamiento con un solo fármaco (monoquimioterapia) (112). La coexistencia de otras enfermedades importantes (anemia, EPOC, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, etc.) y, en menor grado, la edad avanzada (> 75 años) son circunstancias que disminuyen la probabilidad de obtener algún beneficio y aumentan la de aparición de efectos tóxicos de la PQT, por lo que habrán de considerarse especialmente en la toma de decisiones.

#### Tratamiento con poliquimioterapia

Además de los derivados del platino (cisplatino y carboplatino), hoy disponemos de otros muchos fármacos que han demostrado actividad frente al CBNM, como los taxanos (paclitaxel y docetaxel), vinorelbina, gemcitabina o las camptotecinas (topotecán e irinotecán) y que, al combinarse entre sí, dan lugar a múltiples combinaciones. Hasta ahora, ninguna ha demostrado una eficacia antitumoral claramente superior a las restantes, aunque muchos de los nuevos fármacos, a las dosis habitualmente recomendadas parecen menos tóxicos y más cómodos de administrar que el cisplatino. Existen importantes ensayos aleatorizados y multicéntricos con amplio tamaño muestral, en los que se comparan algunas de las nuevas pautas más usadas que combinan estos nuevos citostáticos (113-115). Como puede observarse, a largo plazo (5 años) dicha supervivencia es prácticamente nula. Por tanto, hay que concluir que, dadas

las escasas diferencias en cuanto a la eficacia antitumoral, deberán considerarse especialmente otros criterios, como la toxicidad, la comodidad de administración y el coste económico, a la hora de elegir una pauta concreta (110, 111, 116). Los dos primeros factores citados influyen de modo significativo en la calidad de vida, que ha de ser considerada como uno de los criterios primordiales en la valoración de la respuesta a cualquier tratamiento.

Aunque ninguna de las pautas ha demostrado una superioridad neta sobre los restantes, y todavía algunos autores siguen aplicando esquemas de PQT más tradicionales, actualmente nos parecen razonables las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades del Tórax, que considera como estándar la combinación de un derivado del platino con uno de los agentes de nueva generación (111). Las combinaciones sin ningún platino, así como las que incluyen tres fármacos, no han demostrado por ahora ventajas sobre dicha pauta estándar (117, 118). En los pacientes ancianos o con circunstancias que hagan presumible una mayor toxicidad, puede optarse por alguna pauta de monoquimioterapia, aunque todavía las pruebas que avalan la ventaja de esta opción con respecto a las pautas de combinación no son definitivas.

Tradicionalmente, aunque no existía un fundamento sólido sobre la duración total del tratamiento, se recomendaban de 6 a 8 ciclos de PQT. Posteriormente, tras los resultados de dos ensayos aleatorizados específicamente diseñados para responder a esta cuestión (uno de ellos comparaba 3 frente a 6 ciclos de mitomicina, vinblastina y cisplatino (119), y otro con paclitaxel y carboplatino, 4 ciclos frente a un tratamiento más prolongado) (120), se observó que la pauta más corta (3 o 4 ciclos) depara una mejor calidad de vida y menos efectos tóxicos, sin disminución de la supervivencia. Por tanto, frente a los criterios habituales sobre la duración de la PQT, actualmente se

recomienda un esquema de 3 o 4 ciclos en la primera línea (111).

#### Pautas de segunda línea o rescate

Se ha estudiado una gran variedad de pautas de segunda línea, en general aplicadas después de una primera que incluía cisplatino y, si bien se ha publicado un ensayo aleatorizado con docetaxel en el que se obtuvieron resultados alentadores, la mayoría de los ensayos han sido en fase II, y las conclusiones son todavía poco firmes. Aunque todavía es necesario perfilar mejor los criterios de selección de pacientes candidatos para este tipo de pautas (120), en pacientes con un buen *performance status* la administración de una segunda línea de PQT en la recidiva tras una pauta con platino puede ser beneficiosa (121).

#### Indicaciones de terapéutica quirúrgica en casos de CBNM en estadio IV

Generalmente los casos en estadio IV se presentan con una extensión local avanzada intratorácica, además de varios focos metastásicos simultáneos en uno o más órganos, por lo que la terapéutica quirúrgica con intención curativa no se contempla. Sin embargo, de forma muy poco frecuente se presenta algún caso portador de un carcinoma pulmonar no microcítico, localmente poco extendido y técnicamente resecable, con una sola metástasis en un solo órgano, también resecable, en los que se puede considerar la opción terapéutica quirúrgica de ambos focos patológicos, dentro de un programa multidisciplinario en el que la quimioterapia y/o la radioterapia adyuvantes son imprescindibles. Es fundamental efectuar un estudio de extensión completo para descartar otros focos metastásicos y/o la extensión ganglionar mediastínica. La mayoría de los autores (123, 124) piensan que el estudio con tomografía por emisión de positrones debe ser imprescindible en estos casos. En los casos de localización cerebral de la metástasis única, donde se dispone de una mayor experiencia acumulada y



contrastada, se muestra un beneficio de la terapéutica quirúrgica de ambas localizaciones tumorales.

Algunos estudios (125), que recogen datos de varios centros, muestran una supervivencia media a los 5 años de los pacientes completamente resecaos del 21% (rango, 16-30%), con una mortalidad perioperatoria del 2%. En dos tercios de los casos referidos, la presentación de los focos primario y metastásico fue metacrónica, y en un tercio, sincrónica.

Se suele efectuar radioterapia holocraneal postoperatoria para disminuir la probabilidad de recidiva cerebral. La radiocirugía cerebral tiende a sustituir a la cirugía clásica, con unos resultados similares (125). Aunque con menor frecuencia, también se presenta ocasionalmente algún caso portador de un carcinoma no microcítico pulmonar localmente poco extendido y resecao, con una sola metástasis en la glándula suprarrenal. Aunque la experiencia en este apartado es menor que en el de estadio IV por metástasis cerebral, se han recogido datos de supervivencia media a los 5 años entre el 10 y el 23% (125, 126).

Para los casos de carcinoma broncogénico en estadio IIIA por presencia de un nódulo tumoral en otro lóbulo pulmonar, cuando éste es ipsilateral y no se encuentran adenopatías hiliares ni mediastínicas afectadas, la supervivencia con terapéutica quirúrgica es similar a la del estadio IB. Por tanto, en estos casos muy seleccionados la principal opción terapéutica debe ser la quirúrgica (127, 128). Hay experiencias recogidas con focos metastásicos en otras localizaciones, como el hígado, el bazo, los huesos, etc., pero son anecdóticas.

## **CAPÍTULO II**

## **OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL**

El cáncer de pulmón es una patología que debe ser englobada dentro de un enfoque multidisciplinar. Para un correcto manejo terapéutico del mismo debemos realizar un diagnóstico certero con una estadificación clínica adecuada que nos permita aplicar el tratamiento individualizado más adecuado para cada caso.

El diagnóstico de tumores pulmonares T3 se lleva a cabo mediante la combinación de diferentes pruebas complementarias. La TAC es actualmente la técnica de elección para valorar la diseminación del tumor y el grado de infiltración/invasión de estructuras. Es aceptado que tanto la TAC como la RM permiten demostrar la invasión de la pared torácica (sin embargo, ninguna de estas técnicas descarta la presencia de una invasión mínima) (129, 130). Hay que considerar que cualquier tumor de localización periférica puede infiltrar la pleura parietal e invadir la pared torácica. La afectación de la misma, aunque incide negativamente en el pronóstico del paciente, no contraindica la resección quirúrgica del tumor (131-133), por lo que el diagnóstico de esta invasión ha de afinarse mucho ya la vía de abordaje quirúrgica no es igual en ambos casos.

La TAC es útil en la valoración prequirúrgica para determinar si existe o no infiltración de la pared torácica, estando su sensibilidad entre el 38 y el 87 % y su especificidad entre el 40 y el 90 % (134, 135). La RM presenta una precisión diagnóstica de infiltración de la pared similar a la TAC (TAC 56 % - 89 % vs RM 50 % - 93 %) (129, 130).

La afectación de la pared también puede valorarse satisfactoriamente mediante ultrasonidos (135). Uno de los mejores indicadores de infiltración es la presencia de dolor local a ese nivel (132), que aparece fundamentalmente cuando la invasión es franca y especialmente si ha llegado a comprometer a los nervios intercostales, sin

embargo, existe aún, en la época actual, un gran vacío de estadificación que puede ser cubierto por la toracotomía o, como nosotros proponemos demostrar por la videotoracoscopia exploradora. La toracotomía para estadificación final de los tumores T3 por invasión parietal, tiene el inconveniente de que, si se supone que es un T3, tiene que ser posterolateral, es decir, muy agresiva con amplias secciones musculares, mientras que la videotoracoscopia exploradora supone una agresión mínima, que nos facilita el estudio y la elección de la vía de abordaje con exactitud, evitando, en caso de no ser T3, la toracotomía posterolateral.

Por tanto, uno de los problemas que se plantea con los T3 por invasión parietal es la vía de abordaje, ya que cuando dicha invasión existe, nos vemos obligados a realizar una toracotomía posterolateral amplia, para poder reseca la pared al mismo tiempo de la exéresis pulmonar, y después reconstruirla, mientras que si esta invasión es solo aparente en las exploraciones de imagen y se encuentra que no existe durante la intervención, con una toracotomía lateral amiotómica de Noirclerc o incluso una VATS (Cirugía Torácica Videoasistida, cirugía mínimamente invasiva con pequeñas incisiones para la introducción del videotoracoscopio y los diferentes instrumentos para la realización de la adecuada técnica quirúrgica), habría bastado para la resección pulmonar.

Por ello, hay autores como Wain et al (136) , Roviario et al (137-139), Loscertales et al (140, 141) y Yim et al (142) que indican la Videotoracoscopia Exploradora: VTE (VOS: Video Operative Staging le llama Roviario; Videotoracoscopia Exploradora según Loscertales o Last Minute Staging según Yim) como primer paso de la exéresis pulmonar para hacer la estadificación final, antes de realizar la toracotomía, siendo particularmente útil en los T3 por invasión parietal, ya que conocer si existe o no esta invasión mediante la VTE, puede permitirnos, entre otras cosas, decidir cuál es la

vía de abordaje más adecuada para cada caso (toracotomía posterolateral en T3 y lateral, ocasionalmente posterolateral, o VATS en los demás).

El objetivo de este estudio es **comprobar la utilidad de la Videotoracoscopia Exploradora (VTE) en la estadificación de tumores T3 que invaden pared** ya que nos permitirá deslindar los verdaderos de los falsos T3 por exploraciones de imagen y, al mismo tiempo, saber cuál es la vía de abordaje idónea, menos agresiva y con secciones musculares importantes (toracotomía posterolateral amplia) en los verdaderos T3 que requerirán una parietectomía y reconstrucción parietal, protésica y/o con colgajos musculares, o bien una incisión amiotómica de poca agresión, cual es la toracotomía lateral de Noirclerc o incluso la resección vía VATS (Cirugía Torácica Videoasistida, cirugía mínimamente invasiva), permitiéndonos de esta forma disminuir la agresión al paciente y mejorando, con ello, los resultados de la cirugía.

## **CAPÍTULO III**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio clínico retrospectivo realizado en el Servicio de Cirugía General y Torácica (Profesor Loscertales) del H. U. Virgen Macarena de Sevilla.

Desde Marzo de 1992 hasta Diciembre de 2010, han sido sometidos en nuestro servicio a cirugía por cáncer de pulmón 1535 pacientes.

A todos ellos se les intentó realizar una videotoroscopia exploradora como primer paso de la intervención. Dicha técnica trata de realizar una correcta valoración de la resecabilidad de cada caso independientemente, mediante una meticulosa exploración de la cavidad pleural y de la pericárdica (si fuera necesario, realizando una videopericardioscopia). Se evalúa el “status T”, identificando la localización exacta de la tumoración así como su tamaño, el “status N” valorando las diferentes estaciones ganglionares y la presencia de invasión neoplásica con la realización de biopsia intraoperatoria adenopática si fuese necesario, y el “status M”, observando si existiese la infiltración metastásica pleural.

En 109 casos no se consiguió realizar la videotoroscopia exploradora por problemas técnicos (adherencias firmes, falta de colapso pulmonar), lográndose en 1387 casos conocer la situación exacta del tumor, ganglios y/o metástasis pleurales insospechadas clínicamente, es decir, una estadificación final del mismo.

De estos 1426 casos (Tabla 1), 375 habían sido clasificados como cT3 (T3 clínico) en exploraciones de imagen, de los cuales 174 tumores se clasificaron atendiendo a estas pruebas como cT3 por invasión parietal (158 por TAC y 12 por RM), siendo estos casos el objeto de nuestro estudio. Los restantes 201 casos fueron clasificados cT3 por: tamaño superior a 7 cm en 87 pacientes, presunta infiltración

pericárdica en 56, 23 casos de tumores de sulcus superior, 20 casos por localización en bronquio principal a menos de 2 cm distales a la carina y 15 casos por presentar nódulos pulmonares en el mismo lóbulo donde se localizaba el tumor primario.

**Tabla 1: Resultados de estadio del total de pacientes analizados**

<b><i>ESTADIO</i></b>	<b><i>Pre-VTE</i></b>	<b><i>Post-VTE</i></b>
<b>T1N0M0</b>	90	<b>202</b>
<b>T1N1M0</b>	77	<b>50</b>
<b>T1N2M0</b>	16	<b>27</b>
<b>T2N0M0</b>	428	<b>285</b>
<b>T2N1M0</b>	92	<b>91</b>
<b>T2N2M0</b>	277	<b>318</b>
<b>T3N0M0</b>	111	<b>125</b>
<b>T3N1M0</b>	94	<b>68</b>
<b>T3N2M0</b>	159	<b>114</b>
<b>T4N0M0</b>	25	<b>49</b>
<b>T4N1M0</b>	9	<b>50</b>
<b>T4N2M0</b>	48	<b>47</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1426</b>	<b>1426</b>

El sexo de los pacientes fue de 159 varones (91,37% casos) y 15 mujeres (8,63%).

La edad de nuestros enfermos oscilo de los 28 a los 81 años (media de 61) para los hombres y de los 31 a los 78 años (media de 51) para las mujeres.



La técnica que se utilizó, que hemos llamado Videotoracoscopia Exploradora (VTE), consiste en una exploración quirúrgica de la cavidad pleural del lado afecto, a fin de valorar el tumor y su tamaño, las adenopatías, la posibilidad de metástasis pleurales insospechadas y la reseabilidad real del cáncer, es decir, confirmar la estadificación clínica haciendo una estadificación final quirúrgica muy poco agresiva y una valoración real de la reseabilidad del tumor, antes de realizar una toracotomía (posterolateral o lateral), o bien, una resección VATS.

Desde el año 1992 se realiza de forma sistemática en nuestro Servicio a todo paciente que va a ser intervenido de esta patología, como primer paso de la intervención, antes de la toracotomía o resección VATS.



Figura 1. Señalización de puertas de entrada para la realización de la videotoracoscopia exploradora con líneas para toracotomía lateral (continua) y posterolateral (discontinua)

Se lleva a cabo con el paciente en posición de decúbito lateral, practicando tres puertas de entrada de 12 mm., la primera en el 7° u 8° espacio intercostal, línea axilar media, para introducción de la cámara (Karl Storz®), nosotros utilizamos desde el principio una óptica de 0°. Otra puerta se abre debajo de la punta de la escápula y otra en el 3°-4° espacio intercostal línea axilar anterior, dependiendo de la morfología del paciente. A través de estas últimas se introducen los instrumentos necesarios para la correcta exploración de todo el campo quirúrgico (Figuras 1 y 2). Los instrumentos que se utilizan son pinzas de toracoscopia (Endoclinch® Atraumatic Grasper y Endograsp®) para la manipulación, palpación y tracción del parénquima.

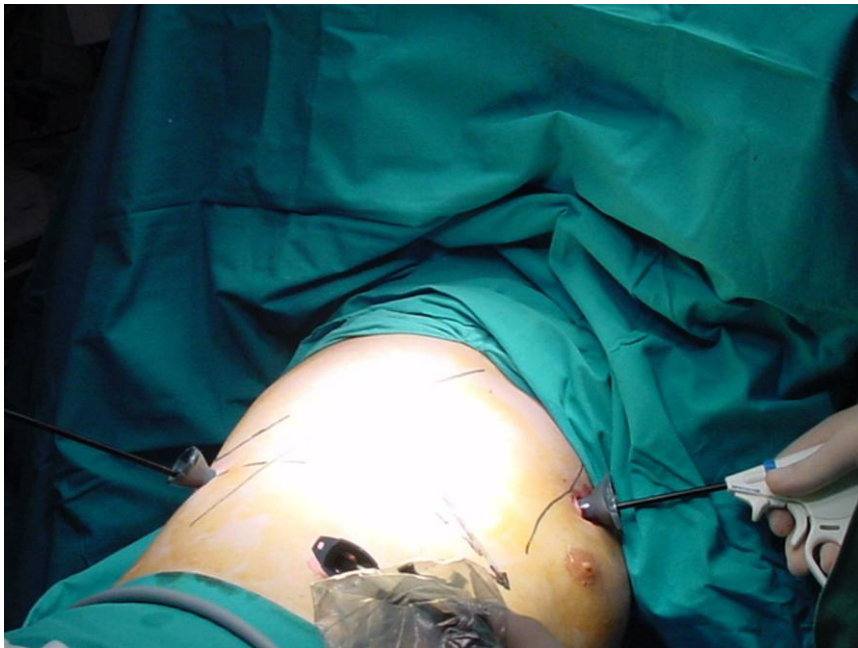


Figura 2. VTE: Puertas de entrada con los instrumentos correspondientes para realizar la exploración intratorácica

Esta exploración no sólo consiste en una visualización de la cavidad pleural y del tumor, si no que, como quirúrgica que es, se exploran y disecan, si es necesario, el hilio pulmonar, las áreas de drenaje linfático (disecando y tomando muestras para análisis intraoperatorio) y en el caso que nos ocupa, confirmar la posible invasión de

pared torácica tomando biopsias en aquellos pacientes en los cuales parece existir dicha invasión parietal macroscópicamente (Figuras 3.A, 3.B, 4.A y 4.B), lo que nos permite confirmarlo de inmediato en el mismo acto quirúrgico.

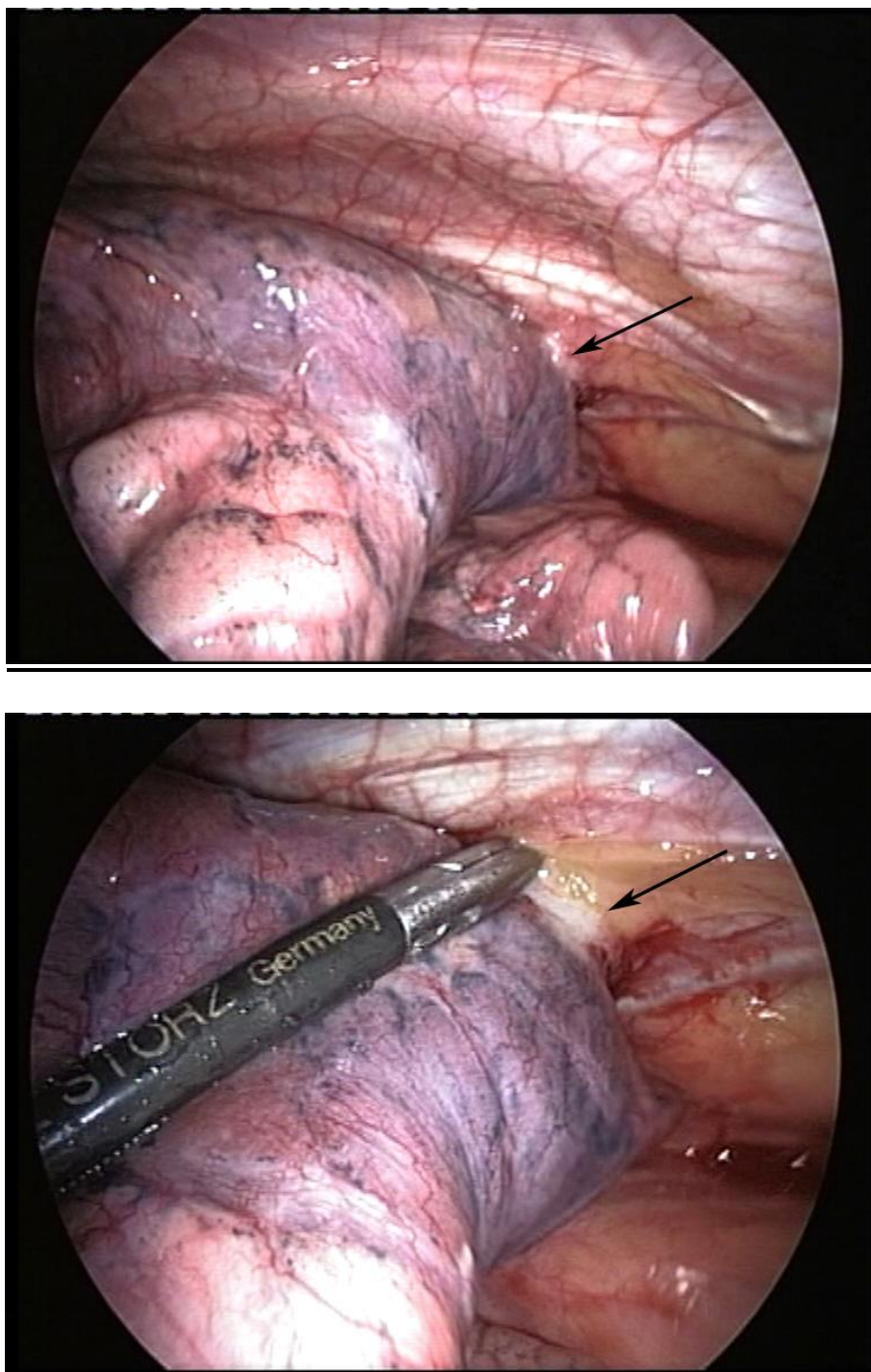


Figura 3.A y 3.B Tumoración de lóbulo superior derecho con infiltración neoplásica macroscópica parietal (flechas)

Permite también, aunque no es el objeto de este estudio, abrir el pericardio y

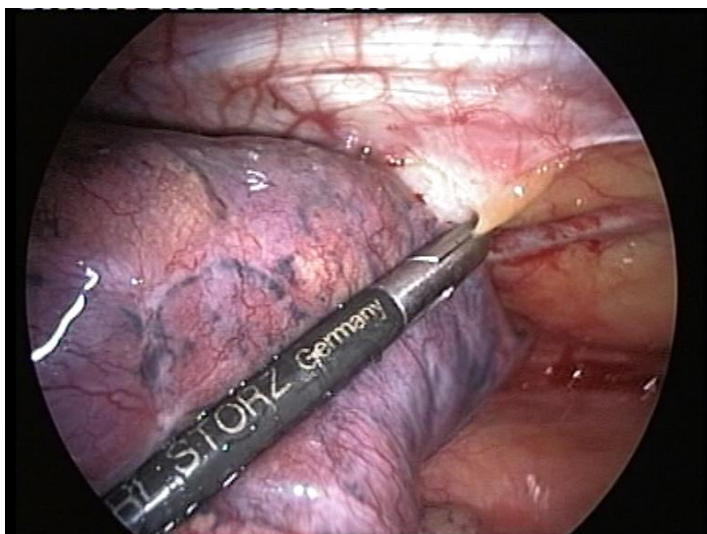


Figura 4.A y 4.B Pinza de biopsia tomando una muestra de la tumoración intraoperatoria para confirmación de infiltración y estadificación definitiva

adherencias pleuroparietales, liberarlas por dicha técnica y biopsiarlas y una vez que supimos que eran adherencias y no invasión, fueron intervenidos por toracotomía lateral, o resección VATS.

En los casos de invasión, se tomó biopsia de ella para confirmarla, siendo la posibilidad de ésta la que nos indujo a la toracotomía posterolateral, única vía que nos permitía la parietectomía en bloque con la exéresis pulmonar requerida para el caso.

realizar videopericardioscopia, descrita por nosotros (143, 144) y modificada por otros autores (145, 146), para explorar los vasos pulmonares cuando ello no es posible por fuera del pericardio por invasión tumoral de los mismos, decidiendo de esta forma la posibilidad de una neumonectomía intrapericárdica que permita la extirpación completa de la tumoración.

En los casos T3 por invasión parietal, ha habido mediante la videotoracoscopia exploradora que deslindar por casos en los que existían

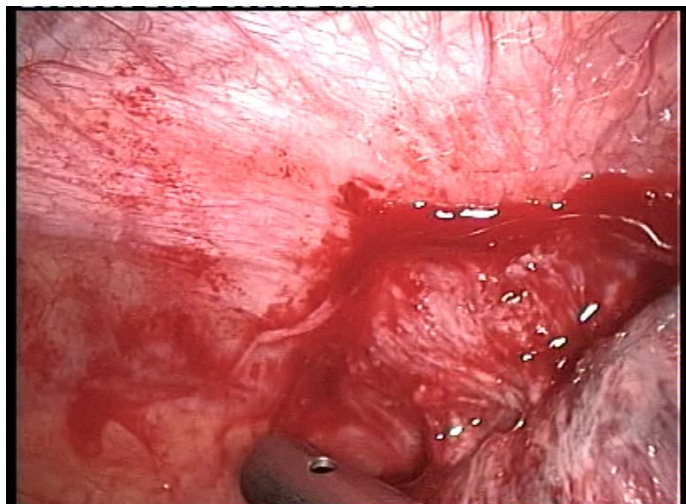
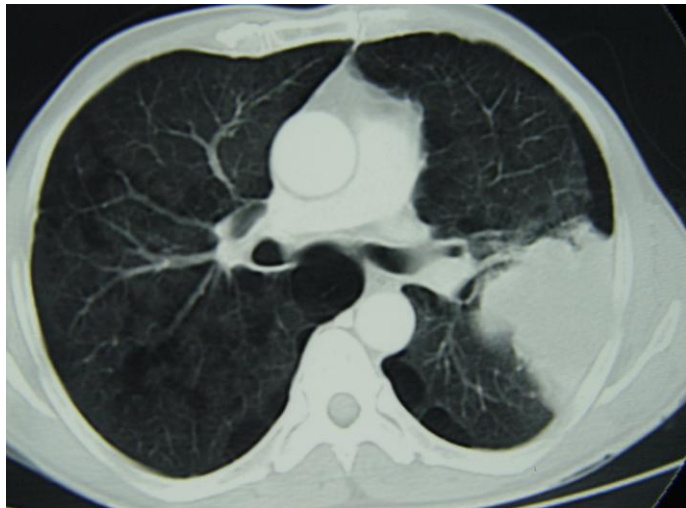
## **CAPÍTULO IV**



## RESULTADOS

De los 1426 pacientes a los que se les realizó la VTE, hubo 146 casos a los que solo se le pudo realizar esta, sin poder llevar a cabo la exéresis pulmonar por infiltración tumoral o metástasis pleurales insospechadas en TAC y/o RM, mientras que en los restantes 1280 pacientes se completó la resección quirúrgica adecuada (309 casos por VATS, 534 por toracotomía lateral y 447 por toracotomía posterolateral por grandes tumores hiliares y/o de gran tamaño).

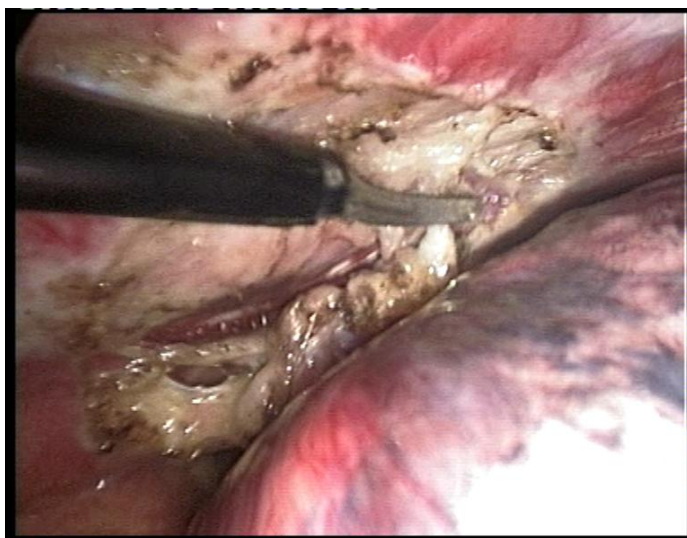
Dentro de estos 1280 pacientes se habían estadificado como cT3 375 casos. De estos 375 casos clasificados como cT3, 174 eran cT3 por invasión parietal en exploraciones de imagen (por TAC 158 y por RM 12), que invitaban de no haberse hecho la VTE a la toracotomía posterolateral para realizar la exéresis pulmonar y parietectomía.



De los 174 pacientes clasificados como cT3 por invasión parietal, solo 55 de ellos (31,6%) resultaron ser verdaderos T3 (Figuras 5.A, 5.B, 6.A, 6.B, 7.A y 7.B), es decir, pT3 (T3 patológico) en la VTE (Gráfico 1),

Figuras 5.A y 5.B Carcinoma de lóbulo superior izquierdo: cT3.

pT3 = se comprueba la valoración clínica correcta



Figuras 6.A y 6.B Carcinoma de lóbulo inferior izquierdo: cT3.  
pT3 = se comprueba la valoración clínica correcta

es decir, que en la TAC y/o RM había un error del 68,4% en la estadificación del status T de este tipo de tumores, mientras que en la intervención hecha inmediatamente después de la VTE para la resección parieto-pulmonar, se comprobó que el 100% de los casos habían sido correctamente evaluados desde este punto de vista, gracias a la práctica de la videotoroscopia exploradora prerresección. Todo ello fue confirmado también por el informe anatomopatológico que mostró la invasión parietal.

Por otra parte hay que resaltar que en 13 casos había un error con la clasificación clínica por infra o supervaloración, ya que diez de ellos habían sido clasificados como cT2 y 3 más como cT4 (por

afectación mediastínica), descubriéndose

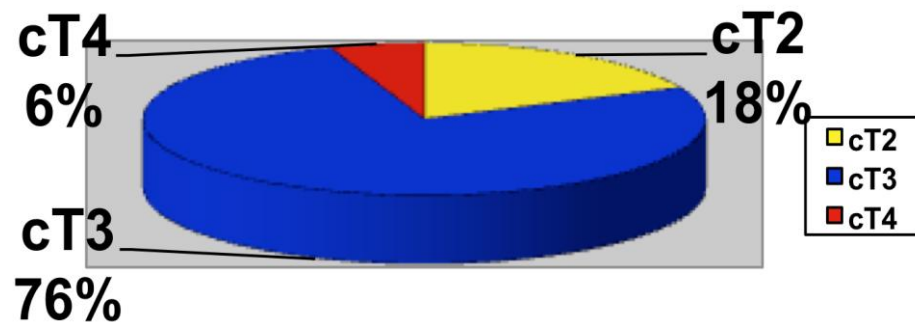
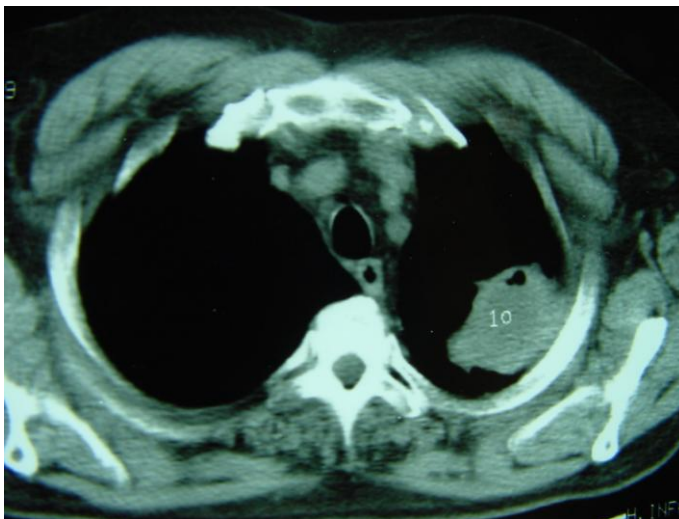


GRÁFICO 1: Estadío clínico de los pacientes verdaderos pT3 por invasión de pared tras la videotoroscopia exploradora

en la VTE, y reconfirmándose en la toracotomía, que realmente se trataban de pT3 por invasión de pared. Ello nos lleva nuevamente a afirmar la idoneidad de la VTE, mejor que la TAC y/o RM para la valoración de la invasión parietal del cáncer de pulmón, en casos sospechados clínicamente, por imagen, o aún en otros en los que no se sospechaba.

A todos estos 55 pacientes se les realizó la parietectomía y resección pulmonar requeridas, siendo su localización en 39 casos (70,9%) en el lado derecho (31 en lóbulo superior, 1 en lóbulo medio y 7 en lóbulo inferior) y 16 (20,1%) en el lado izquierdo (13 en lóbulo superior y 3 en el inferior).



Figuras 7.A y 7.B Carcinoma de lóbulo inferior izquierdo: cT3.  
pT3 = se comprueba la valoración clínica correcta

Todos estos datos nos permiten afirmar que la práctica de la videotoracoscopia exploradora,

antes de iniciar la intervención de la resección, tiene dos claras ventajas:

1) Por una parte, permite un diagnóstico de verdadero T3 por invasión parietal en el 100% de los casos en que se ha hecho, mientras que sofisticados métodos de imagen como la TAC y la RM tenían solo un 31,6% de exactitud en el diagnóstico de la invasión parietal por el tumor. Ambas técnicas tienen unos índices de certeza para



verificar la infiltración de la pared muy inferiores a la videotoroscopia exploradora, aunque podría argumentarse en contra que ésta última es una exploración cruenta, pero, dado que a estos enfermos había que operarlos ya que el único tratamiento de intención curativa en el carcinoma broncogénico es la cirugía, la videotoroscopia no mira la agresividad, sino solo unos minutos más de intervención.

2) Por otra parte, a cambio de este pequeño alargamiento del tiempo quirúrgico, la videotoroscopia tiene una segunda ventaja, que es, saber antes de abrir cual es la vía de abordaje más idónea para el tratamiento del tumor que tenemos delante, evitando hacer una toracotomía posterolateral con secciones de músculos importantes a aquellos pacientes en los que no existe invasión (con la salvedad de grandes tumores o tumores con localización hilar comprometida), permitiéndonos ofrecer a nuestros enfermos una cirugía menos agresiva (toracotomía lateral o resección VATS) con mejores resultados postoperatorios inmediatos y desde el punto de vista funcional, muscular y de movilidad del hombro ipsilateral, un mayor confort, a la larga.

Es importante destacar la vía de abordaje dentro de los 55 pacientes verdaderos T3 demostrados en VTE, a los que se les completó la exéresis pulmonar con parietectomía, que fue la toracotomía posterolateral, sin embargo, en el resto de los pacientes que fueron clasificados como cT3 por invasión parietal (119 casos), y que no se demostró en la VTE, la vía de abordaje fue en 28 casos toracotomía posterolateral, debida al tamaño y localización del tumor, y en 71 toracotomía lateral y en 20 VATS.

De esta forma vemos como hemos evitado realizar 91 toracotomías posterolaterales, abordaje más agresivo y con más secuelas, gracias a la exploración videotoroscópica realizada antes de la toracotomía.

La histología de los verdaderos T3, demostrados en VTE e intervención,

correspondió a 35 carcinomas epidermoides (63,7%), 19 adenocarcinomas (34,5%) y 1 oat cell (1,8%).

La estadificación definitiva de estos T3 (Tablas 2 y 3) fue la siguiente: 23 casos con estadio IIB (23 pT3N0M0) y 32 estadio IIIA (9 pT3N1M0 y 23 pT3N2M0).

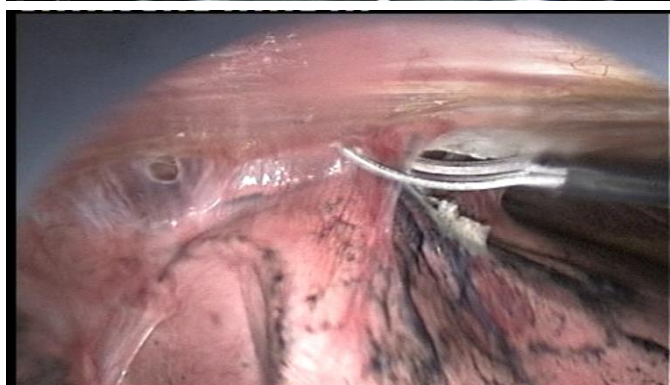
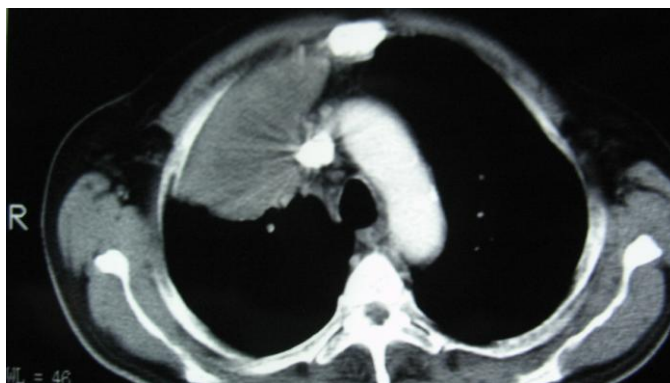
**Tabla 2. Variación del estadio de tumores T3 por invasión de pared**

<b>ESTADIOS DETALLADOS</b>	<b>ESTADIFICACIÓN CLÍNICA</b>	<b>ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA</b>
T2N0M0	2	
T2N1M0	3	
T2N2M0	3	
<b>T3N0M0</b>	19	<b>23</b>
<b>T3N1M0</b>	10	<b>9</b>
<b>T3N2M0</b>	15	<b>23</b>
T4N0M0	2	
T4N1M0	1	
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>55</b>

**Tabla 3. Estadificación de tumores T3 por invasión de pared**

<b>ESTADIOS DETALLADOS</b>	<b>ESTADIFICACIÓN CLÍNICA</b>	<b>ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA</b>
ESTADIO IB	2	
ESTADIO IIB	22	23
ESTADIO IIIA	31	32
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>55</b>

En los 119 cT3 por imagen que resultaron falsos en la VTE (68,39%), hubo lógicamente un cambio de estadio. Por un lado 82 casos bajaron, 6 a pT1 (5,04%) y 76 a pT2 (63,86%) como muestran las figuras 8.A, 8.B, 9.A y 9.B, mientras que 37 subieron pasando a pT4 (31,1%).



La estadificación patológica definitiva de estos 119 pacientes fue (Gráfico 2): 4 casos estadio IA, 50 estadio IB, 1 estadio IIA, 9 estadio IIB, 18 estadio IIIA y 37 estadio IIIB (20 casos pT4N0M0, 4

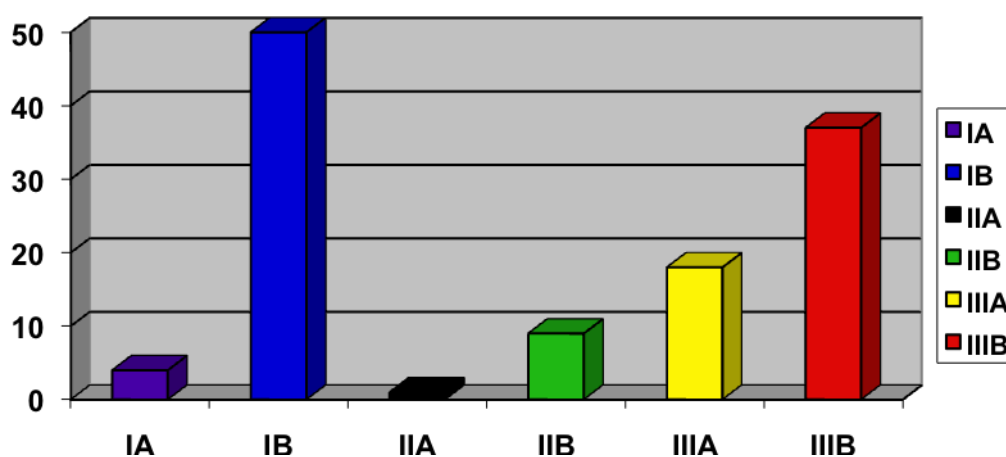
Figuras 8.A y 8.B Carcinoma de lóbulo superior derecho pT2.  
Valoración clínica errónea = cT3

pT4N1M0 y 13 pT4N2M0); mientras que la estadificación clínica fue: 67 casos estadio IIB (cT3N0M0) y 52 estadio IIIA (21 casos cT3N1M0 y 31 casos cT3N2M0).



Figuras 9.A y 9.B Carcinoma de lóbulo superior derecho: pT2.  
Valoración clínica errónea = cT3

**Gráfico 2: Estadificación patológica definitiva de los 119 casos clasificados como cT3 por pruebas de imagen**



## **CAPÍTULO V**

## **DISCUSIÓN**

La estadificación TNM en el carcinoma de pulmón constituye el pilar fundamental para la actitud terapéutica y para el pronóstico de los pacientes. En los últimos años, la videotoracoscopia ha experimentado un notable crecimiento en cuanto a indicaciones en la estadificación y tratamiento de este proceso. La utilidad de esta técnica y su eficacia fue ya puesta de manifiesto en primer lugar por Wain et al (136), Roviario et al (137-139) y más tarde por nuestro grupo (140, 141), Yim et al (142), Sihoe et al (147), Hoffmann et al (148) o Sebastián-Quetglas et al (149), quienes citan la validez de la misma para la estadificación del cáncer de pulmón. Otros autores como Hoffmann (148) o Thomas et al (150), afirman esta exploración como un complemento importante a los medios diagnósticos habituales; incluso algunos autores como nuestro grupo (140, 141) confirman que es superior a otras técnicas como la TC o la RMN para el diagnóstico de tumores T4 por invasión vascular intrapericárdica (143, 144).

En lo referente a nuestro estudio, valoración del T3 por invasión parietal, la VTE es útil no solo para detectar los falsos T3 que las exploraciones de imagen indican (en nuestra serie 119 de 174 casos cT3), sino que también hemos podido ver que algunos tumores catalogados clínicamente como T2 (diez casos) o T4 (tres casos) eran realmente T3 por invasión parietal, invasión que solo pudo detectar la VTE, aunque, lógicamente, una toracotomía también lo habría hecho. Así, la VTE nos permite una exacta valoración del proceso tumoral en lo referente a la invasión parietal (objeto de nuestro estudio) con una especificidad y sensibilidad del 100% (en comparación con la TAC y/o RM con una especificidad y sensibilidad en nuestra serie del 90,3% y 76,3% respectivamente), es decir, que no hubo error en la catalogación de los T3 (sospechados o no en las exploraciones de imagen), confirmándose esta catalogación en la

intervención de exéresis parietopulmonar y en el estudio anatomopatológico de la pieza, que confirmó dicha invasión parietal por parte del tumor pulmonar. Estos datos de las exploraciones de imagen son concordantes con los publicados por otros autores (151, 152). Asimismo cabe destacar que el valor predictivo tanto positivo como negativo de nuestra serie es del 100%, muy superior a los de otros estudios en comparación con el valor predictivo de las pruebas de imagen (valor predictivo positivo del 24,1% y negativo del 98,9%), sin que en la literatura hayamos encontrado trabajos sobre el tema con los que comparar.

Además de esta exactitud en la clasificación del T3 por invasión parietal, la VTE tiene otra ventaja añadida, que es la de ayudarnos a decidir cuál va a ser la vía de abordaje quirúrgico en cada caso, ya que, inevitablemente en los verdaderos T3 hay que realizar una toracotomía posterolateral para extirpar el pulmón (completo o uno-dos lóbulos) en bloque con la pared, lo que en nuestra serie ocurrió en 55 casos, mientras que en los que no fueron T3, pese a que los datos de las exploraciones de imagen, corregidos en la VTE, la vía de abordaje puede ser distinta y, así, se hicieron 71 casos por toracotomía lateral amiotónica, 20 vía VATS y 28 por toracotomía posterolateral por el tamaño y/o situación del tumor. Tampoco en este apartado hay referencias para tener datos a comparar.

En definitiva, la VTE es, a nuestro juicio, la exploración que mejor define los T3 por invasión parietal ya que la TAC como señalaba Gdeedo et al (153) existe solo una concordancia del 35% entre los datos de imagen y los de la cirugía, siendo el status T correctamente estatificado en el 54%, sobreestadificado en el 27% e infraestadificado en el 18,9%, datos similares a los obtenidos por nosotros en la relación entre TAC y VTE.

La RM tiene una mayor especificidad en la detección de invasión de tejidos

blandos y óseos, aunque tiene aún un alto margen de error si se le compara con la VTE, pero es de destacar que no es una técnica invasiva.

Sin embargo, dado que estos pacientes van a ser intervenidos por el cáncer que padecen, y que la videotoracoscopia no añade agresividad o gravedad al procedimiento, sino solo unos minutos de exploración a añadir al tiempo total quirúrgico, previos a la apertura del tórax, disminuye la agresión en todos los casos en los que los cT3 resultaron ser falsos positivos para infiltración parietal y pasaron a ser catalogados como un estadio inferior, aunque también había algunos casos que se habían infraestadificado clínicamente y subieron a pT3, con lo que se pudieron abordar por la vía adecuada para resolver su problema.

Se ha insinuado por Van Tinteren et al (154) la posibilidad de que la PET disminuya el margen de error de la TAC y RM en la exacta valoración de la invasión tumoral, aunque es difícil que alcance la exactitud de la VTE en el diagnóstico de verdaderos o falsos T3, ya que sus mejores imágenes viene dado por la combinación con la TAC (PET-TAC) y ya conocemos las limitaciones de ésta.

Es conveniente afirmar la importancia de la videotoracoscopia exploradora con respecto a la estadificación del proceso, y para evaluar las indicaciones terapéuticas de casos que previamente por las pruebas de imagen presentaban una estadificación diferente a la verdadera, muy especialmente en caso de pensar en un cT3, ya que, como hemos visto, el status T se modificó en un 68,39% tras la VTE, dando paso en el 68,9% del total de los casos clasificados como cT3 por pruebas de imagen a un status inferior (pT1 o pT2) y en el 31,1% a uno superior (pT4).



## **CAPÍTULO VI**

## **CONCLUSIONES**

1) La videotoroscopia exploradora permite, sin margen de error, estadificar el status tumoral T3 por invasión de pared y corrige en un alto número de casos la clasificación de tumor T3 obtenida en las pruebas de imagen.

2) La videototoscopia tiene una sensibilidad y especificidad del 100% para la detección del T3 por invasión parietal.

3) La VTE nos ha permitido calificar como verdaderos T3 a tumores que en las pruebas de imagen habían sido catalogados como T2, es decir, había una infravaloración que fue corregida por la VTE, igual que en otros casos supervalorados como T4 por la TAC en los que se comprobó que su status real era T3.

4) La VTE es la única exploración que nos permite decidir la vía de abordaje idónea para cada caso, toracotomía posterolateral obligatoria para los verdaderos T3 con afectación parietal. De elección entre ésta, lateral amiotómica o VATS, en el resto de los casos.

5) Por ello, hemos podido realizar las resecciones adecuadas en supuestos cT3 que la VTE se demostró que no lo eran, en 71 casos por toracotomía lateral y en 20 por VATS. Gracias a la VTE se evitó tener que hacer 91 toracotomías posterolaterales que habrían sido una vía de abordaje excesivamente agresiva para los tumores a tratar.

## **CAPÍTULO VII**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr; 58:71-96.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
3. Hernández Hernández JR, Izarzugaza Lizarraga MI. Epidemiología del cáncer de pulmón en España. En: Ángel López Encuentra, Nicolás Llobregat Poyán, Editores. *Cáncer de Pulmón*. Doyma S.L. Barcelona 2002. Págs. 5-18.
4. Jiang H, Fine JP. Survival analysis. *Methods Mol Biol* 2007; 404:303-18.
5. Angulo B, Suarez-Gauthier A, Lopez-Rios F, Medina PP, Conde E, Tang M, Soler G, Lopez-Encuentra A, Cigudosa JC, Sanchez-Cespedes M. Expression signatures in lung cancer reveal a profile for EGFR-mutant tumours and identify selective PIK3CA overexpression by gene amplification. *J Pathol* 2008 Feb; 214:347-56.
6. Valbuena A, Suárez-Gauthier A, López-Rios F, López-Encuentra A, Blanco S, Fernández PL, Sánchez-Céspedes M, Lazo PA. Alteration of the VRK1-p53 autoregulatory loop in human lung carcinomas. *Lung Cancer* 2007 Dec; 58:303-9.
7. Sánchez-Céspedes M. Dissecting the genetic alterations involved in lung carcinogenesis. *Lung Cancer* 2003 May; 40:111-21.
8. Schuller H. Mechanisms of smoking-related lung and pancreatic adenocarcinomas development. *Nature Rev* 2002; 2:455-463.
9. Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med* 2002; 23:83-101.
10. Wistuba II, Behrens C. Allelic losses at chromosome 8p21-23 are early and frequent events in the pathogenesis of lung cancer. *Cancer Res* 1999; 59:1973-1979.
11. Wistuba II, Behrens C. Sequential molecular abnormalities are involved in the

- multistage development of squamous cell lung cancer. *Oncogenes* 1999; 18:643-650.
12. Franklin W, Gazdar A. Widely dispersed p53 mutation in respiratory epithelium. A novel mechanism for field carcinogenesis. *J Clin Invest* 1997; 100:2133-2137.
  13. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003 Jan; 123(1 Suppl):97-104.
  14. Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17:86-119.
  15. Scagliotti GV, Novello S. Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* 2001. Dec; 34 (Suppl 4):91-94.
  16. Grupo de trabajo SEPAR. Normativa actualizada sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeum* 1998; 34:437-452.
  17. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123:97-104.
  18. Reid PT, Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17:151-169.
  19. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123:115-128.
  20. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123:129-136.
  21. The ESTS Database Committee. Database Annual Report 2009. Disponible en: <http://abrunelli.bravehost.com/Silver%20book%20final%20draft.pdf>.

22. Brunelli A., Refai M.A., Salati M., Sabbatini A., Morgan-Hughes N.J., Rocco G. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:567-70.
23. Colice G.L., Shafazand S., Griffin J.P., Keenan R., Bolliger C.T., American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:161-77.
24. Brunelli A., Charloux A., Bolliger C.T., Rocco G., Sculier J.P., Varela G., et-al. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:17-41.
25. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 Jun; 111:1710-7.
26. Rami Porta R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:159-61.
27. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003 Sep; 41:245-58.
28. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057.
29. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2008. Mar; 6:271-5.
30. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2032-2038.

31. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4055-4063.
32. Tang X, Khuri FR, Lee JJ, et al. Hypermethylation of the death-associated protein (DAP) kinase promoter and aggressiveness in stage I non-small-cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92:1511-1516.
33. López Encuentra A. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). *Lung Cancer* 1998 Jun; 20:161-8.
34. Sobin LH. Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. TNM/Prognostic Factors Project (International Union Against Cancer [UICC]). *Cancer* 1999. Mar 15; 85:1405-6.
35. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997. Nov 1; 80:1803-4.
36. Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico del hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. URL: <http://www.mbeneumologia.org/mbe/pautas.aspx>.
37. López Encuentra A, Salvatierra Velásquez A, Rami Porta R. Estadificación del Carcinoma Broncogénico. Curso de Formación Médica Continuada SEPAR. Barcelona 2002. URL. [http://www.separ.es/\(Separ-FMC/Cursos\)](http://www.separ.es/(Separ-FMC/Cursos)).
38. Grupo de Trabajo de Separ. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:437-452.
39. López Encuentra, Hernández Hernández J, Sánchez de Cos Escuin J. ¿Qué hay de nuevo en el cáncer de pulmón? *Arch Bronconeumol* 2003; 39:40-47.

40. Silvestri GA, Hoffman B, Reed CE. One from column A: choosing between CT, positron emission tomography, endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration, transbronchial needle aspiration, thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for staging lung cancer. *Chest* 2003; 123:333-335.
41. Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA. Intrathoracic staging. En Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, Editors. *Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician.* Saunders WB. Philadelphia. 2001. Págs. 73-93.
42. Frei E III. Combination cancer chemotherapy: Presidential address. *Cancer Res* 1972; 32:2593.
43. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Haddad R, Feld R, Sangman U, Evans WK, et al. Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer: evaluable system to separate prognostic subgroups. *J Clin Oncol* 1993; 11:1592-1597.
44. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, Wouters EF, Ten Velde GP. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol* 2000; 48:243-248.
45. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83:8-15.
46. Brahmer JR, Ettinger DS. Carboplatin in the treatment of lung cancer. *Oncologist* 1998; 3:143-144.
47. Roht BJ, Johnson Dh, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:282-291.



48. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578-583.
49. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989; 59:584-589.
50. Pujol JL, Duillard JY, Riviere A, et al. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: A multicentre randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997; 15:2082.
51. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618.
52. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with oncedaily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265.
53. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2681.
54. Arriagada RR, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:183.
55. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341:4776-4784.
56. Shepherd FA. Role of surgery in the management of small cell lung cancer. En: Aisner J, Arriagada R, Green MR, et al, editors. *Comprehensive textbook of thoracic*

oncology. Baltimore: Williams Wilkins; 1996. P. 439-455.

57. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1615.

58. Masuda N, Matsui K, Negoro S, Takifuji N. Combination of irinotecan and etoposide for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3329.

59. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:437-452.

60. Padilla J, Peñalver J, Calvo V, García Zarza A, Pastor J, Blasco E, et al. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. El nuevo estadio I. *Arch Bronconeumol* 2000; 36:68-72.

61. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1759-1764.

62. Motohiro A, Ueda H, Komatsu H, Yanai N, Mori T, por el National Chest Hospital Study Group for Lung Cancer. Prognosis of non-surgically treated, clinical stage I lung cancer patients in Japan. *Lung Cancer* 2002; 36:65-69.

63. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-smallcell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56:628-638.

64. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:944-950.

65. López Pujol J, Álvarez Kindelán A, Algar Algar J, Cerezo Madueño F, López Rivero L, Salvatierra Velázquez A. Morbimortalidad perioperatoria de la neumonectomía. Análisis de los factores de riesgo. Arch Bronconeumol 2000; 36:251-256.
66. Fadel E, Yildizeli B, Chapelier AR, Dicenta I, Mussot S, Darteville PG. Sleeve lobectomy for bronchogenic cancers: factors affecting survival. Ann Thorac Surg 2002; 74:851-858.
67. Ginsberg RJ, Rubinstein LU, for Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995; 60:615-623.
68. Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M, 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; 73:900-904.
69. Inada K, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Yoneda S, Shiraishi T, Okabayashi K, et al. The role of video-assisted thoracic surgery for the treatment of lung cancer: lung lobectomy by thoracoscopy versus the standard thoracotomy approach. Int Surg 2000; 85:6-12.
70. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128:414-419.
71. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998; 352:257-263.
72. Pister KMW, Ginsberg RJ, Giroux DJ, Putnam JB, Kris MG, Johnson DH, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach. J

Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119:423-439.

73. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. 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; 20:247-253.

74. Calvo Medina V, Padilla Alarcón J, París Romeu F, Blasco Armengol E, Pastor Guillem J, García Zarza A. Supervivencia posquirúrgica en el estadio II del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas. Arch Bronconeumol 2001; 37:19-26.

75. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1999; 67:1572-1576.

76. Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Tashima Y, Yasumoto K. Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2004; 43:151-157.

77. Pitz C, Bruttel de la Riviere A, Elbers H, Westermann C, Van den Bosch JM. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. Ann Thorac Surg 1996; 62:1016-1020.

78. Riquet M, Lang-Lazdunski L, Le PB, Dujon A, Souilamas R, Danel C, et al. Characteristics and prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 73:253-258.

79. Calvo Medina V, Padilla Alarcón J, García Zarza A, Pastor Guillem J, Blasco Armengol E, París Romeu F. Pronóstico del carcinoma Broncogénico no anaplásico de células pequeñas T3N0M0. Arch Bronconeumol 2000; 36:510-514.

80. Downey RJ, Martini N, Rusch VW. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. Ann Thorac Surg 1999; 68:188-193.

81. Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Lenot B, Le Roy Ladurie F, Cerrina J, et al. Factors affecting long-term survival after en-bloc resection of lung cancer invading the chest wall. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:513-518.
82. Burkhart HM, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Miller DL, Trastek VF, et al. Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:670-675.
83. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123:244-258.
84. Padilla J, Calvo V, Morcillo A, García Zarza A, Blasco E, Pastor J. Resección de carcinoma broncogénico con invasión diafragmática. *Arch Bronconeumol* 1999;35: 297-298.
85. Robinson LA, Wagner J, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:202-220.
86. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:221-225.
87. Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 111:1710-1717.
88. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:1037-1049.
89. Suzuki N, Nagai K, Yoshida Y, et al. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:45.
90. Izbicki R, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomised trial. *Ann Surg* 1998; 227:138-144.

91. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:358-365.
92. Stephens R, Girling D, Bleehen N, et al. The role of postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2 M0 disease. *Br J Surg* 1996; 73:632-639.
93. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Metaanalysis Trialist Group. *Lancet* 1998; 352:257-263.
94. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461.
95. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351-360.
96. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomised trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1217-1222.
97. Rosell JA, 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; 330:153-158.
98. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomised trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673-680.
99. Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal stage after induction therapy for

- stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1826-1831.
100. Ferguson MK. Optimal management when unsuspected N2 nodal disease is identified during thoracotomy for lung cancer: cost-effectiveness analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1935-1942.
101. Prichard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996; 125:723-729.
102. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-2699.
103. Dartevelle PC, Khalife J, Chapelier A, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: a report of 55 cases. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:68-72.
104. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: Long term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:465-471.
105. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special Treatment Issues. *Chest* 2003; 123:244-258.
106. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:225-233.
107. Hensing T, Halle JS, Socinski MA. Chemoradiotherapy for stage IIIA, B non-small cell lung cancer. En: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, editors. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. P. 291-303.
108. Albain KS, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy (PE+RT) for

pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group (SWOG) phase II study (S9019). *Proc ASCO*. 1997; 16: 446.

109. Sweeney C, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in eastern cooperative group study E1594. *Cancer* 2001; 92:2639-2647.

110. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer. Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1166-1196.

111. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:226-243.

112. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker SH Jr, et al. American Society of clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-353.

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

114. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomised trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-91.

115. Rudd RM, et al. Gemcitabine/Carboplatin prolongs survival and improves quality of life compared with mitomycin/ifosfamide/cisplatin for patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Conference Highlights* 2002; 6:6-9.

116. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996-3018.

117. Georgoulis V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-



platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 357:1478-1484.

118. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomisation trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3578-3585.

119. Smit IE, O'Brien ER, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastin and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001;19: 1336-1343.

120. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, et al. A phase III trial comparing a defined duration of therapy vs. continuous therapy followed by second-line therapy in advanced stage IIIB/IV non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1335-1343.

121. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000; 18:3722-3730.

122. Sánchez de Cos Escuín J, Utrabo Delgado I, Cabrera Rodríguez J, Jiménez López M, Disdier CV, Riesco Miranda JA. Carcinoma de pulmón no microcítico. Estadios IIIA y B. Resultados del tratamiento combinado (quimioterapia y radioterapia) y análisis de factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:358-365.

123. Magilligan DJ, Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: Twenty five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:360.

124. Burt M, Wronski M, Arbit E, et al. Resection of brain metastases from non small cell lung carcinoma: Results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:399.

125. Dettterbeck FC, Bleiweis MS, Ewend MG. Surgical treatment of stage IV non small

cell lung cancer. En: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA et al, editors. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence based guide for the practicing clinician. Philadelphia: WB Saunders; 2001. P. 326-38.

126. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non small cell lung cancer: A multiinstitutional study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:981-985.

127. Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:988-994.

128. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, Miyamoto Y, Nakai R. Evaluation of TNM clasification for lung carcinoma with ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:326-330.

129. Godelman A, Haramati LB. MR Imaging in Diagnosis and Staging of Pulmonary Carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16:309-17.

130. Plathow C, Aschoff P, Lichy MP, Eschmann S, Hehr T, Brink I, Claussen CD, Pfannenbergr C, Schlemmer HP. Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Staging of Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer-Initial Results. *Invest Radiol* 2008; 43:290-297.

131. Lin YT, Hsu PK, Hsu HS, Huang CS, Wang LS, Huang BS, Hsu WH, Huang MH. En bloc resection for lung cancer with chest wall invasion. *J Chin Med Assoc* 2006; 69:157-61.

132. Voltolini L, Ropicetta C, Luzzi L, Ghiribelli C, Ligabue T, Paladini P, Gotti G. Lung cancer with chest wall involvement: predictive factors of long-term survival after surgical resection. *Lung Cancer* 2006; 52:359-64.

133. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Foucault C, Thomas P, Riquet M. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need

- for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2032-40.
134. Coche E. Screening for lung cancer with low-dose CT. *JBR-BTR* 2008; 91:1-5.
135. Bandi V, Lunn W, Ernst A, Eberhardt R, Hoffmann H, Herth FJ. Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest* 2008; 133:881-6.
136. Wain JC. Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:776-8.
137. Roviario GC, Varoli F, Rebuffat C, Vergani C, Maciocco M, Acalambra SM, Sonio D, Gozi G. Videothoracoscopic staging and treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:971-4.
138. Roviario GC, Varoli , Rebuffat C, Sonnino D, Vergani C, Maciocco M, Pastori S. Videothoracoscopic operative staging for lung cancer. *Int Surg* 1996; 81:252-4.
139. Roviario GC, Varoli F, Vergani C, Maciocco M. State of the art in thoracoscopic surgery: a personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and an overview of the literature. *Surg Endosc* 2002; 16:881-92.
140. Loscertales J, García Díaz F, Jiménez Merchán R, Girón Arjona JC, Arenas Linares CJ. Valoración de la resecabilidad del cáncer de pulmón mediante videotoracosopia exploradora. *Arch Bronconeumol* 1996; 32:275-9.
141. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Arenas Linares C, Giron-Arjona JC, Congregado-Loscertales M. The use of videoassisted thoracic surgery in lung cancer: evaluation of resectability in 296 patients and 71 pulmonary exeresis with radical lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:892-7.
142. Yim APC. Routine video-assisted thoracoscopy prior to thoracotomy. *Chest* 1996; 109:1099-1100.

143. Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Girón Arjona JC, Arenas Linares JC, Ayarra Jarne J, Loscertales J. Videopericardioscopia: una nueva exploración para valorar la resecabilidad de los cánceres de pulmón cT4 por invasión vascular. Arch Bronconeumol 2000; 36:612-9.
144. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado-Loscertales M, Arenas-Linares C, Giron-Arjona JC, Tristan AA, Ayarra J. Usefulness of videothoracoscopic intrapericardial examination of pulmonary Vessels to identify respectable clinical T4 lung cancer. Ann Thorac Surg 2002 May; 73:1563-6.
145. Ohno K, Utsumi T, Sasaki Y, Suzuki Y. Videopericardioscopy using endothoracic sonography for lung cancer staging. Ann Thorac Surg 2005; 79:1780-1782.
146. Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC. Flexible videopericardioscopy in cT4 nonsmall-cell lung cancer with radiologic evidence of proximal vascular invasión. Ann Thorac Surg 2007; 83:402-408.
147. Sihoe AD, Yim AP. Lung cancer staging. J Surg Res 2004; 117:92-106.
148. Hoffmann H. Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy. Lung cancer 2004; 45: 125.
149. Sebastian-Quetglas F, Molins L, Baldo X, Buitrago J, Vidal G. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer. A prospective study of 105 patients. Lung cancer 2003; 42:297-301.
150. Thomas P, Massard G, Giudicelli R, Reynaud-Gaubert M, Wihlm JM, Fuentes P. Role of video-thoracoscopy in the pre-treatment evaluation of lung carcinoma. Rev Med Interne 1999; 20:1093-8.
151. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Pavón G, Volterrani F.

Videothoracoscopy in the spreading evaluation of bronchogenic cancers. *Cancer Radiother* 1997; 1:178-80.

152. Menconi GF, Ambrogi MC, Melfi FM, Dini P, Davini F, Goletti O, Roggi G, Angeletti CA. Endothoracic sonography with color Doppler availability during video assisted thoracic surgery (videothoracoscopic operative staging with ultrasound color Doppler) for lung cancer staging. *Surg Endosc* 1998 Jun; 12:816-9.

153. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:224-7.

154. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002 Apr 20; 359:1388-93.