

TESIS DOCTORAL



Aportación del análisis semicuantitativo (SUV Máximo) de la imagen ^{18}F -FDG-PET como factor pronóstico en el Carcinoma Pulmonar No Microcítico.

Celia Lacárcel Bautista
Granada, Mayo 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Celia Lacárcel Bautista
D.L.: GR. 2596-2009
ISBN: 978-84-692-3853-0

NICOLÁS OLEA SERRANO, Catedrático y Director del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada.

CERTIFICA

Que la Licenciada en Medicina y Cirugía Celia Lacárcel Bautista ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título: “Aportación del análisis semicuantitativo (SUV MAXIMO) de la imagen 18F-FDG-PET como factor pronóstico en el Carcinoma Pulmonar No Microcítico”.

Dando mi conformidad para que sea presentada, leída y presentada ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y, para que así conste, firmo el presente certificado, en Granada, a fecha 15 de Mayo de 2009.

Prof. Dr. Nicolás Olea Serrano

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ DE VEGA SAN ROMÁN, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor colaborador de la Universidad de Granada.

CERTIFICA

Que la Licenciada en Medicina y Cirugía Celia Lacárcel Bautista ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título: “Aportación del análisis semicuantitativo (SUV MAXIMO) de la imagen 18F-FDG-PET como factor pronóstico en el Carcinoma Pulmonar No Microcítico”.

Dando mi conformidad para que sea presentada, leída y presentada ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y, para que así conste, firmo el presente certificado, en Granada, a fecha 15 de Mayo de 2009.

Fdo. Dr. José Manuel González de Vega San Román

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Servicio de Neumología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

MANUEL GOMÉZ RIO, Doctor en Medicina y Cirugía Profesor asociado de la Universidad de Granada

CERTIFICA

Que la Licenciada en Medicina y Cirugía Celia Lacárcel Bautista ha realizado en el Departamento de Radiología y Medicina Física y bajo nuestra dirección, el trabajo cuya memoria presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, con el título: “Aportación del análisis semicuantitativo (SUV MAXIMO) de la imagen 18F-FDG-PET como factor pronóstico en el Carcinoma Pulmonar No Microcítico”.

Dando mi conformidad para que sea presentada, leída y presentada ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Y, para que así conste, firmo el presente certificado, en Granada, a fecha 15 de Mayo de 2009.

Fdo. Dr. Manuel Gómez Rio

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

A mis padres Enrique y Ana María. A David. A Celia y a Blanca.

Agradecimientos

A mis directores de tesis, el Dr Nicolás Olea Serrano por su ayuda y orientación, el Dr José Manuel González de Vega San Román por sus buenos consejos, su positividad y su sentido práctico de las cosas y el Dr Gómez Río por su ciencia y buen humor y por haberme echado una mano en todo momento aunque en algunos casos haya tenido que ser la izquierda.

Al Dr Leopoldo Cabrera Torres, jefe de Servicio de Neumología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada donde yo recibí mi formación como neumóloga, por haber sido el primero que me aconsejó y orientó en éste trabajo de investigación.

A todo el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de las Nieves de Granada encabezado por el Dr Llamas Elvira que desde el principio me adoptó como parte de su servicio, y especialmente a los Dres Rodríguez Fernández y Dra Sánchez Sánchez por sus ánimos y apoyo en los momentos más difíciles.

Al Dr Lardelli Claret por su ayuda en este difícil mundillo de los números.

Y a todas esas personas anónimas sin cuya ayuda y apoyo logístico esto no hubiera sido posible.

ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	
<u>I.EPIDEMIOLOGÍA</u>	3
<u>I.A-ASPECTOS GENERALES</u>	3
<u>I.B-EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA</u>	4
<i>I.B.1-SEXO</i>	4
<i>I.B.2 -EDAD</i>	5
<i>I.B.3-TIPO HISTOLÓGICO</i>	5
<i>I.B.4-FACTORES GEOGRÁFICOS</i>	5
<i>I.B.5-ASPECTOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA</i>	6
<i>I.B.6-COMPARACIÓN CON EUROPA</i>	7
<u>II. FACTORES ETIOLÓGICOS</u>	7
<u>II.A-TABAQUISMO</u>	8
<i>II.A.1-RIESGO CUANTITATIVO</i>	8
<i>II.A.2-RIESGO EN EXFUMADORES</i>	8
<i>II.A.3-CAMBIO DE CIGARRILLO</i>	9
<i>II.A.4-FUMADORES PASIVOS</i>	10
<i>II.A.5-TIPO HISTOLÓGICO Y TABAQUISMO</i>	10
<u>II.B-DIETA</u>	10
<i>I.B.1-FRUTAS Y VERDURAS</i>	11
<u>II.C-FACTORES AMBIENTALES</u>	11
<i>II.C.1-ASBESTO</i>	11
<i>II.C.2-SÍLICE</i>	14
<i>II.C.3-OTROS FACTORES AMBIENTALES</i>	14
<i>II.C.4-RADIACIONES</i>	16
<i>II.C.5-POLUCIÓN</i>	17
<i>II.C.6-INFECCIONES VIRALES</i>	17
<u>II.D-PATOLOGÍAS PULMONARES PREDISPONETES</u>	18
<i>II.D.1-FIBROSIS PULMONAR</i>	18
<i>II.D.2-OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES</i>	18
<u>II.E-FACTORES GENÉTICOS Y MOLECULARES</u>	18
<i>II.E.1-ESQUEMA DE LA CARCINOGENESIS</i>	19
<u>III.CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR</u>	22
<u>III.A-INTRODUCCIÓN</u>	22

<u>III.B-CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA</u>	22
<u>III.C-CLASIFICACIÓN TNM</u>	24
<i>III.C.1-CONSIDERACIONES PRELIMINARES</i>	24
<i>III.C.2-CLASIFICACIÓN</i>	25
<i>III.C.3-SITUACIONES ESPECIALES QUE SE ESCAPAN A LA CLASIFICACIÓN</i>	27
<u>IV. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN: CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO</u>	28
<u>IV.A-CLÍNICA</u>	28
<i>IV.A.1-MANIFESTACIONES BRONCOPULMONARES</i>	28
<i>IV.A.2-MANIFESTACIONES INTRATORÁDICAS EXTRAPULMONARES</i>	31
IV.A.2.1-Nervios.....	31
IV.A.2.2-Pared torácica y pleural.....	31
IV.A.2.3-Obstrucción de la Vena Cava Superior.....	31
IV.A.2.4-Afectación visceral.....	32
<i>IV.A.3-METÁSTASIS EXTRATORÁDICAS SÍNTOMAS, SIGNOS Y TEST DE LABORATORIO</i>	32
<i>IV.A.4-SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS</i>	34
<u>IV.B-LA ANALÍTICA DE SANGRE EN EL CARCINOMA PULMONAR</u>	37
<i>IV.B.1-ANALÍTICA GENERAL</i>	37
<i>IV.B.2-MARCADORES TUMORALES</i>	37
<u>V.DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN</u>	38
<u>V.A-PLANTEAMIENTO INICIAL EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN</u>	38
<u>V.B-TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS. CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN. MÉTODOS DE IMAGEN</u>	41
<i>V.B.1-LA CITOLOGÍA DE ESPUTO</i>	41
<i>V.B.2-LA BRONCOSCOPIA Y SUS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS</i>	42
V.B.2.1-Introducción.....	42
V.B.2.2-Consideraciones técnicas.....	43
V.B.2.3-Efecto de la localización de la lesión sobre la rentabilidad diagnóstica.....	44
V.B.2.4-Resultados Falsos Negativos en la Broncoscopia.....	45
V.B.2.5-Biopsia bronquial.....	45

V.B.2.6-Biopsia transbronquial.....	45
<i>V.B.3-LA PUNCIÓN TRANSTORÁCICA.....</i>	<i>46</i>
V.B.3.1-Biopsia pulmonar transtorácica.....	47
V.B.3.2-Punción Aspiración con aguja fina.....	48
<i>V.B.4-LA MEDIASTINOSCOPIA.....</i>	<i>50</i>
V.B.4.1-Introducción.....	50
V.B.4.2-Mediastinoscopia cervical.....	51
V.B.4.3-Mediastinoscopia cervical extendida.....	51
<i>V.B.5-LA MEDIASTINOTOMÍA.....</i>	<i>52</i>
<i>V.B.6-LA TORACOSCOPIA.....</i>	<i>52</i>
<i>V.B.7-LA TORACOTOMÍA.....</i>	<i>54</i>
<i>V.B.8-LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.....</i>	<i>54</i>
V.B.8.1-Introducción. Utilidad en el diagnóstico del cáncer de pulmón.....	54
V.B.8.2-Manifestaciones radiológicas del cáncer de pulmón.....	55
V.B.8.2 a- Alteraciones del hilio.....	56
V.B.8.2 b- Alteraciones del parénquima pulmonar.....	56
V.B.8.2 c-Alteraciones de estructuras torácicas extrapulmonares.....	61
<i>V.B.9-LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA.....</i>	<i>63</i>
V.B.9.1-Introducción. Principales aplicaciones.....	63
V.B.9.2-Confirmación de lesiones radiológicas.....	64
V.B.9.3-Diferenciación entre nódulos benignos/malignos.....	64
V.B.9.4-Utilidad de la TAC en la estadificación mediastínica.....	65
V.B.9.5-Utilidad de la TAC en el diagnóstico de metástasis.....	66
V.B.9.6-La TAC como método de evaluación tras la inducción.....	67
<i>V.B.10-LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....</i>	<i>68</i>
<i>V.B.11-LA ECOGRAFÍA.....</i>	<i>69</i>
<i>V.B.12-LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA.....</i>	<i>70</i>
<u>VI.NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS.....</u>	<u>71</u>
<u>VIA-LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....</u>	<u>71</u>
<i>VIA.1-ASPECTOS HISTÓRICOS Y TÉCNICOS. APLICACIONES EN</i>	
<i>ONCOLOGÍA.....</i>	71
VIA.1.1-Aspectos históricos.....	71
VIA.1.2-Aspectos técnicos.....	71

VI.A.1.2 a Análisis visual.....	73
VI.A.1.2 b Análisis semicuantitativo.....	73
VI.A.2-LA PET EN EL CÁNCER DE PULMÓN.....	76
VI.A.2.1-Indicaciones.....	76
VI.A.2.2-Aspectos diagnósticos y de rendimiento.....	77
VI.A.2.3-La FDG-PET en lesión primaria.NPS.....	78
VI.A.2.4-La FDG-PET como herramienta en la estadificación mediastínica.....	81
VI.A.2.5-Utilidad de la FDG-PET en la detección de metástasis a distancia.....	83
VI.A.2.6-La FDG-PET en la evaluación de recurrencia del cáncer de pulmón.....	83
VI.A.3-ASPECTOS ECONÓMICOS.ESTUDIOS DE COSTE-EFICACIA DE LA PET EN EL CÁNCER DE PULMÓN.....	84
VI.A.3.1-La necesidad de su determinación.....	84
VI.A.3.2-Estudios de coste-eficacia de la PET en el cáncer de pulmón.....	84
VI.B-LA PET-TC.....	85
<u>VII.TRATAMIENTO DEL CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO.....</u>	86
<u>VII.A.INTRODUCCIÓN.....</u>	86
<u>VII.B.VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO.....</u>	86
<i>VII.B.1-FACTORES DE RIESGO EN LA CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR.....</i>	<i>86</i>
<i>VII.B.2-PAUTA DE EVALUACIÓN PREOPERATORIA EN LA RESECCIÓN PULMONAR.....</i>	<i>89</i>
<u>VII.C-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO.....</u>	91
<u>VII.D-TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO MICROCÍTICO IRRESECABLE.....</u>	93
<i>VII.D.1-TRATAMIENTO COMBINADO.....</i>	<i>93</i>
<i>VII.D.2-TRATAMIENTO CON POLIQUIMIOTERAPIA.....</i>	<i>96</i>
<i>VII.D.3-TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO CON AFECTACIÓN DE LA VÍA AÉREA CENTRAL.....</i>	<i>100</i>
<i>VII.D.4-TRATAMIENTO DE SOPORTE EN EL CÁNCER BRONCOGÉNICO AVANZADO.....</i>	<i>102</i>
<u>VII.E-TRATAMIENTO DEL CPNCP POR ESTADIOS.....</u>	103
<i>VII.E.1-ESTADIO I.....</i>	<i>103</i>

<i>VII.E.2-ESTADIO II</i>	104
<i>VII.E.3-ESTADIO IIIA</i>	105
<i>VII.E.4-ESTADIO IIIB</i>	107
<i>VII.E.5-ESTADIOIV</i>	108
<u>VIII.COROLARIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO</u>	109
<u>OBJETIVOS</u>	
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	
<u>I.METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</u>	3
<u>I.A-DISEÑO</u>	3
<u>I.B-ÁMBITO</u>	3
<i>I.B.1-GEOGRÁFICO</i>	3
<i>I.B.2-TEMPORAL</i>	3
<u>I.C-POBLACIÓN DE ESTUDIO</u>	3
<i>I.C.1-POBLACIÓN DIANA</i>	4
<i>I.C.2-POBLACIÓN ACCESIBLE</i>	4
<u>I.D-MUESTREO</u>	4
<u>I.E-PROTOCOLO DE ESTUDIO</u>	4
<i>I.E.1-PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO-ESTADIFICACIÓN CONVENCIONAL</i> 5	
<i>I.E.1.1-Aspectos técnicos</i>	8
<i>I.E.2-ESTADIFICACIÓN POR FDG-PET</i>	9
<i>I.E.2.1-Aspectos técnicos</i>	9
<u>II.FUENTES DE INFORMACIÓN</u>	11
<u>II.A-DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES</u>	11
<i>II.A.1-VARIABLES INDEPENDIENTES</i>	12
<i>II.A.2-VARIABLES DEPENDIENTES</i>	12
<u>III.ANÁLISIS DE LOS DATOS</u>	13
<u>III.A-ESTUDIO DESCRIPTIVO</u>	13
<u>III.B-ESTUDIO ANALÍTICO</u>	13
<i>III.B.1-ASPECTOS DIAGNÓSTICOS: VALIDEZ DIAGNÓSTICA, ESTADIFICACIÓN Y FILIACIÓN HISTOLÓGICA</i>	13
<i>III.B.2-SUPERVIVENCIA</i>	14
<i>III.B.2.1-Comparación de poblaciones</i>	14
<i>III.B.2.2- Análisis bivariado</i>	14
<i>III.B.2.3-Análisis de la supervivencia por el modelo de Kaplan-Meier</i>	14

III.B.2.4-Modelo de Cox Bivariado.....	14
III.B.2.5-Modelo de Cox multivariante.....	14
RESULTADOS	
<u>I. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....</u>	3
<u>I.A. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</u>	3
I.A.1-SEXO.....	3
I.A.2-EDAD.....	3
<u>I.B. FACTORES ETIOLÓGICOS.....</u>	4
I.B.1-TABACO.....	4
I.B.2-OTRAS PATOLOGÍAS PULMONARES.....	5
I.B.3-OTRAS NEOPLASIAS.....	6
I.B.4-OTRAS PATOLOGÍAS.....	6
I.B.5-FACTORES OCUPACIONALES.....	6
<u>I.C. VALORACIÓN INICIAL Y TEST DE LABORATORIO.....</u>	6
I.C.1-SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA.....	6
I.C.2-EXPLORACIÓN FÍSICA.....	7
I.C.3-ECOG.....	8
I.C.4-PRUEBAS DE LABORATORIO.....	8
I.C.5-GASOMETRÍA ARTERIAL.....	9
I.C.6-PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.....	9
<u>II. ESTUDIO ANALÍTICO.....</u>	10
<u>II.A. ANÁLISIS DE VALIDEZ. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.....</u>	10
II.A.1-LOCALIZACIÓN DE LESIÓN PRIMARIA.....	10
II.A.2-VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA TAC EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....	10
II.A.2.1-Lesión primaria (T).....	10
II.A.2.2-Afectación mediastínica (N).....	11
II.A.2.3-Afectación a distancia (M).....	12
II.A.2.4-Estadificación por TAC (TNM).....	13
II.A.3-VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA FDG-PET EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL.....	14
II.A.3.1-Lesión primaria (T).....	14
II.A.3.2-Afectación mediastínica (N).....	14

II.A.3.3-Afectación a distancia (M).....	15
II.A.3.4-Estadificación PET.....	16
<i>II.A.4-MODIFICACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN</i>	16
II.A.4.1-Estadificación definitiva.....	16
II.A.4.2-Errores en la estadificación por TAC.....	17
II.A.4.3-Errores en la estadificación por FDG-PET.....	17
II.A.4.4-Impacto sobre la elección del tratamiento.....	18
<i>II.A.5-NATURALEZA DE LA LESIÓN PRIMARIA</i>	18
II.A.5.1-Tipo histológico.....	18
II.A.5.2-Método empleado para el diagnóstico anatomopatológico.....	19
<i>II.A-6-TRATAMIENTO</i>	19
II.A.6.1-Cirugía.....	19
II.A.6.2-Tratamiento no quirúrgico.....	20
<u>II.B-SUPERVIVENCIA</u>	21
<i>II.B.1-SEMANAS DE SUPERVIVENCIA</i>	21
<i>II.B.2-ANÁLISIS BIVARIADO</i>	22
II.B.2.1-Comparación de medias.....	22
<i>II.B.3-MODELO DE KAPLAN-MEIER</i>	24
II.B.3.1-VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS.....	24
II.B.3.2-VARIABLES ETIOLÓGICAS.....	25
II.B.3.3-VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO.....	26
II.B.3.4-VARIABLES DEL DIAGNÓSTICO-ESTADIFICACIÓN DE LA LESIÓN PRIMARIA.....	32
<i>II.B.4-MODELO DE COX BIVARIADO</i>	37
<i>II.B.5-MODELO DE COX MULTIVARIANTE</i>	42
<u>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</u>	
<i>SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PULMÓN</i>	7
<i>FDG-PET EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER BRONCOPULMONAR</i>	13
<i>VALOR DEL SUV MÁXIMO COMO FACTOR PRONÓSTICO Y PREDICTOR DE SUPERVIVENCIA</i>	19
<u>CONCLUSIONES</u>	
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	

INTRODUCCIÓN

I. EPIDEMIOLOGÍA

I.A-ASPECTOS GENERALES

El carcinoma pulmonar es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en todo el mundo y es la causa más frecuente de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres [1].

En el año 2005 la tasa de incidencia en los hombres españoles, ajustadas por la población mundial, fue de 52 casos/100.000 habitantes y ocasionó más de 17000 muertes/año, pero la gran diferencia está en que la proporción hombre: mujer actualmente en España es de 11:1, la cual es mucho mayor que la del resto de países occidentales, este hecho refleja el retraso en la adquisición del hábito tabáquico en las mujeres españolas aunque sus efectos comienzan a sentirse [2,8].

El cáncer de pulmón es el tumor por excelencia del siglo XX, porque si bien en las primeras décadas era un tumor de extrema rareza, en las últimas llegó a ser el tumor diagnosticado con mayor frecuencia. Este cambio comenzó a partir de los años veinte, cuando se empezó a observar un incremento progresivo del número de casos tanto en Europa como en Estados Unidos. Doll y Hill en 1950 y 1952, publicaron los primeros estudios del tipo caso-control en los que se sugería que el tabaco era la principal causa del cáncer de pulmón [3].

En las distintas poblaciones hay una clara relación temporal entre la prevalencia de los fumadores y la mortalidad, con un periodo aproximado de 30 años de latencia entre los fenómenos de tabaquismo y cáncer de pulmón. Pisani et al y Parkin et al estimaron a nivel mundial que en 1990 este tumor representaba el 18% de las neoplasias diagnosticadas en los hombres y un 7 % de las encontradas en las mujeres [4,5].

En 1990 el cáncer de pulmón ocupaba en todo el mundo el décimo lugar entre las causas de muerte pero se cree que llegará a alcanzar el quinto puesto en el año 2020. La supervivencia global a los 5 años para el Carcinoma Broncogénico oscila en torno al 15% [6].

En términos generales se puede decir que las características epidemiológicas españolas, en lo que se refiere al cáncer de pulmón, se encuadran en las del grupo de los países desarrollados, pero con algunas particularidades que se detallarán [7-8].

I.B-EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

La incidencia de este tumor aumentó progresivamente en el curso del siglo XX. En los Estados Unidos la incidencia global del cáncer de pulmón pasó de 38,5 por cada 10000 persona-años en 1969-1971 a 60,2 en 1989-1991. En 1997 se estimó que 170000 personas murieron como consecuencia del cáncer de pulmón en Estados Unidos, mientras que en nuestro país en 1998, 17437 varones y 1778 mujeres perdieron la vida como consecuencia de dicho tumor [9].

I.B.1-SEXO

La enfermedad afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres y con mayor frecuencia a los hombres de origen afro-norteamericano que a los hombres blancos [10-14].

La incidencia entre los hombres alcanzó un pico en la década de los ochenta, y en la actualidad muestra una tendencia decreciente [15].

La epidemiología en mujeres comenzó más tarde, a partir de los años 60, y aunque sigue una tendencia creciente, no alcanzó los picos observados en hombres por la prevalencia del tabaquismo, que era inferior que en el caso de los hombres y aun sigue habiendo, comparándose por distintos grupos de edad, diferencias significativas entre ambos sexos [15-17].

La proporción de casos de carcinoma de pulmón en ambos sexos ha cambiado de la siguiente manera: la relación hombre/mujer documentada en el Reino Unido entre 1955 y 1959 fue de 15:1, y de 6,8:1 en una serie derivada de la Clínica Lahey entre 1957 y 1960, mientras que en la actualidad es menor de 1,5:1 [10].

La disminución de los índices de incidencia en los hombres y el aumento de la incidencia en mujeres están relacionados en gran medida con tendencias paralelas del hábito de fumar antes del desarrollo del carcinoma. Sin embargo, existen algunas evidencias de que las mujeres son más susceptibles al desarrollo del carcinoma pulmonar una vez efectuadas las correcciones para la cantidad de cigarrillos y el tamaño corporal [17-18].

I.B.2-EDAD

En cuanto a la edad, decir que la incidencia del carcinoma de pulmón aumenta con la edad, tanto en fumadores como en no fumadores; hallazgo que puede deberse a la exposición acumulativa de carcinógenos más que a el envejecimiento propiamente dicho [19].

Un análisis de las tasas de edad-específica de muerte por cáncer de pulmón en los Estados Unidos, arrojó diferencias epidemiológicas entre ambos sexos. En los grupos de mayor edad las tasas siguen incrementándose en ambos sexos, pero ese incremento está desacelerando más significativamente en hombres que en mujeres. En cuanto a grupos de edad más jóvenes, las tasas de cáncer de pulmón están decreciendo, lo cual es más evidente en hombres, pero también está llegando a ser evidente en mujeres [20-21].

I.B.3-TIPO HISTOLÓGICO

Ha tenido lugar un notable cambio en las tasas de incidencia de cáncer de pulmón por tipo histológico. Tras el incremento de cáncer de pulmón que se registró entre 1973 y 1987, el adenocarcinoma suplantó al carcinoma de células escamosas como el más frecuente de los cánceres de pulmón, y esto ha quedado evidenciado en todos los subgrupos de sexo y edad [22].

Si bien este fenómeno puede explicarse en parte por cambios de los criterios histológicos diagnósticos, este aumento también podría deberse a modificaciones en la composición de los cigarrillos y en el patrón de inhalación del humo, y tal vez, a la exposición a diversas sustancias presentes en los alimentos y en la atmósfera (humo de tabaco ambiental, carcinógenos profesionales) [23].

I.B.4-FACTORES GEOGRÁFICOS

El cáncer de pulmón es el que más frecuente se diagnostica en todo el mundo, pero su distribución geográfica sí muestra marcadas variaciones regionales [24].

El cáncer de pulmón tiende a ser más frecuente en los países desarrollados (Norteamérica y Europa), y menos en los subdesarrollados (África y Sudamérica). Las tasas de África son comparables a las de los Estados Unidos en los años 30 [25].

1.B.5-ASPECTOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA

En nuestro país, los mejores datos de incidencia se obtienen en los registros de cáncer que existen en algunas provincias o comunidades autónomas. En 1960 se puso en marcha el registro de Zaragoza, en 1970 el de Navarra y ya a partir de 1980 los de Asturias, Tarragona, Murcia, Granada, País Vasco, Mallorca y Albacete, que suponen una cobertura del 20% de la población española. Los registros de cáncer establecidos envían sus datos a la publicación *Cancer Incidence in Five Continents*. Otra fuente que resulta útil para estimar la frecuencia del cáncer de pulmón son los diferentes estudios que, con una metodología similar a la de los registros, realizan cálculos en periodos y zonas geográficas concretas y han sido publicados recientemente en España. [26].

Los 9 registros de tumores españoles que enviaron sus datos de incidencia referidos al año 1990 a la base de datos EUROCIM, observaron que la cifra más elevada correspondía a el cáncer de pulmón, y concretando por sexos se vió que en varones este ocupaba el primer lugar, mientras que en mujeres, todavía se encontraba a un nivel muy inferior al cáncer de mama, que ocupaba el primer lugar [27].

Se ha comprobado en distintos trabajos que en España predominan los tumores de estirpe escamosa en los hombres, seguidos de en unas proporciones similares de los carcinomas de células pequeñas y los adenocarcinomas, siendo estos últimos los hallados con mayor frecuencia en mujeres [26-28].

Es posible que en el futuro tal como ha ocurrido en otros lugares, se vaya produciendo un estancamiento del número de enfermos diagnosticados de carcinoma escamoso y un incremento progresivo de los afectos de adenocarcinomas. La tasa estimada de incidencia de cáncer de pulmón en España en 1990 fue 51,6 y 3,4 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. Dichas tasas son muy similares por áreas geográficas, oscilando en mujeres entre 2,1 casos/100.000 de Extremadura, y los 4,5/100.000 de Asturias, y en hombres entre 34,1 casos/100.000 de Albacete, y los más de 60 casos/100.000 en Asturias y Baleares. En 1990 las tasas de incidencia se encontraban por debajo de las medias de la Unión Europea.

Para los hombres españoles la tasa se estimó en 51,7 casos/100.000 en comparación con los 55,6 casos/100.000 de Europa, y en las mujeres la tasa española era de 4 casos/100.000 comparados con los 10,3 casos/100.000 de la media europea. En cuanto a las tasas de mortalidad estandarizada del cáncer de pulmón en 1990, la tasa estimada para España se situó en 46,2 casos/100.000, y en 3,5 casos/100.000 en las poblaciones masculina y femenina respectivamente.

En registros posteriores procedentes de datos del Ministerio de Sanidad y Consumo estas cifras no han variado sustancialmente [2].

I.B.6-COMPARACIÓN CON EUROPA

En algunos países europeos se ha conseguido una reducción de la mortalidad en varones a expensas de una disminución de las tasas de los grupos de edad intermedia; por el contrario, en las mujeres se está produciendo un claro incremento, aunque todavía no presenta características epidémicas. Las tendencias en España contrastan con las que se están observando en algunos países de Europa e indican que ya en esta primera década del siglo XXI, podríamos encontrarnos entre las naciones de la Unión Europea con mayores tasas de cáncer de pulmón. Por ahora, sin embargo en cuanto a las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón aún nos encontramos entre las más bajas de los países europeos. Las mujeres españolas que comenzaron a fumar en una proporción creciente a partir de los años setenta, muy probablemente sufran un incremento de las tasas de incidencia y mortalidad por este tumor en las próximas décadas [29].

II. FACTORES ETIOLÓGICOS

Aunque las causas del cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, no hay que perder de vista que hay una variación individual evidente en la susceptibilidad de la carcinogénesis respiratoria. El riesgo de la enfermedad se puede conceptualizar como el reflejo de la interrelación entre: 1) exposición a los agentes etiológicos (o protectores) y 2) a la susceptibilidad individual a esos factores.

Dada la multifactorialidad de la etiología del cáncer de pulmón, las interacciones sinérgicas entre distintos agentes pueden tener consecuencias sustanciales para el cáncer de pulmón.

Así por ejemplo el efecto sinérgico entre el humo del cigarrillo y la exposición a asbesto. El factor de riesgo genético, de manera individual y social identifica a personas y a poblaciones de alto riesgo y puede usarse en la prevención en aquellos con un elevado riesgo [30].

II.A-TABAQUISMO

El 90% de los casos en Estados Unidos y en otros países eran fumadores [31].

La asociación entre tabaquismo y cáncer de pulmón es una inequívoca relación causal, y de las más ampliamente documentadas en la literatura biomédica.

El riesgo de los fumadores de puro también está claramente establecido, pero es menor el riesgo que para el caso de los cigarrillos debido a diferencias en la frecuencia de fumar y a la profundidad de la calada [32]. Lo mismo vale para los fumadores de pipa [33].

II.A.1-RIESGO CUANTITATIVO

El riesgo de cáncer de pulmón en fumadores se incrementa con la duración del hábito tabáquico y el número de cigarrillos fumados por día. Esta información se ha visto replicada repetidamente en numerosos estudios de cohortes y de caso-control [34-35].

El modelo de riesgo se ha derivado de la estimación cuantitativa de cómo el riesgo de padecer cáncer de pulmón varía con el número de cigarrillos fumados, la duración del hábito, y la edad. Influye más la duración en años del tabaquismo que la cantidad de cigarrillos fumados al día, según el modelo predicho por Doll y Peto [35].

En la práctica clínica para tener en cuenta esos factores se emplea el índice paquetes-año que da información en una sola fórmula sobre la duración e intensidad del hábito tabáquico. Este índice se obtiene de multiplicar el número de paquetes que fuma el paciente al día por el número de años que lleva fumando. También se vio, un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón en aquellos pacientes que comenzaron su hábito de fumar siendo muy jóvenes, de ahí la importancia de la prevención primaria, y el gran impacto que podría tener sobre la incidencia del cáncer de pulmón. Se observó que a igual número de cigarrillos fumados hay una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en mujeres, que en hombres. Para explicar esto se postularon factores de tipo hormonal que aún no han sido aclarados [36].

II.A.2-RIESGO EN EXFUMADORES

Los fumadores pueden beneficiarse a cualquier edad del cese de su hábito. La probabilidad de desarrollar un cáncer de pulmón disminuye en todos aquellos que dejan de fumar comparándose con aquellos que siguen fumando. Y cuanto mayor es el tiempo de abstinencia más disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón. De cualquier manera, incluso en periodos de abstinencia mayores a 40 años, el riesgo de padecer cáncer de pulmón permanece siendo más elevado que en los que nunca fumaron [37].

Años cese tabáquico	Cigarros fumados por día				Total exfumadores
	1 a 9	10 a 20	21 a 39	≥ 40	
<5	7,6	12,5	20,6	26,9	16,1
5 a 9	3,6	5,1	11,5	13,6	7,8
10 a 19	2,2	4,3	6,8	7,8	5,1
20 a 29	1,7	3,3	3,4	5,9	3,3
30 a 39	0,5	2,1	2,8	4,5	2

TABLA 1: Riesgo relativo de padecer Cáncer de pulmón comparado a la categoría referente de nunca-fumadores. Hrubert Z, Mc Laughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. In: Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997; 501-530.

II.A.3-CAMBIO DE CIGARRILLO

Los cigarrillos con un alto contenido en alquitrán se asocian con un riesgo aumentado de carcinoma pulmonar, mientras que el uso de filtro probablemente reduzca la exposición a los carcinógenos y el riesgo de carcinoma. [38].

Aunque posteriormente ha habido otros estudios de tipo caso-control relacionando a los cigarrillos con filtro y sin él, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [39].

La reducción del contenido de nicotina en los cigarrillos determina que los fumadores inhalen más profundamente y fumen con más intensidad (es decir, aspiren un mayor volumen por inhalación e inhalen con mayor frecuencia) con el objetivo de mantener el nivel de nicotina en sangre, si bien el efecto neto de esta modificación en el patrón de inhalación sobre la incidencia del carcinoma pulmonar puede ser modesto, es posible que se relacione con un aumento de la incidencia de adenocarcinomas [40].

También hubo un cambio en el papel utilizado y en los aditivos, de tal manera que se disminuyó la proporción de policíclicos aromáticos y aumentó la de nitrosaminas, lo que pudo influir en el aumento de casos de adenocarcinoma,

independientemente de los nuevos métodos actuales que pueden diagnosticar mejor este tipo histológico que antes.

En definitiva, en lo que se refiere a los cambios en la fabricación de los cigarrillos en los últimos años, los informes al respecto concluyen que los cambios en el diseño y fabricación que hubo después de los años cincuenta no beneficiaron en absoluto a la salud pública [41].

II.A.4-FUMADORES PASIVOS

No fue hasta 1981, cuando el tabaquismo pasivo comenzó a considerarse como un posible factor de riesgo para el cáncer de pulmón en un estudio de cohortes en Japón al respecto, en el que se estudió a mujeres no fumadoras esposas de fumadores; viéndose un mayor riesgo en ellas que en la población general [42].

Posteriormente entre 1992-1993 se realizaron otros estudios que omitían posibles factores de confusión, que apoyaban este hecho. En 1997, Law et al, publicaron un meta-análisis en el que concluyeron que existía un 20% de aumento de riesgo asociado en esposas de fumadores; siguiendo siempre éste un efecto dosis-respuesta. Esto constituye actualmente un problema de salud pública y los gobiernos han empezado a tomar conciencia de ello. Así en empleados sometidos al aire contaminado del humo del tabaco se ha visto que existe un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón de 1,29 [43].

II.A.5-TIPO HISTOLÓGICO Y TABAQUISMO

Los cuatro principales tipos histológicos (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, células grandes y células pequeñas), constituyen el 90% de los casos de cáncer de pulmón. En todos ellos el tabaco está implicado en la patogenia, aunque variará la dosis-respuesta para uno y otro tipo (la relación es mayor para el carcinoma de células pequeñas) [44].

II.B-DIETA

Los factores dietéticos han recibido gran énfasis en los estudios hechos sobre dieta y cáncer de pulmón, sobre todo frutas, vegetales, y micronutrientes antioxidantes específicos. Toda esta relación viene derivada del hecho de que la dieta con alto contenido en nutrientes antioxidantes, pueden proteger el daño oxidativo al ADN, y constituir una protección frente al cáncer.

II.B.1-FRUTAS Y VERDURAS

En cuanto a las frutas, hay una serie de estudios de tipo caso-control con resultados contradictorios (para 4 estudios la relación es claramente de protección, para otros 4 estudios esta relación sólo se sugiere, y para otros 10 se ve que no hay una relación de protección). Algo similar ocurre para otra serie de estudios de tipo prospectivo, en los que claramente no se puede establecer esta relación de protección. En cambio para el caso de las verduras, la relación de protección con el cáncer de pulmón, es mucho más consistente (12 estudios de tipo caso-control demuestran una disminución de padecer cáncer de pulmón en pacientes con una dieta rica en verduras) En cuanto a los micronutrientes, se quiso establecer la relación de protección del retinol, observándose una relación en algunos estudios, si bien en otros no se pudo demostrar esta evidencia. Para el B-caroteno y la Vitamina C, hay un mayor soporte para establecer la relación de protección para el cáncer de pulmón. En ese sentido ha habido ensayos de quimioprotección con B-Carotenos y Retinoides. Y así en tres estudios randomizados, doble ciego comparados con placebo, que relacionaban la relación entre B-Carotenos y cáncer de pulmón no encontraron una relación que indicara que los B-Carotenos protegieran contra el cáncer de pulmón [45].

II.C-FACTORES AMBIENTALES

La exposición a una diversidad de materiales inorgánicos en forma de partículas y sustancias químicas orgánicas se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma pulmonar. Debido a la mutagenicidad demostrada en estudios in vitro y a su asociación con neoplasias en estudios epidemiológicos, algunas de estas sustancias se clasificaron como carcinógenos. Entre estas sustancias están los asbestos, el sílice cristalino, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el arsénico, el níquel, el cadmio, los compuestos cromados, el bis (clorometil) éter, el clorometil metil éter, el gas mostaza, el berilio y el cloruro de vinilo.

El riesgo mayor se asocia con ámbitos profesionales específicos donde la exposición es prolongada y la concentración de agentes nocivos puede alcanzar niveles peligrosos.

II.C.1-ASBESTO

No se sabe con certeza cuando se estableció la relación entre el asbesto y el aumento de riesgo para el cáncer de pulmón, pero a partir de la década de los cincuenta esta relación ha sido ampliamente documentada. Sin duda este mineral es una de las causas más importantes de cáncer pleuropulmonar; de todas las enfermedades pulmonares no

neoplásicas, las relacionadas con el asbesto son las que se asocian con una máxima incidencia de neoplasia asociada, sobre todo de carcinoma pulmonar y de mesotelioma. En un estudio de cohortes retrospectivo publicado en 1955 por Doll, se observó que los trabajadores textiles de asbesto de una fábrica del Reino Unido, tenían en 10 veces elevado el riesgo de cáncer de pulmón y que el riesgo era mayor durante el tiempo previo de que se hubiera implantado la regulación para los límites de asbesto en las fábricas. El pico de incidencia ocurrió entre los 30-35 años después de la implantación de estas medidas [46].

La asociación entre exposición al asbesto y carcinoma de pulmón se ha demostrado tanto en trabajadores relacionados con las minas y el procesamiento del mineral, como aquellos que mantienen un contacto secundario con el mineral en una diversidad de industrias.

Por ejemplo en trabajadores de las minas de crocidolita, entre los trabajadores con la fabricación de productos de fricción y textiles derivados del asbesto, trabajadores en la industria del fibrocemento, en la de laminados del metal, de placas aislantes para la construcción, en los trabajadores de la industria del aislamiento térmico, de las personas que trabajan en los astilleros y en los obreros de mantenimiento expuestos al asbesto en talleres ferroviarios. Aunque algunos investigadores observaron un aumento de la incidencia de carcinoma epidermoide o adenocarcinoma en pacientes con una enfermedad relacionada con el asbesto, en la mayoría de los estudios la incidencia de estos tipos histológicos de cáncer de pulmón no difirió de la documentada en pacientes sin antecedentes de exposición al asbesto. El riesgo variará según la duración de exposición al mineral, el tipo de fibra, y la presencia o no asociada a la exposición al humo del cigarrillo. Por ejemplo a la exposición a fibras anfíbolos (crocidolita, amosita y antrofilita) es mayor en comparación con la exposición a la crisolita [47].

En cuanto a la relación de duración, en la mayoría de las series en las que se demostró un aumento de la incidencia de carcinoma pulmonar la exposición duró como mínimo veinte años [48].

Y en cuanto a su asociación con el tabaco, aunque el asbesto y el humo del cigarrillo son dos causas independientes de cáncer de pulmón, si se asocian tienen un efecto sinérgico que incrementa el riesgo de cáncer de pulmón de una manera que es comparable con un efecto de multiplicación [49].

El humo del cigarrillo puede incrementar el riesgo de cáncer de pulmón asociado con la exposición al asbesto por aumentar la retención de las fibras de asbesto [50].

El riesgo de desarrollar un carcinoma de pulmón en personas expuestas al asbesto también se asoció con la presencia de asbestosis. Se argumentó con fuerza que el riesgo excesivo de carcinoma pulmonar en trabajadores expuestos al asbesto está limitado a las personas que presenten una asbestosis [51].

Es indudable que la gran mayoría de los cánceres se observan en personas que padecen este trastorno; por ejemplo en un estudio de 138 trabajadores de la industria del aislamiento que desarrolló carcinoma pulmonar, el examen histopatológico reveló indicios de fibrosis pulmonar en todos los casos [52].

En muchos pacientes también es posible detectar evidencias radiológicas de asbestosis. Los trabajadores con un grado similar de exposición pero sin evidencias de asbestosis en la radiografía de tórax no se asociaron con aumento de la incidencia de carcinoma pulmonar después de efectuar la corrección de otros factores, tales como la edad y el hábito de fumar. A pesar de los resultados de este y otros estudios, es evidente que en los trabajadores expuestos al asbesto que no presenten evidencias radiológicas de asbestosis existe un riesgo aumentado de carcinoma pulmonar. La asociación entre la asbestosis y el carcinoma pulmonar está sustentada por los hallazgos en modelos de cáncer y fibrosis pulmonar en animales de laboratorio. Es posible que este trastorno represente meramente un indicador de una exposición más intensa a al asbesto [53].

Por ejemplo los resultados de algunos estudios experimentales sugieren que los factores de crecimiento fibrogenéticos liberados por macrófagos activados por el asbesto facilitan el crecimiento de células lesionadas por el humo del tabaco. Es decir, que el mineral actuaría como un promotor de la carcinogénesis y no como un inductor del cáncer. Algunos investigadores demostraron una reducción de los linfocitos citotóxicos Natural Killer periféricos responsables de la vigilancia inmunológica de los tumores en trabajadores expuestos al asbesto [54].

Los efectos citotóxicos del asbesto también conducen a una hiperplasia compensadora de las células sobrevivientes que facilita un error genético acumulativo. Todos los efectos se oponen a la presencia imprescindible de una asbestosis para que se desarrolle un carcinoma pulmonar relacionado con el asbesto. Sin embargo, los resultados de estudios experimentales sugieren que las fibras minerales podrían tener un efecto carcinógeno independiente del efecto fibrogenético.

II.C.2-SÍLICE

La cuestión sobre si el sílice es o no un factor de riesgo para el cáncer de pulmón ha sido controvertida. El incremento en el riesgo de cáncer de pulmón se estimó en una meta-análisis sobre la relación entre silicosis y mortalidad del cáncer de pulmón [55].

Los efectos del tabaquismo no se controlaron en la mayoría de los estudios. En 1997 se clasificó al sílice cristalino como un agente carcinógeno humano [56].

De cualquier manera aún permanece la duda sobre su carcinogenicidad y el papel de la exposición al sílice versus el de la fibrosis en personas con silicosis [57].

II.C.3-OTROS FACTORES AMBIENTALES

Arsénico: la exposición laboral al arsénico se relaciona sobre todo con la minería y la fundición de cobre, plomo, zinc y otros metales, y con el uso de pesticidas que contienen arsénico. Varios grupos de investigadores demostraron un aumento del riesgo de carcinoma pulmonar en asociación con la exposición a altos niveles de arsénico. En estudios de mayor envergadura se documentó un riesgo relativo de 3.7, todo anteriormente a la implantación de las nuevas normas de seguridad; pero actualmente no se ha observado una mayor incidencia de carcinoma pulmonar [58].

Níquel: las principales aplicaciones del níquel y las sales de níquel están en la producción de acero inoxidable y otras aleaciones, la galvanización y la fabricación de baterías. El riesgo aparentemente se limita a la exposición a sulfuros y óxidos de níquel presentes en el medio ambiente de las industrias de refinación de níquel. Los efectos combinados con la exposición al níquel y el tabaquismo son sinérgicos. El riesgo relativo observado en 13 estudios se documentó en el orden aproximado de 1,6 [59].

Cromo: las aplicaciones industriales del cromo se relacionan con la fabricación de pigmentos, la galvanización y la fundición con otros metales. Los albañiles que rocían mezclas húmedas de cemento también están expuestos al cromo hexavalente. El efecto carcinogénico del cromo se relacionaría principalmente con su forma hexavalente. La necesidad de un periodo prolongado deriva de dos estudios realizados en Japón y New Jersey, en donde se observó que el riesgo sólo comenzó a apreciarse 24, y 30 años respectivamente después de la exposición inicial [47].

Clorometil metil éter y bis (clorometil) éter son productos muy utilizados en la preparación de resinas de intercambio iónico. Ya en estudio realizado en la década de los setenta, se observó en una planta de 111 trabajadores, 14 casos de carcinoma de pulmón, de los cuales salvo en dos casos fueron del tipo de células pequeñas.

En un estudio más reciente se observó que el riesgo de desarrollar un carcinoma pulmonar era de 5 veces mayor en las personas expuestas que en los trabajadores de la misma planta no expuestos a la sustancia. El tiempo medio transcurrido entre la exposición y el diagnóstico fue de tan sólo 13 años. El tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el de células pequeñas. Se estableció una relación dosis-respuesta y se observó que la intensidad de la exposición es más importante que la duración de la exposición [60].

Gas mostaza: la producción de gases tóxicos para usos bélicos en la segunda guerra mundial se asoció con un aumento de la incidencia de carcinomas de las vías aéreas superiores e inferiores, sobre todo, la laringe, la tráquea, y los bronquios principales, y en algunos estudios se comunicó un predominio de carcinomas epidermoides.

Berilio: en una revisión retrospectiva de una cohorte de 9225 trabajadores de plantas procesadoras de berilio entre 1940 y 1969 se comprobó un aumento de la tasa estandarizada de mortalidad por carcinoma pulmonar (3,3 con un intervalo de confianza de entre 1,66- 5,95). Los tumores se observaron sobre todo en trabajadores que padecían beriliosis aguda con alta exposición a berilio, aunque también se vio cuando la exposición no era tan alta, y una vez corregido el factor de confusión del tabaquismo [61].

En otro estudio de 689 pacientes se vio una tasa estandarizada de 2 (en comparación con la población general de los Estados Unidos); también se observó con mayor frecuencia en beriliosis aguda [62].

Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP): el trabajador puede estar expuesto a una diversidad de HAP, como las emanaciones producidas en los hornos de coque y los humos de la gasificación del carbón y el hollín.

Si bien existen algunas evidencias de que la exposición prolongada a estos gases puede provocar un carcinoma pulmonar, los estudios publicados fueron criticados por no tener en cuenta el factor de confusión del tabaquismo. A partir de la revisión de 14 estudios de casos-control y cohorte se llegó a la conclusión de que una exposición de menos de 20 años no se asociaba con carcinoma de pulmón. En un meta análisis de 29 estudios en los que se evaluó la relación entre la exposición profesional a gases de escape de motores diesel y el carcinoma pulmonar se documentaron evidencias que sustentan esta asociación incluso en estudios en los que se controló adecuadamente el efecto del tabaquismo [63].

Cadmio: los indicios de que es un carcinógeno pulmonar son contradictorios. A pesar de que los estudios que apoyan esta relación no tienen en cuenta factores de confusión como el tabaquismo, los resultados de algunas investigaciones, llevaron a que los investigadores concluyeran que el cadmio era un agente carcinógeno.

Sustancias diversas: existen otras sustancias que se implicaron en la carcinogénesis pulmonar, pero de las que se carece de pruebas definitivas de causalidad; entre estas están el aceite isopropílico, el cloropreno, la aflatoxina, los toluenos clorados, el cloruro de vinilo y de polivinilo, y las fibras minerales sintéticas. El formaldehído no se asoció con un incremento de la incidencia de carcinoma pulmonar en un estudio publicado, sin embargo, la revisión de los datos sugirió la posibilidad de riesgo en asociación con la alta exposición de esta sustancia. [47].

II.C.4-RADIACIONES

Estudios epidemiológicos poblacionales vieron que en sujetos expuestos a altas dosis de radiación, el cáncer de pulmón era uno de los que se asociaba a la radiación ionizante. Hay que distinguir entre dos tipos de radiación: la radiación de Energía Lineal Transferida baja (LET), como los Rayos X o Gamma; y la Alta-LET, como la de los neutrones y el radón. La Alta-LET produce mayor daño biológico que la baja.

Radiación Alta-LET (Radón): es un gas inerte que se produce de forma natural de las radiaciones de los productos de degradación del uranio. Dos de estos productos de degradación del uranio emiten partículas α que pueden causar daño en el DNA de las células del epitelio respiratorio.

Los estudios epidemiológicos de los mineros de uranio establecieron que el radón era una causa de cáncer de pulmón. El tabaco también hace un efecto sinérgico [64].

Radiaciones de Baja-LET: para establecer la relación con el cáncer de pulmón se puede observar su efecto en tres poblaciones: la de los supervivientes a la bomba atómica en Japón, en pacientes con enfermedades que precisaron muchas radiaciones X para su diagnóstico (tuberculosos), y en grupos ocupacionales que fueron expuestos a radiación. Para establecer el riesgo se usaron distintos modelos estadísticos, extrapolando los datos de los supervivientes de la bomba atómica a bajas dosis; y con la población de tuberculosos que recibieron bajas dosis de manera intermitente, y se vio que la relación entre estas y el cáncer de pulmón era pobre. Y en cualquier caso era un efecto relacionado a cuando la exposición era a altas dosis. Estos resultados contrastan con los de la radiación de Alta-LET, sugiriendo que los dos tipos de radiación tienen distinta relación dosis-respuesta [65].

II.C.5-POLUCIÓN

Otro factor potencialmente relacionado con la génesis del cáncer de pulmón es la polución atmosférica. De hecho en el medio urbano podemos encontrar carcinógenos conocidos procedentes del humo del tabaco o industrias con mayor frecuencia que en zonas rurales. Sin embargo, hay dificultades para hacer una evaluación precisa del tema, derivadas fundamentalmente de la selección de grupos sin exposición alguna, y también de la influencia que pueden tener otros factores como el tabaquismo, profesión o el propio tipo de vida de cada persona. Teniendo esto en cuenta se ha estimado que el riesgo relativo de padecer el tumor que presentan los habitantes de una gran ciudad frente a las que viven en el medio rural oscila, según el tipo de estudio valorado, entre el 1,03 y 1,3 en los de cohortes y entre 1,1 y 2,3 en los de tipo casos y controles [66].

II.C.6-INFECIONES VIRALES

Si bien existen abundantes evidencias que relacionan a las infecciones virales con el cáncer humano, no se cuenta con muchos datos que sugieran que esa correlación desempeñe un papel importante en la mayoría de los carcinomas pulmonares.

Se sabe que los papilomas laringotraqueobronquiales son causados con el Papilomavirus Humano (HPV) y es probable que los casos poco frecuentes de carcinoma epidermoide que se desarrollan en asociación con estas lesiones estén relacionados patogénicamente con estos virus, sobre todo con los tipos 16 y 18. Las técnicas de hibridación in vitro y reacción en cadena de la polimerasa permitieron a algunos investigadores identificar DNA de HPV en 6 a 79% de carcinomas pulmonares humanos, sin embargo otros investigadores no pudieron identificarlos en ninguno de los tumores evaluados [67].

Si bien existen pruebas de que el virus es capaz de inactivar al producto del gen supresor tumoral P53, el papel preciso desempeñado por este virus en el carcinoma pulmonar humano no ha sido establecido con certeza. El genoma del virus de Epstein-Barr se identificó en 9 de 167 (5%) carcinomas pulmonares de células no pequeñas consecutivos analizados en un estudio; todos estos tumores tenían un aspecto morfológico de carcinomas simil-linfoepiteliomas, con un patrón similar a los tumores nasofaríngeos. Otros investigadores confirmaron la asociación entre este tipo histológico tumoral infrecuente y la expresión del virus de Epstein-Barr [68].

II.D PATOLOGÍA PULMONAR PREDISPONENTE

II.D.1-FIBROSIS PULMONAR

Si bien es probable que las zonas focales de fibrosis revistan importancia en la patogenia de algunos carcinomas pulmonares, es indudable que en épocas pasadas se sobreestimó la incidencia de verdaderos carcinomas cicatriciales (de tuberculosis, infarto, abscesos crónicos, neumonía organizada y cuerpos extraños). También se documentó una asociación entre la fibrosis pulmonar difusa y el carcinoma pulmonar. El aumento del riesgo, en ocasiones muy pronunciado se observó en pacientes con esclerosis sistémica progresiva, enfermedad reumatoide, neurofibromatosis, sarcoidosis, dermatomiositis y fibrosis pulmonar idiopática. A diferencia de lo que ocurre en el carcinoma asociado con cicatrices focales, en todos estos casos es posible establecer que la fibrosis precedió al carcinoma. Los fundamentos patogénicos que relacionan fibrosis y carcinoma de pulmón no se conocen con exactitud pero parece que estas lesiones se asociaron a una actividad proliferativa intensa [47].

II.D.2-OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES

Con gran evidencia se puede sugerir que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), se asocia al cáncer de pulmón. El humo del tabaco es la principal causa tanto del EPOC como del carcinoma pulmonar. La presencia de EPOC puede indicar que el individuo ha recibido una gran dosis de carcinógenos del tabaco. Dejando aparte este mecanismo, la presencia de EPOC es un indicador de riesgo clínico útil [69-70].

II. E FACTORES GENÉTICOS Y MOLECULARES

Con la aplicación de las nuevas técnicas de biología molecular y celular, se han podido detectar alteraciones y caracterizar los cambios celulares causados por la exposición al humo del cigarrillo, y han proporcionado las herramientas necesarias para establecer la base genética de riesgo de cáncer de pulmón.

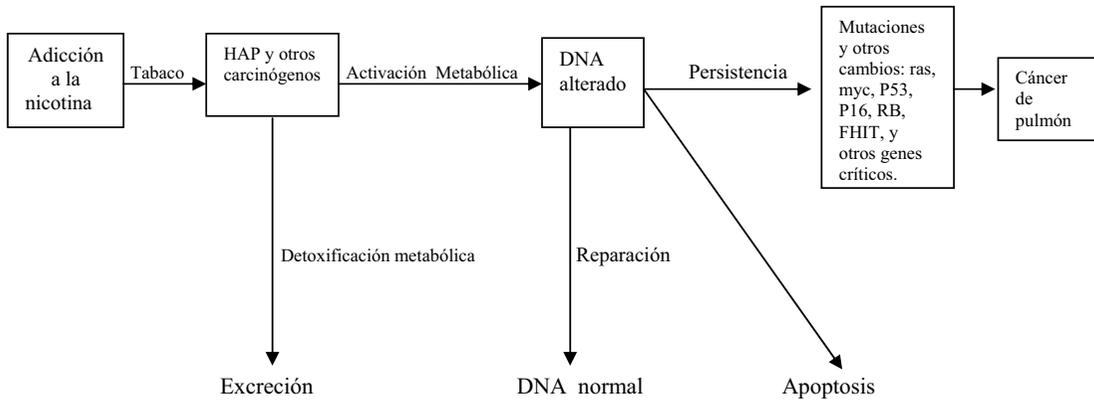


GRÁFICO INT 1: Esquema de la Carcinogénesis del Cáncer de Pulmón. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S.Transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-2999.

II.E.1-ESQUEMA DE LA CARCINOGENESIS

Un repaso de la literatura, basada tanto en el laboratorio como en la observación, se aproxima a menudo a referir una epidemiología molecular, dirigida a la dosis y metabolismo de los carcinógenos del tabaco y a los niveles celulares y moleculares, los determinantes genéticos de la susceptibilidad, y los patrones de los cambios genéticos en los tejidos de los fumadores y en los cánceres que los tejidos desarrollan. En una formulación general de los determinantes del riesgo de cáncer, el riesgo depende de la exposición al carcinógeno, y de los factores que determinan la susceptibilidad individual incluyendo la predisposición genética. Para el tabaco y el cáncer de pulmón, los elementos del paradigma son todas las cuestiones tópicas, usando una combinación de los estudios de laboratorio y los estudios poblacionales. Los biomarcadores son centrales en la aproximación a una epidemiología molecular. El término se refiere a marcar medidas de la indicación de la exposición y la dosis, la susceptibilidad, y la respuesta en materiales biológicos, incluyendo tejidos, sangre, orina y saliva. Cuando las investigaciones se desarrollan en este sentido, un entendimiento biológico más completo de los sucesos específicos, delimitan el modelo multipaso; este marco indica los múltiples pasos en los que los determinantes genéticos determinan las características que pueden ser importantes (metabolismo de la carcinogénesis y la activación, y capacidad de reparación del DNA) [71].

Muchos carcinógenos componentes del humo del tabaco (Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos (HPA)...etc.), sufren activación metabólica por enzimas de fase I del sistema P450, para formar reactivos intermediarios que se fijan al DNA y causan daño genético. Dos de estas enzimas han sido investigadas con respecto al riesgo de cáncer de pulmón (CYP1A1 y CYP2D6). Para CYP1A1, la evidencia ha variado según la población. Los hallazgos de un polimorfismo particular, se ha asociado con el alto riesgo para cáncer de pulmón en Japón, lo cual no es aplicable para Brasil o USA. Un polimorfismo distinto y único encontrado en Afroamericanos y en Africanos se asoció a cáncer de pulmón en un estudio de casos-control de Afroamericanos, pero no en otros [72].

Tanto el genotipo como el fenotipo se han examinado para la CYP2D6. Esta enzima determina el fenotipo del metabolismo de la debrisoquina, el cual ha sido estudiado extensamente como factor de riesgo para el cáncer de pulmón; los estudios caso-control iniciales, encontraron que los metabolitos rápidos tenían un gran riesgo de cáncer de pulmón, lo cual es consistente con la hipótesis del papel de la tasa de metabolismo como determinante del riesgo del cáncer de pulmón; aunque un estudio largo y posterior no encontró asociación. Estudios más recientes que han examinado el genotipo han generado resultados inconsistentes [73].

La Glutación-S-Transferasa (GST), es una enzima de fase II que detoxifica a los metabolitos reactivos de los HAP. Hay al menos cuatro clases distintas genéticamente de la Glutación-S-Transferasa: α , μ , θ y π . El resultado de varios estudios ha mostrado que los individuos con alta actividad de la GST con polimorfismo μ , tienen bajo riesgo de cáncer de pulmón [74].

Otros estudios, de cualquier modo, no apoyan este hallazgo. Nakachi et al hicieron un estudio caso-control en Japón que aunó dos polimorfismos del gen CYP1A1 y la deficiencia genotípica de la GST μ . Se encontró un alto riesgo en fumadores poco expuestos si ambos genotipos de alto riesgo estaban presentes [71].

Hay otros candidatos para determinar la susceptibilidad del cáncer de pulmón en fumadores, incluyendo oncogenes y genes supresores y la capacidad de reparación del DNA. Queda mucho por aclarar la asociación entre variaciones de la capacidad de reparación del DNA, y el riesgo de cáncer de pulmón, pero la evidencia sugiere que es un camino prometedor. Existe relación entre mutaciones específicas de determinados oncogenes y oncogenes supresores y del desarrollo del cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón se caracteriza por múltiples cambios genéticos debido a la unión covalente del carcinógeno altamente reactivo al DNA, formándose los aductos de DNA, los cuales ocasionan mutaciones génicas responsables de la activación de proto-oncogenes (como el gen K-ras) y la activación de genes supresores de tumores (como el gen p53). Como consecuencia de la acción del mutágeno, el gen supresor p53 está alterado en el 30-50% de los casos de cáncer de pulmón, variando el espectro de mutaciones según el agente responsable de la aparición del tumor y pudiéndose utilizar como un marcador de exposición [75].

Igualmente las mutaciones en el gen K-ras afectan al 21% de los tumores de células no pequeñas y pueden ser un marcador independiente del pronóstico.

La mutación del gen supresor p53, situado en el brazo corto del cromosoma 17 es una alteración genética frecuente en el cáncer de pulmón. La mutación de este gen impide el correcto control del crecimiento y división celular favoreciendo el desarrollo de carcinomas. La ausencia de una proteína p53 funcional podría ser un desencadenante temprano en la carcinogénesis de pulmón, observándose una mayor frecuencia de mutación en fumadores [76].

Considerando los tipos histológicos de cáncer de pulmón, las mutaciones en el gen supresor p53 ocurren en el 75-100% de los tumores de células pequeñas y en el 50% de los de no pequeñas. Dentro de estos últimos es más frecuente en carcinomas de células escamosas (65%) que en adenocarcinomas (33%), siendo la mayoría de las veces una transversión Guanina a Tiamina: 45% en carcinomas de células escamosas y 23% en adenocarcinomas. Se ha observado que los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP) del tabaco se unen al gen p53 ocasionando la transversión Guanina a Tiamina. También se han encontrado mutaciones puntuales en el codón 12 del proto-oncogen K-ras en aproximadamente el 30% de adenocarcinomas en fumadores, pero sólo en el 7% de adenocarcinomas de no fumadores. En fumadores aproximadamente el 73% de las mutaciones son transversiones Guanina a Tiamina y se cree que también pueden ser inducidas por los HAP del humo del tabaco [77].

Por ejemplo, un polimorfismo del gen de reparación del DNA, XRCC1 estaba significativamente asociado con el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Los individuos con una baja capacidad de reparación del DNA en su fenotipo, medida por una baja sensibilidad mutagénica, han demostrado tener un incremento de riesgo de cáncer de pulmón [78-79].

III. CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA PULMONAR

III.A-INTRODUCCIÓN

La designación histológica del cáncer de pulmón se basa en el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La última clasificación propuesta por la OMS fue establecida en 1999, y se adoptó también por la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón. En esta clasificación se hace referencia a la utilización de técnicas especiales orientadas al diagnóstico, como son la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica y la biología molecular. También se caracterizan las lesiones preneoplásicas (displasia escamosa, hiperplasia típica adematosa e hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares). Los patólogos coinciden en la separación en dos grandes grupos: carcinoma de células pequeñas, y no de células pequeñas [80].

III.B-CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

1. Tumores epiteliales

1.1 Benignos

1.1.1 Papilomas

1.1.1.1. Papiloma de células escamosas

1.1.1.1.1. Exofítico

1.1.1.1.2. Invertido

1.1.1.2. Papiloma glandular

1.1.1.3. Papiloma mixto de células escamosas y glandulares

1.1.2. Adenomas

1.1.2.1. Adenoma alveolar

1.1.2.2. Adenoma papilar

1.1.2.3. Adenoma tipo salivar

1.1.2.3.1. Adenoma de células mucosas

1.1.2.3.2. Adenoma pleomórfico

1.1.2.4. Cistoadenoma mucinoso

1.1.2.5. Otros

1.2. Lesiones pre invasivas

1.2.1. Displasia escamosa

1.2.1.1. Carcinoma in situ

1.2.2. Hiperplasia atípica adenomatosa

1.2.3. Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares

1.3. Malignos

1.3.1. Carcinoma de células escamosas

1.3.1.1. Variante

1.3.1.1.1. Papilar

1.3.1.1.2. Células claras

1.3.1.1.3. Células pequeñas

1.3.1.1.4. Basaloide

- 1.3.2. Carcinoma de células pequeñas
 - 1.3.2.1. Variante
 - 1.3.2.1.1. Carcinoma de células pequeñas combinado
- 1.3.3. Adenocarcinoma
 - 1.3.3.1. Acinar
 - 1.3.3.2. Papilar
 - 1.3.3.3. Carcinoma bronquiolo alveolar
 - 1.3.3.3.1. No mucinoso
 - 1.3.3.3.2. Mucinoso
 - 1.3.3.3.3. Mixto mucinoso y no mucinoso o indeterminado.
 - 1.3.3.4. Adenocarcinoma sólido con formación de moco.
 - 1.3.3.5. Adenocarcinoma con subtipos mixtos
 - 1.3.3.6. Otras variantes
 - 1.3.3.6.1. Adenocarcinoma fetal bien diferenciado
 - 1.3.3.6.2. Adenocarcinoma mucinoso (coloide)
 - 1.3.3.6.3. Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - 1.3.3.6.4. Adenocarcinoma con células en anillo de sello
 - 1.3.3.6.5. Adenocarcinoma de células claras
- 1.3.4. Carcinoma de células grandes
 - 1.3.4.1. Variantes
 - 1.3.4.1.1. Carcinoma neuroendocrino de células grandes
 - 1.3.4.1.1.1. Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado
 - 1.3.4.1.2. Carcinoma basaloide
 - 1.3.4.1.3. Carcinoma linfoepitelioma-like
 - 1.3.4.1.4. Carcinoma de células claras
 - 1.3.4.1.5. Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide.
- 1.3.5. Carcinoma Adenoescamoso
- 1.3.6. Carcinoma con elementos pleomórficos, Sarcomatoides o Sarcomatosos
 - 1.3.6.1. Carcinoma de células gigantes o fusiformes
 - 1.3.6.1.1. Carcinoma pleomórfico
 - 1.3.6.1.2. Carcinoma de células fusiformes
 - 1.3.6.1.3. Carcinoma de células gigantes
 - 1.3.6.2. Carcinosarcoma
 - 1.3.6.3. Blastoma pulmonar
- 1.3.7. Tumor Carcinoide
 - 1.3.7.1. Carcinoide típico
 - 1.3.7.2. Carcinoide atípico
- 1.3.8. Carcinoma de tipo salivar
 - 1.3.8.1. Carcinoma mucoepidermoide
 - 1.3.8.2. Carcinoma adenoide quístico
- 1.3.9. Carcinoma Inclasificado

III.C-CLASIFICACIÓN TNM

III.C.1-CONSIDERACIONES PRELIMINARES

El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño tumoral (T), en la afectación de los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis (M). En el año 1997, la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la UICC (Union Internationale Contre le Cancer), y adoptado por la SEPAR (Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio), hacen la última revisión del sistema internacional para estadiaje del cáncer de pulmón, publicando la última actualización basado en una homogenización de pacientes con un similar pronóstico y opción terapéutica.

Al mismo tiempo se propuso un nuevo mapa ganglionar del pulmón y el mediastino, que ha sido aceptado por el AJCC y la UICC, y conjuntamente por la European Respiratory Society y la ATS (American Thorax Society). La clasificación TNM explica una parte de la variabilidad pronostica, pero, es bastante deficiente e imprecisa, aun en los estadios iniciales; por ello, la clasificación anatómica del Cáncer de pulmón, deberá en un futuro completarse con otro tipo de parámetros clínicos, biológicos, etc., para producir una estadificación más correcta para los objetivos de la planificación terapéutica y de la estimación pronostica. Los objetivos que se persiguen con esta clasificación son:

- Ayudar a la decisión terapéutica.
- Establecer un pronóstico.
- Facilitar el intercambio de información para evaluar las distintas opciones de tratamiento.
- Ayudar a evaluar los resultados finales (clínicos, quirúrgicos, patológicos, etc.) sirviendo para la medición del efecto de la respuesta al tratamiento. El sistema TNM es válido tanto para los carcinomas microcíticos, como los no microcíticos. A pesar de la controversia sobre la utilidad de seguir este criterio o utilizar una clasificación dicotómica (enfermedad localizada/ enfermedad extendida) para el carcinoma de células pequeñas, en lo referente al pronóstico puede ser de más utilidad mantener la clasificación TNM. La enfermedad localizada correspondería a los estadios I-IIIB, y la afectación extendida a afectación neoplásica pericárdica y el estadio IV. En general si existe duda sobre la correcta estadificación de un paciente, se debe aplicar la menos avanzada. Si la clasificación se basa en toda la evidencia disponible antes del tratamiento definitivo, se denomina clasificación clínica (TNMc); puede utilizarse toda la información, inclusive la obtenida por métodos quirúrgicos (mediastinoscopia,

biopsia de adenopatías periféricas...), pruebas de imagen, etc. La clasificación patológica (TNMp) incluye los datos de la clasificación clínica y la obtenida por toracotomía con el análisis patológico de la pieza extirpada. La clasificación quirúrgica (TNM q), usa la información clínica y la obtenida por los hallazgos macroscópicos en la toracotomía (puede incluir biopsia, pero no el examen patológico de la pieza reseca).

III.C.2-CLASIFICACIÓN

Categoría T (tumor primario)

Tx. No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizados por técnicas de imagen o broncoscopia.

To. No hay evidencia de tumor primario.

Tis. Carcinoma in situ.

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

T2. Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión:

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

T3. Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de lo siguiente:

- Pared torácica (incluye 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.

T4. Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente:

- Mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral y carina.
- Nódulo/s tumoral/es separado/s del original en el mismo lóbulo.
- Tumor con derrame pleural maligno.

Categoría N (ganglios linfáticos regionales).

Nx. No se pueden valorar los ganglios regionales.

N0. Sin metástasis ganglionares regionales.

N1. Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa.

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

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

Categoría M (metástasis a distancia)

Mx. No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.

M0. Sin metástasis a distancia.

M1. Metástasis a distancia, incluyendo nódulo/s tumoral/es en otro lóbulo diferente ipsi o contralateral [81].

International System for Staging Lung Cancer, 1986	TNM	International System for Staging Lung Cancer, 1997
0	Carcinoma <i>in situ</i>	0
I	T1N0M0	IA
	T2N0M0	IB
II	T1N1M0	IIA
	T2N1M0	IIB
	T3N0M0	
IIIA	T3N1M0	IIIA
	T1N2M0	
	T2N2M0	
	T3N2M0	
IIIB	T4N0M0	IIIB
	T4N1M0	
	T4N2M0	
	T1N3M0	
	T2N3M0	
	T3N3M0	
	T4N3M0	
IV	Cualquier T, cualquier N, M1	IV

TABLA INT 2: Clasificación TNM. Ver texto.

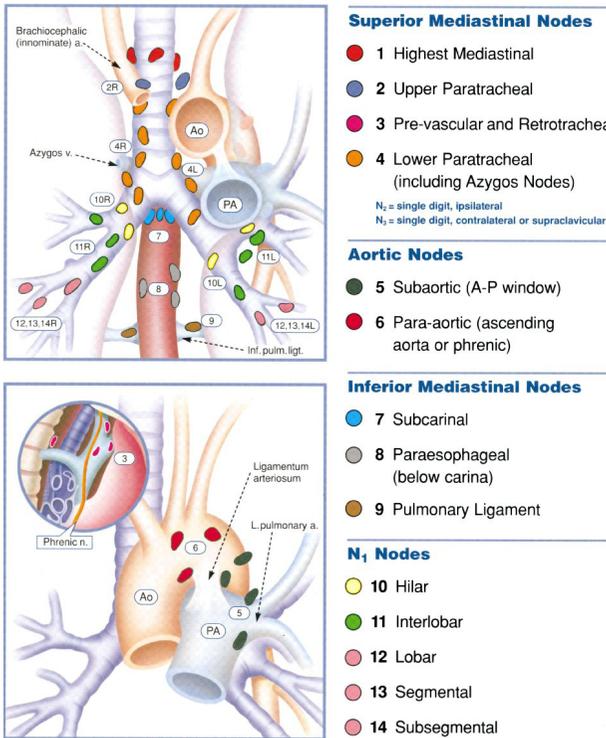


GRAFICO INT 2: Mapa de adenopatías de Mountain y Dresler. Ver Texto.

III.C.3-SITUACIONES ESPECIALES QUE SE ESCAPAN A ESTA CLASIFICACIÓN

1) El derrame pleural maligno (considerado éste el de citología positiva, o clínica relacionada con la neoplasia subyacente) se clasifica como T4.

2) El derrame pericárdico, se clasifica como el pleural; la afectación directa del pericardio parietal es T3, y del visceral es T4.

3) La parálisis de la cuerda vocal (afectación de la rama recurrente del nervio vago) la obstrucción de la vena cava superior, o la compresión de la tráquea o esófago, se puede relacionar con la extensión directa del tumor primario o afectación ganglionar; y en ese caso sería un T4 por IIIB; pero si el tumor primario es periférico y claramente no relacionado con la parálisis de la cuerda vocal, obstrucción de la vena cava superior, o compresión de la tráquea o esófago, entonces se adecua la clasificación a las reglas establecidas.

- La afectación del nervio frénico, corresponde a un T3.

- Los focos pleurales no en continuidad con el tumor primario son T4, y una lesión discontinua por fuera de la pleura parietal en la pared torácica o diafragma es M1.

4) Si hay evidencia de invasión del cuerpo vertebral o extensión hacia el interior de los orificios neurales, el tumor de Pancoast es un T4. Si no se cumplen esos criterios de enfermedad T4, será T3.

5) Los tumores múltiples sincrónicos de distintos tipos histológicos, son cánceres pulmonares primarios distintos, y cada uno debe ser estadificado por separado [82-83].

IV.EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON CANCER DE PULMÓN: CLÍNICA Y PRUEBAS DE LABORATORIO

IV.A-CLÍNICA

A pesar de que el Cáncer de pulmón no presenta rasgos clínicos específicos, la asociación de ciertos signos y síntomas unido a evidencias radiológicas de anormalidad pulmonar en ocasiones es un hallazgo virtualmente diagnóstico, ej/ osteoartropatía hipertrófica más lesión ocupante pulmonar periférica espiculada, o ej/ dolor hombro y brazo más lesión en vértice pulmonar, casi siempre indica la presencia de cáncer de pulmón. Más del 90% de los pacientes son sintomáticos en el momento de la presentación. El diagnóstico normalmente se sospecha con la radiografía de tórax. En una serie de 678 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón, sólo el 6 % eran asintomáticos, el 27% tenían síntomas relacionados con el tumor primario, y la mayoría eran con síntomas sistémicos no específicos o síntomas indicativos de metástasis [84].

El pronóstico estaba claramente relacionado con el tipo de presentación: Supervivencia a los 5 años 18% si asintomático, 12% si tenía en el momento del diagnóstico síntomas relacionados con el tumor primario y 6 % si eran síntomas no específicos, y si eran indicativos de enfermedad metastásica 0% a los 5 años.

IV.A.1-MANIFESTACIONES BRONCOPULMONARES

Tos: es el síntoma más común (hasta 75% de los casos). La mayoría de los carcinomas están situados en las vías centrales y pueden producir neumonía postobstructiva, o engrosamiento de los ganglios linfáticos que pueden generar tos. Dado que la mayoría de los pacientes son fumadores y muchos con EPOC, no suele ser reconocida como un síntoma de comienzo; y puede ocurrir que el síntoma sea un cambio en las características de la tos.

Síntomas	Rango de frecuencia %
Tos	8-75
Pérdida de peso	0-68
Disnea	3-60
Dolor torácico	20-49
Hemoptisis	6-35
Dolor óseo	6-25
Acropaquias	0-20
Fiebre	0-20
Astenia	0-10
SVCS	0-4
Disfagia	0-2
Sibilancias y estridor	0-2

TABLA INT 3: Frecuencia de la sintomatología en el cáncer de pulmón. SVCS: Síndrome de Vena Cava Superior. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer: The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320-332.

Disnea: hasta en un 60% de los casos. Se suele asociar a tos y expectoración. Si el tumor está ocluyendo una vía principal puede causarla y estar asociada a una sibilancia unilateral.

Hemoptisis: muy común. Raramente severa y normalmente consiste en expectoración hemoptoica con el esputo. Normalmente la radiografía será anormal si coexisten hemoptisis y carcinoma de pulmón. Aunque en un bajo porcentaje los encuentros radiográficos son normales. En pacientes mayores de 40 años, con EPOC e historia de tabaquismo, si presentan hemoptisis incluso con radiografía de tórax normal se debería de sospechar carcinoma de pulmón y realizar citología de esputo, fibrobroncoscopia y/o TAC [86].

Dolor torácico: común, en un 50% aproximadamente. Suele ser pleurítico e intermitente. Puede darse por extensión pleural si se trata de un tumor periférico.

Fiebre: puede indicar infección secundaria.

Broncorrea: puede llegar a ser de hasta cuatro litros. Por lo general indica un compromiso extenso del pulmón y puede conducir a un caso grave de hipovolemia y depleción electrolítica.

Cuadro constitucional: es necesario a la hora de evaluar al paciente conocer la existencia o no de anorexia o pérdida de peso, cuantificando éste si es posible y el efecto que el Cáncer de pulmón produce sobre el estado general, especialmente para desenvolverse en su trabajo y en la vida diaria (el performace status de los anglosajones, cuantificable mediante escalas sencillas como la de Karnofsky o la del Grupo Oncológico Cooperativo del Este de EEUU “ECOG”, ambos factores pronósticos importantes).

Grado	Características
Grado 0	Actividad normal. Capaz de realizar sin limitaciones todas las actividades previas a la enfermedad (Karnofsky 90-100%).
Grado 1	Ambulatorio y capaz de realizar un trabajo ligero o sedentario. Existe limitación para actividades que requieren esfuerzo. (Karnofsky 70-80%).
Grado 2	Ambulatorio y capaz de atender sus necesidades personales. Incapacidad para las actividades laborales. En cama o butaca menos del 50% del tiempo diurno. (Karnofsky 50-60%)
Grado 3	Parcialmente limitado para atender sus necesidades personales. En cama o en butaca más del 50% pero menos del 100% del tiempo diurno. (Karnofsky 30-40%).
Grado 4	Incapaz de atender ninguna de sus necesidades personales. Confinado a la cama o butaca todo el tiempo. (Karnofsky 10-20%).

TABLA 4: Escala ECOG de calidad de vida (y equivalencia de Karnofsky).

Modificada de Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948; 1, 634-656. Modificada de Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E III, et al. A appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960; 11: 7-33
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

IV.A.2-MANIFESTACIONES INTRATORÁICAS EXTRAPULMONARES

Pueden serlo por extensión directa o linfática.

- 1) Nerviosa (n. laríngeo, n. frénico, plexo braquial o cadena simpática).
- 2) Pared torácica y pleura.
- 3) Vasos (Síndrome de Vena Cava Superior: SVCS).
- 4) Vísceras: esófago...etc.

IV.A.2.1-Nervios

Recurrente laríngeo: afectado en un 2-18% de los casos, es más común en tumores del lado izquierdo, a causa de la ruta del nervio alrededor del arco Aórtico. Se asocia a pobre expectoración, y a aumento del riesgo de aspiración.

Parálisis del nervio frénico: a veces se asocia a elevación del hemidiafragma. Normalmente no se asocia con síntomas.

Tumor de Pancoast (o del sulcus superior): en ápex o lóbulo superior; cerca del plexo braquial; comúnmente infiltra al 8º nervio cervical y 1º y 2º torácico. Causa dolor, cambios en la temperatura y molestias musculares en la zona de inervación y síndrome de Horner.

Síndrome de Horner: debido a afectación de la cadena simpática y el ganglio estrellado. Causa exoftalmos, ptosis, miosis y cese ipsilateral de la sudoración.

IV.A.2.2- Pared torácica y pleural

Pared torácica: es un síntoma común de presentación. Más del 50 % de los pacientes con carcinoma pulmonar presentarán dolor de pared torácica a lo largo de su enfermedad. El dolor suele ser persistente y poco localizado y relacionado con la tos o la respiración. Cuando el dolor es retroesternal se debe a afectación masiva mediastínica nodal. Si el dolor es particularmente severo y localizado, se relaciona habitualmente con invasión directa de la pleura o de la pared torácica por el tumor primario o metástasis.

Pleura: la afectación pleural ocurre en un 8-15% de los pacientes con cáncer de pulmón. Puede existir dolor pleural en fases tempranas de invasión pleural neoplásica y puede desaparecer cuando comienza la efusión pleural. La efusión o derrame pleural, que suele cursar con disnea, está causada por la extensión pleural directa, pero también puede ser secundaria a afectación mediastínica nodal y obstrucción linfática.

IV.A.2.3-Obstrucción de la Vena Cava Superior

El cáncer de pulmón supone del 46-75% de todos los casos de SVCS. El tipo histológico que más comúnmente se asocia a este síndrome es el carcinoma de células

pequeñas, y es debida a la invasión directa del tumor primario o al aumento del tamaño de ganglios linfáticos metastásicos.

Cursa con edematización facial, incluyendo al cuello y la zona orbitaria, con dilatación visible de las venas del torso superior, hombros y brazos. También aparece dolor de cabeza, borramiento de la visión, tos o disfagia [87].

IV.A.2.4-Afectación visceral

Corazón y pericardio: normalmente ocurren por compresión directa linfática. En un estudio realizado en autopsias de pacientes fallecidos por cáncer de pulmón, la afectación cardiaca sucedió en aproximadamente un 15% de los casos, y en un número pequeño había taponamiento. En el cáncer de pulmón primario, el pericardio supone la afectación más frecuente dentro de las manifestaciones cardiológicas [88].

Esófago: puede afectarse por infiltración de los ganglios linfáticos mediastínicos, y causar síntomas por compresión, como la disfagia.

IV.A.3-METÁSTASIS EXTRATORÁCICAS: SÍNTOMAS, SIGNOS Y TEST DE LABORATORIO

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes presentan signos y síntomas como resultado de las metástasis a distancia. Los sistemas afectados con mayor frecuencia son los ganglios linfáticos, el hígado, las suprarrenales, los huesos, los riñones y el cerebro. Las metástasis más frecuentes se relacionaron con el carcinoma de células pequeñas, y las menos frecuentes con el epidermoide [89].

De acuerdo con los resultados de una revisión de cuatro estudios de autopsia que abarcaron a un total de 538 pacientes y otros 146 casos descritos adicionalmente, la localización y la incidencia aproximada de las metástasis del carcinoma de células pequeñas fueron las siguientes: pulmón contralateral 25% ; ganglios mediastínicos o hiliares 85%; pleura 25-40%; hígado 60-80%; glándulas suprarrenales 40-65%; médula ósea 35-60%; cerebro 30-50%; ganglios linfáticos abdominales 50-60%, y páncreas 15-50%. Las metástasis del carcinoma de células pequeñas también fueron estudiadas en el momento del diagnóstico, siendo en este caso la afectación de médula ósea en 15-50% (media de 30%) de los pacientes, en hígado en 15-50% de los casos (media 30%) y al sistema nervioso central en aproximadamente un 5% de los casos [90].

El patrón metastásico en el adenocarcinoma es similar al del carcinoma de células pequeñas. Si bien el carcinoma epidermoide es capaz de diseminarse a distancia, no es infrecuente que se mantenga confinado al tórax (sobre todo las formas más

diferenciadas) y se disemine por extensión directa al mediastino o la pared torácica y metastatize exclusivamente en los ganglios linfáticos regionales.

Huesos: puede afectar a cualquier hueso, pero los más frecuentes son el esqueleto axial y los huesos largos proximales. El síntoma inicial suele ser el dolor. El dolor óseo está presente en más del 25% de los pacientes en el momento de la presentación.

Hígado, glándulas suprarrenales, y ganglios linfáticos intra-abdominales: las metástasis hepáticas son frecuentes en el cáncer de pulmón. De cualquier modo, los tests de función hepática suelen ser normales, hasta que las metástasis son numerosas y grandes. La afectación hepática suele producir sobre todo debilidad y pérdida de peso. Cuando se presenta la metástasis hepática, suele conllevar a un pronóstico muy pobre. Las metástasis en las glándulas suprarrenales son frecuentes y por lo general pueden ser identificadas mediante la TAC y en caso necesario corroboradas mediante punción con aspiración. La enfermedad de Addison es infrecuente, aunque se ha observado en algunos casos. La presencia de metástasis gastrointestinales se documentó en 10-15% de los pacientes con carcinoma pulmonar. Las metástasis gástricas pueden asociarse con una imagen radiológica “en blanco de tiro”. El cuadro clínico de presentación más común es hemorragia y anemia [47].

Cerebro y médula espinal: las metástasis intracraneales ocurren en el 10% de los pacientes en el momento de la presentación. Las de la médula espinal son menos frecuentes y tienden a ocurrir en pacientes con metástasis cerebrales. Las metástasis cerebrales cursan con dolor de cabeza, náuseas, vómitos, síntomas neurológicos focales, confusión, vértigos, y cambios en la personalidad. El pulmón es el tumor primario en aproximadamente el 70% de los cánceres que presentan inicialmente síntomas de metastatización cerebral [91].

Evaluación estandarizada de metástasis sistémicas

Diversos grupos exploraron la relación entre síntomas de presentación y pronóstico en una larga cohorte de pacientes con cáncer de pulmón. La relación entre síntomas sistémicos y pronóstico se correlacionaba con la estadificación estándar del cáncer de pulmón. En cualquier estadio tumoral había un grado de peor pronóstico si el paciente presentaba anorexia, pérdida de peso y fatiga. La asociación biológica entre síntomas sistémicos y peor pronóstico no está del todo clara, aunque intuitivamente los pacientes con síntomas sistémicos tendrían sospecha clínica de enfermedad diseminada [84,92].

Hooper y colaboradores usaron una asociación de factores clínicos, consistentes en síntomas, signos, y test de laboratorio, que reflejaban la enfermedad metastásica. Incluyeron entre esos factores clínicos variables no específicas como la anemia o la pérdida de peso. Y vieron que había una asociación entre esos factores clínicos y evidencia radiológica de enfermedad a distancia [93].

Silvestri y colaboradores, adaptaron los criterios de Hooper, preguntándose si la evaluación clínica podía ser útil en la identificación de pacientes con cáncer de pulmón y metástasis extratorácicas detectadas por TAC o Gammagrafia. Realizaron un meta-análisis de todos los estudios en cáncer de pulmón que tuvieran tanto estudios de imagen como los factores clínicos descritos por Hooper y colaboradores ; y este meta-análisis mostró que en los pacientes con anomalías clínicas se encontraba a menudo enfermedad metastásica [94].

Síntomas	Signos	Test de laboratorio
Constitucionales: pérdida de peso >10%	Adenopatías (>1 cm)	Hematocrito < 40% en hombres
Musculoesqueléticos: dolor focal.	Masa en tejidos blandos	Hematocrito < 35% en mujeres
Neurológicos: cefalea, síncope, vértigo, debilidad muscular, cambio de carácter.	SVCS Hepatomegalia	Elevación de la FA
	Papiledema Afonía	Elevación de las transaminasas
	Debilidad de los huesos	
	Signos focales neurológicos	

TABLA INT 5: Factores de evaluación estandarizada para metástasis sistémicas. FA: Fosfatasa Alcalina. SVCS: Síndrome de la Vena Cava Superior. Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH, Beechler CR, Spratling L. Computed tomographic scanning of the brain in the initial staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1984; 85: 774-776.

IV.A.4- SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo de entidades clínicas, asociadas a enfermedades malignas que no están directamente relacionados con los efectos físicos del tumor primario. El mecanismo exacto por el que ocurren los síndromes paraneoplásicos no está del todo aclarado. Ocurren en casi el 10% de los pacientes con carcinoma broncogénico. La extensión de los síntomas paraneoplásicos no está relacionada con el tamaño tumoral, y en algunos casos puede preceder al diagnóstico de la enfermedad maligna.

Otras veces se da después de la enfermedad o constituir el primer signo de recurrencia. Puede deberse a la producción de sustancias biológicas activas por parte del tumor, o en

respuesta al tumor (por ejemplo, hormonas polipeptídicas, anticuerpos, o complejos inmunes, prostaglandinas o citoquinas) [96].

Clasificación

Son muchos los síndromes paraneoplásicos asociados al carcinoma de pulmón, pero los principales por su frecuencia y entidad se describirán a continuación.

El carcinoma de células pequeñas es el tipo de cáncer de pulmón que más se asocia a síndromes paraneoplásicos neurológicos autoinmunes.

Síndromes paraneoplásicos endocrinos más frecuentes

Hipercalcemia: es con frecuencia secundaria a la existencia de metástasis óseas. Aunque puede relacionarse con la producción de un péptido relacionado con la Paratohormona (PTH). Es más común en el carcinoma de células escamosas; aproximadamente el 15% de los pacientes tendrán hipercalcemia antes de su muerte. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, poliuria, sed, deshidratación, confusión e irritabilidad [97].

SIADH: la hormona antidiurética es producida en el hipotálamo y secretada después por el lóbulo posterior de la glándula pituitaria. Esta hormona se relaciona con la regulación de los fluidos extracelulares reduciendo el aclaramiento de agua libre. Aunque el exceso de producción de ADH se puede documentar en más del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón, el Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (SIADH) no es tan común.

De cualquier manera, todos los pacientes con hiponatremia relacionada con el SIADH en el cáncer de pulmón tienen niveles séricos elevados de ADH.

El péptido natriurético atrial es otra hormona producida ectópicamente por las células del cáncer de pulmón, con efectos renales sobre el sodio y el agua. En algunos pacientes los niveles elevados de este péptido puede contribuir a la hiponatremia, causada por el aumento de la excreción de sodio por la orina (natriuresis).

El SIADH se relaciona sobre todo con el cáncer de células pequeñas, aunque otros tipos tumorales también se pueden asociar a él. La producción elevada de ADH no siempre implica el tener un SIADH; y sólo de 1-5% de los pacientes tendrán síntomas relacionados con el mismo. Estos síntomas son: confusión, disminución de conciencia, y coma. Bioquímicamente el síndrome se caracteriza por niveles bajos de sodio, una osmolaridad plasmática disminuida, con una osmolaridad urinaria elevada. El síndrome suele solventarse rápidamente (menos de 3 meses), coincidiendo con el inicio de la

quimioterapia, en el 80% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas, y recurrir paralelamente con la progresión tumoral [98].

Síndrome de Cushing: La Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH), es la hormona más comúnmente producida de forma ectópica en el cáncer de pulmón. Se puede detectar elevada en más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón. De cualquier manera, a pesar de la elevación de los niveles de ACTH, el Síndrome de Cushing es raro de ver. Los síntomas y signos del síndrome de Cushing se desarrollan sólo en un 1-5 % de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Esta limitación de la expresión clínica se debe en parte a la rápida progresión del carcinoma de células pequeñas y también a la inactivación biológica de la hormona. Los síntomas más frecuentes son: la debilidad, el cansancio muscular, la confusión y la psicosis, los edemas, la alcalosis hipocaliémica y la hiperglucemia.

Síndromes esqueléticos: estos síndromes pueden asociarse a cualquier tipo de cáncer de pulmón, aunque los que más frecuentemente se asocian son el escamoso o el adenocarcinoma, y el menos frecuentemente asociado es el de células pequeñas. El mecanismo exacto por el que se desarrollan es desconocido, aunque algunos apuntan a una causa vascular, neurogénica u hormonal. Los dedos en palillo de tambor o acropaquias, son mucho más frecuentes que la osteoartropatía hipertrófica.

En un estudio de 111 pacientes consecutivos, con síntomas de cáncer de pulmón, en el 29% de los casos las acropaquias estaban presentes. El fenómeno era más común en mujeres que en hombres (40% vs 19%), y más común en cáncer de pulmón no células pequeñas que en cáncer de pulmón de células pequeñas (35% vs 4%) [99].

La osteoartropatía hipertrófica se da en menos del 5 % de los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas, y se caracteriza por una artropatía simétrica dolorosa (rodillas, codos), y neoformación ósea perióstica en la porción distal de los huesos largos de los miembros. El cáncer de células pequeñas es una causa rara. Observaciones anecdóticas sugieren que ambos síndromes se resolverían con éxito tratando el tumor primario, particularmente con la resección del cáncer no células pequeñas.

Síndromes Neurológicos: hay una gran variedad de síndromes neurológicos que pueden afectar al cáncer de pulmón y que aparecen en un 4-5% de los pacientes. El diagnóstico de un síndrome paraneoplásico neurológico, se hace como diagnóstico de exclusión de otras causas (alteraciones electrolíticas, enfermedad metastásica,

enfermedad vascular cerebral y espinal, infecciones, o toxicidad medicamentosa). El carcinoma de células pequeñas es el que más se asocia a estos síndromes.

Algunos de estos síndromes se pueden identificar mediante la presencia de anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo. La quimioterapia efectiva en estos pacientes, puede ser beneficiosa en el cese de los síntomas neurológicos.

IV.B LA ANALÍTICA DE SANGRE EN EL CARCINOMA PULMONAR

IV.B.1- ANALÍTICA GENERAL

Dentro de las exploraciones complementarias, inicialmente siempre empezamos solicitando una analítica general que debe incluir perfil renal, hepático y hemograma, porque nos dará idea del estado general del paciente (anemia, estado nutricional), nos orientará hacia detección de metástasis como ya se ha mencionado anteriormente (elevación de la fosfatasa alcalina, alteración del perfil hepático...), y además nos puede detectar complicaciones asociadas a la neoplasia o de la presencia de síndromes paraneoplásicos (hipercalcemia, hiponatremia, insuficiencia renal).

IV.B.2-MARCADORES TUMORALES

Además de la analítica general, podemos solicitar los marcadores tumorales pulmonares cuyo valor es orientativo y útil como búsqueda inicial del diagnóstico si hay experiencia con ellos, pero que no son imprescindibles. Destacan en importancia el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) indicativo de adenocarcinoma, o la Enolasa, para tumores microcíticos y tumores neuroendocrinos. A mayor estadio tumoral mayor será la probabilidad de que estos aparezcan elevados. Además tienen un cierto valor en el seguimiento postratamiento para la detección temprana de recidivas tumorales, sobre todo la enolasa tras tratamiento con quimioterapia en el carcinoma pulmonar microcítico.

V. DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE PULMÓN

V.A-PLANTEAMIENTO INICIAL EN EL DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón se sospecha inicialmente en pacientes que tienen unos hallazgos anormales en la Radiografía de tórax y/o síntomas causados por los efectos sistémicos o locales del tumor. El método de diagnóstico de sospecha del cáncer de pulmón dependerá de:

- el tipo histológico de cáncer de pulmón (células pequeñas o no células pequeñas).
- el tamaño y localización del tumor primario.
- la presencia de metástasis.
- y el estadio clínico del paciente, entre otros factores.

La mejor secuencia de exploraciones e intervenciones en un paciente debería de ser estudiada de forma muy cuidadosa, y evitando los procedimientos invasivos que fueran innecesarios. En cualquier caso, y aunque existen guías al respecto recientemente publicadas, no hay que perder de vista que en cada caso particular habrá que seguir una determinada secuencia de actuaciones; y que esas decisiones a menudo se llevaran a cabo en un comité oncológico entre varios especialistas de diversas áreas. En primer lugar, se partirá de una clínica de presentación, y de unos hallazgos radiológicos, que aunque sólo de una manera orientativa nos harán pensar en la posibilidad de que se trate de un carcinoma de células pequeñas o por el contrario de un carcinoma de células no pequeñas (esta primera aproximación nos será útil en tanto en cuanto el abordaje terapéutico variará radicalmente ya se trate de uno u otro tipo, aunque en ningún caso debe de ser determinante) [100].

Así por ejemplo, la presencia de una gran masa hilar, o la invasión masiva del mediastino nos puede orientar hacia un carcinoma pulmonar de células pequeñas (con las reservas necesarias). Tampoco es infrecuente que los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas, se presenten con un síndrome paraneoplásico.

En el caso de que se sospeche un carcinoma pulmonar de células pequeñas, las guías recomiendan confirmar dicho diagnóstico de presunción con el método que permita la filiación tumoral de manera más fácil según el caso (citología seriada de esputo si resultara positiva y hubiese posibilidad, toracocentesis si existiera derrame pleural, Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) si la imagen fuese periférica, o fibrobroncoscopia con o sin punción transbronquial en el caso de existencia de imagen

endobronquial). Y si para establecer el diagnóstico se precisa una biopsia, para evaluar la extensión tumoral (limitado o extendido) se utilizarán métodos radiológicos (TAC, RMN...etc).

De una manera esquemática, podemos decir que en el caso de sospecha de carcinoma pulmonar de células pequeñas la secuencia diagnóstica a seguir según las guías sería:

1) SOSPECHAR (gran masa hilar, gran número de adenopatías, sd paraneoplásicos...)

⇓

2) CONFIRMAR (citología esputo, toracocentesis, PAAF, Broncoscopia)

⇓

3) ESTADIFICAR (TAC, RMN, etc...).

En pacientes en los que se sospecha un Carcinoma BroncoPulmonar de Células No Pequeñas (CBPCNP), el método empleado para el diagnóstico, vendrá condicionado por el estadio tumoral en el momento de la presentación:

Así si se presenta como un derrame pleural, lo primero que habría que realizar si fuera posible sería una toracocentesis, con la idea de determinar si esa efusión pleural es o no maligna. Si el resultado de la citología del líquido pleural fuese benigno, nos llevaría a pensar en que en realidad puede deberse a un bloqueo linfático del tumor o a una hipoproteinemia asociada, pero si fuese maligno, situaría al carcinoma según la clasificación TNM en un estadio IV, que nos llevaría posiblemente a adoptar medidas de tipo paliativo y de soporte.

Otra alternativa, en el supuesto de este debut, sería la realización de una biopsia pleural percutánea, método más invasivo y con menor rentabilidad (en citólogos expertos que cuenten con tres muestras se obtiene un resultado positivo en un 80% de los pacientes vs un 50% con la biopsia pleural cerrada) [101].

No obstante el diagnóstico definitivo sin duda, se haría mediante una toracoscopia, que permitiría obtener una biopsia de la pleura, y es una técnica segura y que supone un mínimo riesgo para el paciente (Sensibilidad: 0,8-1; Especificidad 1; Valor predictivo negativo 0,93). Según las recomendaciones, si el derrame pleural es accesible debería de realizarse en primer lugar una toracocentesis, y si la citología resultase negativa tras dos toracocentesis, la toracoscopia sería el segundo paso a seguir [99].

Si el carcinoma de pulmón se presenta con metástasis (estadio IV), sospechado esto por síndrome constitucional, síntomas órgano-específicos, o hallazgos de laboratorio concretos (anemia, elevación de la fosfatasa alcalina o de las enzimas hepáticas). Lo primero a plantearse en muchos de estos pacientes si su calidad de vida lo permite, sería la realización de una punción con aguja fina o biopsia de la metástasis, ya que sería lo más eficiente para establecer el diagnóstico y confirmar el estadio tumoral. Pero a veces no es posible por dificultades técnicas, y en ese caso será necesario realizar el diagnóstico a través de la lesión primaria por el método más sencillo y seguro (citología de esputo, broncoscopia, o PAAF); aunque esta necesidad de establecer el diagnóstico de certeza tendría que ser evaluada de forma meticulosa por el neumólogo según el estadio clínico del paciente. Si el carcinoma de pulmón se presenta con una extensa infiltración del mediastino, habría que seleccionar el método que tuviera mejor relación riesgo/beneficio. Una posibilidad sería el empleo de la fibrobroncoscopia con punción transtorácica seguida del examen histológico de las muestras que es un método seguro. Es importante contar con un buen citólogo para que sea rentable. La sensibilidad es del 0,76, y la especificidad del 0,96 [102].

Otro método sería la mediastinoscopia, que por ser un procedimiento invasivo, debería ser empleado en una segunda fase (si fallara la punción transbronquial). La punción transtorácica guiada por TAC de masas o nódulos mediastínicos puede ser otro método, que en general se reserva para confirmar un carcinoma de células pequeñas, o para pacientes con un carcinoma de células no pequeñas que no son candidatos a resección quirúrgica a causa de la extensión mediastínica de su enfermedad. Si el carcinoma se presenta como una lesión única, pequeña (menor de 3 cm), y periférica, y se sospecha que se trata de un estadio temprano de enfermedad, las dudas se establecen entre realizar una PAAF que nos confirmaría el diagnóstico antes de la cirugía; o en realizar una biopsia excisional vía toracoscópica. Parece que la mayoría de los autores coinciden en afirmar que esta última opción tiene mucha mayor sensibilidad que la PAAF, y sería un método de diagnóstico definitivo para el nódulo periférico. La PAAF no tendría papel en pacientes con una lesión solitaria que es sospechosa de cáncer de pulmón y que aparece en un estadio temprano de enfermedad y es candidata de resección quirúrgica. El diagnóstico de la lesión primaria, se establecerá según los casos de la manera menos nociva para el paciente. Dependerá en buena parte de la localización de la misma. Así si se trata de una lesión central, o peribronquial, se puede tratar de llegar al diagnóstico mediante la toma de una triple citología de esputo

seriada, que en ocasiones nos puede dar el diagnóstico de confirmación. Cuando esto no sucede, se pasará al siguiente método diagnóstico: la fibron Broncoscopia, que constituye el método más sensible para confirmar el diagnóstico de carcinoma, y nos permite tomar muestras de la lesión y filiar el tipo histológico. Si por el contrario la lesión primaria se encuentra localizada en la periferia, y el acceso con fibrobroncoscopia por tanto no es posible, se podría intentar igualmente la realización de una citología seriada de esputo, que en este caso es mucho menos beneficioso; y entonces el método diagnóstico más útil por su sensibilidad sería la Punción Transtorácica mediante Aguja Fina (PAAF). Sería el procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico cuando está indicado (cuando esté indicado un tratamiento neoadyuvante y se precise la confirmación histológica para establecer el mismo, o bien la cirugía no sea posible). Una vez que se tienen en cuenta estas premisas generales, habrá que tener en cuenta en cada caso las ventajas e inconvenientes de cada método diagnóstico en cuestión.

V.B-TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS. CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DEL CANCER DE PULMÓN. MÉTODOS DE IMAGEN.

La modalidad elegida para el diagnóstico, dependerá:

- del tamaño y localización del tumor primario.
- de la presencia o no de metástasis.
- y del plan de tratamiento a seguir.

El diagnóstico seguirá la premisa de lograr el máximo rendimiento (en diagnóstico y estadiaje), sin usar test invasivos innecesarios.

V.B.1-LA CITOLOGÍA DE ESPUTO

Consiste en un método de investigación anatomopatológico basado en la determinación de aspectos morfológicos de células individuales o pequeños grupos de células.

Las células y otro material adecuado para el examen citológico se obtienen por medio de la expectoración espontánea o inducida del esputo.

En cuanto a la determinación de la sensibilidad y especificidad de la citología de esputo tomando como referencia la revisión reciente publicada en la revista Chest que toma 16 estudios al respecto, se puede decir que los rangos de sensibilidad de la citología de esputo oscilan entre 0.42-0.97, y los de especificidad entre 0.68-1. El valor medio en estos estudios de falsos positivos fue de 0.09 y el de falsos negativos de 0.06.

El único estudio de estos en pacientes que fueron evaluados por sospecha de cáncer de pulmón (con masa pulmonar en la radiología) tenía una sensibilidad de 0.87 y una especificidad de 0.90 [103].

Dado que la broncoscopia está indicada en general en los pacientes en quienes se sospecha un carcinoma de pulmón y ya que el rendimiento diagnóstico del procedimiento es mayor que el de la citología del esputo se ha planteado el argumento de que el análisis del esputo debe limitarse a los individuos en quienes no se contempla la cirugía o la broncoscopia no ha sido exitosa. No obstante, las principales normativas al respecto que hay hoy en día, aún plantean el argumento de que es un primer procedimiento eficaz en relación con el costo en los pacientes con lesiones sobre todo centrales.

El efecto de la localización (central versus periférica) en la sensibilidad de la citología de esputo ha sido objeto de numerosos estudios comparativos. La mayoría de estos estudios han demostrado que la sensibilidad es mayor para el caso de masas o lesiones centrales que para las periféricas: sensibilidad de 0,71 en las centrales de media, y de 0,49 para las periféricas de media [104].

En cuanto al tipo histológico de forma general, se puede decir que cuanto mayor sea la diferenciación del tumor en cuestión mayor será la fiabilidad de la citología en la filiación del tipo tumoral.

Se ha tratado de relacionar la positividad del esputo en el diagnóstico con determinadas características clínicas. Risse y colaboradores observaron una serie de características que se asociaban con la positividad como la apariencia sanguinolenta del esputo, el tamaño tumoral, la localización central del tumor o el tipo histológico escamoso [105].

V.B.2- LA BRONCSCOPIA Y SUS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

V.B.2.1-Introducción

Se trata de una técnica endoscópica invasiva que permite visualizar el árbol bronquial. Sin duda alguna para el cáncer de pulmón representa la exploración invasiva de mayor utilidad. La Fibrobroncoscopia (FBC) no sólo permite visualizar la lesión y tomar una muestra de la misma, sino que además permite utilizar técnicas como la punción transbronquial para evaluar las adenopatías mediastínicas, y por medio de punciones transbronquiales y con ayuda de la radioscopia llegar a lesiones no visibles endoscópicamente. En la actualidad la rentabilidad global de la broncoscopia utilizando sus distintas técnicas en combinación, es del 90-95%.

TECNICA	TUMORES VISIBLES	TUMORES NO VISIBLES
BAS	75-80%	15-30%
Cepillado	72-92%	80-86%
Biopsia bronquial	90-93%	-
PTB	-	50-70%
PTB (con radioscopia)	-	40-73%
BAL	-	20-65%

BAS: Bronco aspirado; PTB: Punción transbronquial; BAL: Lavado broncoalveolar.

TABLA INT 6: Rentabilidad de las diferentes técnicas Broncoscópicas en los cánceres de pulmón según sean visibles o no endoscópicamente. C. Disdier, J. Corral, Martin MJ, Hernández M, Sánchez de Cos J, Riesco JA. Rentabilidad del abordaje transbronquial en el diagnóstico de nódulos pulmonares neoplásicos no visibles endoscópicamente. Arch Bronconeumol 2000; 36: supp 2:31.

Si distinguimos entre tumores visibles o no endoscópicamente, las rentabilidades son respectivamente 90% y 60-70% (60% para tumores no visibles, menores de 2 cm de diámetro y 70% si es mayor de 2 cm, siempre utilizando radioscopia). Así pues es una herramienta básica en el diagnóstico de confirmación histológica; pero también tiene un papel determinante en la estadificación tumoral, tanto en el valor de T (T1, T2, T3, T4) dentro de la clasificación TNM, como en el valor de N (N1, N2, N3) por el uso de punciones transbronquiales de adenopatías mediastínicas.

V.B.2.2-Consideraciones técnicas

Una broncoscopia satisfactoria requiere la confianza del paciente en el broncoscopista; la explicación del procedimiento sólo llevará unos minutos y puede facilitar el examen. Existen controversias en cuanto a la necesidad de sedación prebroncoscópica, el tipo de anestesia y el método de inserción del instrumento. Parece haber acuerdo general acerca de que el sulfato de atropina está indicado antes del procedimiento, ya que no sólo disminuye las secreciones bronquiales, sino que también puede prevenir las reacciones vagales como la bradicardia o broncoconstricción. La broncoscopia diagnóstica es un método relativamente seguro en manos experimentadas. La mortalidad en varias series oscila entre el 0-0,1%.

Las principales complicaciones incluyen neumonía, aspiración del contenido gástrico, shock séptico con edema agudo de pulmón, neumotórax, y hemorragias (las dos últimas casi siempre asociadas a biopsia transbronquial) [107].

V.B.2.3-Efecto de la localización de la lesión sobre la rentabilidad diagnóstica

La broncoscopia flexible es un procedimiento de gran valor diagnóstico en el grupo de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. Hay numerosos estudios que constatan la elevada sensibilidad de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico del cáncer de pulmón (como los de la revisión realizada por la Duke University Center for Clinical Health Policy, de 44 estudios todos ellos con una muestra mayor de 50 pacientes). La decisión de si se puede aceptar el diagnóstico broncoscópico de una lesión sospechosa de malignidad dependerá en gran medida de cual sea su localización [108].

Las lesiones centrales se pueden presentar en la imagen broncoscópica como una masa excrecente endobronquial, como una infiltración submucosa, o causando compresión extrínseca en el caso de que sea un tumor peribronquial. No cabe duda de que la rentabilidad de la broncoscopia irá en función de la técnica utilizada para la obtención de la muestra; y así en la revisión de la Duke University, se constató para lesiones centrales una sensibilidad de 0,74 para las biopsias endobronquiales, de 0,59 para los cepillados, y de 0,48 para las muestras obtenidas de lavados, con una sensibilidad global de 0,88. Por tanto se puede decir que la biopsia de la lesión central visible endoscópicamente es la técnica más rentable, y también la más empleada en términos generales. Actualmente se recomienda la realización de la triple toma de biopsia de la lesión sospechosa. Aunque la sensibilidad del cepillado y del lavado es menor, estas técnicas suelen hacerse de forma combinada con la biopsia en el mismo acto. Cuando existen signos broncoscópicos de infiltración submucosa o de compresión extrínseca, la punción transbronquial para tomar muestras citológicas o histológicas incrementa la sensibilidad de la broncoscopia [106].

En las lesiones periféricas (entendidas éstas por las situadas más allá del bronquio segmentario, o no visibles en los bronquios principales o lobares), la fibrobroncoscopia tiene menor sensibilidad. En treinta de los cuarenta y cuatro estudios de la revisión antes mencionada, se mencionan los resultados en lesiones periféricas obteniendo la sensibilidad más alta para el cepillado (0,52), seguida de la biopsia transbronquial (0,46), y del lavado/BAL (0,43). Pese a la alta sensibilidad obtenida en la punción transbronquial (0,67), los autores la interpretan con cautela ya que sólo se realizaba en 5 del total de estudios.

La sensibilidad global para todas las modalidades era de 0,69. Si se compara la sensibilidad broncoscópica de las lesiones periféricas según el tamaño (menor a 2cm versus mayor a 2 cm), también se obtienen diferencias significativas: 0,33 vs 0,62. También hay estudios que demuestran una mayor sensibilidad si la TAC muestra que la lesión se extiende a un bronquio (0,60 vs 0,25) [103].

V.B.2.4-Resultados falsos negativos en la broncoscopia

La razón de falsos negativos en los resultados de la broncoscopia no está del todo bien definida. La mayoría de los clínicos continúan buscando el diagnóstico sólo en el caso de una broncoscopia negativa (no diagnóstica) en un paciente con una anomalía visible endobronquial. Los falsos negativos pueden estimarse con una alta seguridad en el caso de lesiones periféricas, especialmente en las pequeñas, debido a la baja sensibilidad que estas tienen. El broncoscopista tiene un importante papel al determinar la naturaleza de benignidad de las lesiones, pero la posibilidad de encontrar características de benignidad en un paciente que es clínicamente sospechoso de tener cáncer de pulmón es sólo del 1 % [102].

V.B.2.5-Biopsia bronquial

El valor principal de la biopsia broncoscópica de la vía aérea proximal es el diagnóstico de tumores malignos y el establecimiento del tipo celular del tumor. Las muestras de lesiones visibles mediante endoscopia en el árbol bronquial proximal pueden tomarse por cepillado, lavado, aspiración con aguja o por biopsia con pinzas. Los tres primeros procedimientos no son sino que un complemento a la biopsia de tejido.

El rendimiento diagnóstico global de las biopsias de tumores broncoscopicamente visibles varía entre el 90-95%. Las biopsias múltiples son útiles; por ejemplo, en una investigación en la que se compararon los resultados entre cepillados y una sola biopsia, y el resultado de tres biopsias se vio que éstos fueron respectivamente 92% y 96%. Debido a la pequeña cantidad de tejido incluida en la muestra, no siempre concuerda el tipo histológico del tumor por biopsia y en las piezas de extirpación, sin embargo, la distinción entre carcinoma de células pequeñas y de células no pequeñas es muy confiable [109].

V.B.2.6-Biopsia transbronquial

Se adjudica a Anderson la primera descripción de una biopsia transbronquial (BTB). Las técnicas utilizadas para su realización están bien descritas, aunque hay cierta discusión sobre cual es la instrumentación más adecuada. Con las pinzas grandes, se obtiene significativamente más tejido alveolar que con las pequeñas.

Las complicaciones de hemorragias importantes y neumotórax se presentaron en menos del 2 % de los pacientes si el procedimiento fue ejecutado por personal experimentado [110].

Las coagulopatías no corregidas, la uremia, un recuento de plaquetas menor a 50000/ μ L, y la hipertensión pulmonar son contraindicaciones relativas importantes. La técnica consiste en introducir un catéter con aguja a través del canal de trabajo del broncoscopio, y guiar éste a la zona del árbol traqueobronquial más próxima al ganglio linfático mediastínico que nos interese. A continuación se introduce la aguja a través de la pared de la tráquea o carina hasta el ganglio linfático y se obtiene la biopsia. Esta técnica es limitada por tratarse de una biopsia ciega y que no puede acceder a todas las estaciones ganglionares. Es conveniente contar con un buen equipo interdisciplinar que incluya a patólogos, y que la muestra de la biopsia sea valorada en el mismo acto, con el fin de identificar si fuera necesario tomar más muestras. El hecho de realizar la técnica de forma guiada (TAC en tiempo real, fluoroscopia, ecografía endobronquial, o broncoscopia virtual), probablemente sea de gran ayuda, lo cual está aun bajo investigación. La punción transbronquial se utiliza sobre todo para obtener muestras de nódulos subcarínicos; los nódulos paratraqueales son de más difícil acceso debido a la incapacidad del broncoscopio y de la propia aguja para la angulación. Se ha publicado que es factible lograr muestras adecuadas vía punción transbronquial en el 90% de los casos; que la sensibilidad es del 75%, mientras que la especificidad es muy elevada. Se ha visto una elevada sensibilidad en series con una alta prevalencia de N2-3, y que es más baja en series con una menor prevalencia de N2-3. La razón de falsos negativos es del 30% aproximadamente, según las series, y los ocasionales falsos positivos se han visto en casos muy concretos donde específicamente se confirmó con un test confirmatorio. La realidad es que los pacientes incluidos en los estudios suelen tener generalmente una alta prevalencia de N2-3 [111-112].

V.B.3- LA PUNCIÓN TRANSTORÁCICA

Se trata de un procedimiento invasivo, mediante el cual se obtiene un trozo de pulmón, ganglio linfático o tejido tumoral. Se realiza guiada mediante TAC o fluoroscopia y aporta ventajas respecto a la mediastinoscopia o la toracotomía en cuanto a que es más segura y menos costosa. Hay que diferenciar entre la Punción Transtorácica (PTT) de una masa o imagen pulmonar que se realiza con el fin de establecer un diagnóstico; de la PTT para el diagnóstico y estadificación del mediastino, aunque la técnica llevada a cabo en ambos casos es muy similar.

La capacidad de la PTT para llevar a cabo el diagnóstico y estadificación del mediastino se ha visto que es muy elevada (mayor del 90%), aunque aproximadamente el 10% requiere un tubo de drenaje tras un neumotórax. Volviendo a la utilidad de la PTT para establecer un diagnóstico de una imagen pulmonar, ésta puede hacerse mediante una biopsia pulmonar o bien mediante una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF), con las ventajas e inconvenientes que cada una de ellas entraña [113].

V.B.3.1- Biopsia pulmonar transtorácica

Se trata de una técnica que emplea una aguja cortante para obtener una muestra de pulmón o tejido tumoral, guiada por TAC normalmente o bien mediante fluoroscopia. No aporta ventajas para el diagnóstico del cáncer de pulmón con respecto a la PAAF y tiene un mayor número de complicaciones. En cambio es mejor que la PAAF para las lesiones benignas. Antes de su realización hay que tener en cuenta una serie de consideraciones, como son:

- Que el paciente tenga una buena capacidad de coagulación.
- Realizar la técnica con monitorización de tensión arterial, electrocardiograma y saturación arterial de oxígeno; así como con una vía intravenosa.
- Contar con ayuda interdisciplinar: un radiólogo, un técnico de rayos X experimentado y un patólogo presente en el momento de la realización de la técnica.
- Mantener al paciente hospitalizado 24 horas después de la técnica.

Tipos de agujas

- 1) *Turner needle* (aguja curva): posee un ángulo de corte de 45°. Es capaz de obtener una mayor muestra que una PAAF.
- 2) *Trucut biopsy*: es el tipo de aguja que obtiene mayor tejido pulmonar. Tiene mayor riesgo de complicaciones. Es útil sobre todo para masas adyacentes a la pared torácica. En general se contraindica si hay enfermedad pulmonar difusa.
- 3) *Slotted needle* (aguja con ranura): a 3 mm de la punta hay una abertura de 2,2 mm. La ranura crea un segundo punto de corte que se suma al de la punta. Aspira gran cantidad de material.
- 4) *Cutting guns*: se reserva en general para lesiones grandes o para engrosamientos pleurales. Nunca se debería usar si hay infección crónica o bronquiectasias.

Complicaciones de la técnica

- 1) Neumotórax: la más frecuente. Aproximadamente se da en un 20-30% de los casos, aunque sólo un mínimo porcentaje requiere drenaje. Hay una serie de factores de riesgo para que se produzca: EPOC (sobre todo un enfisema avanzado), el hecho de toser o

respirar profundamente durante la realización de la técnica, que existan alteraciones pleurales, el tipo de aguja (mas frecuente cuanto más larga), posición en decúbito prono, o que el paciente esté con ventilación con presión positiva [114].

2) Hemotórax: Es la segunda complicación en frecuencia (12-15%). Es más frecuente cuando se emplea una aguja de biopsia grande (*cutting* o *gun*). Se puede dar con cualquier aguja si hay de base una coagulopatía, una lesión vascular o una hipertensión arterial.

4) Embolia aérea cerebral: (rara, 0,07%). Es más frecuente si hay una fístula arterio-venosa o bronco-venosa. También si se tose o respira profundamente durante la intervención o en el caso de que la aguja sea de tipo *gun*.

5) Siembra celular en el trayecto de la aguja (0,012%) [115].

6) Torsión lobular o pulmonar.

7) Hematoma intrapulmonar.

8) Hematoma de pared torácica.

9) Muerte (0,02%).

V.B.3.2-Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La técnica consiste en una aspiración de líquido y células hacia una jeringa a través de una larga aguja de calibre fino insertada por vía percutánea a una lesión parenquimatosa.

Consideraciones de la técnica

- Se realiza guiada por TAC o Fluoroscopia.
- Se puede realizar con agujas finas de calibre 20-22(1mm) o ultrafinas de calibre 24 o 25.
- Existen agujas de un solo pasaje, o bien coaxiales (que permiten un muestreo repetido, pero en contra poseen una aguja externa de mayor calibre con el consiguiente aumento de complicaciones).
- Tras la realización de la toma de la muestra se procede a la extensión de la misma por un patólogo.
- Se precisa una hospitalización posterior de unas 24 horas (en las primeras 14 horas existe un mayor riesgo de neumotórax).

Indicaciones

Para un proceso pulmonar maligno existe un Valor Predictivo Negativo (VPN) bajo; de tan sólo 70%, por lo que la técnica no está indicada si existe la intención de intervención quirúrgica independientemente del resultado de la PAAF.

No se debe de realizar si existe una elevada sospecha de cáncer de pulmón, y sólo se trata de establecer el tipo histológico de forma preoperatoria. Por tanto las indicaciones deben ser:

- Si parece una lesión irresecable y hay que establecer el diagnóstico.
- Para ver el tipo histológico si se sospecha metástasis o segundo primario.
- Si existe riesgo quirúrgico, y en el caso de que la biopsia fuera positiva se aceptaría el riesgo [102].

Contraindicaciones

- Sospecha de quiste equinocócico.
- Hipertensión pulmonar severa.
- Transtorno hemorrágico.
- Tratamiento anticoagulante.
- Tos incontrolable.
- Incapacidad del paciente para tolerar un neumotórax.

Complicaciones

- 1) Neumotórax: (la más frecuente). No suele ser severo casi nunca. Es más frecuente si es mayor el tipo de aguja.
- 2) Hemotórax: (la segunda en frecuencia).
- 3) Diseminación en trayecto (rara).

Rendimiento diagnóstico

En una serie de 12000 muestras realizadas por el American College of Pathologists, se vio una sensibilidad de 0,89, una especificidad de 0,96, un VPP de 0,99 y un VPN de 0,70 [116].

Error diagnóstico entre células pequeñas/no células pequeñas en los distintos procedimientos de obtención de muestra

En un paciente con cáncer de pulmón, el hecho de conocer si se trata de un tipo histológico u otro va a ser determinante a la hora de planificar la estrategia terapéutica. La distinción entre células pequeñas y no células pequeñas mediante la citología de esputo, la punción transtorácica, y los distintos métodos de obtención de muestra mediante broncoscopia, es bastante segura. Se revisaron de forma sistemática 21 estudios con un total de 6305 pacientes para establecer el diagnóstico de seguridad de las distintas técnicas en diferenciar ambos grandes grupos histológicos comparándolas con el “gold standard” (o prueba diagnóstica de referencia) que es la histología; dando los siguientes resultados:

- 1) Para la Punción Transtorácica (PTT): se observó una razón de falsos positivos (o tasa de error al diagnosticar cáncer de pulmón células pequeñas, siendo en realidad no células pequeñas), de 0,09; y una razón de falsos negativos (o tasa de error al diagnosticar cáncer de pulmón no células pequeñas, siendo en realidad de células pequeñas) de 0,02.
- 2) De igual modo para las muestras obtenidas por cepillado (vía broncoscópica), se observó una razón de falsos positivos que oscilaba entre 0-0,11; y de falsos negativos de 0,04.
- 3) Para la citología de esputo: una razón de falsos positivos de 0-0,21; y una razón de falsos negativos de 0,01-0,03.
- 4) Para la punción transbronquial: una razón de falsos positivos de 0; y una razón de falsos negativos de 0-10 [103].

V.B.4- LA MEDIASTINOSCOPIA

V.B.4.1-Introducción

Es una técnica quirúrgica destinada a la obtención de muestras de ganglios linfáticos con el fin de evaluar sus características de benignidad o malignidad, sirviendo así para el diagnóstico en ocasiones, y para la estadificación mediastínica en la mayoría.

Las complicaciones son raras y habitualmente poco serias. En una revisión de 20000 procedimientos, se vio una morbilidad de 2,5% y una mortalidad menor al 0,5% [117].

Las hemorragias importantes son el resultado de una biopsia inadvertida de la aorta o de la arteria innominada. El nervio recurrente izquierdo puede ser lesionado por una biopsia en la zona del ángulo traqueo-bronquial izquierdo. Los neumotórax pueden darse en cualquiera de los dos lados pero son más frecuentes en el derecho. También puede producirse un desgarro accidental de la pared traqueobronquial siendo ésta también una causa de pérdida de aire; y el esófago se ha perforado en alguna ocasión en la zona por debajo de la carina.

Los accidentes cerebro-vasculares son raros y se producen por compresión de la arteria innominada con el mediastinoscopio contra el mango del esternón.

V.B.4.2-Mediastinoscopia cervical

Es una técnica quirúrgica de biopsia abierta que se realiza mediante una pequeña incisión en el hueco supraesternal. Disecando la fascia pretraqueal, se consigue pasar el mediastinoscopio hasta el mediastino a través de la carina. La disección paratraqueal bilateral y la subcarinal exponen los ganglios linfáticos del mediastino, los cuales se pueden biopsiar o excindir mediante visión directa. Tanto las cuatro estaciones paratraqueales (2R, 2L, 4R, y 4L), como la estación subcarinal anterior (7), se pueden biopsiar por esta técnica. También se puede acceder a las estaciones pretraqueales (1 y 3). En cambio no son accesibles los ganglios subcarinales posteriores (7), los del mediastino inferior (8 y 9), ni los de la ventana aorto-pulmonar y mediastino anterior (5 y 6). Es un procedimiento que requiere anestesia general, y no está exento de complicaciones (como la lesión del nervio laríngeo izquierdo). La sensibilidad de la mediastinoscopia para detectar la afectación mediastínica del cáncer es de aproximadamente 80-85% y el valor predictivo negativo es del 10% (aunque en realidad la mitad de esos falsos negativos se deben a nódulos que no son accesibles por esta técnica). De forma ideal las cinco estaciones ganglionares (2R, 2L, 4R, 4L y 7) deberían ser examinadas al menos con una muestra por cada estación nodular. La especificidad y el VPP son del 100% y del 0% respectivamente (aunque lo cierto es que cuando un resultado da positivo no se contrasta con otra técnica como la toracotomía) [118].

V.B.4.3-Mediastinoscopia cervical extendida: es una extensión de la técnica anterior que permite acceder a los ganglios de la ventana aorto-pulmonar, y preaórticos (niveles 5 y 6). Aporta a la mediastinoscopia estándar el poder acceder a un grupo ganglionar muy típicamente afectado en los tumores del lóbulo superior izquierdo (grupo 5); que por otro lado es el grupo más importante de los que se clasifica como N2. Se realiza a través del mismo orificio que la mediastinoscopia cervical estándar, y el mediastinoscopio se pasa entre la arteria braquiocefálica anterior y la arteria carótida izquierda. Requiere una incisión paraesternal a nivel del 2º o 3º espacio intercostal.

Conlleva un riesgo adicional de accidentes cerebro-vasculares. En un estudio con 100 pacientes en los que se les habían llevado a cabo ambas vías de acceso se vio una sensibilidad de 0,69, y un VPN de 0,11 en la detección de N2-N3 [119].

En otras series en cambio se observó una sensibilidad de 0,81, y un VPN de 0,9 [120].

V.B.5- LA MEDIASTINOTOMÍA

La mediastinotomía anterior (paraesternal) o procedimiento de Chamberlain consiste en la realización de una incisión a nivel del 2º-3º espacio intercostal ya sea a la izquierda como a la derecha del esternón. La rentabilidad de este procedimiento no ha sido documentada de forma extensa a pesar de su uso. La sensibilidad del procedimiento de Chamberlain unida a la mediastinoscopia estándar cervical en tumores del LSI es del 0,87 y el VPN 0,1. En algunos estudios en los que se observa la rentabilidad de la mediastinotomía anterior se ve una sensibilidad de 0,63-0,87; una especificidad de 1; un VPP de 1; y un VPN [121-123].

Esta técnica permite la biopsia tanto de ganglios hiliares como mediastínicos, del parénquima pulmonar y masas del lado izquierdo y del mediastino antero-superior. La mediastinotomía derecha anterior permite la biopsia de masas del mediastino y del parénquima pulmonar; así como de los ganglios linfáticos hiliares y del mediastino del lado derecho. Mención aparte requiere la exploración supraclavicular: hay autores que propugnan la biopsia sistemática de cualquier ganglio linfático supraclavicular palpable en cualquier paciente dadas las implicaciones de estadificación que ello conlleva (al menos IIIB). Otros autores recomiendan esto mismo en tumores del sulcus superior potencialmente resecables o en todos los adenocarcinomas del lóbulo superior [124-125].

V.B.6-LA TORACOSCOPIA

Técnicamente consiste en la realización de una pequeña incisión en la pared torácica a través de la cual se examinarán directamente la pleura visceral y parietal. Actualmente se realiza también la Cirugía Toracoscópica Video-Asistida (CTVA) que ha permitido aplicar este abordaje mínimamente invasivo a la realización de un amplia variedad de maniobras diagnósticas y terapéuticas en el tórax. El uso principal de la toracoscopia “médica” es para el diagnóstico de enfermedades pleurales.

Hay buena evidencia de que la biopsia toracoscópica es el método diagnóstico de elección para la investigación de pacientes con derrame pleural persistente en los que no se ha establecido un diagnóstico por biopsia pleural cerrada o aspiración de líquido (o ambos procedimientos). Por ejemplo en una serie de 150 pacientes el diagnóstico se estableció en el 87%, en tanto que el rendimiento combinado de la biopsia con aguja y la citología del líquido pleural fue sólo del 41% [126].

En otro estudio con 102 pacientes con derrame pleural o masas pleurales en las que no se había llegado a ningún diagnóstico, el procedimiento estableció el diagnóstico en 95 de ellos, con una sensibilidad de 0,96 y VPN de 0,93 [127]. En otro estudio con igual orientación de la Cleveland Clinic se encontraron similares resultados, y en un 15% de los casos aparecieron complicaciones mayores, como hemorragia cuantiosa, pérdida prolongada de aire, empiema, neumonía, infección de la herida, ingreso al peritoneo, insuficiencia cardíaca congestiva, neumotórax, infarto de miocardio, laceración pulmonar o convulsiones; una muerte se atribuyó directamente a la técnica [128].

El desarrollo de la tecnología de la CTVA ha agregado tanto complejidad como oportunidades para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares. A continuación se describirán algunas utilidades de la CTVA en cuanto al cáncer de pulmón:

1) La CTVA puede utilizarse para evaluar el mediastino para estadificar un cáncer pulmonar. El procedimiento permite evaluar ganglios mediastínicos no accesibles a la mediastinoscopia convencional (subcarinales posteriores, paraesofágicos, ligamento pulmonar, y a veces los hiliares) pudiendo ser una buena alternativa a la mediastinostomía anterior o mediastinoscopia cervical por todo lo mencionado. A pesar de las ventajas el proceso no reemplaza la necesidad de realizar una mediastinoscopia para la estadificación, que permite una mejor evaluación del mediastino superior, y tiene menores complicaciones y días de hospitalización. Así pues, la exploración del mediastino por CTVA puede confirmar la imposibilidad de resección en algunos pacientes con cáncer y ganglios del mediastino agrandados por TAC, en los que la mediastinoscopia cervical es negativa, lo que evita una toracotomía. Si se demuestra que los ganglios son benignos y no se detecta ninguna otra complicación (como compromiso de la pleura parietal por el tumor), la resección curativa puede hacerse inmediatamente después de la biopsia por CTVA. Algunos autores han sugerido que la CTVA debe preceder a la toracotomía para el cáncer, sin embargo no se ha determinado la relación coste-beneficio de esta estrategia [129].

2) Cuando la etiología de un nódulo pulmonar periférico solitario sigue siendo incierta después de una investigación menos invasiva, la toracoscopia ofrece un medio de biopsia por extirpación. Y si se demuestra que el nódulo es un carcinoma pulmonar en el estudio de la pieza anatomopatológico, en el mismo acto quirúrgico se puede realizar una toracotomía, para obtener una estadificación más adecuada y asegurarse de que la

resección ha sido suficiente; y por otro lado si se demuestra que es benigno o una metástasis, puede evitarse al paciente una toracotomía total.

3) Otra utilidad de esta técnica se da en el caso de los pacientes con escasa reserva pulmonar y en los que se desaconseja una lobectomía. Se podría entonces realizar una resección de un carcinoma con extirpación mínima de tejido pulmonar; para ello se han descrito varias técnicas para ayudar a localizar el nódulo en el momento de la CTVA. Y al comparar el beneficio de ésta con la de la resección en cuña por toracotomía no hay ventajas de costos, pero sí hay menos dolor y menos días de estancia media en el hospital. Las complicaciones de la CTVA son similares a las de la toracoscopia “médica” e incluyen hemorragias, pérdida de aire, siembra del tumor en el sitio de entrada, fiebre infección de la herida y muerte [114].

V.B.7- LA TORACOTOMÍA

Habitualmente no sería necesario llegar a este método para diagnosticar un cáncer de pulmón, ya que el 95% de los tumores pulmonares pueden llegar a ser diagnosticados y estadificados por las técnicas anteriormente citadas. Cuando se realiza toracotomía en estos pacientes debemos hacer estudio de las adenopatías mediastínicas con disección ganglionar sistemática y reseca el tumor en el mismo acto quirúrgico. En esta técnica, el tórax se abre a través de una incisión de toracotomía estándar o a través de una incisión limitada lo suficientemente grande como para permitir la extracción de un fragmento de tejido que mida de 2 a 3 cm de diámetro.

Algunos autores prefieren un abordaje de Chamberlain modificado, en el que se ingresa en el tórax por el segundo espacio intercostal, para tener acceso fácil a todos los lóbulos pulmonares y al mediastino. Cuando se realiza por un cirujano experimentado, la biopsia de pulmón a cielo abierto puede tener una tasa de mortalidad que en forma aproximada equivale a la de biopsia con aguja.

V.B.8 LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

V.B.8.1-Introducción. Utilidad en el diagnóstico del carcinoma pulmonar

Ante la sospecha clínica de un carcinoma broncogénico, la realización de una Radiografía (Rx) de tórax en proyección Postero-Anterior (P-A), y Lateral es el procedimiento diagnóstico inicial obligado para su puesta en evidencia, con una rentabilidad cercana al 90%, incluso hasta un 5-10% de los enfermos presentan alguna anomalía en la radiografía de tórax antes de que aparezcan los síntomas como único dato para sospechar un cáncer de pulmón. Con esta rentabilidad una Rx de tórax normal descarta el diagnóstico de carcinoma pulmonar en la mayoría de los casos [130].

Además una mínima proporción de pacientes, generalmente asintomáticos, son diagnosticados porque tras una exploración rutinaria con radiografía de tórax (preoperatorio, revisión de empresa, etc.) la lesión se ha objetivado. La comparación de la Rx de tórax con otras previas cuando existen, constituye una buena herramienta para valorar nuevas alteraciones o lesiones residuales antiguas ya presentes en radiografías previas. También es capaz de aportar valiosa información referente a la extensión y a la resecabilidad tumoral. Y además la Rx de tórax es esencial para seleccionar qué procedimiento es el más adecuado para obtener material citohistoquímico; broncoscopia con biopsia bronquial o transbronquial con radioscopia o bien punción aspiración pulmonar percutánea. Por todo lo dicho, y pese a que hoy en día hay otros métodos de imagen más complejos, la radiografía de tórax sigue siendo de gran utilidad en el diagnóstico del carcinoma pulmonar.

V.B.8.2-Manifestaciones radiológicas del Carcinoma pulmonar

Las manifestaciones radiológicas de los carcinomas pulmonares van a depender en gran medida de su tamaño, y de su localización sobre todo en relación con las vías aéreas. A menudo la primera manifestación no es el tumor propiamente dicho, sino manifestaciones indirectas del mismo, como la neumonitis obstructiva secundaria al tumor. Para que sea un tumor radiológicamente detectable debe existir un contraste entre la lesión y el parénquima que lo rodea. Si bien el ojo humano es capaz de detectar un nódulo de apenas 3 mm de diámetro, un carcinoma pulmonar rara vez se hace radiológicamente visible antes de alcanzar un diámetro de 1 cm.

Localización anatómica: los carcinomas pulmonares afectan con mayor frecuencia a los lóbulos superiores que a los inferiores, y con mayor frecuencia al pulmón derecho que al izquierdo (3:2) [130].

En cuanto al tipo histológico, si bien el carcinoma espinocelular y el de células pequeñas pueden localizarse en las regiones centrales y periféricas del pulmón, la localización central es mucho más frecuente (sin que esto pueda servir de guía en la sospecha clínica del tipo histológico). En aproximadamente el 50% de los casos, al adenocarcinoma se presenta como una lesión periférica aislada, y en el 50% restante como una lesión periférica con adenopatías hiliares o como un tumor central. Aproximadamente el 4% de los carcinomas se originan en el vértice apical de los lóbulos superiores (tumores de Pancoast).

Grupos de alteraciones

Las manifestaciones radiológicas pueden clasificarse en tres grandes grupos:

- 1) Alteraciones del hilio: aumento hiliar, masa hiliar o perihiliar.
- 2) Alteraciones del parénquima pulmonar: nódulo (menor o igual a 3 cm), masa (mayor a 3 cm), masas múltiples, hipertransparencia de un lóbulo o segmento y evidencia de obstrucción bronquial con colapso o neumonitis.
- 3) Alteraciones de estructuras torácicas extrapulmonares: ensanchamiento o masa mediastínica, destrucción costal o vertebral, derrame pleural, elevación de un hemidiafragma.

V.B.8.2 a Alteraciones del hilio

El aumento unilateral del tamaño hiliar puede ser la primera manifestación de un carcinoma pulmonar; y puede obedecer tanto a un carcinoma primario originado en un bronquio principal o lobular, como a un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos broncopulmonares. Es muy característico del tumor de células pequeñas, el aumento bilateral de los hilios pulmonares asociado a un tumor intersticial o de la pared bronquial vecino; en este caso como en otros muchos, el aumento bilateral de los hilios obedecería a la diseminación metastásica del tumor [131].

V.B.8.2 b Alteraciones del parénquima pulmonar

La neumonitis obstructiva

Los hallazgos radiográficos resultantes de la obstrucción de una vía aérea se observan en aproximadamente el 40% de los pacientes en el momento de la presentación. El patrón radiográfico más frecuente se asocia con una combinación de alteraciones anatomopatológicas que incluyen atelectasia, bronquiectasias con tapones de moco y consolidación del parénquima pulmonar asociada con macrófagos cargados de lípidos, tejido fibroso y células mononucleares inflamatorias (neumonitis obstructiva) [130]. La atelectasia más frecuente es segmentaria o lobar; aunque en ocasiones puede afectarse todo el pulmón. En ocasiones un tumor se manifiesta como una imagen convexa focal asociada con una cisura interlobular cóncava distal a la opacidad convexa secundaria a la atelectasia; es la configuración en forma de S inclinada o S de Golden. En la mayoría de los casos, la neumonitis obstructiva se asocia con una pérdida de volumen pulmonar; raramente el lóbulo obstruido se encuentra aumentado de volumen.

Alteración del volumen pulmonar regional

El volumen de pulmón presente detrás de una lesión endobronquial parcialmente obstruida se encuentra invariablemente reducido en la inspiración completa. A pesar de ello el pulmón afectado generalmente se asocia con un menor grado de opacidad que el pulmón contralateral (en lugar de ser más opaco como cabría suponer).

Esta disminución de la opacidad se debe a una disminución de la perfusión (oligohemia) como consecuencia de una vasoconstricción hipóxica en respuesta a la hipoventilación o a la compresión o la invasión de las arterias pulmonares contiguas [132].

Enclavamiento mucoso

En ocasiones, sobre todo si el tumor afecta a un bronquio segmentario o subsegmentario, se asocia con signos radiológicos inequívocos de enclavamiento de secreciones estancadas. Aunque es frecuente que aparezca en asociación a una atelectasia o neumonitis obstructiva, no aparece en todos los casos. Es un hallazgo que en principio se relaciona más con el carcinoma epidermoide, aunque hay casos descritos de otros tipos histológicos.

Engrosamiento de la pared bronquial

El carcinoma pulmonar puede provocar un engrosamiento del tejido intersticial peribronquial que conduzca a un engrosamiento de la pared del bronquio o a una obliteración parcial o completa del contorno curvilíneo normal del bronquio.

Patrón de espacios aéreos (neumónico)

Se asocia casi exclusivamente con el carcinoma bronquioloalveolar. Las anomalías radiológicas varían entre un aumento difuso de la densidad (patrón tipo vidrio deslustrado) y una consolidación densa; pueden manifestarse como hallazgos aislados o asociados con nódulos solitarios o múltiples.

Neoplasias pulmonares apicales

Los tumores de esta zona se denominan tumor de Pancoast, caracterizados, según describió Pancoast en 1932 por dolor, síndrome de Horner, atrofia de los músculos de las manos y destrucción ósea; aunque el término de Síndrome de Pancoast es aplicable a todos los casos en los que una neoplasia del vértice pulmonar se asocia a dolor del hombro o del brazo. La mayoría de los tumores apicales son tumores epidermoides o adenocarcinomas. En un estudio de 27 pacientes con tumores de Pancoast 21 correspondieron a adenocarcinomas, 5 a carcinomas epidermoides, 1 a un carcinoma de células pequeñas, y 1 a un carcinoma anaplásico. En otras series el adenocarcinoma fue sólo algo más frecuente que el carcinoma epidermoide [133].

Cavitación

La incidencia de cavitación en un carcinoma pulmonar varía aproximadamente entre 5 y 15% [131]. La mayoría de los tumores cavitados miden más de 3 cm de diámetro. El tipo histológico que más se asocia a la cavitación es el carcinoma epidermoide. En un estudio de 100 carcinomas cavitados, 82 correspondían a carcinomas epidermoides [134].

Son más frecuentes en los lóbulos superiores, y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. En la mayoría de los casos poseen una superficie interna irregular, pueden ser centrales o excéntricas y medir de 1 a 10 cm de diámetro. La mayoría de las cavidades que poseen una pared delgada son benignas. En un estudio prospectivo de 61 pacientes, 19 de 20 cavidades (95%) con un espesor máximo de pared de 4 mm o menos eran benignas. Los hallazgos derivados de éste y otros estudios permiten establecer que la gran mayoría de las cavidades cuyo espesor máximo de pared es de 4mm o menos son benignas, mientras que la gran mayoría de aquellas cuyo espesor máximo de pared es de 16 mm o más son malignas [135].

Nódulo pulmonar solitario

Introducción

Un Nódulo Pulmonar Solitario (NPS) se define radiológicamente como una lesión pulmonar intraparenquimatoso menor de 3cm de diámetro, no asociada a atelectasia o adenopatía [136].

Las lesiones pulmonares que sobrepasan ese límite son masas pulmonares. Una de cada 500 Rx de tórax presenta un nódulo pulmonar. El 90% de ellas son hallazgos radiológicos accidentales. Lo cierto es que el cáncer de pulmón raramente se puede diagnosticar antes de que aparezcan los síntomas y cuando éstos aparecen la supervivencia es muy baja. Los pacientes con mejor pronóstico son los que se diagnostican en estadio IA (T1N0M0), con una supervivencia a los 5 años tras la resección quirúrgica de 61-75% [137-138].

El diagnóstico diferencial debe incluir infecciones, procesos inflamatorios, vasculares, traumáticos, y lesiones congénitas. Algunas etiologías benignas de NPS son la sarcoidosis, la artritis reumatoide, los nódulos linfáticos intrapulmonares, y los granulomas de células plasmáticas.

Aunque la mayoría de los NPS son benignos, un 35% de ellos son de naturaleza maligna, y un 23% son metástasis únicas. Hay características clínicas que orientan hacia su naturaleza maligna como la edad (peor a mayor edad), historia de tabaquismo, o historia previa de cáncer. Las características radiológicas también influyen en la probabilidad de malignidad [139].

Características radiológicas

Existen varios signos radiológicos que contribuyen a la diferenciación entre nódulos benignos y malignos. Algunos de éstos son sin duda más importantes que otros, no se cuenta con un signo aislado, sino con una constelación de signos que por si mismos permitan un diagnóstico de certeza.

Características clínicas	Benignas	Malignas
Edad	Menos de 35 años (excepto Hamartoma)	Mayores de 35 años
Síntomas	Ausentes	Presentes
Antecedentes	Alta incidencia de granulomas en la zona	Diagnóstico de lesión primaria en otra parte del cuerpo
	No fumador	Fumador
	Exposición a Tuberculosis	Exposición a carcinógenos

TABLAS INT 7 y 8: Criterios clínicos y radiológicos para diferenciar NPS benignos de malignos. Selby HM, Luomanen R, Sherman RS: The x-ray appearance of oat-cell cancer of the lung. Radiology 81:81, 1963.

Características Radiológicas	Benignas	Malignas
RX DE TÓRAX		
Tamaño	Pequeño(menos de 3cm de diámetro)	Grande (más de 3 cm de diámetro)
Localización	No predilección, excepto Tuberculosis: LLSS	Preferencia de LLSS, excepto Metástasis pulmonares
Contorno	Bordes regulares	Bordes espiculados
Calcificación	Calcificaciones laminadas o difusas son patognomónicas de benignidad	Raras
Lesiones satélites	Más frecuentes	Menos frecuentes
Estudios sin cambios en 2 años	Mas frecuentes	Menos frecuentes
Tiempo de duplicación	< 30 o > 490 días	Entre esos extremos
TAC		
Calcificaciones	Difusas o centrales	Ausentes o excéntricas
Grasa	Patognomónica de hamartoma	Ausente
Imágenes radiolúcidas aspecto burbuja	Poco frecuentes	Adenocarcinoma (Frecuentes)
Intensificación con contraste	< 15 UH	> 25 UH

TABLAS INT 7 y 8: Criterios clínicos y radiológicos para diferenciar NPS benignos de malignos. Selby HM, Luomanen R, Sherman RS: The x-ray appearance of oat-cell cancer of the lung. Radiology 81:81, 1963.

Tamaño

La mayoría de los NPS malignos miden 3 cm o más de diámetro. En una serie de casos al respecto, más del 80% de 118 nódulos benignos medían 1 cm o menos, y sólo 1 de los 36 nódulos mayores de 3 cm de diámetro resultó ser benigno. No existe un criterio de tamaño que permita descartar la presencia de un nódulo maligno [140].

Calcificación

El hecho de que aparezcan o no calcificaciones es sin duda la característica radiológica más importante para diferenciar un nódulo maligno de uno benigno. La presencia de calcificaciones difusas, laminares, centrales, o en palomitas de maíz, se considera un indicador de benignidad. La RX de tórax puede sugerir falsamente la presencia de calcio, haciendo creer al médico que la lesión es benigna; en una serie reciente de Berger y colaboradores, el 7 % de los nódulos que se consideraban calcificados, al ser valorados mediante una TAC éstos carecían de calcio, por tanto el diagnóstico definitivo requiere a menudo de un TAC [141].

Naturaleza de la interfaz nódulo-pulmón

Si bien el contorno irregular es más frecuente en los carcinomas, también puede observarse en tumores metastásicos o en lesiones benignas. La correlación entre la radiología y la anatomía patológica demostró que un borde espiculado puede reflejar la presencia de fibrosis en el parénquima circundante, la infiltración cancerosa directa del parénquima circundante o una diseminación linfática localizada del tumor [131].

Tiempo de duplicación

Las lesiones benignas típicamente tienen un tiempo de duplicación de menos de 1 mes o más de 16 meses; mientras que las malignas tienen un tiempo de duplicación de entre 40 a 360 días.

De todos los carcinomas pulmonares el que crece más lentamente es el adenocarcinoma y los que crecen con mayor rapidez son los tumores menos diferenciados, el carcinoma de células grandes se caracteriza por un crecimiento sumamente rápido [131].

Masa pulmonar solitaria

La división arbitraria de las opacidades pulmonares solitarias en dos categorías: nódulos (menor 3 cm), masas (mayor 3 cm), obedece al hecho de que la masa se asocia con mucha mayor probabilidad de malignidad que un nódulo.

A diferencia de lo dicho sobre las calcificaciones para los nódulos, la presencia de calcificación dentro de una masa pulmonar no permite descartar un cáncer.

V.B.8.2 c Alteraciones de estructuras torácicas extrapulmonares**Compromiso del mediastino**

Si bien es una situación poco frecuente, el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos puede ser la única manifestación en la radiografía de tórax. En ese caso, por lo general, se asocia con un carcinoma de células pequeñas.

El principal signo radiológico es un ensanchamiento del mediastino, usualmente asociado con una silueta ondulante o lobulada. El compromiso de los ganglios linfáticos subcarínicos o mediastínicos posteriores puede acompañarse de un desplazamiento del esófago.

Compromiso pleural

El compromiso pleural asociado con carcinoma pulmonar no es infrecuente: en una serie numerosa se observó en el 15% de los casos [142].

El compromiso pleural no indica invariablemente una invasión neoplásica de la pleura, dado que en ocasiones se presenta un derrame seroso como consecuencia de una obstrucción linfática secundaria a metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos. Este hecho es muy importante tenerlo en cuenta a la hora de estadificar un carcinoma pulmonar, y será necesaria la realización de una toracocentesis para analizar las características del líquido pleural.

Compromiso de la pared torácica

La detección de indicios de destrucción costal o de masa evidente en la pared torácica, son difíciles de valorar en la Rx de tórax, y sólo son visibles en algunos casos (cuando el tumor está en un estadio muy avanzado).

Compromiso óseo

El carcinoma pulmonar puede afectar los huesos mediante la extensión directa del tumor a las costillas o a las vértebras o la diseminación metastásica en otros sitios del esqueleto. En ocasiones la radiografía de tórax permite apreciar signos de destrucción ósea costal o vertebral.

Otros signos radiológicos

Entre otros signos radiográficos de carcinoma pulmonar se incluye la parálisis diafragmática unilateral, resultante del compromiso del nervio frénico. Otros signos son un patrón reticulonodular difuso o focal secundario a una carcinomatosis linfangítica o lesiones parenquimatosas bilaterales resultantes de metástasis hematógenas contralaterales.

V.B.9 LA TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA

V.B.9.1-Introducción. Principales aplicaciones

La Tomografía Axial Computerizada (TAC), de tórax y abdomen superior con inclusión de hígado y glándulas suprarrenales, aporta información esencial complementaria a la radiografía de tórax, pudiendo determinar la reseccabilidad o no del tumor.

1-Detecta mejor las anomalías vistas en la radiografía y lesiones que pasan desapercibidas en ésta.

2-Tiene mayor exactitud para evaluar las características de la lesión (presencia de grasa o calcificación de un nódulo o una masa) y su localización.

3-Da información fundamental para la estadificación evaluando la relación del Carcinoma pulmonar con estructuras vecinas y mediastino (relación con grandes vasos, corazón, tráquea, carina, cuerpos vertebrales), hilios y estructuras de la pared torácica así como presencia de derrame pleural y metástasis más allá del diafragma (hígado, glándulas suprarrenales).

4-En cuanto a la evaluación de adenopatías mediastínicas, hay un acuerdo general en considerar patológicas aquellas que sobrepasen el centímetro de diámetro, atribuyendo a las subcentimétricas causas benignas como inflamatorias, infecciosas, más frecuentes en pacientes con historia de infecciones pulmonares crónicas de causa obstructiva.

En general se considera a la TAC poco específica para detectar adenopatías malignas, y considerando que hasta un 18% de falsos negativos pueden darse con esta técnica [143].

A la hora de evaluar los ganglios mediastínicos hay quien establece una correlación entre el tamaño ganglionar y la probabilidad de ser tumoral. Así el 8% de los ganglios menor a 1 cm en su diámetro mayor, el 30% de ganglios entre 1 y 2 cm y el 60% de los de más de 2 cm contienen tumor metastásico.

5-Es útil como método de reevaluación de una posible cirugía, tras un tratamiento de inducción (post quimioterapia).

6- Ayuda a decidir qué técnica es más adecuada para la toma de muestras con el fin de obtener el diagnóstico histológico (PAAF vs Fibrobroncoscopia básicamente), y permite que la realización de algunas de esas técnicas se hagan de forma guiada como se ha comentado en capítulos anteriores.

V.B.9.2-Confirmación de lesiones radiológicas

La TAC es útil para confirmar la presencia de nódulos pulmonares sospechados en la radiografía de tórax, y para diferenciar nódulos de anomalías de la pared torácica o cicatrices focales. Si bien la TAC es claramente superior a la Rx de tórax para la detección de lesiones pulmonares, un carcinoma pulmonar puede también pasar desapercibido en la TAC. Por ejemplo, un grupo identificó 14 pacientes en los que se había omitido el diagnóstico de un total de 15 carcinomas pulmonares en la TAC [144].

Las indicaciones para realizar dichos TAC incluían evaluación más precisa de un nódulo pulmonar detectado en la Rx de tórax en 6 casos, presencia de hemoptisis en 4 pacientes y causas diversas en otros 4 pacientes. Diez de los 15 tumores que habían pasado inadvertidos eran endobronquiales, 2 eran NPS, 1 correspondió a una zona periférica local de consolidación y 1 a un foco de engrosamiento con base pleural.

V.B.9.3-Diferenciación entre nódulos benignos/ malignos

La TAC es mejor para caracterizar el nódulo, el parénquima que lo circunda y el mediastino. Puede ser útil para caracterizar nódulos benignos y obviar así la necesidad de otras pruebas diagnósticas.

Y adicionalmente la TAC juega un papel fundamental en la estadificación del NPS. La TAC desempeña un papel muy importante en la diferenciación entre NPS benignos y malignos. Así un gran número de etiologías benignas de NPS tienen características concretas en la TAC. Por ejemplo, un nódulo con densidad grasa en su interior se puede clasificar como un hamartoma con seguridad. En las fístulas arterio-venosas, se puede ver la entrada de una arteria, y la salida de una vena con el material de contraste. Las atelectasias redondas se caracterizan por el signo de la “cola de la cometa” en la TAC. Las bolas de hongos se pueden identificar en la TAC como un NPS con cavidad. Y los infartos pulmonares se pueden identificar en la TAC como una forma de cuña pegando a la pleura con broncograma aéreo. Los NPS malignos se definen en la TAC con márgenes irregulares y bordes espiculados. De hecho el 84 a 90% de los nódulos espiculados son malignos. El tamaño del nódulo también es importante. La gran mayoría de nódulos mayor de 2 cms son malignos; comparándolos con tan sólo el 50% de razón de malignidad para los menores de 2cms. La incidencia de malignidad para las lesiones mayores de 3 cms es tal que todas esas lesiones podrían researse a menos que estuviese medicamente contraindicado. El broncograma aéreo y la pseudocavitación son características apreciadas en la TAC que son más comunmente malignas (30%) que benignas (5%). La cavitación de un nódulo es también indicativa de malignidad, aunque

algunas lesiones inflamatorias o infecciosas pueden presentar esta morfología. En esos casos, el grosor de la pared puede tener un papel determinante en la valoración de benignidad o malignidad. Woodring y Fried, encontraron que el 95% de los nódulos con una pared menor de 5 mm eran benignos en principio, y el 84% de todas las lesiones cavitadas con una pared mayor de 15 mm eran malignos, y el 73% de los nódulos con un espesor de pared de entre 5-15 mm eran benignos [136].

Para aquellos nódulos de morfología indeterminada, la inyección de material de contraste con la TAC helicoidal, puede ser de gran ayuda. Swenson y colaboradores, encontraron que los nódulos con más de 20 UH (Unidades Hounsfield) eran predictoras de malignidad, y las que tenían menos de 15 UH eran características de benignidad con una sensibilidad de 98% y una especificidad del 73% y una seguridad del 85% [145].

La TAC es también útil para identificar lesiones sincrónicas pulmonares o metástasis hepáticas o adrenales o ganglios linfáticos mediastínicos. En la estadificación del NPS puede ser útil en la valoración de lesiones de la pared torácica, el mediastino o la invasión diafragmática o la evaluación del sulcus superior (tumor de Pancoast). La TAC tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 89% para detectar la invasión mediastínica, y un 14% de sensibilidad y un 99% de especificidad para identificar invasión de la pared torácica [146].

V.B.9.4-Utilidad de la TAC en la estadificación mediastínica

La TAC para la evaluación de la afectación mediastínica utiliza una serie de criterios radiológicos como son la presencia-ausencia de plano graso; grado de contacto entre el tumor y las estructuras mediastínicas, presencia o ausencia de distorsión de las estructuras mediastínicas o grado de contacto entre el tumor y las estructuras mediastínicas. Pero el criterio de malignidad más ampliamente aceptado es que el nódulo linfático en cuestión mida más de 1 cm en su diámetro axial menor. En una revisión reciente sobre la seguridad del TAC en la estadificación del mediastino en el carcinoma pulmonar, se analizaron los resultados de 20 estudios (un total de 3438 pacientes), tomando como criterio de positividad nodal el ya citado límite de 1 cm. La sensibilidad fue de 0,57 (95% de intervalo de confianza, 0,49-0,66), y la especificidad de 0,82 (95% de intervalo de confianza, 0,77-0,86). El VPP y el VPN fueron de 0,56 (rango 0,26 a 0,84) y 0,83 (rango 0,63 a 0,93) respectivamente. La prevalencia de enfermedad mediastínica entre los pacientes fue del 28% (rango 18 a 50%) [147].

En un reciente meta-análisis realizado por el grupo de trabajo de Chest de estudios realizados entre 1991 y 2001 se demostró que la seguridad de la TAC para estadiar el mediastino apenas había mejorado con respecto a la década anterior, a pesar de las mejoras en la resolución de la TAC [144].

Al comparar dicho meta-análisis con estudios realizados entre 1980 y 1988 se vio una sensibilidad de 0,57 versus 0,79, y especificidad de 0,82 versus 0,78 respectivamente [148].

La TAC es pues imperfecta a la hora de estadiar el mediastino, pero se convierte en una herramienta determinante a la hora de seleccionar nódulos para biopsia mediastinoscópica o aspiración con aguja.

La limitación del TAC en la evaluación mediastínica se hace evidente en numerosos estudios; las sociedades Europeas y Americana publicaron que en un 5-15% de los pacientes con estadio clínico T1N0M0 sometidos a cirugía, se encontró una positividad en los ganglios linfáticos resecaados [149].

El mensaje más importante que resume la seguridad de la TAC en el mediastino es que aproximadamente el 40% de todos los nódulos considerados como malignos por los criterios de la TAC resultan ser benignos. Por tanto no sólo el tamaño nodal puede determinar la operabilidad del tumor; y el clínico tiene que tener una duda razonable respecto a los resultados de la TAC y realizar la toma de muestras pertinentes para demostrar la malignidad nodal. De todos modos, la TAC continúa teniendo un papel fundamental en la evaluación de los pacientes con carcinoma pulmonar, tal y como lo avalan las sociedades Americanas y Europeas, que recomiendan la realización de un TAC para evaluar la afectación mediastínica en pacientes con sospecha de carcinoma pulmonar no células pequeñas [150].

V.B.9.5-Utilidad de la TAC en el diagnóstico de metástasis

Normalmente se incluyen algunos cortes para evaluar al hígado y a las glándulas suprarrenales en la TAC de tórax de rutina. Se calcula que existe en VPN del 95% (con un intervalo de confianza del 95%, 93-96%), si se realizan esos cortes sin evidencia clínica de metástasis (para búsqueda de metástasis ocultas) [151].

Una masa suprarrenal unilateral en un paciente con un carcinoma pulmonar no células pequeñas, es más probable que sea una metástasis que una lesión benigna para algunos estudios, pero no para otros [151].

En la presencia de un estadio clínico T1N0, predominan los adenomas, mientras que las metástasis adrenales son frecuentes en tumores avanzados o con otras metástasis. La mayoría de los estudios están de acuerdo en afirmar que el tamaño de la lesión suprarrenal es un importante predictor de malignidad; y así una lesión mayor de 3 cm se puede considerar como maligna, aunque este criterio no excluye totalmente la posibilidad de benignidad [152].

En cuanto a las lesiones hepáticas, la mayoría son quistes benignos o hemangiomas, pero la TAC con contraste es necesaria a menudo para establecer un diagnóstico de seguridad, y cuando se requiere se puede realizar una biopsia guiada por TAC. Un meta-análisis que específicamente revisaba la incidencia de metástasis hepáticas en el carcinoma pulmonar no células pequeñas en pacientes asintomáticos observó una incidencia del 3%.

Respecto a las metástasis cerebrales, en la mayoría de los estudios el rendimiento de la TAC/RMN cerebral en pacientes con carcinoma pulmonar no células pequeñas, con un examen clínico negativo es del 0-10%, posiblemente en relación con el coste-efectividad con un VPN estimado del 95% (rango 91-96%). Está descrita una asociación entre la presencia de metástasis cerebrales con estadio N2 torácico y el tipo histológico de adenocarcinoma [153].

Hay un porcentaje de falsos positivos en la TAC debido a abscesos cerebrales, gliomas y otras lesiones. De cualquier modo la biopsia puede ser esencial en aquellos casos en los que conocer si se trata realmente de una metástasis cerebral es determinante para la toma de decisiones terapéuticas. La Resonancia Nuclear Magnética (RMN) es más sensible que la TAC en el cerebro (como se verá en el capítulo de la estadificación no invasiva), pero de cualquier manera la TAC es una modalidad aceptable de evaluación para pacientes con enfermedad metastásica [154].

V.B.9.6-La TAC como método de evaluación tras la inducción

La valoración de la eficacia de la inducción y la reestadificación con vistas a una cirugía de rescate, se deben realizar al terminar dicha terapéutica; algunos grupos los evalúan hacia la mitad del periodo de inducción. Aquí es donde la TAC juega un papel fundamental. En cuanto al factor T, es fácilmente evaluable; y no sólo determina la variación del tamaño tumoral, sino también las relaciones con las estructuras vecinas.

El factor N es más difícil de valorar. Si en la estadificación habitual de un paciente con carcinoma pulmonar las discrepancias clínico-quirúrgicas-patológicas son importantes, en los sometidos a terapéutica de inducción después de realizar mediastinoscopia se

hacen más evidentes. Ginsberg es partidario de remediastinoscopia no sólo para evaluar el mediastino homolateral, sino fundamentalmente el contralateral, y poder descartar la existencia de enfermedad N3. El factor M debe ser sistemáticamente reevaluado; puede haber remisiones de T y/o N y aparecer metástasis a distancia. La práctica de TAC craneal y abdominal puede estar indicada en función de la clínica o del tipo histológico del tumor, o bien de forma sistemática [155].

V.B.10-LA RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), tiene su papel como técnica de imagen en el carcinoma broncogénico. Sobre todo tiene una gran utilidad en la evaluación del carcinoma pulmonar metastásico. Para las metástasis suprarrenales, es uno de los métodos posibles para su detección, sobre todo si se utiliza con gadolinio. En cuanto a las metástasis cerebrales, la RMN es más sensible que la TAC, y es capaz de detectar lesiones de menor tamaño, pero parece que esto no se traduce en términos de supervivencia [156].

Mientras que hay estudios que muestran que la RMN es capaz de detectar lesiones adicionales en pacientes con metástasis, no hay estudios que demuestren que la RMN sea capaz de identificar a más pacientes con metástasis, comparándolo con la TAC. Si la lesión primaria está más avanzada que T1N0M0, la RMN con contraste puede identificar en pacientes asintomáticos, metástasis cerebrales en el 22% de los pacientes con carcinoma pulmonar no células pequeñas y enfermedad torácica resecable quirúrgicamente. De cualquier manera, el uso de rutina de la RMN en la estadificación de pacientes con carcinoma pulmonar no células pequeñas con evaluaciones clínicas negativas no se ha estudiado suficientemente para contar con datos [157].

En cuanto a su utilidad en la estadificación mediastínica, hay un estudio realizado con 20 pacientes que determina su seguridad comparándola con y sin gadolinio. Así con gadolinio, la sensibilidad fue de 1; la especificidad de 0,91; el VPP de 0,96; y el VPN de 1. En contraposición, sin gadolinio: la sensibilidad fue de 0,63, la especificidad de 1, el VPP de 1, y el VPN cayó a 0,55 [158].

Como la TAC, la RMN se trata de un estudio anatómico, pero la experiencia en la evaluación de la detección de nódulos mediastínicos en pacientes con carcinoma pulmonar con la RMN es mínima; por lo que no es posible hacer una comparación adecuada entre ambas técnicas.

Aunque ya hay estudios que sugieren su utilidad, sobre todo si se aplica el uso del contraste, hoy por hoy en la mayoría de los centros se sigue utilizando la TAC como herramienta anatómica no invasiva fundamental en la evaluación mediastínica. La RMN puede ser útil en la evaluación de tumores del sulcus superior, especialmente para valorar la posible afectación del plexo braquial y la invasión vertebral. El grupo de trabajo de la revista Chest, cuya guía para el cáncer de pulmón fue publicada en Enero del 2003, recomienda la realización de la RMN en pacientes con carcinoma pulmonar no células pequeñas susceptibles de tratamiento curativo con afectación del sulcus superior, con un grado de evidencia B.

V.B.11-LA ECOGRAFÍA

Para estudiar el mediastino, la ecografía no es el método más utilizado. Algunos criterios ecográficos de enfermedad metastásica ganglionar son el tamaño nodular, la evidencia de necrosis (por eco-heterogenicidad), o la disrupción capsular (irregularidad). Un grupo de 5 estudios con un total de 163 pacientes analizaron la rentabilidad ecográfica en el mediastino, observando una sensibilidad media de 0,78 (IC al 95% de 0,61 a 0,89); una especificidad media de 0,71 (IC al 95% de 0,56 a 0,82), un VPP medio de 75% (rango de 38 a 100%), y un VPN medio de 79% (rango de 57 a 89%). La prevalencia total de afectación mediastínica en estos pacientes fue de 50% (rango 25 a 76%) [147].

V.B.12- LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA

La gammagrafía ósea tiene un papel en la evaluación de metástasis óseas en el carcinoma pulmonar, pero sólo es recomendable su realización si hay una sintomatología ósea que sugiera la afectación ósea y hallazgos de laboratorio compatibles (elevación de la fosfatasa alcalina o de la calcemia). Un metaanálisis de siete estudios publicados antes de 1992, mostró que las metástasis óseas fueron detectadas en el momento de la presentación de los pacientes mediante una combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio y gammagráficos en 121 de 633 (21%) de los pacientes con carcinoma pulmonar. La gran mayoría de los pacientes afectados eran sintomáticos. La sensibilidad osciló entre el 79-100% (media global 90%), y el VPN osciló entre el 70-100% (media global 89%) para descartar la presencia de metástasis óseas).

Existen muchas patologías, tales como las alteraciones proliferativas asociadas a con la espondilitis o la osteoartritis, que pueden acompañarse de resultados falsos positivos. Debido al alto valor predictivo negativo de la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio y la elevada tasa de falsos positivos de la gammagrafía ósea con radionúclidos, este último procedimiento no es recomendable para la evaluación de pacientes asintomáticos con estudios de laboratorio normales [95].

VI. NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

VIA- LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

VIA.1- ASPECTOS HISTÓRICOS Y TÉCNICOS. APLICACIONES EN ONCOLOGÍA

VI.A.1.1-Aspectos históricos

Las imágenes diagnósticas de la Medicina Nuclear aportan una información fundamentalmente funcional y bioquímica, por lo que algunos autores como Wagner ya vaticinaron la importancia futura en el diagnóstico y tratamiento de procesos nosológicos. Parte de su importancia radica en que esta información no la pueden aportar las técnicas convencionales de imagen. En numerosas enfermedades los cambios moleculares y funcionales preceden a los estructurales [159-161].

La PET básicamente consiste en el registro en imágenes de la distribución orgánica de moléculas marcadas con radioisótopos emisores de positrones. En la década de los 50 fue cuando se publicaron los primeros informes referentes a las posibilidades de la aniquilación de positrones para la obtención de imágenes médicas y se desarrollaron dispositivos de generación de imágenes mediante dicha técnica. El impulso definitivo para el desarrollo de los tomógrafos PET se produjo en los años 70 mediante la introducción en medicina del escáner de tomografía computarizada de rayos X (CT), por parte de Hounsfield y Ambrose [162]. La aparición de los primeros escáneres PET se produjo entre 1974 y 1976 por Phelps y Hoffman [163]. Actualmente, tanto los ciclotrones como los sistemas de detección (tomógrafos PET), han alcanzado el desarrollo suficiente como para pasar de la investigación a la clínica [164].

VI.A.1.2-Aspectos técnicos

El tomógrafo PET consta de:

Un ciclotrón o unidad de producción de radionúclidos emisores de positrones. Ello se consigue mediante el bombardeo de una sustancia “blanco” con partículas subatómicas convenientemente aceleradas: protones (núcleos de hidrógeno) y deuterones (núcleos de hidrógeno pesado). El blanco puede llenarse de un líquido o un gas y el material elegido condicionar el tipo de reacción nuclear y el radionúclido obtenido.

Los positrones son las antipartículas de los electrones (iguales propiedades pero con carga distinta.) Se forman a partir de la desintegración de núcleos inestables con relación neutrón/protón inferior a la unidad.

El β^+ originado pierde energía en la nube de electrones que rodea al emisor hasta que uno de ellos lo captura, produciéndose entonces el fenómeno denominado aniquilación, en virtud del cual se forman dos fotones con energía igual a 511 Kev, emitidos en la misma dirección pero en sentidos opuestos. Los radionúclidos producidos en el ciclotrón, debido a su corto período de semidesintegración, deben incorporarse a los radiofármacos en un laboratorio de radiofarmacia situado junto al ciclotrón. Los radionúclidos más utilizados en tomografía por emisión de positrones son el C-11, N-13, O-15 y F-18. Debido a su período de semidesintegración y características físicas y químicas, el radionúclido más interesante es el F-18.

Unidad de procesamiento radioquímico: una vez obtenido, el radionúclido debe marcar a un compuesto químico o bioquímico adecuado para la administración al paciente. El factor limitante de todo el proceso es el tiempo de desintegración (semiperiodo) del radionúclido producido que condiciona el intervalo desde su producción hasta la administración al paciente.

La cámara de positrones es el sistema “lector” de la información emitida por el radiofármaco introducido en el paciente, que procede, fundamentalmente, de la biodistribución del mismo en los órganos explorados (relación órgano / tejido diana). En la práctica se emplean dos tipos de cámaras:

- Cámaras diseñadas específicamente para detección de positrones denominadas coloquialmente como “PET-dedicadas”

- Gamma cámaras convencionales

Y por último con un ordenador se realiza el almacenamiento de datos, la reconstrucción de imágenes, la visualización de las exploraciones y el análisis de las mismas de forma analógica, semicuantitativa y/o cuantitativa, así como la elaboración de los respectivos informes, lo cual exige el empleo de un ordenador de gran capacidad, capaz de manejar 140 MB por cada paciente.

La PET se basa en la utilización de moléculas marcadas con isótopos emisores de positrones que permiten visualizar in vivo distintos procesos fisiológicos o fisiopatológicos. Y así permite estudiar, visualizar y cuantificar múltiples procesos bioquímicos tales como el metabolismo energético, la tasa de síntesis proteica, la proliferación celular o la actividad enzimática.

El radiofármaco más ampliamente utilizado en el campo de la oncología es la ^{18}F -Flúor-2-deoxi-D-Glucosa (18F-FDG).

Las razones para ello radican en la rapidez de su síntesis, las características metabólicas de la molécula y su gran aplicabilidad en el amplio espectro de situaciones patológicas. La FDG, una vez dentro de la célula, es fosforilada por la hexoquinasa a 18F-2-DG-6P, derivado intermedio con mayor polaridad que no atraviesa libremente la membrana celular y que permanece atrapado por las células tumorales [165].

La 18F-2-DG-6P puede, en cambio, ser defosforilada mediante la glucosa-6-fosfatasa, pudiendo en este caso atravesar de nuevo la membrana. Ahora bien, como esta reacción ocurre con relativa lentitud en las células tumorales (que habitualmente carecen de esta enzima), se produce un atrapamiento metabólico selectivo de 18F-2-DG-6P en el interior de las mismas. Ello hace que los positrones emitidos en la desintegración del [^{18}F] puedan ser detectados desde el exterior estudiando su distribución “in vivo” [166].

La ^{18}F -FDG es un análogo estructural de la D-Glucosa (ausencia de un grupo OH en la posición 2) que puede, por ello, ser transportada al interior de las células tumorales, por receptores de membranas. El transporte de la FDG a través de la membrana celular, además de verse afectado por el funcionamiento y número de estos receptores, lo está por los niveles circundantes de insulina. Una vez adquiridas y procesadas las imágenes de la biodistribución de la ^{18}F -FDG, éstas pueden ser analizadas fundamentalmente de dos formas:

VI.A.1.2 a Análisis visual: es la más usada en la práctica clínica. Se identifican normalmente los tumores como zonas de aumento de acumulo de FDG, es decir, zonas hipercaptantes respecto al tejido sano circundante.

VI.A.1.2 b Análisis semicuantitativo: tras el proceso de adquisición y reconstrucción de un estudio PET se obtienen unas imágenes en las que el valor de cada píxel de la matriz imagen es proporcional a la concentración de actividad del radiofármaco en la zona estudiada. El valor de cada píxel de la imagen puede ser leído o medido en una escala que se corresponde a concentración de actividad (Bq/cm^3). De esta forma la cuantificación puede estar basada en los índices que relacionan la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso corporal (SUV o Standardized Uptake Value, DAR o Dose Uptake Ratio), o con la actividad en otra zona de referencia, siendo el más usado el cociente tumor/fondo.

El SUV es el índice semicuantitativo más utilizado. Fue descrito por Haberkorn et al y se define como el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor en nCi/g y la dosis inyectada en nCi dividida por el peso corporal en gramos [167].

En la génesis de los valores del SUV intervienen numerosos factores, por lo que cada centro PET suele disponer de los suyos propios. Biológicamente, el SUV depende, asimismo, de la grasa corporal, pues dicho compartimento no pertenece al volumen de distribución de la FDG. Otro factor que influye sobre el SUV son los niveles de glucemia. La hiperglucemia reduce la captación de FDG en lesiones malignas, pero no en procesos inflamatorios [168].

Finalmente, la actividad tisular de la FDG resulta influida también por el intervalo de tiempo entre la inyección del trazador y la adquisición de las imágenes, de forma tal que en los tejidos normales disminuye la captación conforme se incrementa dicho período de tiempo, mientras que en las lesiones malignas ocurre lo contrario [169-171].

El cálculo del valor del SUV de una determinada lesión puede ser utilizado, por otra parte, para valorar y para distinguir lesiones malignas de benignas. En general, a mayor valor de SUV, mayor probabilidad de malignidad en una región concreta [171].

Esto se debe a que el SUV máximo de la lesión se ha correlacionado con factores del comportamiento tumoral como el tiempo de duplicación o la tasa de proliferación. En este sentido hay estudios que sugieren que el SUV puede ser un predictor del pronóstico del paciente. Esto es, los estudios al respecto sugieren que la intensidad de captación medida mediante el SUV máximo en la lesión primaria podría ser un predictor de supervivencia [172-177].

En otros estudios en cambio no se encuentra relación entre la captación del FDG en la lesión primaria y el pronóstico a largo plazo [178-179].

Para algunos tipos celulares parece existir una correlación entre agresividad celular y metabolismo de la glucosa [180].

En cuanto al punto de corte entre benignidad y malignidad se establecía en torno a 2.5 aunque sobre este valor no hay actualmente un claro consenso y varía según el grupo de trabajo consultado [181-187].

Cabe destacar que la ^{18}F -FDG es captada también por macrófagos, tejidos de granulación y células inflamatorias, lo que puede generar dificultades para distinguir entre tejido tumoral y tejido reactivo inflamatorio. Este hecho ha conducido a numerosos grupos de trabajo a considerar las cifras absolutas de SUV como una herramienta siempre complementaria al análisis visual de las imágenes [171].

En efecto, se han descrito valores de SUV comprendidos entre 0.45 y 0.92 para lesiones consideradas como falsamente positivas y valores de SUV de 2.8 en casos de adenopatías negativas. En la práctica para ganar especificidad deben de utilizarse algoritmos de procesamiento semicuantitativo y un conocimiento preciso de los patrones de distribución normal y patológica de la ^{18}F -FDG [188].

En cuanto a las aplicaciones de la PET en oncología, éstas han experimentado en estos últimos años un enorme crecimiento y desarrollo que se mantiene en la actualidad. No obstante, no existe un acuerdo general unánime acerca de cuáles pueden ser las indicaciones de su uso en términos coste-eficiente.

En Andalucía concretamente, el empleo clínico de la FDG-PET se encuentra bajo la tutela de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias dependiente a su vez de la Consejería de Salud. De acuerdo con Abdel-Dayem et al, se considera que existe suficiente evidencia en el uso de la PET en oncología en las siguientes situaciones [189]:

- Diagnóstico diferencial benignidad-malignidad: Muchas veces la respuesta es fácil de hallar, pero en ocasiones se requieren procedimientos agresivos para obtener una muestra de tejido con la que hacer el diagnóstico. En esta situación, las técnicas de imagen estructural están muy limitadas a la hora de establecer la diferencia y como la captación de FDG es mucho más elevada en las lesiones malignas que en las benignas, se podrían evitar un gran número de maniobras invasivas encaminadas a realizar el diagnóstico diferencial, si se realiza la PET.

- Estadificación: Una vez diagnosticada la existencia de una lesión maligna, se ha de realizar un estudio de extensión, antes de decidir el protocolo terapéutico a aplicar. Las exploraciones de imagen estructural suelen ser poco específicas puesto que los cambios morfológicos detectados (aumento de tamaño ganglionar, lesión osteolítica, área con alterada atenuación de rayos X o con distinta densidad de protones respecto a su entorno) no lo son. Además, salvo algunas técnicas (como la gammagrafía ósea) que son capaces de rastrear todo el cuerpo, las demás solo son capaces de analizar una parcela determinada de la anatomía.

Del mismo modo, en algunos tumores se plantea la necesidad de realizar una re-estadificación en determinados momentos de la historia natural de la enfermedad. También en este caso la FDG-PET puede ayudarnos a solucionar el problema.

- Localización del lugar óptimo para biopsia: la técnica puede ser útil, por ello, para definir el lugar más idóneo para la toma de biopsia.

- Predicción del grado de malignidad y pronóstico: la captación de FDG en los tumores guarda relación con su grado de malignidad por lo que su uso en los mismos puede conducir a modular el tratamiento y evitar en algunos casos maniobras diagnósticas y terapéuticas intempestivas [164].

- Evaluación de la respuesta al tratamiento: Los métodos utilizados hasta ahora para la evaluación de la respuesta terapéutica son técnicas morfológicas de imagen. Éstas tardan a veces meses en demostrar posibles variaciones de tamaño de las masas tumorales. En la actualidad, existen suficientes datos para aceptar que la respuesta metabólica de un tumor a la terapia es mucho más precoz que la respuesta morfológica.

- Estudio de la naturaleza de una masa residual: La fijación de FDG a las células neoplásicas metabólicamente activas permite en muchas ocasiones realizar esta diferenciación de gran valor clínico [190].

- Diferenciación entre recurrencia y radionecrosis: Su principal ubicación son los tumores cerebrales tratados con radioterapia. La FDG-PET puede ser de gran ayuda en estos casos.

- Detección de recurrencia: La confirmación de esta recurrencia y su ubicación no es fácil y habitualmente se suceden exploraciones repetidas y controles clínicos antes de llegar a un diagnóstico definitivo. La PET con FDG puede resolver fácil y rápidamente este problema.

- Planificación y delimitación de los volúmenes de irradiación: Con las nuevas tecnologías aplicadas a las exploraciones PET y, concretamente, con la puesta en uso de los nuevos equipos híbridos PET y TAC, se abre un nuevo campo de uso en oncología. Con la nueva tecnología híbrida PET-TAC se puede dibujar el campo de irradiación con más exactitud.

VIA.2- LA PET EN EL CANCER DE PULMÓN

VIA.2.1-Indicaciones

En el campo de la neumología quizás sus aplicaciones futuras sean las siguientes situaciones:

-Estudio de benignidad o malignidad de NPS así como de lesiones de dudosa malignidad por la TAC u otras técnicas.

-La estadificación preterapéutica del Carcinoma pulmonar (fundamentalmente en la valoración de las adenopatías mediastínicas) de cara a seleccionar un tratamiento y evaluar un pronóstico.

-Detección de metástasis en la enfermedad localmente avanzada sobre todo si se plantea la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.

-La reestadificación a lo largo del tratamiento y detección de recurrencias.

-La planificación de la radioterapia así como la evaluación de la respuesta a la terapia.

Actualmente en España el empleo de la PET está aprobado en la determinación de la malignidad o benignidad de los NPS y en la estadificación inicial del CPNM. En otras indicaciones hay menor apoyo bibliográfico.

VI.A.2.2-Aspectos diagnósticos y de rendimiento

La capacidad diagnóstica de la FDG-PET (F-Flúor-2-deoxi-D-Glucosa) en el Cáncer de pulmón no microcítico se basa en las diferencias metabólicas entre la célula normal y la célula tumoral. Las células tumorales muestran un recambio metabólico global aumentado: formación de ácidos nucleicos, proteínas así como un aumento en el metabolismo glucosado (mayor captación de glucosa ya sea fría o radiomarcada). Junto a este hecho se ha postulado que la desdiferenciación celular tumoral condiciona un aumento en la actividad de la hexoquinasa y una disminución en la actividad de la fosfatasa. Por tanto, respecto a la célula normal circulante, la célula tumoral mostrará un aumento de captación de FDG que a su vez permanecerá sin metabolizar en su interior durante un periodo de tiempo más prolongado. Este metabolismo diferencial es el principal fundamento de la alta sensibilidad de la exploración FDG-PET en Oncología [191].

En la práctica la Sensibilidad para la detección de lesión primaria o metastásica mediante FDG-PET viene determinada por [192]:

-Actividad metabólica inherente al tumor.

-Volumen tumoral.

-Actividad metabólica asociada a la reacción inflamatoria de defensa.

-La resolución espacial de las imágenes de PET.

-El contraste entre el tumor y el tejido normal circundante.

Las diferentes series han descrito una sensibilidad próxima al 95%. En cuanto a la sensibilidad, las principales limitaciones de la FDG-PET radican en lesiones pulmonares menores de 1 cm debido al movimiento pulmonar respiratorio. Sin embargo en el mediastino es posible diagnosticar lesiones menores.

Los principales falsos negativos en la detección de actividad tumoral mediastínica proceden de lesiones con un volumen tumoral pequeño o dificultad para diferenciar entre actividad tumoral primaria y metastásica debido a la proximidad espacial de ambas [193-197].

La Especificidad de la FDG-PET en la estadificación mediastínica está influenciada principalmente por la presencia de enfermedad inflamatoria. Es conocido que estos tejidos inflamatorios captan FDG proporcionando resultados falsamente positivos. Estos falsos positivos tienen una gran repercusión terapéutica ya que condicionan que pacientes con posibilidad de una cirugía potencialmente curativa no se lleve a cabo. Dadas las repercusiones de este hecho, algunos autores recomiendan que todos los pacientes con una FDG-PET mediastínica positiva se confirmen por mediastinoscopia [192].

En contraposición, la exploración FDG-PET posee un alto Valor Predictivo Negativo (próximo al 95%) que puede permitir al cirujano a realizar una cirugía con fines curativos, sin exploración mediastínica previa, en todos aquellos pacientes con una FDG-PET negativa. Este dato es de inestimable valor para el planteamiento de la estrategia terapéutica. Si las diferentes series confirman estos resultados, este alto Valor Predictivo Negativo podría justificar la práctica de la exploración de modo sistemático en el estudio de extensión del Carcinoma Pulmonar no microcítico [192].

Otra gran ventaja que presenta la FDG-PET es la posibilidad de realizar en una sola exploración la evaluación del tumor primario así como el cuerpo completo para la valoración de posibles metástasis a distancia.

VIA.2.3-La FDG-PET en la lesión primaria. Nódulo pulmonar solitario.

Las células neoplásicas pulmonares demuestran un incremento celular de glucosa y una alta tasa de glicolisis cuando se comparan con las células normales. El análogo de la glucosa FDG tiene el mismo comportamiento celular que la glucosa, pero tras la fosforilación, no es metabolizado, permaneciendo por más tiempo atrapado en la célula. Hay un criterio aceptado de que la lesión se considere patológica cuando tiene un valor SUV >2,5. Pero la técnica no es infalible, y hay una serie de procesos no tumorales que pueden dar falsos positivos, como granulomas y otras lesiones inflamatorias, o algunas infecciones. Además hay una limitación por el tamaño de la lesión con un límite de 1-1,2 cm [150].

Hay pues muchas enfermedades que se pueden manifestar como NPS pero la mayor parte se deben a unas pocas entidades muy concretas: NPS benignos como granulomas inactivos o hamartomas, que no requieren otro tratamiento que la diferenciación segura con el cáncer de pulmón, y NPS malignos, la mayoría carcinomas broncogénicos que, bajo esta forma de presentación, tienen mayor tasa de resecabilidad y mejor pronóstico. Otros nódulos malignos son los tumores carcinoideos, con un comportamiento mucho menos agresivo, y metástasis pulmonares, que suelen manifestarse como nódulos múltiples. La distinción entre NPS benignos y malignos no es fácil. Hay una serie de características clínico-radiológicas ya mencionadas, que pueden ayudar a diferenciarlos, pero en este sentido y dada la capacidad de la FDG-PET para diferenciar lesiones en función de su metabolismo, el estudio del NPS ha sido una de sus principales indicaciones. Los resultados han demostrado una sensibilidad entre el 89% y el 100% y especificidad entre 52% y 100%. Gould et al hicieron un meta-análisis sobre nódulos y masas pulmonares y FDG-PET encontrando 40 estudios incluíbles con una sensibilidad de 96,8% y una especificidad de 77,8% para detectar malignidad. También había una alta sensibilidad (96%) y especificidad (88%) en el diagnóstico de nódulos benignos. Además si lo comparamos con la TAC, la FDG-PET aporta la posibilidad de su alto poder de detección de adenopatías mediastínicas y metástasis a distancia, y eso teniendo en cuenta que de los tumores pulmonares T1 (NPS) presentan metástasis ganglionares, eso es una ventaja [198].

La FDG-PET puede dar falsos negativos, como es el caso de los tumores carcinoideos o de los carcinomas broncoalveolares, que no suelen tener un alto valor SUV. Los falsos positivos vienen dados por lesiones de naturaleza infecciosa o inflamatoria del tipo de la tuberculosis, histoplasmosis o nódulos reumatoideos.

La PET no es sólo un excelente método de imagen, sino que puede cambiar potencialmente la decisión terapéutica al hallar nódulos o metástasis no sospechadas, pero siempre se ha de tener en cuenta las características clínicas del paciente antes de tomar una decisión terapéutica, y en este sentido la PET no es más que una herramienta más en la práctica clínica.

Así y de modo esquemático se puede decir:

- Para pacientes de bajo riesgo, con una probabilidad pretest de malignidad de sólo un 20%, una probabilidad posttest de malignidad con unos hallazgos en el PET negativos, es del 1%. El alto valor predictivo negativo de la prueba, en este grupo de población aconsejaría observación periódica del nódulo pulmonar solitario con hallazgos negativos en la PET. Y podemos decir que la principal utilidad de la FDG-PET es su valor para descartar malignidad, reduciendo mucho la probabilidad postprueba cuando el estudio es negativo [199].
- En cambio, en pacientes de alto riesgo con una probabilidad pretest de malignidad de un 80%, cuando los hallazgos de la PET son negativos (normales), persiste un 14% de probabilidad posttest de malignidad. Y dada la importancia de la duda en estos casos se recomienda obtener un diagnóstico tisular, y la única cuestión a discutir sería cual es el método mejor para obtener el diagnóstico de confirmación [198].

En términos generales no estaría indicada la FDG-PET en aquellos pacientes con un NPS, con una evaluación mediastínica negativa por TAC, si ya está planeada la intervención quirúrgica o si no cambiaría el manejo del paciente. Y tampoco estaría indicada la FDG-PET en un paciente con un NPS de malignidad conocida y cuya única duda es si se trata de una metástasis o de una lesión primaria.

VI.A.2.4-La FDG-PET como herramienta en la estadificación mediastínica

El mediastino es la localización más frecuente de metástasis del carcinoma broncogénico. La identificación de pacientes con afectación ganglionar mediastínica, N2 o N3, es de gran valor pronóstico e influye en la terapéutica. Hasta ahora contábamos con la Rx de tórax, poco sensible para la detección de adenopatías; la TAC mucho mejor para la evaluación mediastínica, pero con sensibilidad y especificidad bajas; y la RMN que no mejora estos valores. La forma más segura de estadificar el mediastino es la mediastinoscopia cervical con alta sensibilidad y especificidad, pero es un procedimiento invasivo que requiere anestesia general, cirujanos experimentados y que conlleva cierta morbilidad y consumo de recursos. La llegada de la FDG-PET ha supuesto una herramienta para el diagnóstico mediastínico incruenta y con mejores valores de sensibilidad y especificidad de los que contábamos con la TAC. Así en la reciente revisión hecha por Silvestri y colaboradores se exponen los siguientes valores de la PET para la estadificación mediastínica (para una prevalencia de afectación mediastínica del 29%): sensibilidad media de 0,74 (IC 95%, 0,69-0,79), especificidad media de 0,85 (IC 95% 0,82-0,88) con una RPP y RPN (razón de probabilidades positiva/negativa) respectivamente de 4,9 y de 0,3, lo que supone una clara mejoría con respecto a la rentabilidad de la TAC en la estadificación mediastínica [199].

En el año 1999 se publicó un metaanálisis comparativo entre la TAC y la PET seleccionando 29 estudios de habla inglesa publicados entre 1990 y 1998 cuyo objetivo fue la evaluación de adenopatías mediastínicas en el carcinoma no microcítico de pulmón. Se exigía que todos los estudios comparasen los resultados con una prueba histológica (aspiración-biopsia o biopsia abierta). La interpretación fue ciega e independiente, y fueron estudios prospectivos. La sensibilidad y especificidad de la FDG-PET fueron del 79% y el 91%, respectivamente, y de la TAC del 60% y 77%. La fiabilidad diagnóstica global para la FDG-PET fue del 92% y para la TAC del 75%. Los valores predictivos positivo y negativo para la FDG-PET fueron del 90% y 93%, respectivamente, y para la TAC del 50% y 85%, respectivamente. Se describió así mismo que la PET detecta mejor que la TAC entre adenopatías de carácter benigno y maligno [200].

Los falsos negativos en el estudio mediastínico de la FDG-PET pueden deberse a la proximidad del tumor en carcinomas centrales, a la valoración de cómo hiliares (N1) de adenopatías subcarinales o a metástasis microscópicas o de pequeño tamaño.

Su alto valor predictivo negativo es constante en casi todos los estudios y algunas causas de falsos negativos se deben a un N2 “mínimo” o por invasión pequeña o microscópica de ganglios mediastínicos inferiores. Un resultado positivo debe confirmarse mediante estudio citohistológico si las opciones terapéuticas dependen de ello, pues los índices de falsos positivos son suficientemente altos como para no negar una opción terapéutica curativa al paciente sobre la base de este resultado. En los pacientes con mal estado general u otras enfermedades que aumentan la comorbilidad la PET no proporciona información de ayuda pero en aquellos con carcinoma pulmonar no microcítico potencialmente operable, la PET puede ofrecer datos adicionales. Un estudio reciente realizado por Kernstine y colaboradores concluye que la PET proporciona información clínica de utilidad en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico potencialmente operable tanto confirmado como sospechado pero, de cualquier forma no elimina la necesidad de mediastinoscopia excepto en un grupo seleccionado ya que para ello, debería ser al menos tan exacta como la mediastinoscopia y tampoco parece tener suficientes valores predictivos positivos y negativos. En su experiencia, si la PET es negativa tanto en el grupo ganglionar N2 como N3 hay una probabilidad entre 1 y el 8% de que existan metástasis mediastínicas en la mediastinoscopia; pero cuando la PET es positiva en N2 hay entre un 40 y un 60% de probabilidad de que no haya afectación mediastínica. Por tanto, aconsejan la realización de mediastinoscopia en pacientes con PET positivo en N2 y N3. Aunque no la elimina, la PET sí reduce la necesidad de mediastinoscopia en el grupo de pacientes en los que el PET SUV de la lesión primaria es menor o igual a 2,5 y la PET en mediastino es negativa. Sí puede ayudar en aquellos pacientes que requieran biopsia mediastínica quirúrgica con el fin de mejorar la fiabilidad diagnóstica de la estadificación mediastínica por cirugía [201].

VI.A.2.5-Utilidad de la FDG-PET en la detección de metástasis a distancia

La PET permite la exploración de todo el cuerpo para detección de metástasis, sin someter al paciente a ninguna radiación adicional. En la misma exploración puede evaluarse la lesión pulmonar, el mediastino y posibles metástasis a distancia. Varios estudios han evaluado la frecuencia de detección de metástasis en el estudio FDG-PET. Los estudios son muy heterogéneos en cuanto al tamaño de la muestra, la población...etc. No obstante, encuentran metástasis no sospechadas tras un estudio convencional en un 6% a 19%. Además se clasifican como negativos hallazgos sugerentes de metástasis en la TAC en un 11-14% de los pacientes de los casos [202-204].

La sensibilidad en un estudio de la revista New England con 102 pacientes fue de 82% (IC al 95% 64-100) y la especificidad de 93% (IC 88-98). Valorando tanto la información de extensión mediastínica como las metástasis a distancia, la FDG-PET cambió el estadio en 62 pacientes: 20 a un menor estadio del planteado y 42 a un mayor estadio. El hallazgo de metástasis es más frecuente a mayor afectación mediastínica. En estos estudios la FDG-PET es superior a la TAC, que tiene más falsos negativos y positivos [202].

La PET es adecuada para la valoración de metástasis hepáticas, similar a la TAC, para la detección de metástasis suprarrenales, donde tiene una sensibilidad similar a la de la TAC pero mucha mayor especificidad, metástasis óseas, con sensibilidad y especificidad probablemente superiores a la de la gammagrafía ósea y pulmonares ipsi- o contralaterales. No es adecuado para valorar metástasis en Sistema Nervioso Central (SNC) por la alta captación fisiológica de FDG por el tejido nervioso cerebral, aunque puede mejorar con nuevas técnicas. La utilidad de la PET viene dada por su alta sensibilidad y VPN para descartar metástasis, incluyendo pacientes con resultados equívocos con otras pruebas de imagen. Un resultado positivo, si es determinante en la evaluación pronóstica y terapéutica, debe confirmarse, pues no es lo bastante específico.

VI.A.2.6-La FDG-PET en la evaluación de recurrencia del cáncer de pulmón.

Hay estudios en los que la disminución de la captación de la FDG-PET tras el tratamiento radio o quimioterápico se correlaciona con respuesta terapéutica, mejor que la disminución de tamaño por la TAC, y su normalización fue un dato de buen pronóstico [205].

Esto podría tener utilidad en tratamientos neoadyuvantes en pacientes N2.

Tras el tratamiento quimiorradioterápico del tumor se producen cambios locales como fibrosis y necrosis que hacen difícil identificar recurrencia, salvo que se produzca un aumento de volumen significativo. La FDG-PET puede diferenciar entre recurrencia y tejido residual, aunque el tratamiento, puede inducir cambios metabólicos en el tejido, aumentando la captación de FDG. Esta captación, disminuye con el tiempo, y al año un punto de corte de 2,5 SUV puede ser útil para la diferenciación entre recurrencia y lesión residual [206].

VI.A.3- ASPECTOS ECONÓMICOS. ESTUDIOS DE COSTE-EFICACIA DE LA FDG-PET EN CANCER DE PULMÓN

VI.A.3.1-La necesidad de su determinación

Como toda herramienta diagnóstica que emerge se hace necesario, hoy en día y en el contexto de la medicina basada en la evidencia, demostrar de forma rigurosa cómo es la PET de coste-efectiva. Los inevitables presupuestos fijos para el ámbito de la salud hacen necesario comparar el valor monetario obtenido con un procedimiento en comparación con otro. Y así, los efectos beneficiosos sobre la salud producidos por una determinada intervención necesitan tener cierto equilibrio con los costes que se generan al producir ese efecto, un proceso que se denomina análisis de coste-eficacia. Por último decir que existe una dificultad de trasladar los resultados de un país a otro por sus distintos sistemas de salud y distintas prevalencias de enfermedad.

VI.A.3.2-Estudios de coste-eficacia de la PET en el cáncer de pulmón

Aunque es limitada en tamaño, la literatura existente sobre estudios de coste-eficacia del PET en oncología es en general mayor a la que existe sobre otras técnicas diagnósticas como la TAC. Esta situación es el resultado de la percepción que existe sobre la PET de que es una técnica muy cara.

Para el NPS las estrategias basadas en la PET son más coste-eficaces que las de la TAC en los distintos países, aunque esto se ve muy influenciado por la probabilidad de malignidad pretest y así en el caso de que ésta sea alta (por ejemplo para NPS de varones fumadores de 75 años de edad), si resultan más coste-eficaces las estrategias basadas en la TAC. Y para la estadificación preoperatoria del Cáncer Broncopulmonar Células No Pequeñas (CBPCNP), la FDG-PET tiene el potencial de ser coste-eficaz por su facultad de detectar metástasis desconocidas fuera de lo que es el campo operatorio, ya sean metástasis nodales o a distancia. Si no la cirugía podría aplicarse a pacientes de forma inapropiada con la mortalidad, morbilidad y costes que esto supondría.

La mayoría de los estudios al respecto coinciden en que la estrategia PET a la larga supone un ahorro en costes por el ahorro que supone en mediastinoscopias innecesarias y en el número de cirugías mal indicadas, aunque por ser una nueva técnica diagnóstica que se añade a la estrategia convencional en un principio supone un desembolso económico [207-208].

VI.B-LA PET-TAC

La PET-TAC presenta una capacidad diagnóstica superior a la TAC y PET solas o con fusión visual lo que influye en el tratamiento de los pacientes, permite valorar si hay afectación de tejidos circundantes como la pleura, detectar afectación ganglionar mediastínica y metástasis a distancia. La utilización de la PET-TAC como guía en la realización de mediastinoscopias quirúrgicas parece incrementar la precisión diagnóstica del procedimiento. La planificación de los campos de radioterapia es más exacta, por lo que la PET-TAC también podría ser una herramienta de gran valor en la planificación de la radioterapia en el cáncer de pulmón.

Respecto al diagnóstico tumoral es superior a la PET y TAC solas porque mejora la localización anatómica en el 50% de los casos [209].

En el estudio de Lardinois et al se evalúan PET-TAC en la estadificación del CBPCNP, en pacientes derivados a cirugía. Encuentran que PET-TAC aporta información adicional sobre la que da la correlación visual de PET y TAC en el 41% de los pacientes, aunque no se especifica si esa información adicional modifica el manejo del paciente. Los resultados de PET-TAC son superiores a PET y TAC en la evaluación de infiltración de pared torácica e invasión mediastínica [210].

El uso combinado de TAC y PET en mediastino es prometedor y en el futuro se aplicará de forma habitual; pero aún hoy no disponemos de demasiados estudios al respecto. Toloza y colaboradores en su revisión para la revista Chest ya hablaban de una sensibilidad para el estudio combinado de unos rangos que oscilan entre 0,78-0,93, un rango de especificidad de 0,82-0,95. Un VPP de entre 83-93% y un VPN de entre 88-95% [198]. Cerfolio et al comparan los hallazgos de PET-TAC con PET en 129 pacientes con CBPCNP. En este estudio PET-TAC obtiene mejor exactitud diagnóstica que PET en todos los estadios siendo la diferencia estadísticamente significativa en los estadios I y II [211].

VII TRATAMIENTO DEL CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO

VII.A INTRODUCCIÓN

El Carcinoma BroncoPulmonar Células No Pequeñas (CBPCNP) es en España la primera causa tumoral de muerte en varones. La cirugía continúa siendo el tratamiento mejor, arrojando unas tasas de mortalidad que oscilan entre 1,6% y 6,6% para resecciones pulmonares parciales y entre 3,2 y 11% para Neumonectomías, permaneciendo la morbilidad general entre el 30 y el 50% [212].

Desafortunadamente, hasta un 70% de los pacientes con CBPCNP se encuentran al diagnóstico en un estadio demasiado avanzado para poder beneficiarse de la cirugía o bien el estado del enfermo desaconseja la intervención. Para poder reducir al mínimo el riesgo quirúrgico, el paciente debe poder tolerar la resección pulmonar sin excesivas probabilidades de morbimortalidad (operabilidad), así como haberse determinado previamente a la toracotomía que todo el tejido tumoral podrá ser extirpado (resecabilidad).

La valoración de la resecabilidad se lleva a cabo básicamente mediante el sistema de estadificación TNM. Y para valorar la operabilidad, se requiere un minucioso estudio en muchos casos multidisciplinar del paciente candidato a cirugía.

VII.B VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO

La decisión para llevar a cabo la cirugía además de la resecabilidad va a depender de las condiciones generales y funcionales del paciente que van a permitirle o no soportar la agresión que supone la anestesia y la cirugía. Casi todos los pacientes con cáncer de pulmón tienen historia de tabaquismo, lo que hace que tengan mayor probabilidad de presentar otras patologías relacionadas con el tabaco como son la EPOC, cardiopatía isquémica y vasculopatías, que hace que presenten mayor riesgo quirúrgico. Se hace necesario llevar a cabo una correcta evaluación para identificar los factores asociados a una mayor morbimortalidad postoperatoria.

VII.B.1-FACTORES DE RIESGO EN LA CIRUGÍA DE RESECCIÓN PULMONAR

La mortalidad y la morbilidad están directamente relacionadas con la cantidad de parénquima pulmonar resecado, la edad, la presencia de comorbilidad, el estado general del paciente y el estado funcional. En general podemos decir que la neumonectomía ocasiona el doble de mortalidad que la lobectomía. En una serie de 7899 pacientes no seleccionados intervenidos entre 1984 y 1992 la mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención fue de 5,7% para las neumonectomías, del 4,4% para las bilobectomías, y del 1,4% para las resecciones menos extensas [213].

Sin embargo, cabe decir que las cifras de mortalidad descritas son muy variables según las series, habiéndose referido cifras que oscilan entre el 0,6% y el 9,4%. Algunos estudios han encontrado una diferencia significativa de mortalidad entre las neumonectomías derechas e izquierdas, de forma que la mortalidad sería mayor cuando el pulmón resecaado es el derecho [214-215].

La edad avanzada también supone un mayor riesgo de mortalidad en las resecciones pulmonares. En algunos estudios la edad superior a 70 años en el momento de la intervención se ha demostrado como un factor de riesgo independiente, aunque este riesgo es debido principalmente a la presencia de otras patologías (comorbilidad) en este grupo de edad. En cualquier caso, las cifras de mortalidad en pacientes mayores de 70 años son inferiores al 15% [214]. Por tanto, los pacientes con edad avanzada, no deberían de ser excluidos per se de una cirugía curativa, ya que el riesgo de complicaciones y de mortalidad es asumible si se tiene en cuenta el pronóstico de la enfermedad de base [215].

En cuanto a la comorbilidad, es necesaria una evaluación previa a la cirugía de pacientes con enfermedad cardíaca conocida o sospechada, y para ello se han elaborado diferentes guías de práctica clínica. Una de ellas es la propuesta por el American College of Cardiology y la American Health Association que integra una serie de marcadores clínicos para predecir el riesgo cardiovascular, como se ve en la siguiente tabla [216].

Riesgo importante	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Sínd. Coronario inestable	Angor pectoris ligero	Edad avanzada
ICC descompensada	IAM previo	ECG anormal
Arritmias importantes	I.Card compensada o previa	Arritmias
Enfermedad valvular severa	Diabetes Mellitus	ACV previo
	Insuficiencia renal	HTA no controlada
		Baja capacidad funcional

TABLA INT 9: Evaluación de riesgo prequirúrgico en Cáncer de Pulmón.
 ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva. IAM: Infarto Agudo de Miocardio.
 ECG: Electrocardiograma. ACV: Accidente Cerebro Vascular. HTA: Hipertensión Arterial.
 Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF for the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. Multifactorial risk index for predicting postoperative failure in men after noncardiac surgery. Ann Surg 2000; 232:242.

Pero los marcadores clínicos no proporcionan información precisa en el grupo de riesgo intermedio, por lo que es necesario la realización de otras pruebas diagnósticas no invasivas, como un test de esfuerzo para determinar la capacidad funcional y detectar isquemia miocárdica. Cuando los pacientes no pueden realizar el test de esfuerzo, se realiza un estudio isotópico con Talio-Dipiridamol (buscando defectos de captación del trazador que corresponderían a zonas de isquemia) o una Ecocardiografía de estrés con Dobutamina (buscando evidencia de empeoramiento o aparición de anomalías de la contractilidad regional). Los pacientes que han padecido un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) no deben ser operados en las 6 semanas siguientes, cualquier paciente con un IAM en los 6 meses previos debe ser valorado por un cardiólogo antes de la cirugía. Las arritmias cardíacas pueden complicar hasta el 22% de las resecciones pulmonares, con una importante mortalidad. Y con respecto a las enfermedades crónicas pulmonares, los pacientes que las padecen tienen mayor morbimortalidad perioperatoria, según el grado de afectación de su función pulmonar.

Además el trauma quirúrgico empeora las alteraciones propias de la EPOC, que tan frecuentemente se asocia en estos pacientes, provocando un aumento del espacio muerto, desequilibrios de la ventilación/perfusión, y cambios hemodinámicos en los capilares pulmonares y en la difusión que aumentan el trabajo respiratorio, y pueden producir insuficiencia respiratoria.

Y al margen de las enfermedades cardiorrespiratorias, otras patologías aumentan el riesgo perioperatorio y en algunos casos pueden contraindicar la intervención. Así la Diabetes mellitus influye de forma desfavorable en la evolución postoperatoria; la Insuficiencia renal con valores de Nitrógeno Urémico (BUN) por encima de 30 mg/ml son predictores de mayor riesgo quirúrgico [217].

Valores de creatinina sérica por encima del 50% de los del preoperatorio se asocian con mortalidad postoperatoria [218].

También los pacientes con cirrosis hepática tienen un mayor riesgo quirúrgico; y los pacientes fumadores activos tienen mayor riesgo de complicaciones respiratorias postoperatorias, siendo mayor para los fumadores de más de 20 paquetes-año, y en los que han continuado fumando en los dos meses previos a la intervención [219].

En cuanto al estado general del paciente, tendrá que ser valorado por la pérdida ponderal y escalas como la de ECOG, y así los pacientes con una pérdida de peso preoperatoria mayor del 10% y/o un estado general en escala de ECOG menor o igual que 2 tienen con alta probabilidad una enfermedad avanzada y requieren una cuidadosa

estadificación y búsqueda de comorbilidad. La malnutrición es otro parámetro que informa del estado general del paciente, siendo la albúmina sérica un indicador fiable y poco costoso para detectarla. Valores por debajo de 3,4 g/100ml se asocian a un mayor riesgo postoperatorio, ya que la hipoalbuminemia disminuye la presión oncótica del plasma y favorece la formación de edema pulmonar postoperatorio. Recientemente se ha demostrado el valor pronóstico de la neopterinina en cáncer de pulmón: una concentración elevada en orina se asocia a una menor supervivencia, por lo que su determinación puede ser importante en la decisión o no de tratamiento quirúrgico [220].

Y en cuanto a lo que se refiere al estado funcional considerado como factor de riesgo, hay una serie de variables que en las distintas series publicadas se han asociado a mayor morbilidad, pero es el VEMS1 ppo (Volumen Espirado Máximo en el Primer Segundo predicho postoperatorio o FEV1 en el término anglosajón), la variable que de forma más constante se asocia a un mayor riesgo de sufrir complicaciones en el postoperatorio, pues tiene en cuenta el FEV1 preoperatorio, la cantidad del parénquima pulmonar reseca y la perfusión relativa del pulmón neoplásico.

VII.B.2-PAUTA DE EVALUACIÓN PREOPERATORIA EN LA RESECCIÓN PULMONAR

Se va a pretender conocer los valores de determinados parámetros de función pulmonar del paciente y compararlos con valores estandarizados de normalidad (evaluando así el deterioro funcional del paciente) y con valores estandarizados mínimos, por debajo de los cuales el enfermo se considera de alto riesgo quirúrgico o se contraindica la cirugía. La espirometría es la prueba fundamental en la evaluación preoperatoria. El parámetro más fiable para determinar el riesgo quirúrgico es el FEV1, y una disminución del FEV1 preoperatorio es el predictor más importante de complicaciones postoperatorias (Si el FEV1 es menor de 800 ml estos pacientes no serían candidatos a cirugía; Si el FEV1 se encuentra entre 800-2000 ml debe calcularse el FEV1 predicho postoperatorio (FEV1-ppo); Cuando el FEV1 es superior a 2000ml, el paciente es candidato para cualquier tipo de resección [221].

En cuanto a la medida del intercambio gaseoso, puede ser evaluado indirectamente midiendo la Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO) o directamente con una gasometría arterial. Algunos autores han demostrado la utilidad de la determinación de la DLCO durante el ejercicio, cuando ésta no aumenta como consecuencia del aumento de flujo pulmonar y el reclutamiento, indica patología subyacente y se asocia a mayor tasa de complicaciones postoperatorias [222].

En cuanto a la gasometría arterial, históricamente se consideró a la hipercapnia (mayor a 45 mmHg) como un criterio de exclusión para la cirugía de resección pulmonar, pero según estudios recientes per se no es una contraindicación absoluta.

La hipoxemia preoperatoria, medida como saturación arterial de oxígeno menor al 90%, se ha asociado a un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias [223].

Con respecto a las pruebas de esfuerzo, el rendimiento del sistema cardiorrespiratorio puede ser evaluado con mayor precisión y de forma integrada cuantificando la capacidad de ejercicio. La medida que mejor se correlaciona con complicaciones postoperatorias es el Máximo Consumo de Oxígeno (VO₂ Max), que es la cantidad de de oxígeno que el organismo consume por unidad de tiempo y refleja el nivel metabólico del individuo.

El estudio funcional preoperatorio de los pacientes con carcinoma broncogénico candidatos a cirugía debe plantearse básicamente de la siguiente manera de etapas sucesivas: la primera etapa incluye la realización de una espirometría forzada con prueba broncodilatadora, determinación de la DLCO y una gasometría arterial en reposo. Los pacientes con FEV₁ y DLCO superiores al 80% del valor de referencia y una gasometría arterial normal podrían intervenir sin más exploraciones [224].

Aquellos pacientes con FEV₁ o DLCO inferiores al 80% del valor de referencia pasarían a la segunda fase, que incluiría la realización de una gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada para el cálculo del FEV₁ ppo (utilizando para ello el valor post-broncodilatador) y de la DLCOppo, teniendo en cuenta la intervención más probable (lobectomía o neumonectomía). Los pacientes con FEV₁ ppo y DLCO ppo superiores al 40% de sus teóricos podrían ser intervenidos sin realizar otras exploraciones. En esta fase, un producto postoperatorio estimado (FEV₁ ppo x DLCO ppo) inferior a 1650 sería indicativo de un alto riesgo de mortalidad. Aquellos pacientes en los que una o ambas variables fueran inferiores al 40% del valor de referencia pasarían a la tercera fase, que consistiría en la realización de una prueba de esfuerzo incremental, preferiblemente con cicloergómetro, con medición del VO₂ (Consumo de Oxígeno) pico, gasometría arterial y cálculo del VO₂ pico-ppo. En esta fase, las decisiones deberían tomarse de forma individualizada en cada caso teniendo en cuenta toda la información disponible.

Podría considerarse ofrecer tratamiento quirúrgico a aquellos pacientes con un VO₂ pico superior a 15 ml/Kg/min o un VO₂ pico-ppo superior a 10 ml/Kg/min o 35% del valor de referencia, teniendo en cuenta que un marcado deterioro del intercambio de gases con el esfuerzo conlleva un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria.

	Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa
Exploración	Espirometría forzada	Gammagrafía perfusión	Prueba de esfuerzo incremental
	Gasometría arterial		
Variables	FEV1	FEV1-ppo	VO ₂ pico
	DLCO	DLCO-ppo	VO ₂ pico-ppo
	Gasometría arterial (reposo): PaO ₂ , PaCO ₂		Gasometría arterial (esfuerzo): PaO ₂ , PaCO ₂

TABLA INT 10: Etapas sucesivas en la evaluación funcional preoperatoria

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo. FEV1-ppo: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo predicho postoperatorio. VO₂: Consumo de Oxígeno. VO₂ pico-ppo: Consumo de Oxígeno pico predicho postoperatorio. PaO₂: Presión alveolar de Oxígeno. PaCO₂: presión alveolar de CO₂. Monografías NeumoMadrid; 1ª edición. Pg. 96-109.
Solé Monserrat J, Fenilli R, Canela Cardona M, Teixidor Sureda J, Maestre Alcácer JA. Resecciones pulmonares. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L. Manual de Neumología y Cirugía torácica. Editores Médicos S.A, 1998; 327-336.

VII.C-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA PULMONAR NO MICROCÍTICO

La cirugía continúa siendo, tal y como se ha mencionado anteriormente, su mejor tratamiento, aunque desafortunadamente hasta un 70% de los pacientes con CBPCNP se encuentran al diagnóstico en un estadio demasiado avanzado para poder beneficiarse de la cirugía o bien el estado del paciente desaconseja la intervención. Hay una serie de técnicas quirúrgicas que se aplicarán según el tamaño y localización tumoral y la función pulmonar del paciente. Así, se puede hablar de:

-Resecciones Atípicas: son parciales, no siguen los límites anatómicos segmentarios del pulmón y generalmente se indican en pacientes con comorbilidad elevada y/o función pulmonar deficitaria, cuando los tumores son periféricos y de tamaño inferior a 3 cms [225].

Tienen la ventaja de preservar la función pulmonar, permitir nuevas resecciones en el futuro y no tener apenas morbimortalidad.

-Segmentectomía: es la exéresis del parénquima, bronquio y elementos vasculares correspondientes a un segmento pulmonar. Sus indicaciones y ventajas son similares a las resecciones atípicas [225].

-Lobectomía: es el procedimiento más utilizado en el CBPCNP, y consiste en la resección de un lóbulo pulmonar, o de dos en cuyo caso se habla de bilobectomía.

-Resecciones ampliadas o extendidas: cuando junto al parénquima se requiere la exéresis de otras estructuras torácicas para que la cirugía sea oncológicamente correcta (pared torácica y/o pleura mediastínica y/o pericardio parietal y/o bronquio principal y/o diafragma y/o nervio frénico en el caso de T3; plexo braquial y vasos subclavios si T3-T4; o estructuras mediastínicas como la vena cava superior, tráquea, esófago (T4), tras el uso de quimioterapia neoadyuvante.)

-Neumonectomía. Broncoplastias: La neumonectomía está indicada cuando la lobectomía no consigue la resección radical del tumor y/o las adenopatías tumorales. Por sacrificar mas tejido pulmonar, tiene una mayor mortalidad (de entre el 3,2 y el 11,6%) y una elevada morbilidad derivada de la pérdida postoperatoria de la función pulmonar, de las complicaciones cardiovasculares, y de complicaciones como la fístula broncopleurales o el edema postneumonectomía [226].

En un intento por aminorar estos inconvenientes surgieron las broncoplastias, que consisten en la resección de una porción más o menos amplia de bronquio en continuidad con el lóbulo afecto. Se reservan para cuando la función pulmonar o el estado general no permitan la neumonectomía; o para cuando se den situaciones del caso de que el tumor sea endobronquial con origen en un bronquio lobar y extensión al bronquio principal. Funcionalmente, no tienen una repercusión mayor a la esperada tras una lobectomía, y el índice de recurrencias locales y la morbimortalidad no difieren de los hallados para las neumonectomías [227].

-Linfadenectomía: la estadificación ganglionar intraoperatoria, junto a la resección del parénquima y estructuras vecinas, es la mejor forma de clasificación tumoral patológica, tanto para el pronóstico como para facilitar la toma de decisiones.

Puede realizarse la estadificación ganglionar intraoperatoria mediante biopsia (en toracotomías exploradoras y resecciones incompletas), muestreo ganglionar (extirpación de ganglios en un número preestablecido de estaciones ganglionares debiendo incluir siempre las paratraqueales, hiliares y subcarínicas), disección ganglionar sistemática (los ganglios de todas las estaciones ganglionares del mediastino y pulmón del lado operado) o disección ganglionar extendida (exéresis de los ganglios pulmonares y

mediastínicos contralaterales, como complemento de la sistemática, que se realiza de forma excepcional) [228].

VII.D- TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO MICROCÍTICO IRRESECABLE

Se aplicará a pacientes que han sido considerados no subsidiarios de tratamiento quirúrgico ya sea por irresecabilidad del tumor (estadios IIIB, IV y algunos IIIA) o por inoperabilidad debido a la coexistencia de otras enfermedades. Será precisa la realización de una evaluación inicial de las características del tumor (presencia o no de derrame pleural, o de metástasis), de los síntomas que el tumor genera en el paciente, de la posible comorbilidad, de las posibilidades de éste para realizar actividades de la vida diaria (medidas por la escala ECOG) así como de su capacidad para cumplimiento del tratamiento y tolerar la toxicidad de los mismos. En general, los pacientes con estadio III y sin derrame pleural serán candidatos a tratamiento combinado (quimioterapia más radioterapia), y los que muestren metástasis a distancia y/o derrame pleural, o bien presenten alguna contraindicación específica para recibir radioterapia, podrán ser candidatos a recibir poli-quimioterapia aislada.

VII.D.1-TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento tradicionalmente utilizado en pacientes con enfermedad localmente avanzada (III) ha sido la radioterapia externa convencional con dosis de 60 Gy y un fraccionamiento de 1,8-2 Gy por día a lo largo de 6 semanas. Pero este tratamiento aportaba una supervivencia baja y resultados realmente pobres.

Este hecho llevó a la utilización de otras técnicas para obtener mejores resultados, como son el aumento de la dosis y el hiperfraccionamiento, la radioterapia con conformación tridimensional del campo (3D-CRT), la búsqueda de agentes radiosensibilizantes o la combinación de agentes quimioterápicos con la radioterapia, lo que se ha denominado tratamiento multimodal. Al control local que proporciona la radioterapia, indispensable en cualquier tratamiento curativo, se añadía la posible actividad sistémica de la quimioterapia sobre las más que probables micrometástasis a distancia existentes.

Estos protocolos terapéuticos combinados de quimioterapia y radioterapia suponen una mayor agresividad del tratamiento y, por tanto, la posibilidad de mayores efectos adversos en pacientes con una enfermedad rápidamente debilitante.

El grupo cooperativo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha buscado las características clínicas que permitan identificar a los pacientes con los que se obtendrá un mejor resultado con el tratamiento combinado [229].

Respecto a la radioterapia convencional, el hiperfraccionamiento pretende aportar una nueva dosis de radioterapia al tejido tumoral antes de su reparación, pero permitiendo la reparación del daño subletal provocado en los tejidos normales, basándose en el hecho conocido de que la tasa de reparación tisular es más lenta para los tejidos tumorales que para los normales. Se suelen administrar dosis por fracción de 1-1,2 Gy dos veces al día con un intervalo entre ellas de 6-8 horas aportando siempre una dosis total superior a 60 Gy. Los regímenes tipo CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) comprimen el tratamiento en 12 días consecutivos (sin descanso en fin de semana) aportando tres fracciones al día de 1,5 Gy con intervalos de 6 horas entre ellos. Existen modificaciones de este esquema que permiten el descanso durante el fin de semana. En cuanto a los ensayos que hay en la literatura sobre estas nuevas técnicas de irradiación, sólo la radioterapia en modo de fraccionamiento acelerado (CHART) ha proporcionado beneficios en la supervivencia al compararla con la radioterapia convencional [230].

En el ensayo de la RTOG/ECOG, que enfrentaba radioterapia convencional con radioterapia hiperfraccionada y con Quimioterapia de inducción más radioterapia convencional, se demostró que el hiperfraccionamiento no es superior a la irradiación convencional [231].

Grupo	Características	Mediana de Supervivencia (meses)
I	IK>90% más quimioterapia	16,2
II	IK>90% no quimioterapia, sin derrame pleural	11,9
III	IK< 90% <70 años, no células grandes	9,7
	IK > 90%, con derrame pleural	9,7
IV	IK< 90%, <70 años, con células grandes	6,1
	IK<90%, > 70 años, sin derrame pleural	6,1
V	>70 años, con derrame pleural	2,9

TABLA INT 11: Grupos pronósticos para quimioterapia y radioterapia (RTOG)
 IK: índice de Karnofsky. Graham M, Purdy JA, Emami B, Matews JW, Harms WB. Preliminary results of a prospective trial using tree dimensional radiotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 993-1000.

Las técnicas tradicionales de conformación del campo a veces provocan la no irradiación de zonas del tumor o la irradiación excesiva de tejidos normales. Las nuevas técnicas de conformación tridimensional (radioterapia conformacional en 3D) permiten ajustar la dosis aportada a cada zona del tumor adaptándola en su forma en las tres dimensiones del espacio, y con ella es posible administrar dosis de 80-90 Gy con baja toxicidad. Los resultados preliminares son contradictorios: Armstrong y colaboradores, encuentran mejorías en la supervivencia y control local [232].

Graham y colaboradores obtienen una supervivencia a dos años del 44% y un 15% de recidivas locales [232].

MacGuire y colaboradores, por el contrario constatan la persistencia de un alto índice de fracaso locoregional y una supervivencia similar a la histórica [233].

En cuanto a las pautas de combinación la quimioterapia y la radioterapia pueden administrarse de forma secuencial (habitualmente los citostáticos en primer lugar), de manera simultánea, o de forma alternante. En la práctica no está demostrado cuál es el mejor esquema ni cuáles son los mejores fármacos para reducir la toxicidad con el mejor resultado en cuanto a las respuestas.

Aunque parece establecido que los tratamientos combinados consiguen aumentar la supervivencia en pacientes seleccionados con CBPCNP localmente avanzado, se ha cuestionado que ese beneficio se mantuviera a largo plazo. Recientemente se han actualizado dos de los estudios pioneros de los esquemas combinados, y en ambos casos, con seguimientos de 5 y 7 años, se confirma la persistencia de la ventaja de supervivencia a largo plazo [234-235].

Además nuevos estudios en fase III ratifican que la combinación es superior a la irradiación sólo o a la quimioterapia aislada [236].

Y en cuanto a la toxicidad, en general, los efectos tóxicos agudos y crónicos de los tratamientos combinados son aún mayores con las pautas concurrentes con o sin Rt hiperfraccionada. Afortunadamente, parece haber una curva de aprendizaje en la administración de estos tratamientos intensivos, y en el manejo de la toxicidad, de modo que, conforme aumenta el número de pacientes tratados, los clínicos son capaces de administrar los tratamientos con menos interrupciones o disminución de dosis; con ello mejora la supervivencia y disminuye la toxicidad aguda pero no la crónica, que aumenta probablemente al administrar los protocolos a dosis completas.

VII.D.2-TRATAMIENTO CON POLIQUIMIOTERAPIA

Las nuevas pautas de quimioterapia pueden mejorar los síntomas y por tanto la calidad de vida, pero la supervivencia prolongada (5 años o más) es excepcional, y es que en el cáncer de pulmón no se han logrado progresos espectaculares a pesar de los numerosos ensayos clínicos realizados. En la 9ª Conferencia Mundial sobre el Cáncer de Pulmón celebrada en Tokio (Septiembre 2000) se analizó la situación actual discutiendo diferentes tópicos y puntos de controversia (nuevos fármacos, combinaciones de quimioterapia sin cisplatino, asociaciones de tres fármacos, pautas diferentes de administración, tratamientos de segunda línea, etc.).

Muchos de estos expertos sugieren que es el momento de introducir un nuevo modelo en el tratamiento del CBPCNP abogando por una estrategia terapéutica individualizada de acuerdo a las características específicas del paciente y del tumor [237].

En cuanto a las indicaciones de tratamiento, en principio pueden ser subsidiarios de tratamiento aislado con poliquimioterapia los pacientes con estadio IV y IIIB por derrame pleural, además de aquellos con estadios inferiores de la clasificación TNM que presenten alguna contraindicación para recibir radioterapia o cirugía.

A la hora de la indicación habrá que tener en cuenta las características del paciente (edad, estado general, pérdida de peso y localizaciones metastásicas como principales condicionantes), del medio en que nos encontremos (investigación clínica vs práctica puramente asistencial) y de nuestra actitud hacia esta enfermedad. Fuera del contexto de un ensayo clínico, la quimioterapia está indicada en pacientes seleccionados con CBPCNP en estadio IV, con un buen estado general, y que lo desearan tras ser informados por anticipado de los riesgos y limitados beneficios. La obtención de una respuesta objetiva favorable, medida por la reducción del tamaño tumoral por métodos de imagen, es el objetivo principal de los ensayos clínicos fase I y II, y un requisito previo para incluir a un nuevo fármaco en ensayos aleatorizados posteriores; sin embargo, no siempre se observa una correlación estrecha entre la tasa de respuestas y la supervivencia o calidad de vida (objetivos a perseguir en los ensayos en fase III y en la práctica clínica). En cuanto a las contraindicaciones, en general no se recomienda el uso de poliquimioterapia en caso de mal performance status: parece clara su inutilidad en caso de ECOG > 2, e incluso con ECOG de 2 la eficacia es dudosa. La presencia de metástasis cerebrales sintomáticas, la coexistencia de otras enfermedades importantes (EPOC, Insuficiencia respiratoria, cardíaca, etc.) y en menor grado la edad avanzada, son circunstancias que disminuyen la probabilidad de obtener algún beneficio y aumentan la de la aparición de efectos tóxicos, por lo que habrá que considerarse especialmente en la toma de decisiones.

En cuanto a la pauta utilizada en la poliquimioterapia éstas son muchas y variadas; además de los derivados del platino (cisplatino y carboplatino), hoy se dispone de otros muchos fármacos que han demostrado actividad frente al CBPCNP, como los taxanos (placitaxel y docetaxel), vinorelbina, gemcitabina o las camptotecinas (topotecán e irinotecán), y que al combinarse entre sí dan lugar a múltiples combinaciones. Con respecto a la duración, aunque no existen estudios concluyentes en general no se recomienda dar más de 6 u 8 ciclos [238].

PAUTAS DE POLIQUIMIOTERAPIA UTILIZADAS EN EL CBPCNP

Clásicas

MIC, MVP, VP, VBLP

Combinaciones de platino y un nuevo fármaco

Cisplatino o Carboplatino

+

Paclitaxel o Docetaxel o Vinorelbina o Gemcitabina

Nuevas combinaciones de tres fármacos

Paclitaxel, carboplatino y gemcitabina

Paclitaxel, carboplatino y vinorelbina

Paclitaxel, carboplatino y topotecan

Combinaciones sin platino

Gemcitabina y vinorelbina (pauta semanal)

Gemcitabina y paclitaxel (pauta bisemanal)

Gemcitabina y docetaxel

Gemcitabina y topotecán

Pautas de monoquimioterapia

Navelbina (días 1º y 8º de cada 21 días)

Docetaxel (día 1º de cada 28 días)

Paclitaxel (pauta semanal)

Gemcitabina (días 1º y 8º y 15º de cada 28 días)

MIC: mitomicina, ifosfamida, cisplatino; MVP: mitomicina, vinorelbina, paclitaxel; VP: vinorelbina, paclitaxel; VBLP: vinblastina, cisplatino [238].

Algunas de las pautas actualmente más utilizadas en la práctica clínica son las incluidas en el grupo 2 de éste esquema, varias de las cuales tienen un perfil de tolerancia y de toxicidad muy aceptable. Los platinos, continúan siendo fundamentales en la elaboración de regímenes combinados, en general provocan nefrotoxicidad importante, poca mielosupresión y tienen efecto sinérgico con otros agentes. La ciclofosfamida y la Ifosfamida suelen utilizarse en regímenes combinados con otros agentes. Los alcaloides de la vinca, como la vindesina o la vinblastina han sido muy utilizados y siguen utilizándose en combinación. En los últimos años, la vinorelbina también se ha utilizado con menor neurotoxicidad pero su toxicidad limitante sigue siendo la neutropenia.

La toxicidad fundamental de la mitomicina C se produce sobre el pulmón y la médula ósea. El etopósido ha demostrado gran utilidad en combinación con el cisplatino. El paclitaxel pertenece a la familia de los taxanos, la toxicidad limitante suele producirse por neutropenia y neuropatía periférica. La toxicidad limitante de dosis del docetaxel es la mielosupresión. Con ambos fármacos conviene realizar un tratamiento profiláctico con corticoides para prevenir reacciones alérgicas. La gemcitabina ha demostrado utilidad y ser muy bien tolerada en pacientes mayores. A pesar de todo ello, es evidente que es precisa la introducción de tratamientos alternativos si se pretende modificar la historia natural de esta enfermedad. Así existe un creciente interés en la explotación terapéutica de los avances en el conocimiento molecular en la génesis, perpetuación y desarrollo del cáncer de pulmón que está permitiendo la identificación de una multitud de nuevos blancos o dianas terapéuticas mucho más específicas de la célula tumoral, de potencial utilidad clínica. Hoy en día se disponen ya de numerosos agentes conocidos como “citostáticos específicos”, “sustancias antiproliferativas”,... que a pesar de sus diferentes mecanismos de acción comparten características comunes: tienen un efecto más citostático que citotóxico, ofrecen la posibilidad de administración por vía oral, escasa toxicidad, posibilidad de asociación con poliquimioterapia tradicional, y que requieren nuevos criterios para la valoración de su eficacia [237-240].

Estrategia terapéutica	Diana específica	Agente terapéutico
Inhibición de la angiogénesis, Invasión y Metástasis	VEGF MPME	Ac anti-VEGF Inhibidores MPME Marimastat, Prinomastat
Inhibición de señales de proliferación en el receptor	EGFR	Ac monoclonal anti-HER2 EGFR-T-Kis
Inhibición de transmisión de señales (intracelulares)	FT	Inhibidores de FT (R 115777, BMS-214662)
Inhibidores celulares	CDK GRP	Inhibidores de CDK Anticuerpos anti-GRP

TABLA INT 12: Nuevos agentes antineoplásicos VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; MPME: metaloproteasas de matriz extracelular; EGFR: receptores de factores de crecimiento epitelial. FT: Enzima Farnesil Transferasa. GRP: Péptido Liberador de Gastrina. CDK: Ciclinas. Ver texto. Sánchez de Cos Escuín, J. Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado (estadios IIIB-IV). Revista de Oncología 2001; 3 (Supl 2): 19-23.

VII.D.3-TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO CON AFECTACIÓN DE LA VÍA AÉREA CENTRAL

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con carcinoma broncogénico, acaban desarrollando obstrucción de la vía aérea principal durante el curso de su enfermedad. Puede ser por compromiso intraluminal, extraluminal o de ambos. Para tratar el componente intraluminal se dispone de:

- Terapia Fotodinámica
- Electrocauterización endobronquial
- Crioterapia
- Braquiterapia endobronquial
- Resección endoscópica con láser

Pero cuando existe un componente de obstrucción extrínseca se impone la utilización de prótesis endobronquiales.

La terapia fotodinámica está basada en la interacción de un fotosensibilizador tumor-selectivo y la luz láser. Esta interacción causa muerte selectiva de las células tumorales. La mayor experiencia en este campo proviene de estudios Japoneses con carcinomas en la mayoría de los casos del tipo escamoso, que estando en estadios tempranos de la enfermedad, no eran candidatos a la cirugía por patología concomitante. En la reciente revisión realizada para la prestigiosa revista Chest en el 2003, se considera la terapia fotodinámica como una opción terapéutica en ese supuesto con un grado de recomendación B [241].

Las principales indicaciones son: Tumores de pulmón en estadios iniciales, en pacientes seleccionados en los que se ha descartado patología ganglionar, como alternativa a la cirugía. Para mejorar la obstrucción endobronquial causada por cualquier tipo de tumor, primario o metastásico. Para hacer más lenta la progresión tumoral y paliar los síntomas. Para tratar recidivas en el muñón quirúrgico. Para controlar el sangrado independientemente de la lesión o la causa.

Con respecto al Electrocauterio decir que es el uso de la corriente de alta frecuencia para conseguir la coagulación y vaporización de lesiones endobronquiales por medio del calor, que es generado por el paso de la corriente eléctrica a través del tejido con una alta resistencia. Se ha utilizado en el tratamiento paliativo de tumores malignos traqueobronquiales con una efectividad similar al láser y es una técnica más segura y económica.

La Crioterapia utiliza la congelación para la destrucción tisular y las indicaciones son similares a las de la resección endoscópica con láser, excepto en pacientes graves que necesiten una actuación de urgencia, ya que la acción de la crioterapia es más lenta. Las complicaciones son mínimas.

La braquiterapia aplica sobre la tumoración endoluminal la acción de la radioterapia en un segmento determinado, a una dosis determinada, y con un diámetro prefijado, para conseguir así que apenas se afecte a las partes sanas. Se aplica con fines paliativos, o también con fines curativos, en el caso de que exista lesión residual maligna en el borde de resección bronquial tras la extirpación quirúrgica y en aquellos en los que no se puede realizar tratamiento quirúrgico.

En cuanto a la resección endoscópica con láser, decir que lo que determina su aplicación es la localización tumoral (y no el tipo histológico), siendo la situación ideal para su uso el ser una lesión situada en tráquea o bronquio principal que obstruye de forma no completa la luz, que es polipoide o exofítica y con pulmón distal funcionando, de corta longitud y poco vascularizada. Se suele utilizar sobre todo el láser ND-YAG por su alto poder de coagulación. Las principales indicaciones en tumores malignos son: En los subsidiarios de tratamiento quirúrgico y que producen obstrucción de la vía aérea, como tratamiento paliativo; y en los subsidiarios de tratamiento quirúrgico para valorar el tipo de resección o para mejorar la situación general prequirúrgica. Las principales complicaciones de esta técnica son la hipoxia y la hemorragia. Cuando existe un componente de obstrucción extrínseca se impone la utilización de prótesis endobronquiales, ya sean de silicona (Dumon), metálicas expandibles, metálicas autoexpandibles (Ultraflex, Poliflex...) o mixtas (Rüsch, Orlowski...). Están indicadas cuando la permeabilidad de la vía aérea central no puede ser preservada por otras técnicas y siempre que el paciente no muestre síntomas respiratorios o disminución de su calidad de vida. Serán indicaciones la estenosis mayor del 50% del diámetro normal tras laserterapia, la pérdida del soporte cartilaginoso, la compresión extrínseca, si hay lesiones destructivas de crecimiento rápido en el caso de una recidiva tumoral o si se ha formado una fístula traqueoesofágica maligna.

VII.D.4-TRATAMIENTO DE SOPORTE EN EL CÁNCER BRONCOPULMONAR AVANZADO

Paralelo al tratamiento con fines curativos del carcinoma pulmonar hay otro tratamiento denominado de soporte que se hace especialmente necesario en fases tardías de la enfermedad y que ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente. Merece una especial mención el control del dolor, ya que éste se puede originar por muy diversas causas (por progresión tumoral, por afectación nerviosa, por la cirugía o procedimientos diagnósticos empleados, por los efectos derivados de la quimioterapia y/o radioterapia, por infecciones, o por daño muscular por la limitación de la actividad física) y viene a afectar al 75% de los carcinomas broncogénicos avanzados.

El 90% de estos pacientes se beneficiará de algún tipo de analgesia, que preferentemente será por vía oral. Dentro del espectro de los analgésicos disponibles estarían los analgésicos no esteroideos como primer peldaño del escalón de la analgesia, con la posibilidad de añadir como segundo paso algún opioide incrementando las dosis sucesivamente, y reservando la morfina para los dolores severos que no ceden con los peldaños antes mencionados. El fentanilo es el opioide que se emplea con mayor frecuencia por la vía transdérmica. Hay escalas para tratar de medir el dolor, como la numérica (de 0 a 10), o la escala visual analógica. Los corticoides, los anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos o los neurolépticos pueden tener un efecto adyuvante.

En cuanto a la disnea y la tos, son los síntomas más comunes, lo referirán el 15% de los pacientes al diagnóstico, y el 65% a lo largo de su enfermedad. Los pacientes que se presentaban en el servicio de urgencias con disnea tenían una menor supervivencia que los que acudían por otros síntomas [242].

En un estudio realizado con 120 pacientes con cáncer de pulmón desde el estadio I al IV se comprobó que había clara relación entre el grado de disnea y el estadio, tipo histológico o el performance status [243].

Las terapias más utilizadas para la disnea son el Oxígeno, los Broncodilatadores, los Antibióticos, y los Opioides. El suplemento de oxígeno es quizás la terapia más utilizada para tratar la disnea. En un estudio prospectivo a doble ciego en el que se administraba a unos pacientes oxígeno y a otros pacientes aire en una mascarilla, se observó beneficio en el grupo del oxígeno, y poco o nada en el grupo control [244].

Parece pues que independientemente del estado de oxigenación la terapia del oxígeno se podría considerar en pacientes con cáncer de pulmón con disnea. Si la disnea se debe a la presencia de un derrame pleural, sólo habrá que tratarlo si es sintomático, y en caso

de recidivar se planteará la necesidad de pleurodesis. Si la disnea se debe a obstrucción endobronquial se planteará la realización de broncoscopia con fines terapéuticos tal y como se ha mencionado en el capítulo anterior (crioterapia, láser...). Y en cuanto a la tos, más del 65% de los pacientes la presentan al inicio de los síntomas, y en el 25% de los casos es productiva. Hay que tener en cuenta el carácter multicausal de la tos (obstrucción, sobreinfecciones, radioterapia...). Se ha tratado de forma eficaz con fármacos como la codeína, el benzoato o el cromoglicato. Y con respecto a la anorexia y caquexia que es el segundo síntoma en frecuencia, decir que el origen también es multifactorial (vómitos, inapetencia, disgeusia, causas mecánicas locales, estreñimiento, ansiedad, depresión, dolor, fatiga, e incluso alteraciones hidroelectrolíticas). Las posibilidades terapéuticas incluyen medidas generales (preparación adecuada del alimento...), tratamiento farmacológico (con agentes de motilidad gastrointestinal como el cisapride, con corticoides, con progestágenos, o con ansiolíticos y antidepresivos).

VII.E-TRATAMIENTO DEL CPNCP POR ESTADIOS

VII.E.1-ESTADIO I

El tratamiento de elección, siempre y cuando sea posible en este estadio es la cirugía. Al revisar cual es la evidencia para recomendar que la cirugía sea la primera modalidad de tratamiento para pacientes con estadio I de carcinoma broncogénico no células pequeñas, no hay ensayos randomizados largos que comparen la cirugía con otros tratamientos, pero si se realiza una comparación de los datos de los ensayos disponibles evaluados de forma independiente las tasas de supervivencia postquirúrgicas apoyan fuertemente a la cirugía como modalidad terapéutica de elección. Lo que se recomienda es una cirugía completa con márgenes. En cuanto a la quimioterapia como modalidad de tratamiento primario no ha sido ampliamente estudiada, pero en neoadyuvancia y adyuvancia no se demuestra ningún beneficio vs a la cirugía sólo.

Cuando se ha estudiado el beneficio de la quimioterapia como adyuvancia en meta-análisis, se ha visto que aunque es modesto (del 5% con regímenes con cisplatino), podría suponer un beneficio clínico si bien su uso queda restringido al marco del ensayo clínico. El uso de quimioterapia neoadyuvante tras la cirugía no parece ser negativa, pero no se recomienda de forma rutinaria, salvo en ensayos clínicos [245].

Y con respecto a la modalidad de cirugía realizada (resección anatómica completa: lobectomía o neumonectomía; vs resecciones menores: segmentectomías...) en principio debería de realizarse siempre una resección quirúrgica completa, reservando las otras modalidades a pacientes con compromiso de la función pulmonar o comorbilidad. En un largo estudio retrospectivo publicado en 1995 que comparaba un tipo u otro de modalidad quirúrgica en pacientes en estadio I de CBPCNP se vio una supervivencia de 59% a los 5 años y de 35% a los 10 para el grupo de resecciones no completas; comparadas con un 77% y un 79% respectivamente para las completas [246].

Y en cuanto al tema de la necesidad de realización o no de disección nodal, en general se recomienda una evaluación sistemática intraquirúrgica de los ganglios linfáticos para asegurar el estadio patológico. En los pacientes no operables se recomienda como tratamiento de elección la radioterapia.

Y en pacientes que tras la cirugía, se ha constatado unos márgenes de resección positivos, se debe de realizar una evaluación para valorar un tratamiento local adicional con radioterapia.

VII.E.2-ESTADIO II

Dentro de este estadio hay que diferenciar bien el IIA (T1N1M0) y el IIB (T2N1Mo y T3N0M0). En varias series quirúrgicas recientes, se ha visto que el estadio IIA sólo representaba del 1-5%, mientras que el IIB el suponía del 15-25% [247].

También hay distinta supervivencia a los 5 años según el estadio, así para el IIA era del 57% mientras que para el IIB del 42%. Riquet y colaboradores analizaron a un grupo de 256 pacientes con N1 patológico, concluyendo que la supervivencia no se veía influenciada ni por el T, ni por el tipo de resección, ni por el número de N1 afectos, ni el tipo de ganglios afectados (por extensión o por metástasis), sino que la supervivencia a los 5 años era significativamente mejor en pacientes con N1 lobares, esto es con grupos 12-14 (53,6%) que en los pacientes N1 con extensión extralobar/hiliar, grupos 10 y 11(38,5%) [248].

Y cuando hablamos de afectación T3, se ha visto en numerosas series retrospectivas que, la supervivencia es menor si lo que se afecta es el diafragma o el mediastino con respecto a una afectación de la pared o el sulcus superior [247].

Así diferenciaremos a la hora de plantear un tratamiento a si se trata de un T1-2N1Mo o si es un T3NoMo. En el primer caso, a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico hay numerosos estudios que al comparar la lobectomía con la neumonectomía concluyen que la lobectomía es superior en cuanto a que genera menos muerte operatoria y

complicaciones, sin diferencias significativas en la supervivencia, si bien son estudios retrospectivos y con series no demasiado amplias [249-250].

En cuanto al uso de la radioterapia como adyuvancia en este subgrupo, no se recomienda de rutina, ya que aunque podría disminuir el número de recurrencias locales, no parece influir en la supervivencia. De igual modo el uso de quimioterapia más radioterapia postoperatoria no está aceptado de rutina, quedando su uso reservado a ensayos clínicos. Y con respecto a la neoadyuvancia, tampoco se debería de considerar como tratamiento estándar.

Y en el subgrupo T3N0M0, se debe de comprobar si efectivamente hay afectación de la pared torácica mediante la exploración quirúrgica, sin poderse conformar con los hallazgos de la TC. En el caso de que se compruebe la afectación de la pared torácica, la técnica quirúrgica de elección es la resección en bloque si la tumoración afecta a estructuras por fuera de la pleura parietal, no estando otras técnicas quirúrgicas por tener una menor supervivencia; en los casos en los que la lesión no se extiende más allá de dicho límite, podría hacerse una resección extrapleural. La radioterapia como terapia adyuvante en este subgrupo no aporta beneficios en la supervivencia si la resección es completa, pero si puede aportarlos si la cirugía ha sido incompleta. Cuando la clasificación del T3 viene dada por una afectación central (bronquios principales a menos de 2 cm de la carina), se hace necesario por su frecuencia en este subgrupo, y su importancia en la supervivencia, conocer si hay afectación de N2 (ganglios ipsilaterales mediastínicos y/o bajo la carina) en cuyo caso se estaría ya ante un estadio IIIA antes de plantear una cirugía, por lo que se hace necesario en la mayoría de los casos la realización de una mediastinoscopia previa a la resección.

VII.E.3-ESTADIO III A

A este estadio pertenece un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad metastásica mediastínica ipsilateral (N2) y que también incluye a pacientes T3N1. En este grupo es donde se dan las principales controversias con respecto al tratamiento, en gran medida porque constituyen la barrera entre el estadio I y II generalmente resecables, y el IIIB irresecable. Ha sido sujeto a numerosos ensayos clínicos que incorporan varias combinaciones entre quimioterapia, radioterapia y cirugía. A la hora de discutir el tratamiento se seguirá la clasificación de Ruckdeschel que diferencia entre enfermedad N2 oculta o incidental, encontrada en el acto quirúrgico; enfermedad N2 conocida y potencialmente resecable; y enfermedad N2 irresecable [251].

A pesar de una estadificación preoperatoria cuidadosa incluyendo TAC, PET, y mediastinoscopia, en algunos pacientes se encontrarán metástasis mediastínicas N2 en el propio acto quirúrgico.

Cuando se trate de una sola estación ganglionar y la resección sea técnicamente posible, se podrá realizar la intervención prevista con una linfadenectomía mediastínica. Mientras que cuando no sea posible la resección completa o haya una afectación multiestacional, la intervención prevista será abortada. Como norma general en todo paciente que se va a someter a una resección pulmonar, debe realizarse una revisión sistemática de los ganglios linfáticos con toma de muestra, o una disección completa mediastínica. En este subgrupo la radioterapia adyuvante, aunque no parece influir en la supervivencia, si reduce significativamente el número de recurrencias locales y se debería de considerar en pacientes seleccionados. En cambio la quimioterapia adyuvante aporta sólo una modesta ventaja en la supervivencia, y no debería de utilizarse fuera de ensayo clínico. Cuando se trata de un IIIA potencialmente resecable (IIIA localmente avanzado), se ha visto que la terapia bimodal o trimodal es mejor que la cirugía sólo. Las tasas de supervivencia tan bajas que existían con la cirugía sólo en la enfermedad N2, o incluso con quimioterapia o radioterapia adyuvante postoperatoria, llevaron todos los esfuerzos a dar inicialmente un tratamiento no quirúrgico (radioterapia y/o quimioterapia), para a menudo convertir un tumor irresecable en resecable y, mejorar así la supervivencia a largo plazo. Después un gran número de ensayos en fase II con distintas drogas y dosis de radioterapia administradas previas a la cirugía como neoadyuvancia o terapia de inducción, llevó a unos resultados tan positivos que persuadió hasta al más pesimista de que este planteamiento puede ser válido. Hay una serie de ventajas de la neoadyuvancia como el hecho de disminuir el tamaño tumoral que permite una resección mejor, disminuir el número de micrometástasis o mejorar la aceptación del paciente; aunque también hay una serie de de potenciales desventajas como el aplazar el control del tumor primario, o el incremento de la morbimortalidad quirúrgica. En la literatura hay multitud de ensayos clínicos en fase II no randomizados con quimioterapia de inducción con o sin radioterapia seguida de resección pulmonar. Los resultados de Rusch sugieren que la neoadyuvancia puede mejorar la resecabilidad con una aceptable morbimortalidad con un beneficio en la supervivencia sobre la cirugía sólo [252].

Martini y colaboradores daban una inducción a pacientes IIIA con metástasis nodales a varios niveles encontrando unas tasas de resección completa del 65%, una mortalidad relacionada con el tratamiento del 15% y una supervivencia a los 3 años dl 28% (frente al control histórico del 8%) [253]. Hay prometedores resultados en algunos ensayos en fase III, como el de Barcelona, y el del M.D. Anderson Cancer Center pero ambos tuvieron que cerrarse antes de ser concluidos por las significativas ventajas en la supervivencia en el brazo de la quimioterapia de inducción [254-255]. Un reciente ensayo de Depierre y asociados con el Grupo Cooperativo Torácico Francés, demuestra que no hay un beneficio significativo en la supervivencia en la quimioterapia de inducción seguida de la cirugía comparada con la cirugía sólo en el CPNCP localmente avanzado [256].

De cualquier modo, en general se recomienda siempre que sea posible, la terapia de inducción seguida de la cirugía llevado a cabo en el marco de un ensayo clínico. En pacientes mayores o con un mal performance status se debería de considerar con precaución estos protocolos agresivos multimodales.

Y en cuanto al grupo de los pacientes en estadio IIIA irresecable, la quimioterapia basada en el platino más la radioterapia proporciona mejores tasas de supervivencia sobre la radioterapia sólo y debería de usarse como tratamiento de primera elección.

VII.E.4-ESTADIO IIIB

Incluye a pacientes con T4, cualquier N, y cualquier T, N3M0. La cirugía puede estar indicada sólo en casos muy seleccionados de pacientes T4N0M0 (como en el caso de tumores satélites en el mismo lóbulo) con o sin quimioterapia neoadyuvante o quimioradioterapia. Los pacientes con enfermedad N3 no se consideran candidatos a la cirugía. Para pacientes con enfermedad irresecable, buen performance status, y mínima pérdida de peso, el tratamiento con quimioterapia y radioterapia combinada ha resultado dar mejores tasas de supervivencia que la radioterapia sólo. La radioterapia dada en forma hiperfraccionada no ha resultado proporcionar mayor supervivencia al compararla con la estándar diaria. La quimioradioterapia dada de forma concurrente parece tener más supervivencia que la quimioterapia y la radioterapia dada de forma secuencial, aunque genera más esofagitis aguda [257].

VII.E.5-ESTADIO IV

El estadio IV denota la presencia de enfermedad metastásica y es incurable usando las terapias actuales. La quimioterapia continúa siendo una opción terapéutica en este grupo de pacientes, aunque hay una serie de cuestiones que rodean a su uso. Las cuestiones residen en saber identificar los factores pronósticos en la selección de pacientes para la quimioterapia y en la realización de un análisis crítico del beneficio en la supervivencia que aporta la quimioterapia. Ya que la quimioterapia no representa una opción curativa, hay otras cuestiones determinantes como la duración óptima del tratamiento, y su impacto sobre los síntomas y la calidad de vida. Se hace necesaria una correcta selección de pacientes para que la quimioterapia tenga un beneficio sobre la supervivencia y la paliación. A la hora de la correcta identificación de pacientes aptos para poder beneficiarse de la quimioterapia hay que tener en cuenta sobre todo el performance status o nivel ECOG en el momento del diagnóstico; y así a los pacientes con ECOG 0 o 1 si se les debería de ofrecer la quimioterapia, los pacientes con ECOG 3 o 4 no deberían de recibirla; y sobre pacientes con ECOG 2 no hay datos suficientes para recomendar o no en la literatura. Otros factores como el género, edad, lugar de las metástasis o histología no son factores pronósticos consistentes para la supervivencia. En cuanto a determinar si las terapias basadas en platino son las más apropiadas para este estadio, podemos decir que para pacientes con ECOG 0 y 1 sí lo son en términos de ventajas en la supervivencia sobre los cuidados paliativos. Ningún régimen ha demostrado ser superior en la primera línea de tratamiento para pacientes con estadio IV de CBPCNP. Un régimen basado en platino que incluya a uno de los nuevos agentes continúa siendo el estándar de cuidados de la primera línea de tratamiento para estos pacientes. Con respecto a la calidad de vida, hay series de casos y ensayos radomizados que apoyan el hecho de que la quimioterapia en este estadio proporciona calidad de vida cuando se compara con el tratamiento de soporte. Los médicos tienen un papel determinante en el apoyo y consejo a la hora de tomar decisiones sobre sus pacientes en este estadio de enfermedad [258].

VIII. COROLARIO E HIPOTESIS DE TRABAJO

A modo de resumen de todo lo dicho anteriormente, cabría realizar algunas reflexiones. En primer lugar, es interesante mencionar que en los últimos años hemos asistido en la práctica clínica a cambios en el protocolo de estadificación del carcinoma broncogénico. Así por ejemplo, aunque la TAC sigue siendo el eje del diagnóstico y de la estadificación del CBPCNP, lo cierto es se hace cada vez mas necesario contar con la información proporcionada por la FDG-PET, como elemento previo a la toma de una decisión terapéutica, especialmente si se prevé un tratamiento quirúrgico. La información que la FDG-PET aporta al proceso de estadificación es de índole biológica, relacionada fundamentalmente con el metabolismo celular tumoral y con un menor carácter morfológico, como ocurre con la TAC. Dentro de este contexto, la información suministrada por el análisis semicuantitativo -medido por el SUV- consecuente a la exploración FDG-PET, podría llevar implícito un valor pronóstico y constituirse como un predictor de supervivencia previo al tratamiento.

En esta observación se basa la hipótesis subyacente al presente proyecto de investigación, que de forma resumida se enuncia así: La introducción del análisis semicuantitativo mediante la medición SUV en la FDG-PET, supone una mejora relevante en la estimación de la supervivencia en el carcinoma pulmonar no microcítico previo al inicio del tratamiento. Además el parámetro SUV tiene capacidad explicativa o predictiva de la supervivencia suficiente como para justificar su incorporación a la práctica clínica habitual

Interpretando esta mejora en términos de una optimización en la toma de decisiones, sería del mayor interés conocer si la introducción de dicha técnica de forma rutinaria podría ayudar a evitar procedimientos curativos innecesarios en pacientes con baja probabilidad de supervivencia a largo plazo.

En resumen, la hipótesis de partida es que la realización de una exploración con FDG-PET y la estimación del SUV posee capacidad explicativa y predictiva de la supervivencia del paciente, suficiente como para apoyar su incorporación a un algoritmo con esta finalidad.

OBJETIVOS

Dentro del contexto clínico del diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico de células no pequeñas (CBCNP), el presente trabajo de investigación tiene como **objetivo general** analizar la utilidad de la incorporación de la FDG-PET y el consiguiente análisis semicuantitativo (SUV) en el estudio sistemático de estos pacientes.

Como **objetivos secundarios** se pretende:

1. Determinar la supervivencia a cinco años de los pacientes afectados de CBCNP en nuestro medio
2. Investigar las variables de uso clínico con capacidad predictiva sobre la supervivencia
3. Incorporar el análisis semicuantitativo (SUV) de la FDG-PET en la práctica clínica y el estadiaje del CBCNP
4. Evaluar el valor pronóstico, en términos de supervivencia, de la intensidad de captación de ^{18}F -FDG en CBCNP, determinado mediante el análisis semicuantitativo del SUV.

MATERIAL Y MÉTODOS

I.METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

I.A-DISEÑO

Estudio consistente en una revisión retrospectiva de la información procedente de una cohorte de casos prospectivos (cohorte histórica) previamente existente.

I.B-ÁMBITO

I.B.1- GEOGRÁFICO

Nuestro centro atiende a pacientes procedentes de los Servicios de Neumología y Cirugía Torácica del Hospital “Virgen de las Nieves”, que a su vez es Centro de Referencia para las áreas hospitalarias de Granada, Almería, y Jaén (comarca de Alcalá la Real).

I.B.2- TEMPORAL

Se han estudiado la totalidad de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en el periodo de tiempo de Junio-2001 hasta Junio-2004.

La recogida de datos se ha cerrado en Noviembre de 2008, de modo que el último paciente incluido (Mayo 2004) ha sido estudiado bajo control evolutivo un periodo mínimo de 4 años y medio

I.C- POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo constituida por pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía Torácica procedentes del área sanitaria antes mencionada, los cuales presentaban una lesión pulmonar altamente sospechosa o confirmada de carcinoma pulmonar que cumplieran los siguientes requisitos:

a) Criterios de inclusión:

-Alta sospecha epidemiológica, clínica y/o radiológica de presencia de carcinoma pulmonar.

-Pacientes en los que tras ser estudiados por el protocolo de diagnóstico y estadificación convencional se tiene confirmación histológica de la presencia de un Carcinoma Broncogénico de Células No Pequeñas o un diagnóstico de sospecha de una alta probabilidad de la naturaleza tumoral de la lesión.

b) Criterios de exclusión:

- Hiperglucemia.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes en los que previamente se ha realizado una mediastinoscopia cervical o mediastinotomía paraesternal.
- Paciente con confirmación histopatológica de la presencia de un tumor pulmonar benigno (carcinoides, hamartomas, etc.)
- Pacientes con metástasis a distancia conocidas y demostradas por varias técnicas diagnósticas (estadio IV).

I.C.1-POBLACIÓN DIANA

La constituida por los pacientes diagnosticados o con alta sospecha clínica de un tumor pulmonar primario que son a priori susceptibles de tratamiento quirúrgico con intención curativa.

I.C.2-POBLACIÓN ACCESIBLE

La conforman los pacientes de nuestra área de salud de la cual el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Virgen de las Nieves es referencia y al que acudieron bajo la alta sospecha o confirmación de la existencia de una tumoración pulmonar maligna.

I.D- MUESTREO

Se ha realizado el estudio secuencial de la totalidad de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión antes mencionados.

No se ha realizado aleatorización de los casos.

I.E- PROTOCOLO DE ESTUDIO

Flujo de pacientes

El flujo de estos pacientes se concreta en el Comité de Tumores Torácicos de nuestro centro, de concepción multidisciplinar y conformada por los Servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Oncología Médica y Radioterápica, Anatomía Patológica, Radiología y Medicina Nuclear.

Con independencia de pequeños matices de aplicación local, nuestro centro sigue las recomendaciones contenidas en la Guía para el Proceso Asistencial de Cáncer de Pulmón de la Junta de Andalucía para el manejo clínico de este tipo de pacientes [258].

I.E.1-PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN CONVENCIONAL

De una manera resumida se exponen a continuación los detalles más importantes del mismo en lo concerniente a este trabajo.

Habitualmente los pacientes con una alta sospecha de enfermedad tumoral pulmonar son estudiados mediante una serie de procedimientos diagnósticos complementarios con la finalidad de filiar y estadificar dicha enfermedad.

Evidentemente todos los pacientes disponen de su Historia Clínica individual de la que se ha extraído la información referente a:

- Datos sociodemográficos (edad, sexo).
- Información de la anamnesis relacionada con la exposición a los principales factores de riesgo propuestos para el carcinoma pulmonar como el hábito tabáquico (incluyendo el índice paquetes-año al que nos referimos en el apartado II.A.1 de la Introducción), patologías pulmonares previas (Tuberculosis, EPOC o infecciones consolidantes), o ambiente laboral.
- Resultado de la exploración física, valorando la sintomatología inicial tanto a nivel pulmonar como extratorácica. Se recogieron a este respecto datos sobre la existencia o no de tos, disnea, dolor torácico, expectoración hemoptoica o fiebre, y sobre la presencia o no de síndrome constitucional o síndromes paraneoplásicos.
- Estimación del estado general (“*performance status*”) calculado acorde al Índice ECOG en el momento en el que los pacientes entraron en nuestro estudio.
- Resultados procedentes del estudio analítico básico, con especial atención a los valores de Hemoglobina, Hematocrito y parámetros de función hepática. Se consideran como valores de normalidad, los utilizados en el laboratorio de Análisis Clínicos de nuestro centro hospitalario: para la Hemoglobina entre 12-18 g/dl, para el hematocrito de 37-52%, para la GOT 10-38 U/L, para la GPT 10-50 U/L y para la Fosfatasa alcalina 34-104 U/L.
- Se recogieron datos básicos relacionados con la valoración de la función pulmonar con vistas a una posible intervención quirúrgica como son la gasometría arterial y la espirometría tomando como variables clínicas la presión parcial de oxígeno (PO₂), la de dióxido de carbono (PCO₂), el flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC).

Para el caso de la gasometría se tomaron como valores de la normalidad de 75-100 mmHg para la pO₂ y de 33-46 mmHg para la PCO₂.

Como son bien conocidos, para el caso del FEV₁ y del FVC se tomaron como valores de la normalidad el límite del 80% de la media de valores con respecto al mismo grupo de edad y sexo calculado para cada paciente.

- En todos los casos se realizó una TAC toraco-abdominal (incluyendo por supuesto glándulas suprarrenales) con contraste intravenoso. Su protocolo de realización y valoración se exponen en el epígrafe I.E.1.1. De modo general cabe reseñar que esta exploración ofreció información tanto de la lesión principal (valorando el tamaño, características y localización de la misma, uni- o multicentricidad), como la posible existencia de adenopatías mediastínicas (con el criterio de > 1 cm para la malignidad) y metástasis a distancia.

- En el caso de que existiera una clínica sugerente de diseminación metastásica se solicitaron las exploraciones complementarias pertinentes para el diagnóstico de las mismas: Gammagrafía Ósea, RMN, Ecografía, etc.

- Del mismo modo se emplean exploraciones complementarias encaminadas a determinar la naturaleza patológica de la lesión pulmonar.

La técnica utilizada inicialmente fue la Fibrobroncoscopia por su rentabilidad y posibilidad de valoración en una exploración el árbol bronquial hasta ramas subsegmentarias.

Para lesiones localizadas periféricamente se realizó una Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) guiada por TAC. En algunos casos fue necesario la realización otras técnicas como la punción pleural o la punción transtorácica con “trucut”.

No obstante, en un gran porcentaje de ocasiones estas exploraciones no son concluyentes por lo que el paciente entra en programa de cirugía, siempre que las exploraciones complementarias no hayan detectado metástasis a distancia que la contraindique.

Con independencia de la existencia de un algoritmo jerarquizado del empleo de procedimientos, dicho protocolo es relativamente variable, sobre todo teniendo en cuenta factores intrínsecos al propio individuo o por la premura que precise cada situación clínica.

Fundamentalmente hay que valorar:

-Factores de riesgo concomitante: edad avanzada, patología cardiovascular, hipertensión o diabetes mellitus.

-Variabilidad individual.

-Localización de la lesión.

-Accesibilidad a procedimientos semi-invasivos.

Toda esta información es sintetizada en las reuniones periódicas que mantiene el Comité de Tumores Torácicos. De modo genérico, todo este conjunto de exploraciones es denominado a efectos operacionales de investigación bajo el epígrafe de “Protocolo de Diagnóstico-Estadificación habitual”.

Los pacientes que a juicio de dicho Comité se consideran candidatos a Cirugía, pasan al laboratorio de Pruebas Respiratorias Funcionales para la estimación de la Reserva Funcional Pulmonar y determinar si desde el punto de vista funcional son potencialmente subsidiarios de la intervención quirúrgica.

Un paciente se considera “operable” cuando cumple los siguientes requisitos:

- Haya dejado de fumar.
- Ausencia de arritmias incontrolables.
- No haber padecido un Infarto Agudo de Miocardio en los 3 meses previos (6 meses es contraindicación relativa).
- Ausencia de Hipertensión Pulmonar
- VEF1 > 1 litro (volumen espiratorio forzado en un segundo)
- Capacidad Ventilatoria Máxima > 40%.

La técnica quirúrgica empleada estuvo determinada por la estadificación que se realizó con los métodos de diagnóstico convencionales.

De acuerdo al protocolo en uso en nuestro hospital y en función del estadio tumoral determinado “a priori” por la FDG-PET y resto de métodos se procederá:

- En Estadio I (A y B): toracotomía más tumorectomía (segmentectomía) con bordes libres y exploración visual macroscópica mediastínica.
- En estadio II (A y B): toracotomía más segmentectomía más lobectomía (a veces neumonectomía).
- Estadio IIIA: su tratamiento quirúrgico cuando son potencialmente reseables es neumonectomía más linfadenectomía mediastínica. Si no son reseables los ganglios se comprueban con mediastinoscopia y posteriormente se realiza tratamiento neoadyuvante.
- Estadio IIIB: en nuestro protocolo pese a no ser un tratamiento con fin curativo se practica mediastinoscopia para confirmación diagnóstica.

Los pacientes no operables son tratados con Quimioterapia y/o Radioterapia según esté indicado en cada caso en base al estadio tumoral, ECOG, y otros factores tales como la edad. Para decidir el tratamiento específico en cada caso se hace especialmente necesario la existencia de un Comité de Tumores Torácicos, como el que existe en nuestro centro hospitalario.

En el caso de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, el seguimiento se llevó a cabo por parte del Servicio de Cirugía Torácica cada 3 meses en los primeros 2 años, y cada 6 meses a continuación. Los pacientes que recibieron tratamiento oncológico se derivaron a sus servicios de referencia según el área hospitalaria a la que pertenecieran en cada caso; recibiendo sus ciclos de Quimioterapia y Radioterapia pertinentes según su estadio tumoral y su situación clínica.

I.E.1.1-Aspectos técnicos

TAC

Para la realización de la TAC en nuestro estudio se utilizó un equipo convencional CT-Sytec-GE y un equipo de tomografía helicoidal Philips CT-Secura.

Preferentemente y siempre que no estuviera contraindicado (alergia a contraste yodado, insuficiencia renal...), se realizó una TAC con contraste por su mejor capacidad de resolución en la separación de planos anatómicos.

Se inyectó un contraste vía intravenosa de yodo no iónico a una dosis de entre 50-100 ml. Inicialmente se llevó a cabo una Radiografía digital coronal para determinar el área de exploración. Posteriormente se realizaron cortes de 10 mm de grosor cada 10 mm, desde suelo de la boca hasta tercio medio de los riñones, para la inclusión de las glándulas suprarrenales. El voltaje fue de 125Kv y 450 miliamperios con un tiempo de corte de 5 segundos. Se usó una matriz de 256x 256 píxeles.

Se atendió al criterio del límite de tamaño menor o mayor de 1 cm para clasificar a las adenopatías como malignas o no.

Interpretación de los resultados:

Para la correcta interpretación de los resultados, se requirió una estrecha colaboración con el médico clínico, a fin de que el radiólogo conozca la historia clínica del paciente a la hora de interpretar las imágenes.

La aportación de la TAC en la estadificación fue fundamental, tanto en la estadificación T (por su capacidad de sólo de determinar el tamaño, sino también de visualizar presencia o no de atelectasia o derrame, afectación de la pared torácica o relación con otras estructuras vecinas), como en la N (verificando si había o no positividad en función del tamaño, y definiendo la estación ganglionar afectado) y en la M donde la TAC pudo visualizar metástasis hepáticas, o suprarrenales, y en algunos casos metástasis en columna vertebral.

Fibrobroncoscopia

En el caso de la Fibrobroncoscopia se contó con Neumólogos específicamente formados y con experiencia suficiente. Se realizó la exploración directa de tráquea, laringe y árbol bronquial. Se empleó para ello un equipo OLYMPUS SM-2 dotado de un tubo flexible de fibra óptica de 5 mm y conexión para adquisición en modo video. Dicho equipo está provisto de un pequeño canal que permite aspirar secreciones bronquiales, realizar cepillado bronquial y toma de biopsias. Para la realización de biopsias transbronquiales se contó con un radioscopio para guiar la zona de la punción.

Al contar con pacientes procedentes de otras áreas hospitalarias se utilizaron distintos equipos broncoscópico pero con el mismo protocolo de actuación.

Interpretación de los resultados:

Se valoró el aspecto macroscópico de las lesiones endobronquiales dado que algunas de ellas pueden considerarse “de visu” como altamente sugerentes de malignidad. De dichas lesiones (o de las áreas de ellas con mayor probabilidad por su aspecto macroscópico) es de donde se obtienen las muestras para estudio histológico. Las muestras de las lesiones sugerentes de malignidad se recogen mediante un cepillado bronquial (citología) o mediante una biopsia bronquial o transbronquial, ésta última guiada por radioscopia. Del mismo modo existen datos que se aportan a la estadificación como pueden ser la infiltración de la carina o la existencia parálisis de las cuerdas vocales.

I.E.2-ESTADIFICACIÓN FDG-PET

Una vez que el paciente se considera candidato a Cirugía con fines curativos mediante el procedimiento diagnóstico y estadificación convencional protocolizado en nuestro hospital, previo a la cirugía, es estudiado mediante una exploración de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG (FDG-PET). Con la FDG-PET se valora tanto la naturaleza de la lesión primaria (que en algunos pacientes puede ser incierta), la posible afectación mediastínica y la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

I.E.2.1-Aspectos técnicos

Las exploraciones PET se realizaron con una tomocámara PET dedicada SIEMENS ECAT EXACT 47 (Siemens/CTI Knoxville, TN, USA).

El sistema detector consta de tres anillos detectores con 9256 cristales de Bigermanato de Bismuto repartidos en 24 buckets que permiten la adquisición simultánea de 47 planos y que ofrece un campo útil de visión en el plano transaxial de 54 cm y 16,2 cm en el plano axial.

Estos cristales se encuentran incluidos dentro de un sistema estativo denominado Gantry, donde además de los cristales detectores encontramos 3 fuentes de Germanio-68 y un sistema de láser para la correcta colocación de los pacientes. Las fuentes de Germanio-68, ubicadas en un receptor bajo control informático, reducen al máximo la irradiación del paciente. Estas fuentes permiten corregir la atenuación que sufre el par de fotones desde su lugar de emisión hasta la detección.

a) RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Para la recogida de los datos y su procesado se usó un ordenador SUN conectado con el Gantry y la unidad de almacenamiento de datos primarios (ACS). El ordenador contiene el software adecuado para el procesamiento y presentación de las imágenes obtenidas.

b) PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN

Los pacientes permanecen en ayunas 4-6 horas previas a la inyección del trazador. Antes de la inyección se determina la glucemia. Ante glucemias por encima de 150 mg/dl se recomienda normalizar sus niveles mediante la administración de Insulina de acción rápida por vía intravenosa.

La dosis de F-18-Fluorodeoxiglucosa se estima en función del peso del paciente, oscilando en torno a 370 MBq (10 mCi) que se administra vía intravenosa.

La adquisición de imágenes se realizará tras 60 minutos de reposo. Se realiza la adquisición en modo 2D, o sea, interponiendo entre la fuente emisora y el sistema detector un conjunto de anillos retráctiles de tungsteno (septa) y se consigue que sólo aquellos fotones procedentes de la aniquilación que tengan una trayectoria paralela al trayecto de los septos incidan en los cristales de detección, mientras que el resto queden absorbidos por el material de los mismos, de esta forma la sensibilidad de detección queda reducida a cambio de una mayor resolución espacial en las imágenes así como un menor uso de los recursos informáticos y algoritmos de reconstrucción.

c) INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Un correcto abordaje de la información obtenida en las imágenes PET por parte del observador incluirá una valoración tanto visual como semicuantitativo de las imágenes.

-Análisis Cualitativo: un experto en Medicina Nuclear evalúa la existencia o no de actividad metabólica aumentada a nivel del tórax y a distancia (interpretación visual), no atribuible a actividad fisiológica. Se realiza exclusivamente en base a la valoración visual subjetiva de la

imagen obtenida, desde el procedimiento de reconstrucción de las imágenes hasta su presentación en los distintos planos anatómicos (coronal, sagital y transversal).

-Análisis Semicuantitativo: el grado de captación de la zona problema, en principio, el propio tumor y las posibles adenopatías mediastínicas, se ha establecido mediante la determinación del índice SUV (Standard Uptake Value o valor de captación estándar) máximo de la región de interés en relación a la dosis inyectada y al peso del paciente según la fórmula:

Dosis administrada corregida por desintegración

Actividad en el tumor

SUV: _____

Dosis inyectada al paciente

Peso del paciente

El resultado obtenido es un valor absoluto a dimensional. Para poder realizar los cálculos correspondientes al SUV es imprescindible que a las imágenes se les haya aplicado una corrección de la atenuación corporal.

El valor SUV es de utilidad exclusiva para cada institución determinada y su estimación se basa en una cuidadosa estandarización del procedimiento dentro de dicha institución.

II. FUENTES DE INFORMACIÓN

II.A. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

La fuente primaria de información es la propia Historia Clínica del paciente y los informes realizados por distintos especialistas en ella contenida. De dicha historia se obtienen los datos concernientes tanto al evento primario y diagnóstico del mismo como al control evolutivo del paciente.

La información de la supervivencia de los pacientes a los 5 años del momento del diagnóstico, se recabó de la revisión de las historias clínicas, o mediante los sistemas de información electrónica del SAS.

II.A.1-VARIABLES INDEPENDIENTES

A efectos operacionales las variables han sido agrupadas acorde a:

- Datos socio-demográficos: edad y sexo.
- Datos de la anamnesis: factores de riesgo (tabaco), exposiciones laborales.
- Datos de la sintomatología de inicio, estado general (ECOG).
- Datos de la exploración física
- Datos de laboratorio: Hemoglobina, Hematocrito, Parámetros de función hepática.
- Datos gasométricos (PO₂ y PCO₂) y Espirométricos (FEV₁ y FVC)
- Procedimientos de diagnóstico: filiación de la lesión primaria: Fibrobroncoscopia, y sus técnicas específicas afines, PAAF y otras técnicas en algunos casos como la Biopsia transtorácica con “trucut”.
- Localización de la lesión primaria.
- Estadificación TNM:
 - a. Convencional en base a la TAC.
 - b. Incluyendo la FDG-PET en el algoritmo.
 - c. Definitiva.
- Tratamiento realizado: Cirugía, Radioterapia y/o Quimioterapia.

II.A.2-VARIABLES DEPENDIENTES

Para el análisis de *validez diagnóstica* y en los pacientes en los que se realizó cirugía, el criterio de certeza es el resultado ofrecido por el análisis histológico de la propia pieza quirúrgica.

Pese a cumplir “a priori” los criterios de inclusión, hubo un subgrupo de pacientes en los que se desestimó la intervención quirúrgica debido a que la FDG-PET descubrió diseminación a distancia. La confirmación de la naturaleza de estas lesiones se realizó por procedimientos diagnósticos de imagen específicos y cuando fue posible mediante la toma de biopsia de las lesiones.

Para el análisis de *capacidad predictiva* de las diferentes variables sobre la supervivencia la variable dependiente fue la supervivencia del paciente determinada en semanas de supervivencia y en el estado del paciente en el momento del cierre de la recogida de datos.

III. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos se ha realizado inicialmente en la población total de estudio. Cuando los resultados lo han sugerido, se ha procedido al análisis de los distintos subgrupos de pacientes en función de las principales variables de estudio.

Para dicho análisis se ha empleado un ordenador personal convencional dotado de software de tratamiento estadístico SPSS vs 11.5.

III.A-ESTUDIO DESCRIPTIVO

Para la exposición de las variables de naturaleza cuantitativa se emplea el formato convencional de media +/- desviación estándar y mediana. Para las variables de naturaleza cualitativa la descripción de las mismas se realiza en términos de proporciones de población.

III.B- ESTUDIO ANALÍTICO

III.B.1 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS: VALIDEZ DIAGNÓSTICA, ESTADIFICACIÓN Y FILIACIÓN HISTOLÓGICA

El análisis de la validez diagnóstica se ha realizado mediante la confrontación de los resultados procedentes de cada procedimiento de diagnóstico-estadificación con el criterio de certeza. Se ha procedido acorde al método habitual de establecer la proporción de resultados Verdaderos Positivos, Verdaderos Negativos, Falsos Positivos y Falsos Negativos que ofrecen para cada procedimiento la estimación de la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, todos ellos con un intervalo de confianza al 95%.

Este análisis se realiza tanto para el procedimiento convencional diagnóstico (basado en la TAC) y para dicho algoritmo incluyendo la FDG-PET. Aunque en sentido estricto se pretende realizar tanto para la valoración del tumor primario (T), extensión ganglionar (N) y diseminación (M), por las características del diseño de investigación esta estimación se realiza en sentido estricto en la estadificación “N” y “M” de los pacientes.

El análisis de impacto clínico se realizó mediante la estimación de la proporción de pacientes en los que se observó una optimización de la conducta terapéutica respecto a la intención inicial de tratamiento.

III.B.2 SUPERVIVENCIA

III.B.2.1-Comparación de poblaciones

En función del tipo de variables estudiadas se aplicó la metodología estadística pertinente: test para comparación de proporciones, test de comparación de medias y análisis de la varianza.

III.B.2.2-Análisis bivariado

Se ha realizado un análisis univariante de la supervivencia a los 5 años (medida en semanas) atendiendo tanto a diversas características clínicas del paciente como a su naturaleza tumoral. Para ello se ha empleado el test de ANOVA.

III.B.2.3- Análisis de la supervivencia por el modelo de Kaplan-Meier

Para el análisis de las variables incluidas en el análisis de supervivencia se partió de la información previamente existente en la literatura afín y de las principales variables de uso clínico habitual en estos pacientes: epidemiológicas (edad y sexo); etiológicas (tabaco); clínicas y de laboratorio (ECOG, Hemoglobina, PO₂, PCO₂, FEV₁, FVC) o diagnósticas (Lesión primaria T, estadio TNM, Histología, SUV).

III. B. 2.4-Modelo de Cox Bivariado

Para la creación de un modelo multivariante con intención explicativa, se ha partido de la realización de un análisis univariante entre la variable supervivencia y las principales variables que se consideran con capacidad explicativa. Dichas variables han sido analizadas tanto acorde a su naturaleza original (cuantitativas, cualitativas...) o estableciendo categorías acorde a diversos criterios: fisiopatológicos, pronósticos, información científica previa.

En el caso de variables cuantitativas que han sido categorizadas se ha empleado para determinar el punto óptimo de corte tanto la información existente en la literatura científica afín como la metodología de Curvas ROC.

III.B.2.5- Modelo de Cox Multivariante

En base a los resultados procedentes de los análisis antes mencionados se han incluido una serie de variables independientes potencialmente predictoras del pronóstico a largo plazo para el análisis de éste modelo de supervivencia.

RESULTADOS

I. ESTUDIO DESCRIPTIVO

I.A-VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

I.A.1-SEXO

Nuestra población de estudio la componen un total de 51 pacientes, cuya distribución por sexos es de 49 hombres y 2 mujeres, lo que representa un 96% y un 4% respectivamente.

Este claro predominio masculino, se refleja en el Gráfico R1.

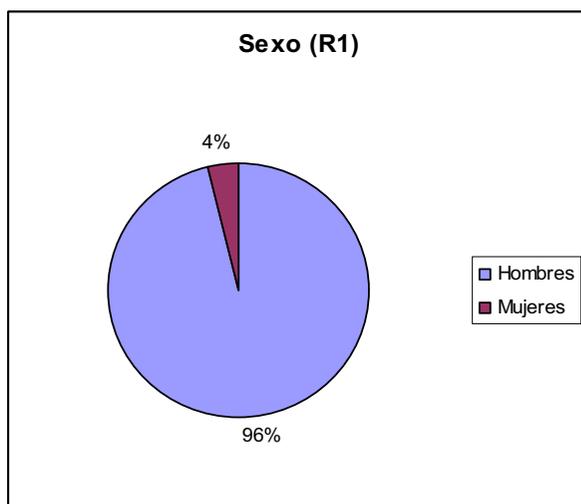


GRÁFICO R1 Sexo: distribución de nuestra población por sexos.

I.A.2-EDAD

La edad media de nuestros pacientes fue de 61,14 años (mediana 61; desviación estándar 11,75). El Histograma de su distribución se refleja en el Gráfico R2

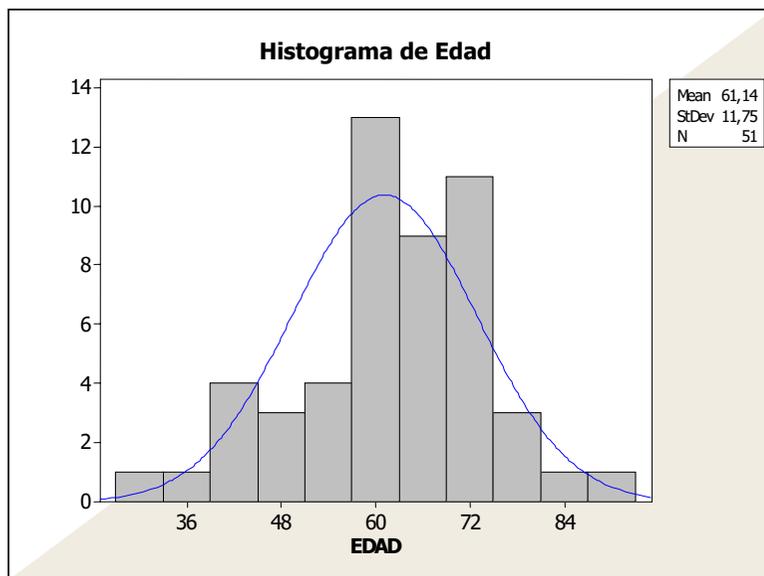


GRÁFICO R2 Edad: distribución de nuestra población por grupos de edad.

LB-FACTORES ETIOLÓGICOS

Los factores etiológicos relacionados con el Carcinoma broncopulmonar más relevantes en nuestra población de estudio fueron:

LB.1-TABACO

El porcentaje de pacientes no fumadores fue del 12% (6), el de fumadores en el momento del estudio fue de 57% (29) y el de pacientes que habían abandonado su hábito tabáquico (exfumadores) del 31% (16). Del total de pacientes con el antecedente de tabaquismo, la media de consumo de cigarrillos fue de 39,59 paq-años (mediana 33,5, desviación estándar 18,16) con un valor máximo de paq-años de 80 y un valor mínimo de 14 paq-años; todo lo cual queda detallado en los Gráficos R 3-4.

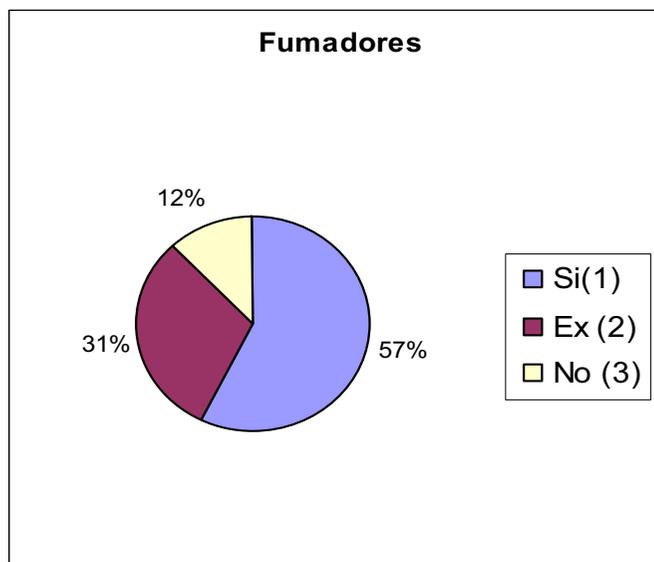


GRÁFICO R3: Porcentaje de fumadores, exfumadores y no fumadores.

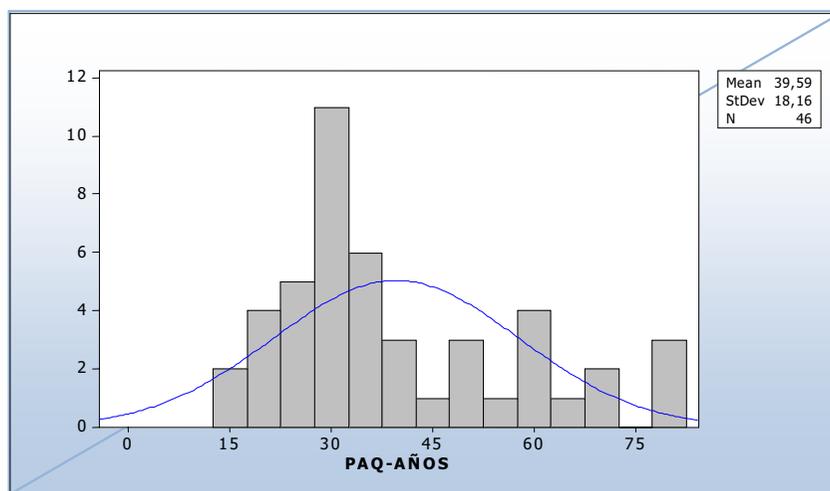


GRÁFICO R4: Paquetes- años

1.B.2-OTRAS PATOLOGÍAS PULMONARES

En 20 pacientes (lo que representa un 39% de nuestra población de estudio) existía el antecedente de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC); en 7 casos (13,7%) se reflejaba entre los antecedentes del paciente el haber padecido Tuberculosis Pulmonar y en 4 casos (7,8%) existía algún otro antecedente de patología pulmonar: asma bronquial (1 caso);

Síndrome de Apnea del Sueño (en otro caso), y antecedentes de infección pulmonar consolidativa (en 2 casos).

I.B.3-OTRAS NEOPLASIAS

En un total de 4 casos de nuestra población de estudio lo que supone un 7,8% del total cabe mencionar el antecedente de alguna neoplasia previa ya tratada y curada: en 3 de los casos estos eran tumores del área ORL, y en 1 caso un cáncer de colon.

I.B.4-OTRAS PATOLOGÍAS

La coexistencia de patología cardiovascular fue muy frecuente en nuestra población de estudio, estando presente en un 29,4% de nuestros pacientes (15 casos). Por entidades nosológicas resaltar la presencia de Hipertensión Arterial (HTA) que fue la más frecuente de ellas (9 casos, un 17,6% de los pacientes), seguida de la existencia de Arritmias (en un 10 % de los casos, 5 pacientes) y de Cardiopatía Isquémica (CI) (en un 6% de los casos, 3 pacientes). En algunos casos concurrieron dos de estos factores de riesgo quirúrgico, sobre todo la HTA y la CI.

En cuanto a la Diabetes Mellitus en nuestra serie estaba presente en el 11,7% de los pacientes (6 casos).

En la anamnesis de nuestra serie se ha recogido la existencia de Hepatopatía hasta el 9,8% de los casos (5 pacientes).

I.B.5-FACTORES OCUPACIONALES

Fue un factor etiológico de menor importancia ya que tan sólo 2 pacientes (4 %) habían referido haber estado expuestos a agentes medio-ambientales en su actividad profesional: uno de ellos (2 %) había trabajado en minas de carbón, y otro (2%) había tenido relación con el asbesto.

I.C-VALORACIÓN INICIAL Y TEST DE LABORATORIO

I.C.1-SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

De forma aislada, los síntomas que con mayor frecuencia presentaron los pacientes como síntoma de inicio fueron:

- Tos 17/51 (33%)
- Espustos Hemoptoicos/Hemoptisis 16/51 (31%)
- Disnea 13/51 (25%)
- Dolor 12/51 (23%)

- Síndrome constitucional 11/51 (21%)
- Hallazgo casual/asintomático 10/51 (19%)
- Fiebre 4/51 (8%)
- Síndrome paraneoplásico 1/51 (1,9%), clínicamente evidente en forma de un síndrome miasteniforme.

Estos valores quedan resumidos en el Gráfico R 5.

La mayoría de los pacientes presentaron 2 o más síntomas, como es el caso de la asociación de tos y disnea que se presentó en el 12% (6/51) o de tos y expectoración hemoptoica o tos y dolor que se presentaron en el 4% (2/51) de los casos.

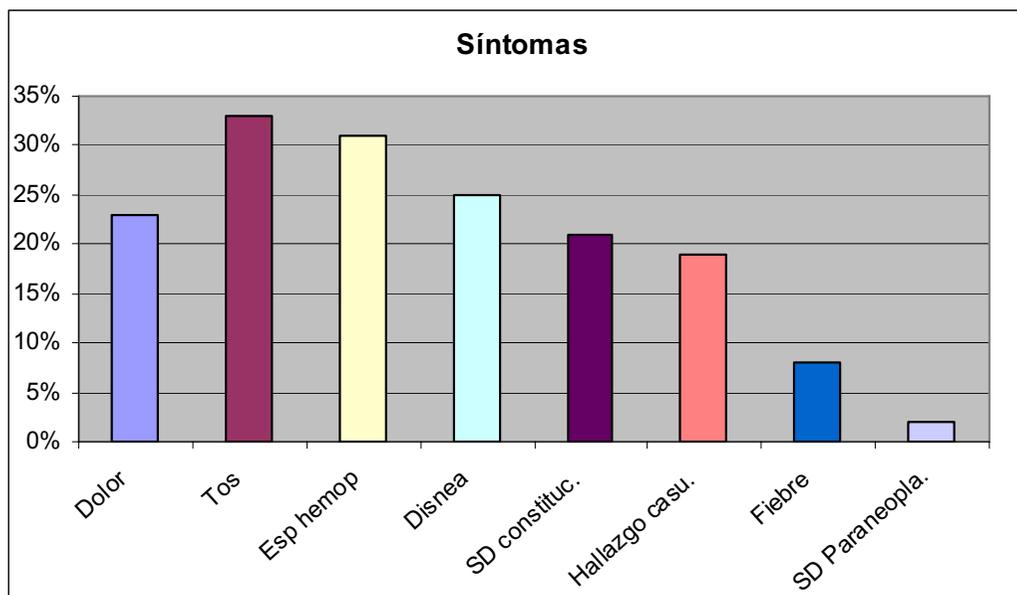


GRÁFICO R5 Síntomas de inicio.

1.C.2-EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración de los pacientes en el momento del diagnóstico existían signos de afectación torácica en el 41% de los casos (21 pacientes) y signos de afectación extra torácica (como es el caso de pérdida de peso u otros signos derivados de metástasis) en el 6% de los casos (3 pacientes) siendo normal en el resto de los casos.

I.C.3-ECOG

En nuestro medio hospitalario se utiliza la clasificación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este de los EEUU (equivalente al Karnofsky anglosajón) para determinar el impacto del cáncer sobre el estado general especialmente sobre el trabajo y la vida cotidiana (Véase apartado IV.A.1 de la Introducción).

Una elevada proporción de nuestra población poseía mínimas alteraciones de su estado general. La distribución en estadios ECOG en nuestra serie en el momento del diagnóstico fue: ECOG 0 21 (41,1%), ECOG de 1 en 22 casos (43,1%), un ECOG de 2 en 7 casos (13,7%) y un ECOG de 3 en 1 caso (2%).

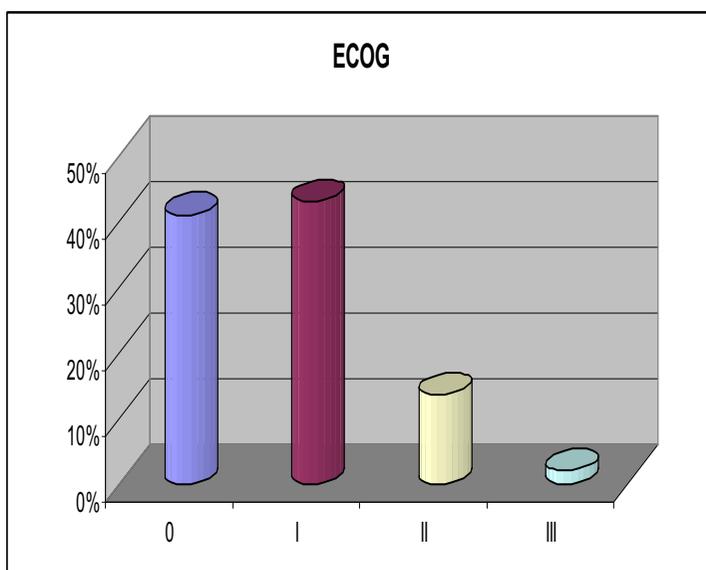


GRÁFICO R6: ECOG

I.C.4-PRUEBAS DE LABORATORIO

De los diferentes parámetros procedentes de las analíticas realizadas en el momento del diagnóstico se han seleccionado por su probable papel explicativo-predictivo:

-Hemoglobina: que estaba en valores normales en 30 de los casos (58,8%), y en valores inferiores a la normalidad en 21 de los casos (41,2%). El valor medio fue de 13,18 con una desviación estándar de 4,47.

-Hematocrito: que era normal en 31 de los casos (61%) y estaba en valores inferiores a la normalidad en 20 casos (29%). El valor medio fue de 42,06 con una desviación estándar de 13,3.

-Analítica de función hepática (FA, GOT, GPT, LDH): que fue normal en 46 casos 90% de nuestros pacientes) y en cifras por encima de la normalidad en 5 pacientes (10%). Para la fosfatasa alcalina el valor medio fue de 127 con una desviación estándar de 61,73. Para la GOT el valor medio fue de 28,35 con una desviación estándar de 16,19. Y para la GPT la media fue de 28,94 con una desviación estándar de 17,48.

I.C.5-GASOMETRÍA ARTERIAL

Como indicativo de la existencia o no de insuficiencia respiratoria cabe destacar el valor de la Presión Parcial de Oxígeno (PO₂) que al inicio del estudio fue normal en 37 de nuestros pacientes (72,5%) y el valor de la Presión Parcial de Dióxido de Carbono (PCO₂) que resultó normal en 44 de los casos (86%) y elevada en 7 casos (14%). En 9 de nuestros pacientes existía una insuficiencia respiratoria parcial (17,6%) y en 5 casos una insuficiencia respiratoria global (9,8%). El valor medio de PO₂ en nuestra serie fue de 72,29 con una desviación estándar de 13,95, y para la PCO₂ la media fue de 42,86 con una desviación estándar de 15,6.

I.C.6-PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

La espirometría realizada al inicio del estudio reflejó:

Un valor por debajo del 80% de la normalidad del Flujo Espirado en el Primer Segundo (FEV₁) en 26 de los casos (51%) mientras que fue normal en el resto de los casos (49%). Un valor por debajo del 80% de la normalidad de la Vapacidad vital Forzada (FVC) en 9 casos (18%), mientras que en el resto fue normal (82%).

El valor medio de FEV₁ fue de 71,61 con una desviación estándar de 18,05. Y para el FVC fue de media 81,43 y de desviación estándar de 17,38. Un patrón obstructivo en el 37% de los casos (19/51), un patrón restrictivo en el 17,6% de los casos (9/51) y un patrón de normalidad en el 45% de los casos (23/51). Los parámetros espirométricos cambiaron la decisión terapéutica en pacientes reseables por su estadio tumoral en 3 casos, de tal forma que éstos tuvieron que recibir tratamiento oncológico por no ser candidatos a intervención quirúrgica por su mala función pulmonar.

II. ESTUDIO ANALÍTICO

II.A. ANÁLISIS DE VALIDEZ. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

II.A.1-LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN PRIMARIA

En cuanto a la localización de la lesión primaria caracterizada mediante la Radiografía de tórax y la TAC, en 31 de nuestros pacientes (60%) la lesión se presentó en el pulmón derecho, mientras que 22 casos (40%) se localizaban en el pulmón izquierdo. Con respecto a la localización por lóbulos, en 26/51 de nuestros pacientes había lesión en el Lóbulo Superior Derecho (LSD) (51%), en 5/51 pacientes en el Lóbulo Inferior Derecho (LID) (9,8%), en 19/51 pacientes en el Lóbulo Superior Izquierdo (LSI) (37%), y en 3/51 casos en Lóbulo Inferior Izquierdo (LII) (6%). No hubo casos con lesiones localizadas en el lóbulo medio. En 2 de nuestros casos (4%) hubo afectación multilobar por imagen TAC.

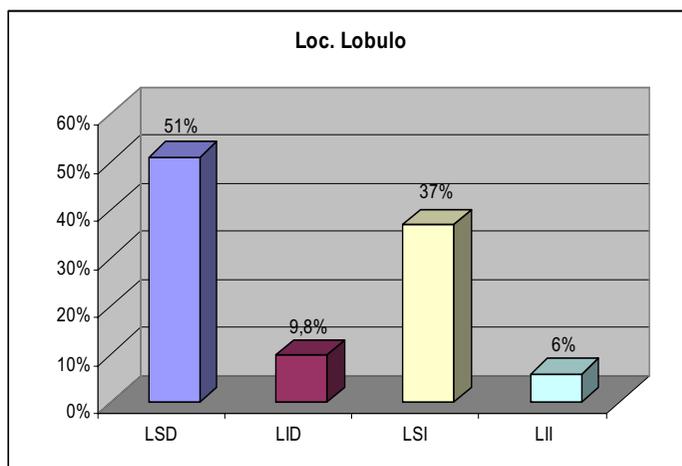


GRÁFICO R7 Localización anatómica (en lóbulos pulmonares)

II.A.2-VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA TAC EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL

II.A.2.1-Lesión primaria (T)

La estadificación T se llevó a cabo exclusivamente con medios diagnósticos como la TAC (y ocasionalmente con Fibrobroncoscopia), de tal forma que hubo 11 pacientes con estadio T1 (21,5%), 29 con T2 (56,8%), 4 pacientes con estadio T3 (7,8%), y 7 casos con T4 (13,7%).

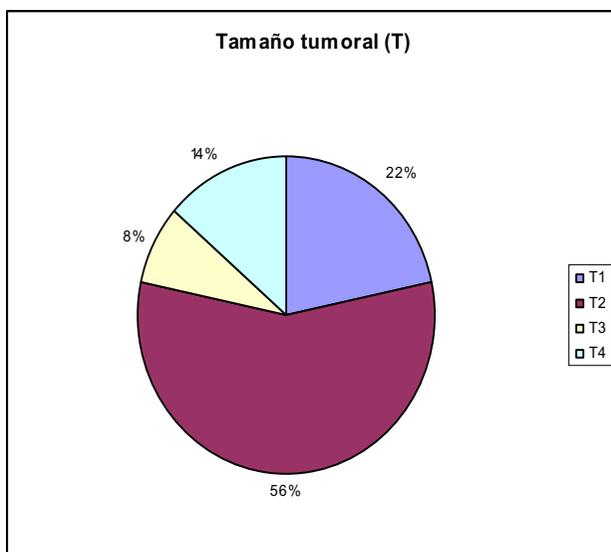


GRÁFICO R8 Tamaño tumoral (T)

II.A.2.2-Afectación mediastínica (N)

Como se expuso anteriormente (véase apartado V.B.8.A de la Introducción), la afectación ganglionar torácica (N) según la TAC se realiza mediante criterios estructurales es decir, en virtud del tamaño de la lesión. De esta forma, aquellos ganglios mediastínicos que sobrepasan un tamaño de 1 cm fueron considerados como positivos de infiltración tumoral, mientras que los inferiores a dicho límite se consideraron como ganglios inflamatorios o de naturaleza inespecífica.

De acuerdo con la clasificación TNM y el mapa de adenopatías de Mountain-Dresler (Véase apartado III.C.2 de la Introducción), la TAC clasificó a nuestros pacientes en el 53% de los casos como N0 (27 casos), en el 6% como N1 (12%), en el 29% de los casos como N2 (15), en ningún caso como N3, y en 3 casos (6%) existían dudas en cuanto a la estadificación ganglionar.

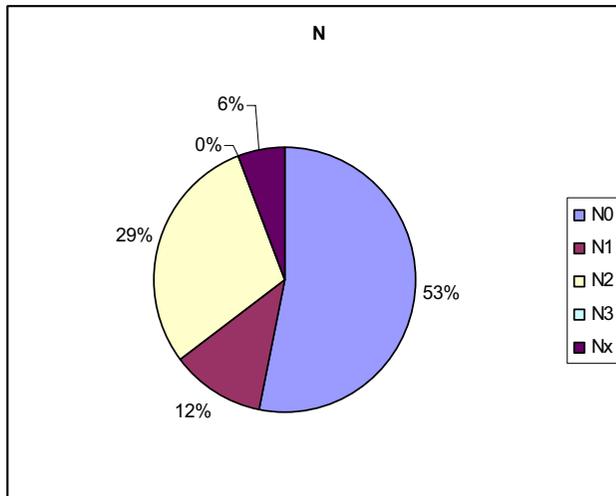


GRÁFICO R 9 Afectación Mediastínica (N)

II.A.2.3-Afectación a distancia (M)

En la mayoría de nuestros pacientes, mediante el estudio por TAC, no se detectaron metástasis a distancia (36/51 casos 70%), en el 14% de los casos (7/51) se clasificaron a nuestros pacientes como M1 y en el 16% (8/51) existían dudas por la TAC de si los cambios radiológicos correspondían o no a una lesión metastásica hecho que en la práctica clínica sucede con relativa frecuencia. Habitualmente estos pacientes precisaron para un diagnóstico definitivo de otras técnicas específicas para evaluación de la imagen como RMN, Ganmagrafía ósea...etc.

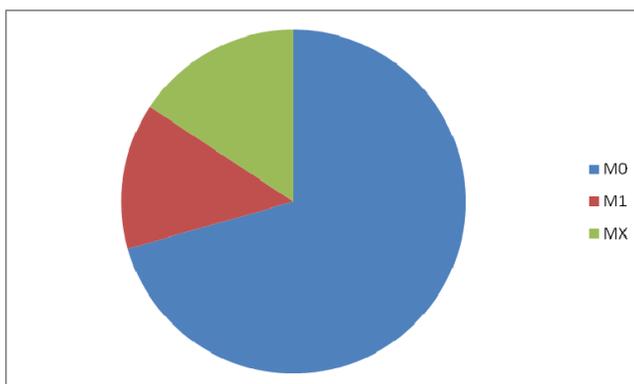


GRÁFICO R10 Afectación a distancia (M)

II.A.2.4-Estadificación por TAC (TNM)

La estadificación clínica por métodos convencionales sin incluir a la FDG-PET en nuestro estudio fue: Estadio IA 9,8% (5 pacientes), IB 21,5% (11 pacientes), IIA 2% (1 caso), IIB 7,8% (4 pacientes), IIIA 23,5% (12 pacientes), IIIB 9,8% (5 casos) y IV 25,5% (13 pacientes), todo lo cual se puede representar en el siguiente gráfico. (Gráfico R11)

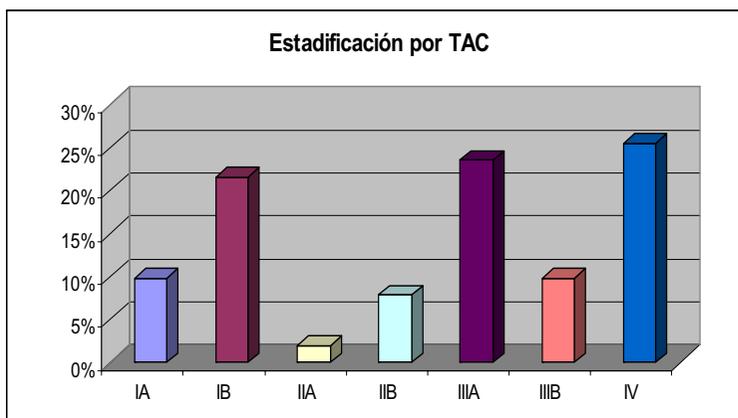


GRÁFICO R11 Estadificación por TAC (TNM)

Cuando se contrastan los resultados ofrecidos por la TAC en la estadificación ganglionar de la enfermedad con el informe histológico de la pieza los resultados de Validez diagnóstica en nuestro estudio de entre los que finalmente fueron sometidos a una mediastinoscopia o una cirugía (42 casos) son: VP 17, FP 2, VN 11, FN 12.

	Proporción	%	IC 95%
VPP	17/19	85%	66,8-98,7
VPN	11/23	47%	25,3-70,4
SENSIBILIDAD	17/29	58,60%	38,9-78,3
ESPECIFICIDAD	11/13	84,6%	54,5-98,11
RPP	0,58/1-0,846	3,8	
RPN	1-0,586/0	0,48	
PREVALENCIA	29/42	69%	

TABLA R1: Validez Diagnóstica de la TAC en nuestro estudio

II.A.3-VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA FDG-PET EN LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL

II.A.3.1-Lesión primaria (T)

De modo general la estadificación primaria T se llevó a cabo por el procedimiento habitual de diagnóstico. Las imágenes de FDG-PET se valoraron tanto en base al análisis visual como el semicuantitativo (SUV máximo) para la correcta filiación de la lesión primaria. En nuestra serie el valor medio del índice SUVmax. (Standardized Uptake Value) fue de 5,48, la mediana se situó en 6,4 con un valor extremo máximo de 22,7 y un valor extremo mínimo de 2,5, todo lo cual queda representado en el gráfico R12.

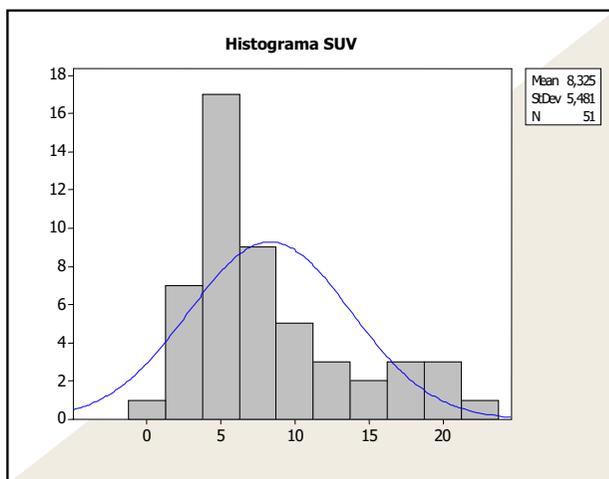


GRÁFICO R 12: VALOR SUV MÁXIMO

II.A.3.2-Afectación mediastínica (N)

Cuando se contrastan los resultados ofrecidos por la PET en la estadificación ganglionar de la enfermedad con el informe histológico de la pieza quirúrgica (estándar de referencia) los resultados de Validez Diagnóstica en nuestro estudio en el total de 42 pacientes que fueron intervenidos o sometidos a mediastinoscopia son: VP 25 FP 0 VN 13 FN 4. Todo lo cual queda expresado en la Tabla R2.

	Proporción	%	IC 95%
VPP	25/25	100%	86,28-100
VPN	13/17	76,50%	50,1-93,19
ESPECIFICIDAD	13/13	100%	75,29-100
SENSIBILIDAD	25/29	86,20%	68,34-96,11
RPP	0,862/1-1		0
RPN	1-0,862/1	0,138	
PREVALENCIA	29/42	69%	

TABLA R2: Validez Diagnóstica de la FDG-PET en nuestro estudio

La afectación tumoral ganglionar que no fue detectada por la FDG-PET (FN) corresponde con los siguientes estudios:

-En 2 pacientes: la afectación ganglionar estaba localizada junto al tumor primario de modo que la actividad propia del tumor impedía su correcta visualización.

-En 2 casos la adenopatía mostró un tamaño inferior a 1cm.

II.A.3.3-Afectación a distancia (M)

Tras la realización de la FDG-PET se encontraron metástasis no sospechadas tras un estudio convencional en 13 de nuestros pacientes (es decir se pasó de un M0 a un M1) (25% del total de casos estudiados 13/51). Y se clasificaron como normales 7 casos que previamente se clasificaron por el estudio convencional previo a la FDG-PET como lesiones metastásicas (13,7% de los casos 7/51), es decir se pasó en la estadificación de M1 a M0.

Tras la realización de la FDG-PET se evidenció la presencia de metástasis a distancia en 17/51 pacientes (33% de los casos), cuyas localizaciones fueron:

-En glándulas suprarrenales en 3 casos/17 (17,6%).

-En Hígado en 3 casos/17 (17,6%)

-En huesos en 10 casos/17 (58,8%)

-En otros lóbulos pulmonares en 6 casos/17 (35%)

Como se puede observar en más de un paciente se evidenció la concurrencia de varias localizaciones metastásicas.

II.A.3.4-Estadificación PET

Tras la realización de la FDG-PET la clasificación de nuestros pacientes por estadios quedó de la siguiente manera:

IA	5/51	9,80%
IB	7/51	13,70%
IIA	0/51	0%
IIB	7/51	13,70%
IIIA	10/51	19,60%
IIIB	5/51	9,80%
IV	17/51	33%

TABLA R3: Estadificación PET

II.A.4- MODIFICACIÓN DE LA ESTADIFICACIÓN:

II.A.4.1-Estadificación definitiva

La estadificación definitiva obtenida del análisis ganglionar por técnicas invasivas y de una correcta evaluación de las metástasis por la conjunción de técnicas estructurales habituales específicas para cada caso (RMN, Ganmagrafía ósea, etc.) y funcionales (aumento de captación por FDG-PET) queda en nuestro estudio de la siguiente forma:

IA	4/51	7,80%
IB	5/51	9,80%
IIA	2/51	3,90%
IIB	5/51	9,80%
IIIA	13/51	25,40%
IIIB	5/51	9,80%
IV	17/51	33,30%

TABLA R 4: Estadificación definitiva

Por todo lo anteriormente descrito la estadificación clínica previa a la realización de la FDG-PET, la estadificación por PET y la definitiva quedan de la siguiente manera en nuestro trabajo:

	ESTAD TAC	ESTAD PET	ESTAD DEF
IA	9,80%	9,80%	7,80%
IB	21,5%	13,7%	9,80%
IIA	2,00%	0,00%	3,90%
IIB	7,80%	13,70%	9,80%
IIIA	23,50%	19,60%	25,40%
IIIB	9,8%	9,8%	9,80%
IV	25,50%	33%	33%

TABLA R5: Estadificaciones TAC, PET y Definitiva

II.A.4.2-Errores en la estadificación por TAC

Si se analizan individualmente los errores de estadificación de la TAC, se observa que la TAC estadificó correctamente en el 47% de los casos (24/51), y lo hizo erróneamente en el resto 53% (27/51). Los errores fueron la mayoría al infradiagnosticar a los pacientes: en 19 casos (70,3% del total de errores), mientras que en 8 casos se equivocó al supradiagnosticar (29,6%). Esta infraestadificación procedió principalmente de la estadificación ganglionar (N).

II.A.4.3-Errores en la estadificación por FDG-PET

Al comparar la estadificación tras la realización de la FDG-PET y la definitiva, el porcentaje de errores fue mucho menor que en el caso de la TAC: errores del 13,7% del total de casos (7 casos), mientras que lo hizo correctamente en el resto un 86,4% (44 casos). Cuando la estadificación de la FDG-PET fue errónea fue por sobreestadificación en 2 pacientes y por infraestadificación en 5 casos. En la siguiente tabla se pormenorizan las causas de los errores de la FDG-PET tanto en un sentido como en el otro.

	EST FDG-PET	EST DEFINIT	CAUSA DEL ERROR
CASO 10	IB	IIIA	Tumor cerca VAP
CASO 15	IA	IIA	Tamaño tumoral
CASO 16	IIIA	IIIB	Tumor invade grandes vasos
CASO 19	IIIB	IIIA	Adenopatía inflamatoria
CASO 23	IB	IIIA	Tumor cerca VAP
CASO 40	IIB	IIIA	Tumor invade grandes vasos
CASO 43	IIB	IIA	Tamaño tumoral

TABLA R 6: Errores en la Estadificación FDG-PET

II.A.4.4-Impacto sobre la elección de tratamiento

En nuestra serie la introducción de la FDG-PET en los protocolos de estadificación de los pacientes con Carcinoma Broncogénico CNP ha mostrado una utilidad relevante. De esta manera en nuestra serie en un 26% de los casos la FDG-PET cambió la decisión de la terapéutica quirúrgica, así en 6 casos (12% del total) la FDG-PET cambió de un estadio avanzado a uno resecable (esto es \leq o igual a IIIA) haciendo que estos pacientes fueran valorados para una resección con fines curativos. Y en 7 casos (14% del total) evitó cirugías innecesarias por tratarse de pacientes con un estadio avanzado (IIIB o IV).

Además de lo expuesto, en un 23% de los casos (12 del total), aunque no modificó el planteamiento quirúrgico si planificó la secuencia terapéutica adecuada para el paciente; esto es si se pasó de un IIB a un IIIA se realizó Quimioterapia previa a la Cirugía...etc.

II.A.5-NATURALEZA DE LA LESIÓN PRIMARIA

II.A.5.1-Tipo histológico

A la tipificación definitiva de la lesión se llegó en todos los casos. La histología más frecuente en nuestra serie fue la Escamosa 34/51 (66,6%), seguida del Adenocarcinoma 11/51 (21,6%), y células grandes en 6/51 (12%). Se excluyeron del estudio otros tipos histológicos ajenos al objeto de este trabajo.

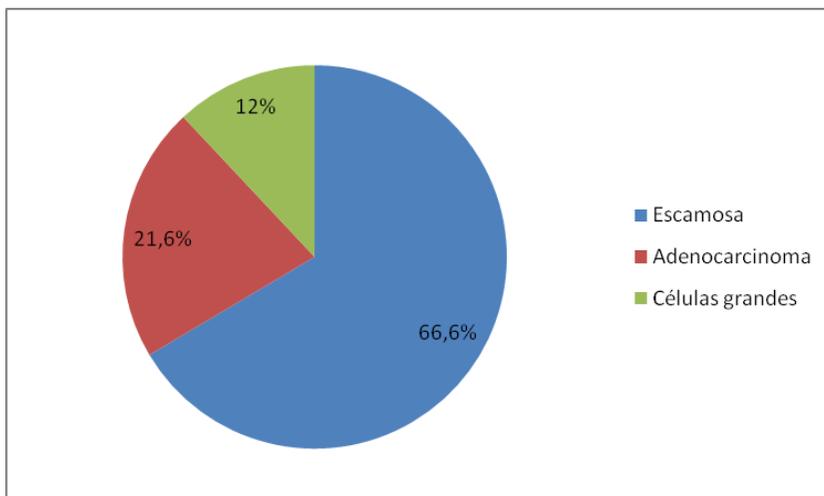


Gráfico R 13: Distribución de nuestra población por subtipos histológicos

II.A.5.2-Método empleado para el diagnóstico anatomopatológico

La fibrobroncoscopia determinó la histología definitiva en 30 casos (58,8% 30/51) ya sea mediante citología bronquial, toma de biopsia bronquial o transbronquial guiada por radioscopia (ésta última técnica dio el diagnóstico en 2 casos).

Mediante la recogida de la muestra por punción aspiración por aguja fina (PAAF) se llegó al diagnóstico patológico en 4 casos (7,8%), y se hizo necesaria la realización de otras técnicas específicas para obtener el diagnóstico en 5 casos (9,8%): en 2 casos biopsias pleurales, y en 3 casos biopsias transtorácicas por “trucut”. En 12 casos el diagnóstico definitivo lo dio la pieza quirúrgica (torácica o ganglionar), bien porque las técnicas previas visualizaron células tumorales sin precisar el tipo histológico (hecho que sucedió en 8/12 casos) o bien porque la cirugía cambió el tipo celular (4/12 casos), dando la histología definitiva.

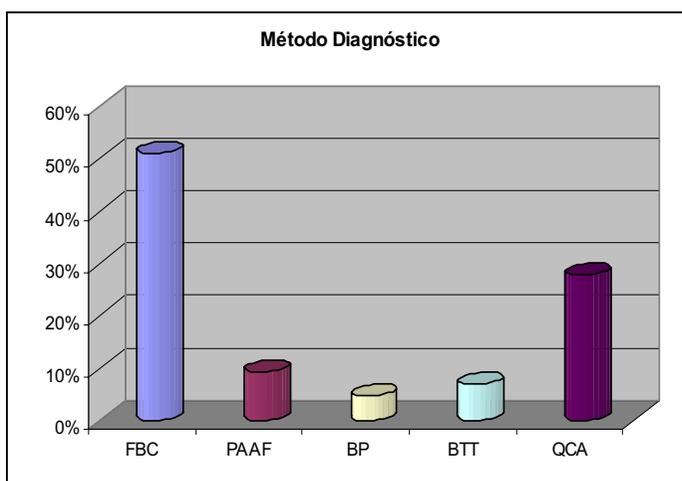


GRÁFICO R14: Método Diagnóstico empleado para la filiación histológica
 FBC: Fibrobroncoscopia; PAAF: punción aspiración con aguja fina. BP: biopsia plural.
 BTT: biopsia transtorácica. Qca: Cirugía.

II.A.6-TRATAMIENTO

II.A.6.1-Cirugía

La técnica empleada estuvo determinada por la estadificación que se realizó con los métodos de diagnóstico y estadificación convencionales. Cuando la FDG-PET demostró afectación N2, en algunos casos se realizó previamente una mediastinoscopia para su identificación anatomopatológica, o en la propia toracotomía se procedió a una exploración mediastínica en aras de confirmar la posible afectación ganglionar mostrada por FDG-PET.

Pese a existir un protocolo terapéutico vigente, en cada acto quirúrgico prevalece de modo subyacente el abordaje acorde al peor supuesto posible aportado por la estadificación. De acuerdo al protocolo en uso en nuestro hospital y en función del estadio tumoral determinado “a priori” por la FDG-PET y resto de métodos se procederá:

-En Estadio I (A y B): toracotomía más tumorectomía (segmentectomía) con bordes libres y exploración visual macroscópica mediastínica. De este procedimiento se beneficiaron 6 pacientes.

-En estadio II (A Y B): toracotomía más segmentectomía más lobectomía (a veces neumonectomía) en 6 pacientes.

-Estadio IIIA: su tratamiento quirúrgico cuando eran potencialmente resecables fue neumonectomía más linfadenectomía mediastínica. (10 casos). Si no eran resecables los ganglios se comprobaron con mediastinoscopia y luego se realiza tratamiento neoadyuvante (en nuestra serie en ningún caso).

-Estadio IIIB: en nuestro protocolo pese a no ser un tratamiento con fin curativo se practica mediastinoscopia para confirmación diagnóstica. En nuestra serie no se dio este supuesto en ningún caso.

II.A.6.2-Tratamiento no quirúrgico

Si en base a la estadificación previa o al estado clínico del paciente se desestima la pertinencia de tratamiento quirúrgico, el Comité para Tumores Broncopulmonares consensúa el tratamiento apropiado para cada caso. De este modo recibieron tratamiento oncológico combinado (Radioterapia más Quimioterapia) un total de 8 pacientes los cuales estaban clasificados en estadio IIIB 6 de ellos, y en 2 casos estaban clasificados en IIIA.

Recibieron tratamiento quimioterápico exclusivamente 11 pacientes de los cuales pertenecían al estadio IV en el 91% de los casos (10/11) y en un caso pertenecía al estadio IIB.

Recibieron tratamiento Radioterápico exclusivamente 3 pacientes que pertenecían al estadio IB.

II.B-SUPERVIVENCIA

II.B.1-SEMANAS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de Carcinoma Broncogénico para nuestro estudio fue del 23% (12/51) y fueron exitos a los 5 años en el 76% de los casos (39/51).

La media de supervivencia en semanas fue de 139 con una desviación estándar de 121,4. La mediana de supervivencia a los 5 años fue de 90, con un valor máximo de 326 semanas y un valor mínimo de 3 semanas. Si diferenciamos entre los dos grupos: la media de supervivencia en semanas para los fallecidos fue de 94,3 semanas, y para los vivos al final del estudio de 330,5 semanas.

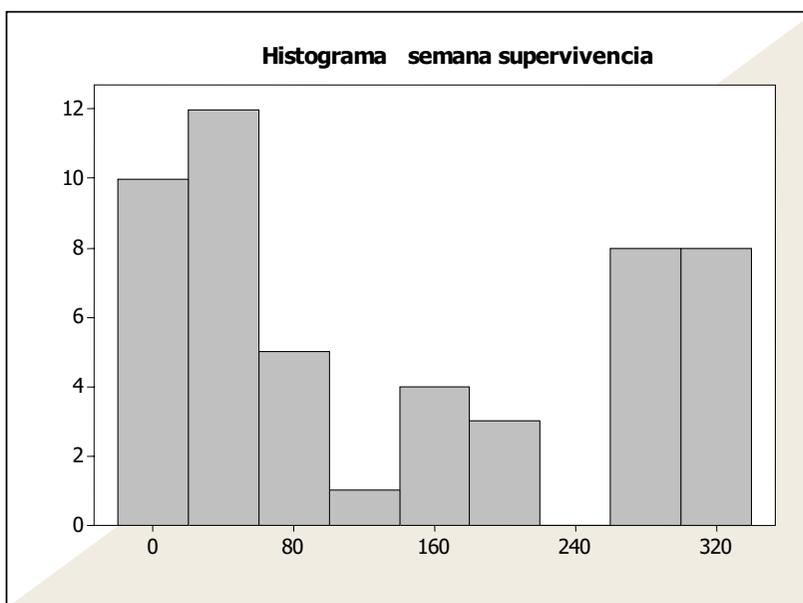


GRÁFICO R 15: Semanas Supervivencia

II.B.2-ANÁLISIS BIVARIADO

II.B.2.1-Comparación de medias

Se realizó un análisis univariante de la supervivencia a los 5 años (medida en semanas) atendiendo tanto a diversas características clínicas del paciente como a su naturaleza tumoral. Para ello se empleó el test de ANOVA.

No se analizó la diferencia atendiendo al sexo debido a la escasa proporción de mujeres en nuestra serie (n=2). Los resultados globales de dicho análisis se exponen en la Tabla R7.

Los pacientes mostraron una supervivencia estadísticamente significativa en función del tipo histológico y del tamaño tumoral. Acorde al tipo histológico mostraron una supervivencia mayor los pacientes de la variante adenocarcinoma y la menor supervivencia fue para la variante escamosa.

En cuanto al tamaño tumoral fue mayor la supervivencia a los 5 años en los pacientes con un tamaño < 3 cm (p= 0,01).

Atendiendo al estadio por TNM, la supervivencia a los 5 años fue mayor para los pacientes en estadios iniciales (I-II) que para los pacientes en estadios más avanzados (III-IV) con un nivel muy próximo a la significación estadística (p= 0,074).

Se comparó a los pacientes con un buen performance status (ECOG 0-1) con el resto (ECOG 2-3) sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa con el tiempo de supervivencia (p 0,272). Del mismo modo se analizó el hábito tabáquico (fumadores, exfumadores y nunca fumadores) así como la historia de tabaquismo (> o < 30 paq-año) con el tiempo de supervivencia sin encontrar diferencias entre los diferentes subgrupos (p= 0,654 y p= 0,882).

El nivel de hemoglobina (diferenciado en normal o patológico) no evidenció tener relación con el tiempo de supervivencia en nuestro estudio (p= 0,564).

Se analizó la posible relación entre los valores espirométricos con la supervivencia no resultando ser estadísticamente significativos: para el FEV1 (p= 0,979) y para el FVC (p= 0,375).

En cuanto a los valores gasométricos hubo una clara tendencia a la mayor supervivencia en aquellos pacientes sin hipoxemia (PO2 normal) con un valor de “p” muy próximo a la significación estadística (p= 0,056), hecho que no fue tan manifiesto para la PCO2 (p= 0,912). Todo lo cual se expone en la siguiente tabla (Tabla R 7).

SUPERVIVENCIA EN SEMANAS			
	MEDIA	DESVIACION TIPICA	p
ECOG			
0	160,7	108	0,272
1,2,3	122,7	129	
FUMADOR			
NO	136,5	187	0,654
SI	126,5	125	
EX	160,5	113	
PAQ-AÑO			
<30	142,7	135,7	0,882
>30	137,3	115,7	
SUPERVIVENCIA			
VIVO	330,5	17,2	0
FALLECIDO	94,37	97,2	
HEMOGLOB			
NORMAL	148,1	119,4	0,564
BAJA	125,6	125,6	
FEV1			
NORMAL	139,6	121,7	0,979
BAJA	138,7	123,4	
FVC			
NORMAL	118,9	18,8	0,375
BAJA	131,2	41,5	
ESTADIO			
I-II	186,1	126,3	0,074
III-IV	131,2	115,4	
PO2			
NORMAL	160,9	116,9	0,056
BAJA	91,3	120,6	
PCO2			
NORMAL	138,3	118,8	0,912
ALTO	143,8	147,1	
HISTOLOGIA			
ESCAMOSO	113	104,8	0,04
ADENOCAR	166,3	127,1	
CE GRANDES	149,2	155,4	
TAMAÑO			
<3 CM	207,9	111,7	0,01
>3 CM	113,1	115,9	
BAJA	138,7	123,4	
FVC			
NORMAL	118,9	18,8	0,375
BAJA	131,2	41,5	

Tabla R7: Análisis univariante de la Supervivencia atendiendo a variables clínicas. FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo. FVC: Capacidad Vital Forzada. PO2: Presión de Oxígeno. PCO2: Presión de Dióxido de Carbono.

Acorde a los resultados previamente expuestos se intentó determinar el comportamiento del SUV máximo de la lesión principal en los distintos subgrupos que habían mostrado una diferencia significativa en su supervivencia. Cuando se analiza el valor del SUV máximo en los pacientes con lesiones mayores o menores a 3 cm, no se ha encontrado significación estadística ($p= 0,44$). Igualmente se comparó el valor SUV máximo de los distintos tipos histológicos sin encontrar una relación estadísticamente significativa ($p 0,469$), todo lo cual se especifica en la siguiente tabla:

VARIABLE	VALOR SUV MAXIMO		P
TAMAÑO	MEDIA	Desv. Típica	0,44
< 3CM	7,4	4,2	
>3CM	8,7	5,9	
HISTOLOGIA			0,469
ESCAMOSO	7,84	4,8	
ADENOCARCINOMA	6,1	4,5	
CELULAS GRANDES	8,6	8,2	

TABLA R8: Relación entre el SUV máximo y variables tumorales

II.B.3- MODELO DE KAPLAN-MEIER

Para la introducción de las variables incluidas en el análisis de supervivencia se ha partido de la información previamente existente en la literatura afín.

Al realizar el análisis de supervivencia acorde al modelo de Kaplan-Meier, se obtienen los resultados que se exponen a continuación:

II.B.3.1-VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

No ha sido posible realizar un análisis de supervivencia de calidad en función del sexo dada la existencia de exclusivamente dos mujeres en nuestra serie de estudio.

Dada la naturaleza de variable continua la edad de nuestra población ha sido estudiada en el modelo bivalente de Cox (véase a continuación).

II.B.3.2-VARIABLES ETIOLÓGICAS

En cuanto al hábito tabáquico, no se apreció una supervivencia significativamente diferente entre el grupo de fumadores, exfumadores, o no fumadores. Tampoco se encontraron diferencias cuando la estratificación se hizo atendiendo al consumo acumulado en paquetes-año. La representación gráfica de estas variables se expone en los gráficos R16y R17 respectivamente.

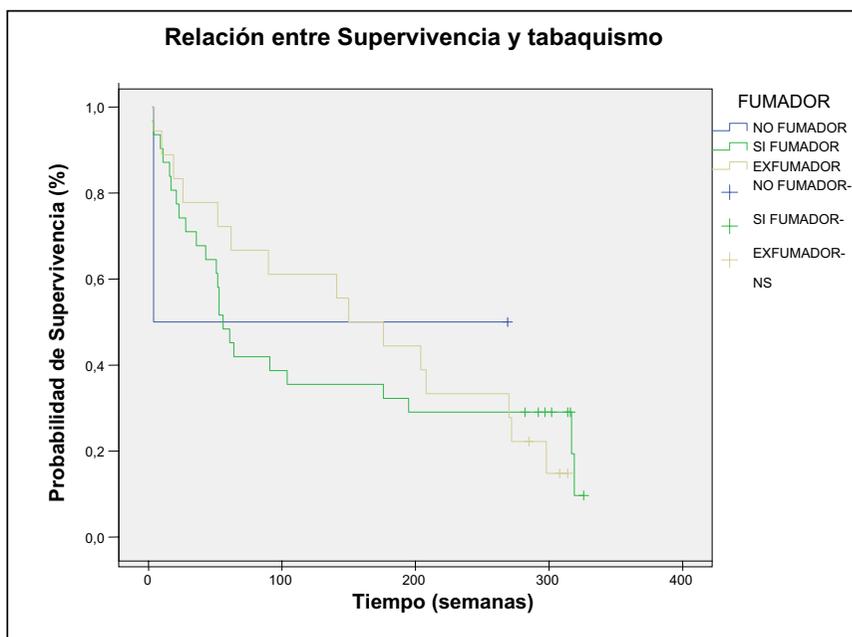


GRÁFICO R16: Relación entre Supervivencia y Tabaquismo

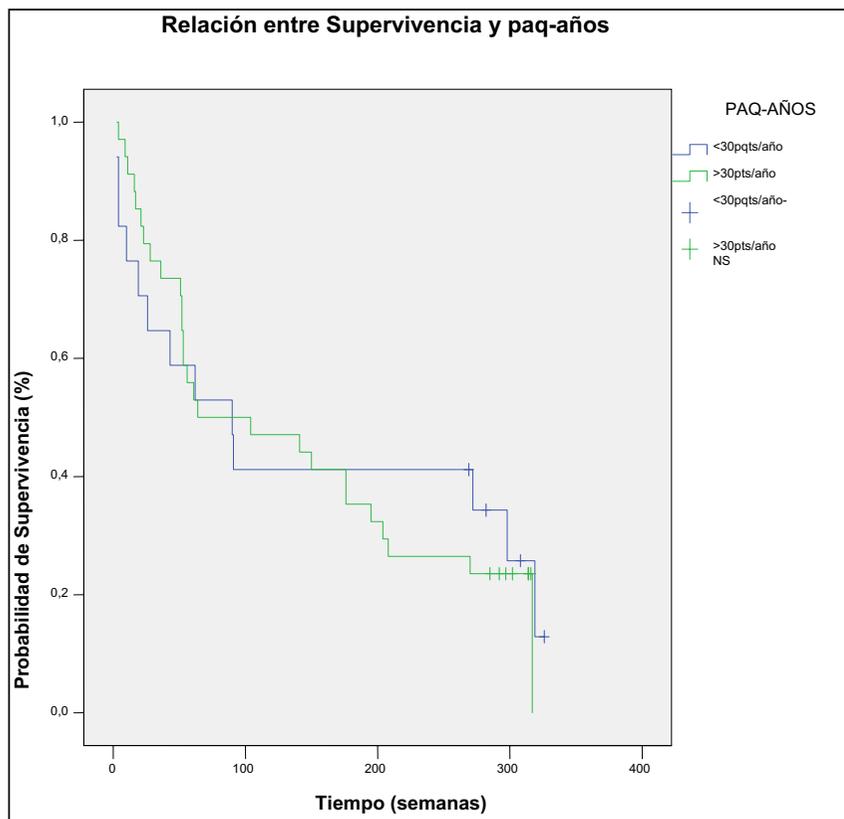


GRÁFICO R17: Relación entre Supervivencia y paquetes-años.

II.B.3.3-VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Para el análisis de la variable Estado General determinada mediante el ECOG se clasificó a nuestra población de estudio en dos categorías: pacientes en grados inferiores de ECOG (con buen estado general ECOG 0-1) frente a niveles 2-3 con deterioro del mismo. Si bien no se encontró una diferencia significativa ($p= 0,579$) sí se apreció una tendencia a la misma, probablemente condicionada por la escasez de pacientes en la categoría de deterioro de su estado general ($n= 7$). Todo lo mencionado queda reflejado en el gráfico R18.

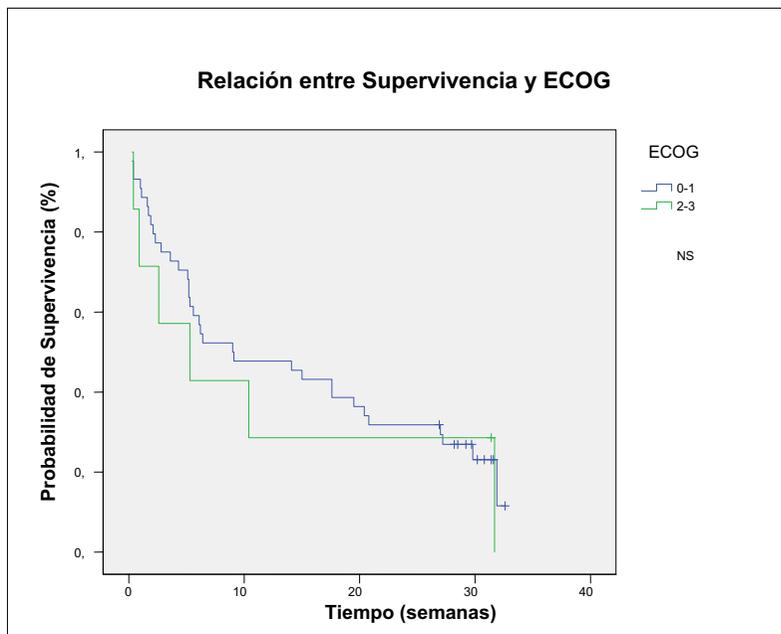


GRAFICO R18: Relación entre Supervivencia y ECOG

En cuanto a la Hemoglobina no se apreció una supervivencia significativamente diferente en el grupo con niveles de Hemoglobina normal con respecto al grupo con Hemoglobina por debajo de los niveles normales considerados por nuestro laboratorio tal y como se describe en el Gráfico R19.

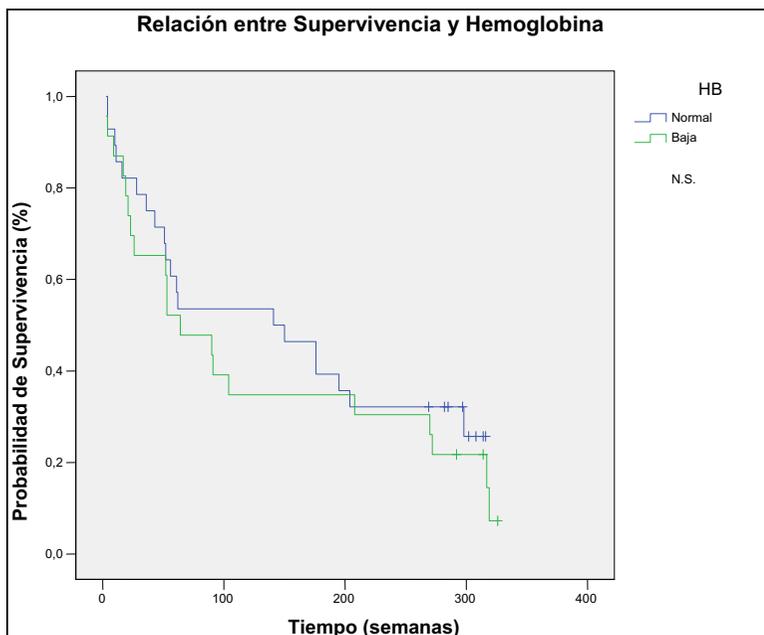


GRAFICO R19: Relación entre Supervivencia y Hemoglobina

La determinación de la PO2 ha mostrado un valor predicativo sobre la supervivencia dado que los pacientes con valores inferiores a PO2 de 60 mmHg muestran una supervivencia significativamente inferior (p 0,042) a los pacientes con cifras normales todo lo cual queda reflejado en el Gráfico R20.

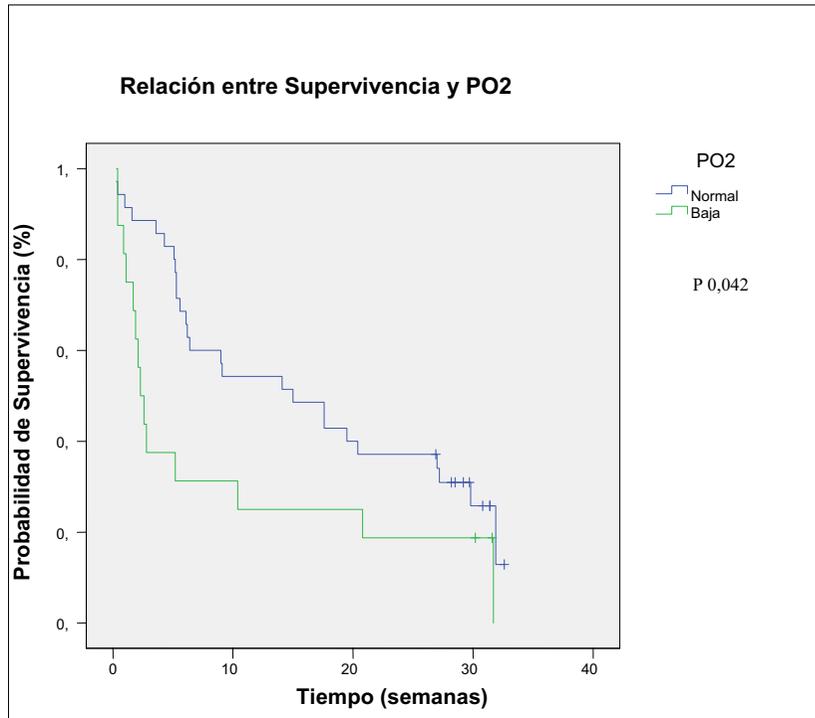


GRÁFICO R20: Relación entre Supervivencia y PO2

Dicho comportamiento no se observa en lo referente a los valores aumentados o normales de la PCO2 tal y como se observa en el Gráfico R21.

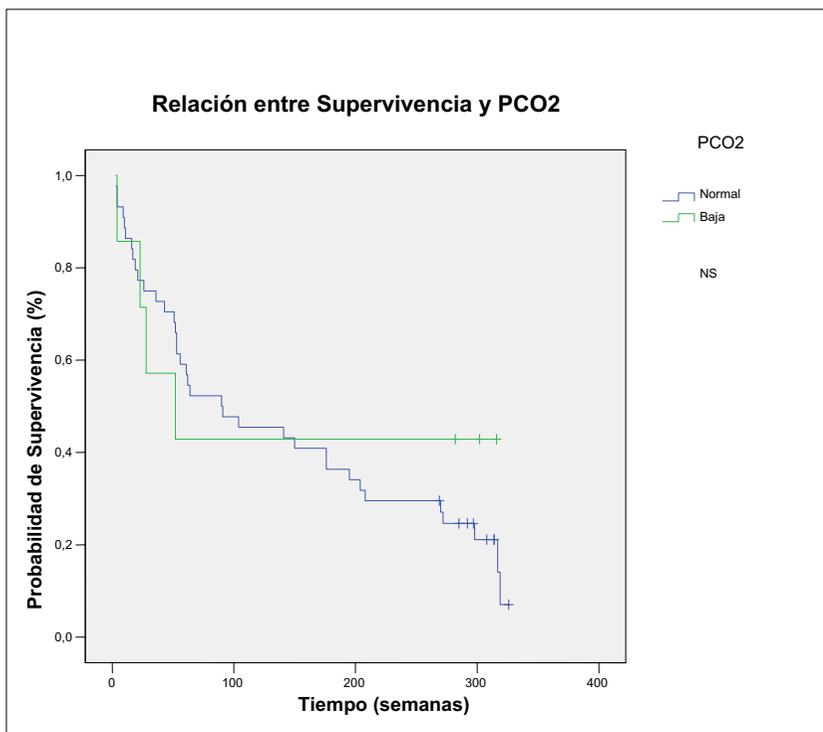
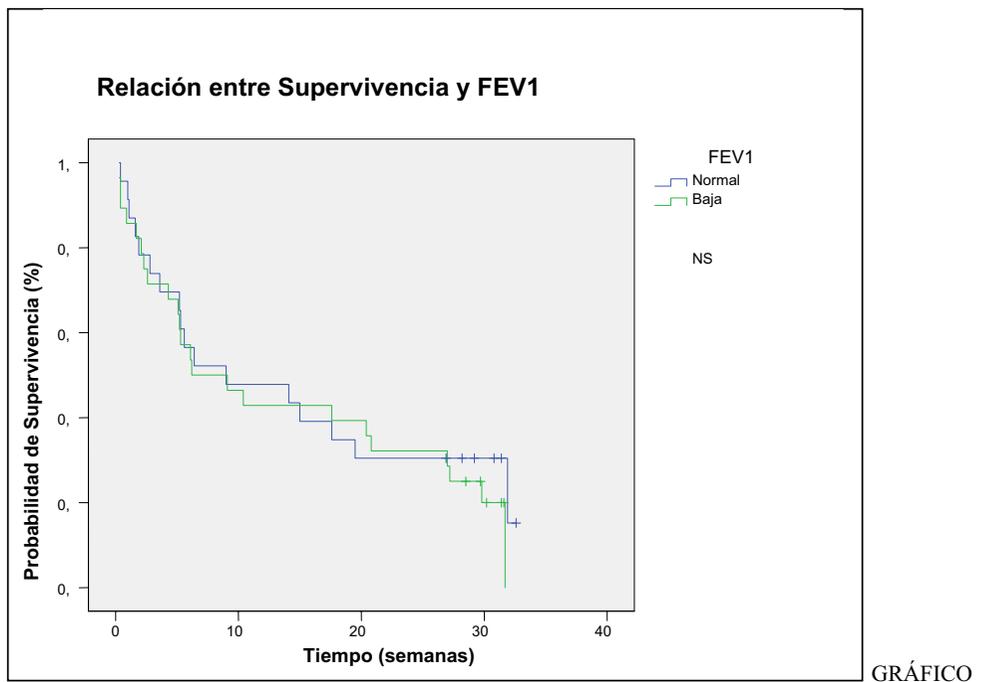


GRÁFICO R21: Relación entre Supervivencia y PCO2

La supervivencia de los pacientes no ha mostrado ser significativamente distinta en base a los resultados de las pruebas espirométricas, sin una clara diferencia entre pacientes con valores de FEV1 normal o alterados, tal y como se expone en el Gráfico R22.



R22: Relación entre Supervivencia y FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo)

La Capacidad Vital Forzada (FVC) muestra cierta tendencia a determinar una supervivencia diferente en los pacientes con valores inferiores al 80% del valor teórico, si bien no alcanza la significación estadística ($p=0,438$, probablemente debido a incluir exclusivamente a 9 pacientes en dicha categoría). Ver Gráfico R 23.

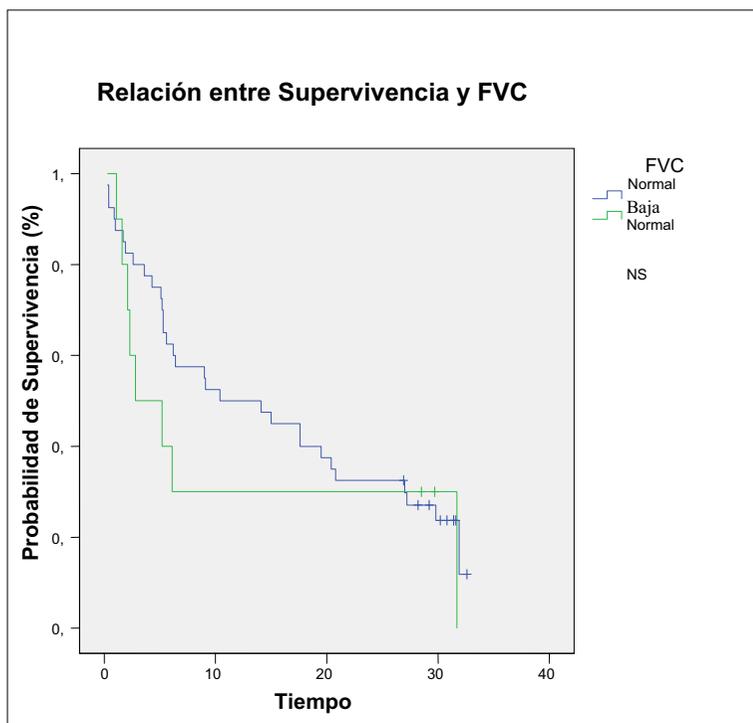


GRÁFICO R23: Relación entre Supervivencia y FVC (Capacidad Vital Forzada)

II.B.3.4-Variables del diagnóstico-estadificación de la lesión primaria

En relación con la lesión primaria (T), se ha observado una supervivencia estadísticamente significativa ($p 0,049$) entre los pacientes con lesiones tumorales menores a los 3 cm, respecto a lesiones mayores a este tamaño. Ver Gráfico R24.

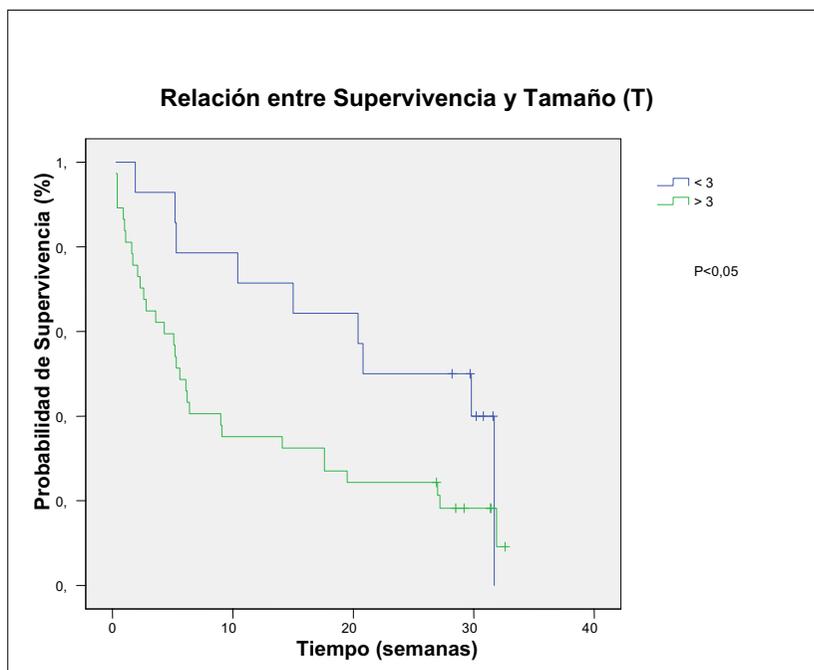


GRÁFICO R24: Relación entre Supervivencia y Tamaño tumoral (T).

Dicha diferencia no se ha corroborado en base a la lateralidad en la localización en pulmón derecho o izquierdo de la lesión. Del mismo modo tampoco se han encontrado diferencias en la supervivencia de los pacientes según la ubicación topográfica del tumor primario por lóbulos.

La estadificación definitiva mostró una fuerte tendencia a la significación estadística (sin alcanzarla $p=0,064$) cuando se contemplaron los estadios clásicos I a IV. Dicha significación se obtiene ($p 0,047$) cuando se reagrupan los pacientes en las formas iniciales (I-II) con respecto a las avanzadas (III-IV) de enfermedad. Todo lo cual queda expresado en el Gráfico R25.

En cuanto al análisis acorde a la Histología definitiva de la pieza tumoral si bien no se obtiene una significación estadística ($p = 0,057$) si se aprecia una tendencia a la misma con supervivencias superiores para la variante adenocarcinoma respecto a la forma epidermoide cuando se incluyen todos los tipos histológicos. Ver Gráfico R26.

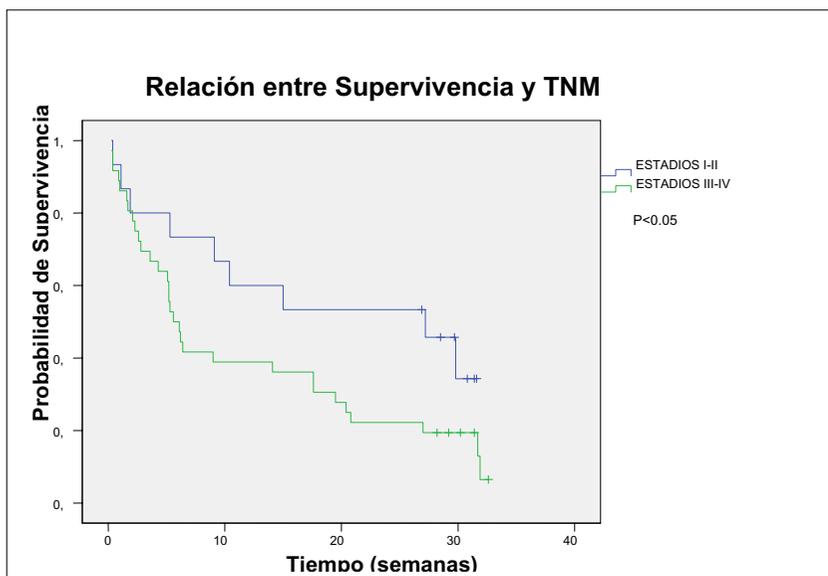


GRÁFICO R25: Relación entre Supervivencia y TNM

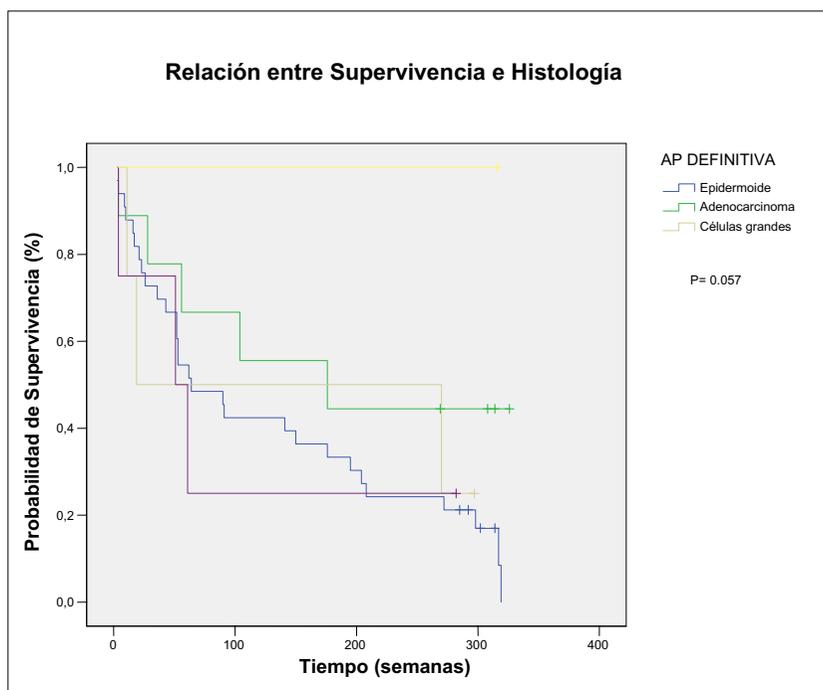


GRÁFICO R26: Relación entre Supervivencia y Tipo Histológico

Cuando se analiza la supervivencia respecto a la captación de la lesión primaria de FDG estimada mediante el SUV max, no se aprecian diferencias significativas. Esta ausencia de significación se mantiene cuando la variable SUV es considerada de modo continuo o cuando es agrupada en base a percentiles (terciles o cuartiles).

Tampoco se aprecia significación cuando se emplea el análisis de curvas ROC para determinar un punto óptimo de corte que diferencie a los pacientes fallecidos respecto a los supervivientes (SUV max: 5,25; S=0,73; E=0,58) y que clasifique a las lesiones como altamente captantes (> 5,25) o moderadamente captantes (< o igual a esa cifra). Como se expuso anteriormente, los diferentes análisis realizados no han mostrado un valor de supervivencia significativamente diferente.

Del mismo modo tampoco se ha observado dicha capacidad predictiva cuando se han establecido los valores de SUV propuestos por otros grupos de trabajo: SUVmax: 9 [186]; SUVmax: 10 [174]; SUVmax: 11,1 [183]. Ver Gráfico R27.

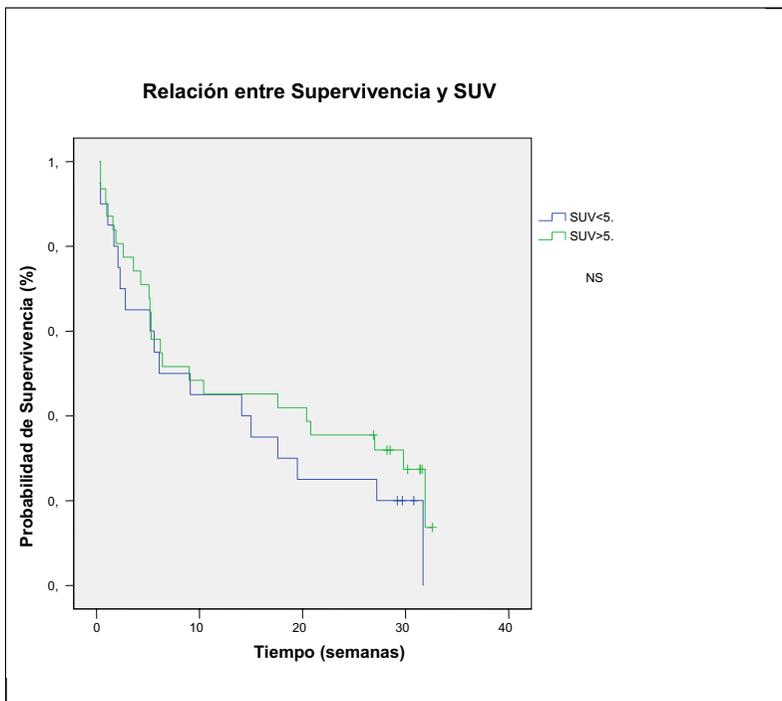


GRÁFICO R27: Relación entre Supervivencia y SUV.

II.B.4-MODELO DE COX BIVARIADO

En la Tabla R9 se exponen los resultados de los modelos de regresión de Cox aplicados separadamente a cada una de las variables independientes del estudio (aquellas con una posible capacidad explicativa o predictiva sobre la supervivencia de nuestra población de estudio).

Puede comprobarse como la edad en el momento del diagnóstico se asocia a un incremento significativo del riesgo de muerte (1,36 veces mayor por año de edad cumplido), al igual que el decremento de la presión parcial de Oxígeno (PO₂) en las pruebas de gasometría (RR: 1.96 para pacientes con una PO₂ inferior a 60), esto último queda precisado en el Gráfico R28.

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P
SEXO	22.502	0.068-7405.8	0.292
EDAD	1.036	1.002-1.070	0.038
ECOG (0-1,2,3)	1.273	0.669-2.421	0.462
FUMADOR	1.240	0.166-9.25	0.834
PAQUETES-AÑO <30	1.142	0.575-2.270	0.705
HEMOGLOBINA	0.823	0.435-1.558	0.550
PO ₂	1.958	1.010-3795	0.047
PCO ₂	0.749	0.265-2.116	0.058
FEV ₁	1.212	0.639-2.299	0.556
FVC	1.362	0.620-2.991	0.441
TNM: I,II,III,IV	1.124	0.949-1.332	0.177
ESTADIOS I-II VS III-IV	1.858	0.876-3.943	0.107
TAMAÑO<3cm	2.075	0.979-4.396	0.057
LOCALIZACION	0.848	0.259-2.777	0.848
SUV	1.025	0.964-1.089	0.431

TABLA R9: Modelo de Regresión de Cox

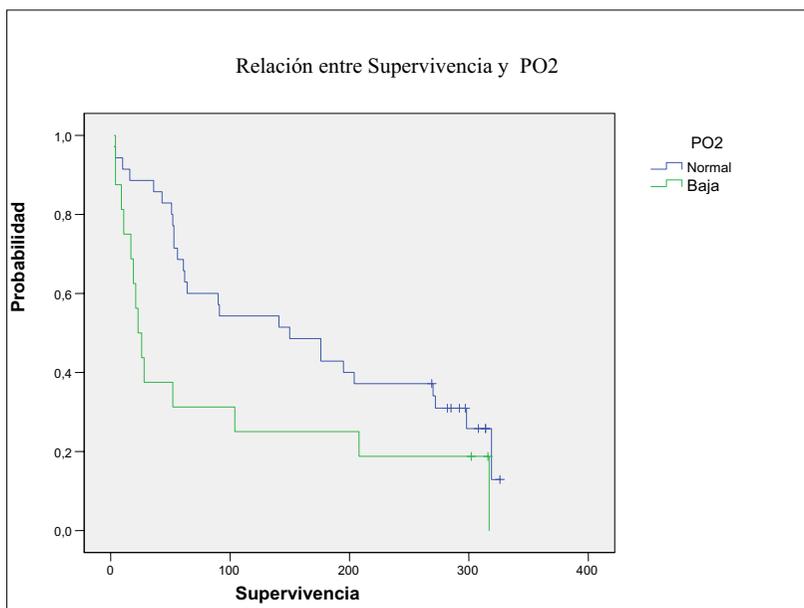


GRÁFICO R28: Relación entre Supervivencia y PO2. Modelo de Regresión de Cox.

Aunque no de forma estadísticamente significativa, también se aprecian asociaciones epidemiológicamente relevantes para: Tamaño tumoral (RR: 2,08 para las lesiones con un T mayor a los 3 cm, $p=0,057$) (Gráfico R 29). Estadificación tumoral acorde a la clasificación TNM (el riesgo de muerte se multiplica por 1,12 al pasar de una categoría inmediatamente superior; $p=0,17$). (Gráfico R 30); cuando esta última variable se estadifica en dos estratos (estadios I-II frente a III-IV) el RR es de 1,86 ($p=0,107$) (Gráfico R 31).

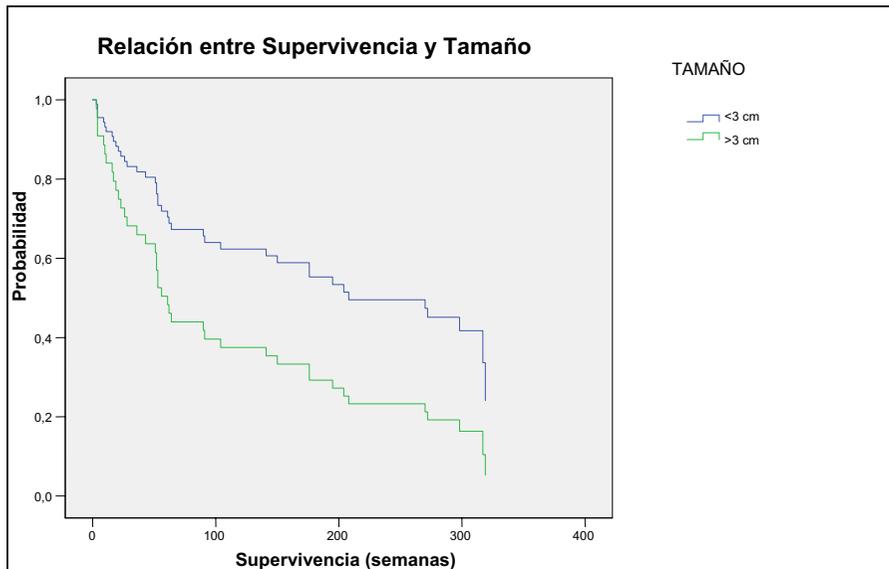


GRÁFICO R 29: Relación entre Supervivencia y Tamaño tumoral. Modelo de Regresión de Cox.

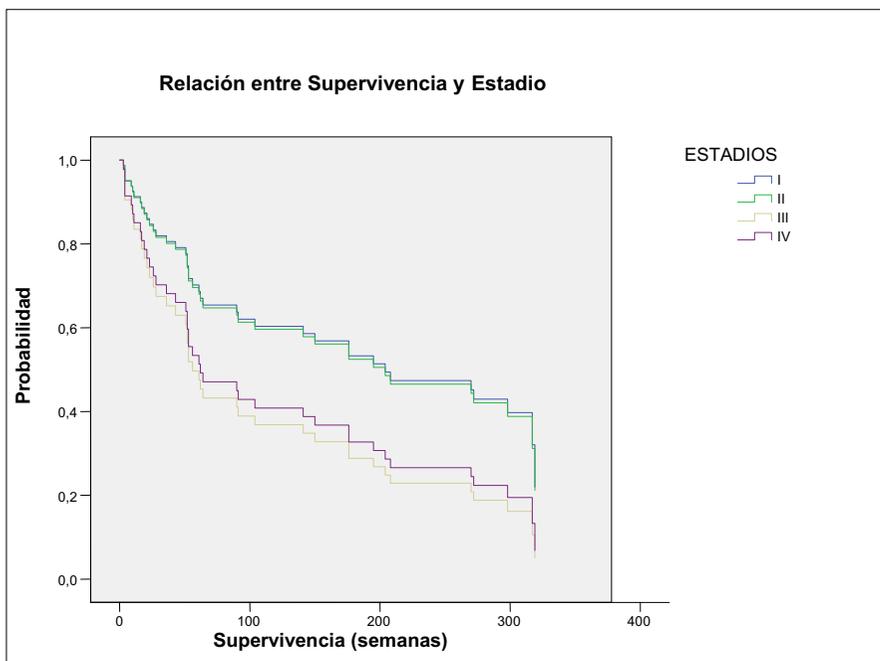


GRÁFICO R30: Relación entre Supervivencia y Estadio tumoral (TNM)

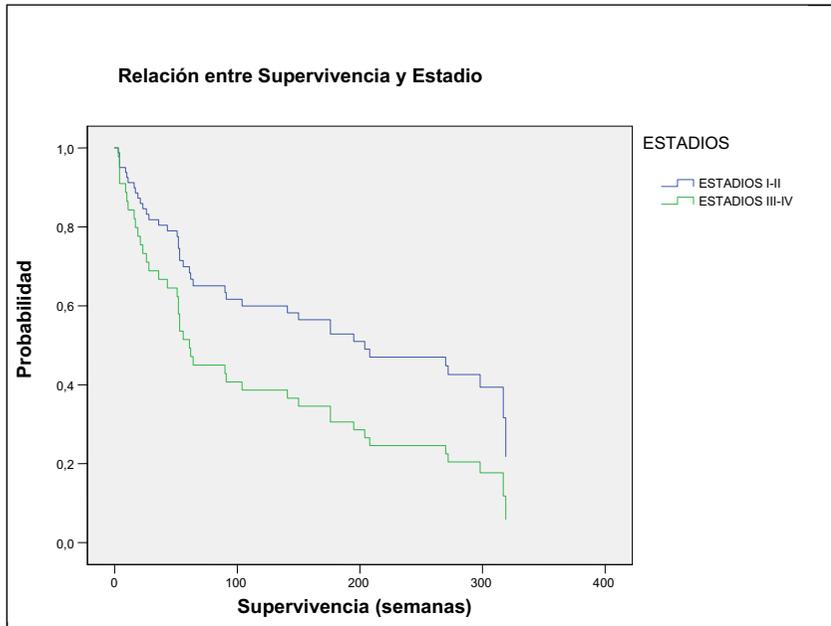


GRÁFICO R 31: Relación entre Supervivencia y Estadios Tumorales (I-II vs III-IV)

Finalmente, se observa una tendencia a la asociación protectora para los valores de la presión parcial de CO₂ (PCO₂) en gasometría (RR 0,75 para pacientes con una PCO₂ menor a 45, p=0,058) (Gráfico R 32).

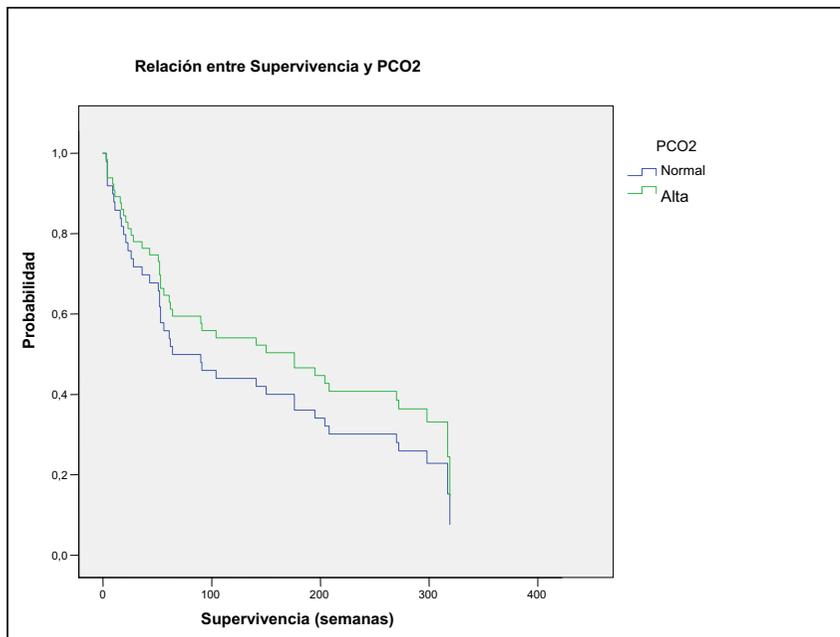


GRÁFICO R 32: Relación entre Supervivencia y PO2

II. B.5-MODELO DE COX MULTIVARIANTE

La tabla R 10 presenta los resultados de la regresión de Cox para el conjunto de variables independientes potencialmente predictoras de la supervivencia, según los criterios de inclusión definidos en la sección de métodos. Puede comprobarse como el modelo final incluye únicamente la estadificación tumoral, agrupada en dos categorías (Estadios I-II y Estadios III-IV; RR: 1.971), la presión de Oxígeno (RR: 1.928); la presión de CO₂ (RR: 0.411) y la edad del paciente (RR: 1.032). La variable SUV tampoco se asoció de forma estadísticamente significativa con la supervivencia en el análisis multivariado; por otra parte, como puede comprobarse en la tabla R 11 la inclusión forzada de esta variable en el modelo no modificaba de modo relevante los valores de RR obtenidos para las restantes variables independientes.

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P
ESTADIO I-II/III-IV	1.971	0.924-4.208	0.079
PO2	1.928	0.911-4.080	0.086
EDAD	1.032	0.997-1.068	0.072
PCO2	0.411	0.134-1.258	0.119

TABLA R10: Modelo Final (Sin SUV)

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P
ESTADIO I-II/III-IV	1.947	0.913-4.151	0.084
PO2	2.035	0.949-4.363	0.068
EDAD	1.034	0.998-1.071	0.063
PCO2	0.411	0.134-1.258	0.119
SUV	1.033	0.972-1.098	0.298

TABLA R11: Modelo Final
(FORZANDO LA INCLUSIÓN DE SUV)

DISCUSIÓN

Cuando en el curso del diagnóstico y tratamiento del paciente con cáncer bronco-pulmonar, el equipo multidisciplinar responsable se encuentra ante un candidato a tratamiento quirúrgico se hace más que necesaria una valoración precisa del riesgo quirúrgico y una evaluación razonada del pronóstico a corto y medio plazo. La morbimortalidad quirúrgica está directamente relacionada con la cantidad de parénquima pulmonar reseca, la edad del enfermo, la presencia de enfermedades concomitantes así como el estado general del paciente y su estado funcional. El pronóstico va a estar definido por multitud de factores seleccionados, en cada serie de pacientes, de entre aquellos que explican la supervivencia.

En el capítulo correspondiente de Resultados (I.B.4) se recoge de forma pormenorizada la frecuencia de comorbilidad en la serie. *Diabetes Mellitus* estuvo presente en el 12% de los casos, las arritmias en el 10%.

La EPOC fue una patología concomitante con el carcinoma broncogénico para un porcentaje de nuestra población estudiada del 39%, esta cifra va más allá del hecho de que ambas patologías comparten al tabaco como factor de riesgo etiopatogénico, y aunque no se conoce de manera precisa el mecanismo parece deberse a la implicación de sustancias mitogénicas o factores de crecimiento celular [69]. Este porcentaje de pacientes con EPOC diagnosticado antes del inicio del estudio -tan sólo el antecedente recogido en la historia clínica- realmente fue superior elevándose hasta el 51% cuando se realizó una espirometría, hecho que subraya el infradiagnóstico existente para esta patología pulmonar. Por tanto se puede decir que al realizar pruebas funcionales respiratorias en todos nuestros pacientes para planificar un posible tratamiento quirúrgico diagnosticamos a un porcentaje de EPOC no conocidos. Aunque hubo 7 casos en nuestra serie con antecedente de haber padecido tuberculosis pulmonar (TBC), hoy en día se tiende a pensar que no son las cicatrices focales las que predisponen a la presencia del cáncer de pulmón, sino la actividad proliferativa intensa que puede estar presente en otras patologías como la fibrosis pulmonar.

En 3 casos de nuestra serie existía el antecedente de un tumor del área ORL, lo cual sucede con frecuencia en la práctica habitual por compartir ambas neoplasias al tabaco como factor predisponente.

Ya que los marcadores clínicos correspondientes a los diagnósticos de cardiopatía, insuficiencia renal o *Diabetes Mellitus*, no proporcionan información suficientemente

precisa, se recurrió a pruebas como el test de esfuerzo o un estudio isotópico con Talio/MIBI-Dipiridamol (ver capítulo VII.B.2 de la Introducción). De estas enfermedades es sabido que *Diabetes Mellitus* influye desfavorablemente en el postoperatorio, la insuficiencia renal es predictor de mayor riesgo quirúrgico y, por último, las arritmias pueden complicar el 22% de las resecciones pulmonares. En nuestra serie la patología cardiovascular fue la más frecuente de entre las comorbilidades y entre los pacientes que se intervinieron al menos nueve presentaban patología cardiovascular.

También, es interesante resaltar que en lo referente a la edad -tan solo tres pacientes se situaron por encima de los setenta años- parecería que las complicaciones mencionadas son dependiente de la comorbilidad [212], mas que de la edad *per se*. La edad media de presentación de cáncer de pulmón a nivel mundial está situada entre los 65-70 años. En concordancia con el hecho bien conocido de que la edad constituye en sí misma un factor de riesgo por la exposición acumulativa de carcinógenos [19] en nuestra población de estudio la media de edad estuvo por encima de los 60 años, con dos picos en los grupos de edad comprendidos entre los 55-60 y entre los 70-75 años.

Los fumadores activos tienen mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente en los que siguen fumando en los dos meses previos a la cirugía. En cuanto a la valoración clínica previa a la instauración de un tratamiento oncológico como ya se ha mencionado anteriormente, el *performance status* cobra una gran importancia, siendo el límite de un ECOG de 2 clave para decidir si se instaure un determinado tratamiento quimioterápico o no. En cuanto al estado clínico los pacientes con ECOG igual o superior a 2 requieren una cuidadosa estadificación y búsqueda de comorbilidad.

Y con respecto a la valoración funcional el flujo espiratorio máximo (FEV1) se constituye como el predictor de complicaciones postoperatorias más importante.

La gasometría predice el riesgo de complicaciones postoperatorias siendo mayores para una $PO_2 < 90$ y una $PCO_2 > 45$ [222].

En lo referente al diagnóstico de la lesión tumoral y a su tratamiento, es necesario hacer ciertas consideraciones preliminares que ayudarán a entender las características principales de la serie de estudio.

La elección del método más adecuado para la obtención de la muestra histológica se realizó acorde al criterio de localización central o periférica de la lesión principal. La

fibrobroncoscopia fue la técnica que dio el diagnóstico patológico en la mayoría de los casos, y bastó con un cepillado bronquial o la toma de biopsia bronquial para ser una prueba diagnóstica válida en casi la totalidad de los mismos -se recurrió a biopsia transbronquial en 2 casos-. Sólo se decidió la realización de la PAAF en 4 pacientes; esto se debe en parte a que la broncoscopia suele ser la técnica elegida por diversos factores: i) la localización tumoral, ii) es una técnica realizada por neumología exclusivamente sin precisar de la colaboración de otros especialistas como ocurre con otras técnicas como la PAAF o la biopsia por trucut, y iii) porque la broncoscopia es capaz de visualizar otras lesiones incipientes no visibles radiológicamente al explorar todo el árbol bronquial -cosa que no sucede para la PAAF-. Este algoritmo de decisión coincide con el de otros centros especializados.

En nuestra serie hubo un porcentaje no desdeñable de pacientes -12 casos- en los que la cirugía dio el diagnóstico definitivo. Este hecho se refiere a que en una proporción relevante de los casos empleando los medios previos a la cirugía sólo fue posible conocer si se trataba de un tumor células pequeñas (CBPCP) o no (CBPCNP), y que fue la cirugía la que precisó el tipo histológico. Si bien es importante conocer el tipo celular, lo que define la planificación terapéutica es esa diferenciación en CBPCP o CBPCNP. En un 7,8% de los casos la cirugía detectó un error en el tipo celular obtenido por las técnicas realizadas previas al acto quirúrgico -ya sea éste una mediastinoscopia o una toracotomía- porcentaje que no difiere sustancialmente del de otras series [103].

En nuestro trabajo se encontró mayor preferencia por la afectación de los lóbulos superiores respecto a inferiores, y a su vez una mayor proporción de casos en el lado derecho que el izquierdo. Esta localización preferencial está en consonancia con los estudios realizados al respecto y como se describe habitualmente en los textos de referencia en Neumología [47].

En cuanto a la técnica quirúrgica empleada para cada estadio del carcinoma broncogénico no microcítico hay un consenso generalizado y así se realiza en nuestro centro hospitalario de emplear para el estadio I una toracotomía más tumorectomía (segmentectomía), para el estadio II una toracotomía más segmentectomía más lobectomía (a veces neumonectomía), y en el estadio IIIA una neumonectomía más linfadenectomía, todo lo cual queda pormenorizado en el capítulo IV.A.5-1 de los resultados. No obstante y aunque algunos pacientes se ajustan perfectamente a lo descrito en la literatura en cuanto al tratamiento idóneo según su estadio, hay muchos pacientes en los que bien por su comorbilidad, estado general (ECOG), edad, accesibilidad quirúrgica de la lesión primaria o de las estaciones ganglionares se prestan a discusión a la hora de decidir el tratamiento en cada caso individual. Para ello en la mayoría de los centros y también en nuestro hospital se cuenta con un Comité de Tumores Torácicos del que emanan las decisiones terapéuticas apropiadas a la clasificación TNM y a las diferencias particulares de cada paciente. Así en nuestra serie se beneficiaron de tratamiento quirúrgico en sus diversas técnicas un 39% de nuestros pacientes. De un tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia un 16% (8 casos) de los casos, de los cuales 6 de ellos estaban en estadio IIIB, pues se trataba de pacientes con un buen ECOG y en ese caso está demostrado que el tratamiento combinado es superior al de la radioterapia, y en 2 casos pertenecían al estadio IIIA de la clasificación y se beneficiaron de este tratamiento en lugar del quirúrgico por su inoperabilidad [256].

De un tratamiento con quimioterapia exclusivamente se beneficiaron 11 pacientes -10 de ellos en estadio IV y un caso en IIB- por no ser candidatos a otro tratamiento. Para estos pacientes en estadio IV nuestra experiencia comparte la invitación a la cautela al indicar quimioterapia en lugar de un tratamiento paliativo [236]. En nuestra serie en todos los casos se indicó por tener un buen performance status (ECOG inferior a 3) [257].

Por último se beneficiaron de un tratamiento con radioterapia como tratamiento único 3 pacientes que pertenecían al estadio IB, que es el indicado para este estadio cuando son casos inoperables (ver apartado V.E de la introducción).

Supervivencia en cáncer de pulmón

En el presente trabajo se ha hecho un análisis univariante de la supervivencia atendiendo tanto a las principales características clínicas implicadas en la misma como a la naturaleza del tumor. Esto nos ha permitido conocer más a fondo tanto las características de la propia serie de pacientes, como la situación en que se encuentra esta patología tumoral en nuestro medio. De hecho, los propios datos de supervivencia global que en nuestra serie fue del 23%, a los 5 años, no difiere sustancialmente de otras series [174,177]. No obstante, cabe mencionar que la mayor parte de los estudios similares a éste que tienen entre sus objetivos el análisis de la supervivencia a la luz de la información proporcionada por el SUV presentan una gran disparidad en el tiempo de seguimiento de sus pacientes. Así mientras que Dhital hace un seguimiento a los 12 meses, Vaansteenkiste tan solo llega a los 2 años y Cerfolio alcanza los 4 años [172, 181, 188]. En términos generales, la supervivencia global para el carcinoma broncogénico no células pequeñas a los 5 años oscila entre un 13-25% [8].

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo no coinciden con la tendencia actual descrita en la mayoría de los países occidentales en la cual el carcinoma broncogénico más frecuente es el de la variedad adenocarcinoma [10], pero en cambio no difieren de los encontrados en los diferentes estudios realizados en nuestro país, de tal manera que en España continúa siendo el tipo histológico más frecuente el de estirpe escamosa seguida con un porcentaje similar por el de células pequeñas y el adenocarcinoma [8, 26,28]. Esto no viene sino a corroborar que en España los casos que se diagnostican en la actualidad corresponden a la generación de 1930-1950 en la que en España aún no se había incorporado al hábito tabáquico la mujer, en la cual es el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente.

En el presente trabajo la supervivencia entre los distintos tipos histológicos mostró una significación estadística. Así el cáncer broncogénico tipo escamoso arrojó los peores resultados, mientras que el adenocarcinoma fue el de mayor supervivencia, en concordancia con los datos existentes en la literatura médica al respecto y coincidiendo con otros estudios similares al nuestro [174, 183, 187]. También es cierto que en otras series de pacientes, como la de Ahuja y colaboradores, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por subgrupos histológicos [177].

En nuestra serie se encontró una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia a los 5 años y el tamaño tumoral, siendo mayor la supervivencia en lesiones

tumorales menores a 3 cm. Este criterio, el tamaño tumoral $> 0 < 3$ cm sirvió para clasificar la misma población. Esta decisión coincide con la mayoría de los trabajos similares al nuestro y está en íntima relación con la categoría T de la clasificación TNM y la estadificación, de tal manera que un criterio para pertenecer al estadio I de dicha clasificación es tener un tamaño menor a 3 cm y para pertenecer al II es tener un tamaño > 3 cm. Aunque hay otros criterios para considerar a un paciente en un determinado estadio más allá del tamaño de la lesión principal no cabe duda de que éste es uno de gran importancia clínica toda vez que puede considerarse como un estimador indirecto de otros eventos que, de alguna manera influyen sobre la propia biología tumoral, y en última instancia sobre la supervivencia del paciente: tiempo de progresión, agresividad tumoral, probabilidad de extensión local y a distancia... [177,184].

En algunos de los trabajos revisados, similares al presente, se utilizó el punto de corte de 2,5, e incluso 2 cm., pero a nuestro juicio nos parece más útil hacer la separación en 3 cm. De hecho, además de ajustarse a la clasificación TNM, es un tamaño de corte de gran difusión entre los clínicos y aceptado por los cirujanos torácicos y neumólogos en sus decisiones [176,187].

En nuestro trabajo se clasificó a nuestros pacientes en estadios iniciales (I y II) y avanzados (III y IV), hallando una relación con una supervivencia a los 5 años muy cercana a la significación estadística. Es cierto que en otros trabajos se clasificaron los pacientes en I-II o III [175], o I, II, III [184], o en I-II, III, IV y se valoró la supervivencia a los 2 ó 4 años, resultando estadísticamente significativas las diferencias entre grupos. En nuestro trabajo contamos con un número relativamente escaso de pacientes en estadios iniciales, lo que ha condicionado la estratificación mas precisa. Esto puede explicar el resultado obtenido en nuestro estudio, en el que si bien no se obtiene una significación estadística sí se aprecia una clara tendencia a la misma en el que la supervivencia está determinada por la estadificación tumoral tanto considerada en los estadios TNM convencionales, alcanzando la significación cuando se agrupan (I y II / III y IV).

En nuestro trabajo no se ha observado una significación estadística entre el *performance status* determinado acorde a los criterios ECOG y la supervivencia de los pacientes a los 5 años. A pesar de la aparente importancia de la ECOG en la toma de la decisión terapéutica,

como se ha mencionado anteriormente, en la mayoría de los estudios revisados en relación a la importancia pronóstica de la FDG-PET, la ECOG no fue una variable estudiada. Lo cierto es que ésta es una variable directamente relacionada con la calidad de vida del paciente ya que explora la capacidad del mismo para realizar las tareas cotidianas. Dado que es el propio paciente quien responde a la serie de ítems explorados puede que no esté exenta de subjetividad. Este hecho puede explicar porqué en los trabajos similares al estudio que nos atañe suelen incluir como variables en potencial relación con la supervivencia el tamaño de la lesión principal, el estadio TNM y el tipo histológico, todas ellas variables no influidas por la subjetividad del paciente o por otros factores individuales de cada centro.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en esta serie tampoco resultaron ser diferentes a las descritas clásicamente en cáncer broncopulmonar. Si bien el síntoma más frecuente fue la tos (33%), fue frecuente la asociación de varios síntomas, tos, disnea y expectoración hemoptoica.

Estos datos no difieren de otros recogidos al respecto en la literatura [84]. Se constató en un 11% de los casos de nuestra serie la presencia de un síndrome constitucional, y en sólo un paciente la existencia de un síndrome paraneoplásico -sd miasteniforme- en un paciente con tumor de histología escamosa. Además, la exploración física fue patológica en casi la mitad de los casos y sobre todo por datos de la exploración torácica. Globalmente estas cifras no difieren de lo referido en otras series similares a la que aquí se describe [90].

En cuanto a la escala para valorar el estado general (ECOG) cabe mencionar que la mayoría de nuestros pacientes tenían al momento del diagnóstico un buen estado general -ECOG 0-1: 84% de los casos- lo cual puede deberse a que la procedencia de nuestros pacientes es en su mayoría del servicio de cirugía torácica y por tanto eran pacientes potencialmente operables. Con independencia de que se han explorado diversas agrupaciones, en el presente trabajo la categorización de los pacientes varió con la realizada en otros estudios, de manera que nuestro grupo ha clasificado a los pacientes, con vistas a la supervivencia, en ECOG 0 (normal) y en ECOG 1-3 (cualquier disminución en el ECOG). Otras series dividieron a sus pacientes en ECOG 0, 1 o 2 encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ellas [175,184].

Ya que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en estadios iniciales de la clasificación, lo cual ocurrió también en las series revisadas, esta sea una explicación

plausible para la ausencia de significativa entre los distintos grupos ECOG y la supervivencia, la cual no parece ser dependiente de las distintas categorizaciones realizadas

En el presente trabajo tampoco se ha encontrado una relación entre el hábito tabáquico y la supervivencia. Aunque se dividió a los pacientes en tres categorías -fumadores, no fumadores y exfumadores- en realidad la mayoría de los pacientes tenían al tabaquismo como factor de riesgo, ya fueran fumadores actualmente o fueran exfumadores, y sólo un 12% de los casos los pacientes no habían sido nunca fumadores, tal y como cabe esperar de una población de estudio con un diagnóstico inicial de CBPCNP o con una alta sospecha del mismo. Ese porcentaje tan bajo de no fumadores puede explicar los resultados.

Desgraciadamente el antecedente de tabaquismo como factor de riesgo para el CBPCNP se constató en la mayoría de nuestros pacientes tal y como ocurre tanto en EEUU como los países de la Unión Europea [31]. Y es más, influyó tanto la duración en años del tabaquismo como la cantidad de cigarrillos fumados al día (reflejado por el índice paq-años), tal y como predijo el modelo de Doll y Peto, como factor de riesgo de padecer cáncer de pulmón (riesgo cuantitativo) [35]. En nuestra serie existe un porcentaje no desdeñable de exfumadores lo que está en consonancia con el hecho de que el riesgo de padecer cáncer de pulmón permanece más elevado en los que cesan su hábito tabáquico con respecto a los que nunca lo hicieron [37].

Aunque inicialmente pareció interesante la consideración del hábito tabáquico en relación con la supervivencia, lo cierto es que en los estudios existentes en la literatura sobre el tema que nos atañe, no se compara habitualmente la relación entre supervivencia y la presencia o ausencia del hábito tabáquico quizás por la alta prevalencia de tabaquismo en estos pacientes [182]. No obstante, al comparar el grupo de fumadores actuales y exfumadores se trató de evidenciar el hecho bien conocido de que el exfumador tiene menor riesgo de carcinoma broncogénico que el fumador activo, pero como es bien sabido se precisa de muchos años para observar claramente este beneficio en cuanto a lo que carcinoma broncogénico se refiere. De todas formas hasta para periodos de tiempo de más de 40 años se encontró un riesgo relativo (RR) mayor para exfumadores con respecto al que nunca fumó [37].

Con independencia del riesgo de padecer CBPCNP, una vez diagnosticado el mismo, nuestra población no mostró una supervivencia diferente en los distintos subgrupos.

En nuestro grupo de estudio en un gran número de pacientes -40% para el caso de la hemoglobina y alrededor de un 30% para el del hematocrito- se constataron cifras por debajo de los niveles de la normalidad para la hemoglobina y hematocrito, observación que está en consonancia con el hecho de que en nuestra serie existía diseminación tumoral hasta en una tercera parte de la población. Además en el 10% de los casos se encontraron valores elevados de los parámetros de función hepática.

Algunos autores han descrito que en los pacientes con anomalías en estos parámetros existía con mayor frecuencia la presencia de metástasis sin que dicha observación haya sido corroborada en nuestra población [93-95]. A pesar de estas observaciones, en nuestro estudio tampoco se encontró una relación entre los niveles séricos de hemoglobina y la supervivencia a los 5 años. Otros autores con trabajos similares al que nos ocupan no incluyen este análisis. Nuestro estudio pretendía relacionar un conjunto de variables clínicas con la supervivencia, por lo que la medida de hemoglobina era una obligación en el análisis. Una posible explicación para este aparente desinterés mostrado por el uso de marcadores es la profusión de marcadores hematológicos o bioquímicos susceptibles de ser analizados como parámetros de función hepática, o renal, entre otros. Algunos grupos de trabajo como los mencionados en el meta-análisis de Silvestri, han incluido el estudio de parámetros analíticos no tanto con la finalidad de establecer su capacidad predictiva sobre la supervivencia, sino la relación de estos parámetros con la presencia de metástasis a distancia [95].

Un 14% de los pacientes de la serie presentaban una elevación de la PCO₂ en el momento del diagnóstico hecho que *per se* no es un criterio de exclusión para un tratamiento quirúrgico, como es bien sabido, aunque sí es un dato a tener en cuenta, toda vez que por ejemplo la presencia de hipoxemia -presente en el 28% de nuestros casos- aumenta el riesgo de complicaciones postquirúrgicas [222]. Estos valores gasométricos están en íntima relación con la co-morbilidad respiratoria de nuestros pacientes -cabe recordar que en un 39% de los casos ya existía EPOC al inicio del estudio-, datos concordantes con los existentes en la literatura y en algunos estudios se habla de que en las fases más avanzadas de la EPOC, el exceso de riesgo de padecer cáncer de pulmón es próximo a 4 [70].

Cuando se compararon los niveles gasométricos con la supervivencia se encontró una relación dentro de la significación estadística para el caso de la presión parcial de oxígeno. Un paciente con una insuficiencia respiratoria al inicio del estudio (PO₂ baja más/menos una

PCO₂ elevada) está indicando que es un paciente con una calidad de vida limitada, con muy pocas posibilidades para ser aceptado para una cirugía con fines curativos por la alta tasa de complicaciones postquirúrgicas, y en el caso de que se asocie a su carcinoma broncogénico una EPOC una enfermedad muy avanzada, todo lo cual explica el resultado en nuestro estudio que relaciona este parámetro con la supervivencia con un nivel estadísticamente significativo.

Con respecto a los valores espirométricos el FEV₁ es el parámetro más fiable para determinar el riesgo quirúrgico [220], en nuestra serie un porcentaje considerable de pacientes mostraban un valor del FEV₁ por debajo de la normalidad lo cual explica en parte, junto a otros factores, porqué en nuestro estudio algunos pacientes -en seis casos- resecables por su estadio TNM no fueron operables. Igualmente cabe decir que los valores espirométricos están íntimamente relacionados con la patología previa existente en nuestros pacientes, hecho que se hace más manifiesto para el caso de la EPOC. Según el patrón espirométrico de nuestros resultados la mitad de los pacientes padecían una patología obstructiva -51% tenían un FEV₁ por debajo de la normalidad- y un 18% padecían restricción pulmonar -FVC por debajo de la normalidad-.

Cuando en nuestra serie se analizó la posible asociación entre la capacidad funcional medida por los valores espirométricos principales (FEV₁ y FVC) con la supervivencia no se obtuvo asociación estadísticamente significativa.

En resumen, para el caso de la EPOC es bien conocido que se trata de una patología en la que influyen otros muchos factores sobre la morbilidad y mortalidad de estos pacientes además que sobre la mera capacidad funcional, como son la tasa de reagudizaciones o la calidad de vida [259]. Algo similar puede extrapolarse para el carcinoma broncogénico en el que está bien demostrado que el TNM o el tipo histológico son las principales variables a tener en consideración. La capacidad funcional es por tanto un parámetro fundamental en la evaluación prequirúrgica del carcinoma pulmonar no células pequeñas y aunque esto puede estar íntimamente relacionado con su tiempo de supervivencia se necesitarían más estudios al respecto para relacionar directamente ambos parámetros.

En nuestra serie no se ha apreciado una clara asociación entre la existencia de alteración en las pruebas espirométricas y la supervivencia.

En estudios similares al nuestro no se hace referencia a la comparativa entre capacidad funcional y supervivencia más allá de lo que respecta a lo que acabamos de referir.

FDG-PET en el diagnóstico del cáncer broncopulmonar

Es importante precisar en primer lugar que si bien la población incluida en el estudio es comparable tanto clínica como epidemiológicamente a lo descrito para el tema que nos ocupa, nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones de índole metodológico que han de tenerse en cuenta cuando se trata de extrapolar los resultados a los procedentes de otros grupos de trabajo:

i) la población no procede de un grupo de pacientes con nódulo pulmonar solitario o con lesión pulmonar subsidiaria de un diagnóstico acerca de su probable naturaleza oncológica o no;

ii) la muestra forma parte de un subgrupo de pacientes en los que ya se ha realizado previamente el diagnóstico de una lesión tumoral potencialmente subsidiaria de técnicas quirúrgicas, es decir el diagnóstico del tamaño tumoral (T) ya está establecido. Es más, en nuestro estudio se descartó un subgrupo de pacientes en los que retrospectivamente se conoció su naturaleza de tumoración benigna por no ser objeto de nuestra revisión en sentido estricto.

iii) no se realiza distribución aleatoria de pacientes a un brazo u otro del algoritmo diagnóstico -estudio convencional o con FDG-PET- de modo que se carece del principio fundamental de independencia necesario para la comparación de dos procedimientos diagnósticos. De hecho todos los pacientes incluidos fueron estudiados por ambos procedimientos.

Estas aclaraciones enfatizan las limitaciones que padece el análisis de validez realizado en la población. Sin menoscabo de ello, a nuestro juicio dicho análisis ofrece una información relevante desde el punto de vista clínico, principalmente en lo referente a la estadificación “N” y “M” de nuestra población.

Cuando se compara la validez diagnóstica de la FDG-PET con el estudio TAC convencional para el diagnóstico de la lesión primaria (T), los valores ofrecidos por la TAC son de modo global superiores a los de la FDG-PET. La razón principal de ello radica en el fundamento propio de ambos procedimientos. La exploración de TAC ofrece una resolución anatómica mucho mayor, basada en los cambios estructurales inducidos por el tumor. Frente a ella la FDG-PET fundamenta su uso en el metabolismo glucídico diferencial entre la célula normal y la célula neoplásica. Las peculiaridades que definen a un tumor para permitir su clasificación acorde a los criterios TNM (tamaño, localización, relación con estructuras vecinas...) requieren pues un detalle que suele quedar bien precisado en un estudio TAC, aunque a veces se requiere de otras técnicas de imagen como la RMN para poder determinar si existe o no un plano de separación entre estructuras, pero en cualquier caso todo ello suele quedar precisado mediante el estudio convencional [156].

Además, para el caso de la FDG-PET existe una limitación adicional que viene dada por el tamaño mínimo detectable de la propia lesión primaria que, de modo general, está en torno a los 10-12 mm. [150]. Todo ello hace difícil concebir un algoritmo diagnóstico del tumor primario que excluya la TAC. Pese a ello, en nuestro hospital la FDG-PET ha mostrado ser útil en algunas situaciones: i) determinar si se trata o no de un derrame pleural maligno o inflamatorio, ii) detectar otros nódulos en el mismo lóbulo que llevaría a clasificar el tumor T4 en lugar de T1-2, hechos que, sin embargo, no se dieron en nuestra serie en concreto.

También hay que tener en cuenta que tanto en nuestra serie como en la mayoría de las consultadas, aunque los pacientes han sido reclutados con un diagnóstico de tumor broncogénico o con una alta probabilidad de que lo fuera, existe siempre un subgrupo de pacientes en los que persiste incertidumbre diagnóstica incluso hasta el momento del acto quirúrgico. En la práctica, el cirujano suele acercarse al acto quirúrgico con unos niveles de incertidumbre adscritos a cada caso concreto.

Cabe hacer la consideración de que aunque la mayoría de las FDG-PET se solicitan con fines diagnósticos y de estadificación -básicamente N y M-, no ha de olvidarse que aunque existe una alta probabilidad de que la lesión estudiada radiológicamente sea maligna, la FDG-PET diagnostique su carácter de benignidad. En nuestra serie en lo concerniente a las características del tumor primario, en todos los pacientes en los que la FDG-PET mostró el

aumento de la actividad tumoral de las lesiones, y por tanto su carácter de malignidad, que mas tarde fueron intervenidos quirúrgicamente, se corroboró la naturaleza tumoral de las mismas. Si los resultados ofrecidos por el procedimiento convencional y la FDG-PET se hubieran estimado incluyendo a pacientes que fueron diagnosticados como posibles carcinomas pulmonares y que finalmente fueron pacientes no oncológicos (NPS benignos, etc.) cabe esperar que el porcentaje de error diagnóstico del procedimiento convencional (TAC) hubiera sido muy superior al que se expone en nuestros resultados.

Existe un acuerdo general en la importancia de una correcta estadificación en lo que a la afectación mediastínica se refiere, de manera que a un “N” más desfavorable, menor supervivencia. Y así se ha descrito que para un N0 la supervivencia a los 5 años es del 60%, mientras que para un N2 es del 20% [192]. Esta observación tiene repercusiones inmediatas sobre la actitud terapéutica en función del grado de extensión ganglionar, y cobra una gran relevancia el conocer con exactitud, previamente a la toracotomía, y con un alto nivel de confianza, que realmente se trata de un No, N1 o N2 con mínima afectación (estadios reseables).

En términos generales se acepta que la FDG-PET es capaz de distinguir mejor que la TAC si una adenopatía es de carácter benigno o maligno [195].

Cabe recordar que la TAC se basa únicamente en criterios morfológicos -tamaño < o > a un determinado límite, en nuestro medio 10mm-, mientras que la FDG-PET utiliza criterios de intensidad de captación con respecto a la actividad vascular de los grandes vasos. Además, en nuestro centro, este criterio de hipercaptación no es el único que se tiene en cuenta en el momento evaluar el carácter de una adenopatía, sino que también se añade el carácter focal o no de dicha hipercaptación y la visualización relativamente frecuente de un patrón de enfermedad benigna que es el refuerzo de captación en el hilio y territorio paratraqueal en forma de “Y” invertida (patrón lambda). Quizás por esta razón, los valores de Sensibilidad (0,86), Especificidad (1), Valor Predictivo Positivo (1) y Valor Predictivo Negativo (0,76) de nuestro trabajo no difieren significativamente de los descritos en la literatura en contextos clínicos similares [147,192, 194, 196] y son dignos de ser tenidos en cuenta en la construcción de algoritmos diagnósticos.

Como posible interpretación de las exploraciones falsamente negativas en el estudio mediastínico de la FDG-PET se han considerado como causas probables tanto la proximidad

de la lesión principal a la adenopatía para el caso de tumores de localización central, como a la presencia de metástasis microscópicas o de pequeño tamaño no detectadas por la FDG-PET. Lo cierto es que, al igual que lo descrito para la mayoría de los autores, nuestra serie ha estado condicionada por la escasa resolución espacial del procedimiento. De este modo lesiones de pequeño tamaño (< 10mm) o próximas a la lesión primaria han resultado falsos negativos (FN). Esta situación se ha producido en 4 pacientes. No obstante, dado el protocolo establecido, este error diagnóstico ha carecido en nuestra serie de repercusión desfavorable sobre la estrategia terapéutica para cada paciente individual toda vez que no modificó la misma ni Inter.- ni intramodalidad.

Coincidimos con la opinión propuesta por el grupo de Kernstine, en la que si la FDG-PET es negativa en el grupo ganglionar N2 y N3, hay una probabilidad de entre 1-8% de que existan metástasis mediastínicas en la mediastinoscopia, pero cuando la FDG-PET es positiva en N2 hay entre un 40-60% de probabilidades de que no haya afectación mediastínica.

Por tanto se aconseja la realización de mediastinoscopia en pacientes con FDG-PET positiva en N2 y N3. En definitiva, aunque no la elimina, la FDG-PET sí reduce la necesidad de mediastinoscopia en el grupo de pacientes en los que la captación de la lesión primaria es baja y la FDG-PET en mediastino es negativa [200].

Dicho de otro modo, el elevado Valor Predictivo Negativo de la FDG-PET (en nuestra serie del 76,5%) descarta la pertinencia de una mediastinoscopia en los pacientes con carcinoma broncogénico con FDG-PET negativa para extensión ganglionar. En los casos de FDG-PET positiva la mayoría de las series de referencia recomiendan la verificación histológica debido al riesgo de exploración falsamente positiva [188,196, 202].

En nuestro propio centro de trabajo, de acuerdo con el Servicio de Cirugía Torácica, se acepta este árbol de decisión, con la salvedad particular de ciertas reservas en el caso de tumores centrales y afectación N1 centro-hiliar, dada la posibilidad de que la propia masa tumoral englobe la afectación ganglionar y, en el caso de tumores bronquiolo-alveolares, ya que éstos pueden mostrar una baja intensidad de captación.

Las metástasis en otros lóbulos pulmonares, seguidas de las hepáticas, óseas y suprarrenales son las más frecuentes en el carcinoma broncogénico [89]. De una forma simplificada podemos decir que la FDG-PET es adecuada al evaluar metástasis hepáticas, similar a la

TAC para las suprarrenales, para las metástasis óseas posee una sensibilidad y especificidad mayor a la de la gammagrafía ósea, mientras que no es adecuada para evaluar metástasis del sistema nervioso central [203]. Nuestro estudio no difirió de los estudios al respecto en lo que se refiere al porcentaje de metástasis no sospechadas que la FDG-PET detectó y en el porcentaje de casos que clasificó como M0 cuando previamente habían sido considerados como M1, en 25% de los casos de pasó de M0 a M1, y en casi un 14% de los casos se pasó de M1 a Mo [201, 202].

El elevado valor predictivo de la FDG-PET puede descartar metástasis, pero en caso de ser positivo en la detección de metástasis habría que confirmarlo porque no es suficientemente específica y es determinante en la evaluación pronóstica y terapéutica. Para el caso de las metástasis pulmonares puede ser crítico no confundir una metástasis pulmonar que puede asentar en la proximidad del mediastino con un actividad ganglionar mediastínica. En este sentido la PET-TAC es muy útil y viene a solucionar en gran medida esta cuestión.

En el cerebro, la FDG-PET tiene una dificultad para la detección de metástasis por la alta tasa de captación de glucosa que impide diferenciar con claridad el tejido normal del asiento tumoral. En nuestra serie ningún paciente mostró metástasis a este nivel.

Para las metástasis óseas la FDG-PET está considerada superior a la gammagrafía ósea, ya que es más específica que ésta [198]. Además mientras que la gammagrafía ósea sólo se solicita ante la sospecha de dolor óseo causado por metástasis, la FDG-PET puede detectar metástasis no sospechadas en pacientes en los que se está estadiando a nivel ganglionar por ser una técnica capaz de valorar en una sola exploración el cuerpo completo. Además la gammagrafía es más inespecífica por verse alterada por alteraciones óseas de tipo degenerativo.

Tal y como se ha descrito en el apartado II.A.4.2 de la sección de resultados, la estadificación por el método convencional -basada en la TAC-, tuvo un porcentaje de errores no despreciable, próximo al 50%, con las implicaciones que eso hubiera tenido en la toma de decisiones terapéuticas.

En cambio la FDG-PET presentó un porcentaje de errores al estadiar próximo al 10%, estableciendo una clasificación correcta en más del 86% de los casos. Pero más allá de estos

datos numéricos, lo verdaderamente relevante de esta observación, es la consecuencia que esto tiene sobre la planificación del tratamiento.

La FDG-PET, como ya se ha mencionado en el apartado II.A.4.4 de la sección de resultados, cambió la decisión terapéutica intermodalidad en un 26% de los casos, lo que supone más de una cuarta parte de nuestros pacientes. En un 12% la FDG-PET hizo que pacientes considerados portadores de tumores no resecables pasaran a considerarse como tales, y por tanto a un tratamiento potencialmente curativo.

Además, en un 14% evitó que se intervinieran pacientes que realmente, por lo avanzado de su enfermedad, no eran candidatos a una resección curativa, con las complicaciones que esto supone y el impacto en la calidad de vida de unos pacientes ya muy afectados por su cuadro morbo. A nuestro juicio, esta última consecuencia en la decisión terapéutica es, aunque pudiera parecer lo contrario, de una importancia crucial desde el punto de vista del seguimiento clínico en este tipo de pacientes.

Del mismo modo, en otro porcentaje significativo de casos (23%), el resultado de la exploración FDG-PET cambió el estadio de clasificación del paciente, aunque no modificó sustancialmente la decisión sobre resecabilidad, al no traspasar la barrera del IIIA en un sentido u otro. No obstante, sí que ayudó sobre la planificación adecuada del tratamiento, induciendo cambios intramodalidad. Recuérdese que no se actúa igualmente ante estadios IIIA o IIIB ya que si bien ambos son potencialmente resecables, el paciente en estadio IIIA necesitará un tratamiento concomitante, tal y como se describe en el apartado de la presente Introducción.

En cuanto a los errores de la FDG-PET que fueron detectados en nuestra serie en siete pacientes, lo cierto es que tan solo en 2 de esos casos -4% del total en la serie- se les habría clasificado de tal modo que hubieran podido tener implicaciones en la decisión quirúrgica. Cuando el neumólogo solicita la FDG-PET en la mayoría de los casos cuenta ya con un diagnóstico de carcinoma broncogénico y con una sola exploración obtiene, de un lado, la respuesta de si hay metástasis no sospechadas que rechacen a su paciente para una toracotomía que no está exenta de complicaciones, y por otro lado, dado el alto VPN de la prueba en la estadificación mediastínica, descarta que se trate de un N3 que sería un estadio no quirúrgico.

En resumen, nuestra experiencia apoya la tendencia actual de que la FDG-PET, sin dejar de lado a la TAC, es una herramienta fundamental para la toma de decisiones terapéuticas en cáncer broncogénico [199].

Valor de SUV máximo como factor pronóstico y predictor de supervivencia

También era objetivo de este trabajo evaluar el valor pronóstico, en términos de supervivencia, atribuible a la captación de ^{18}F -FDG-PET determinada mediante técnica PET en el carcinoma de pulmón no microcítico. La aparición de los primeros escáneres PET se produjo entre 1974-1976 por Phelps y Hoffman pero no fue hasta los años 90 cuando su implantación y uso comenzó a generalizarse. Aunque la historia de la FDG-PET es muy reciente ya ha conseguido ser ampliamente validada como una herramienta básica en la estadificación del carcinoma broncogénico [189] y nuevos parámetros se une a los protocolos generados inicialmente. A este respecto, la estimación del índice SUV es el más empleado para establecer el análisis semicuantitativo de las lesiones captadoras de ^{18}F -FDG. La técnica descrita originariamente por Haberkern y colaboradores, se define como el cociente entre la concentración de ^{18}F -FDG en el tumor en nCi/g y la dosis inyectada en nCi dividida por el peso corporal en gramos.

Con el cálculo del valor del SUV en una determinada lesión se pretende contribuir a la discriminación entre lesión maligna y benigna. En general, un valor SUV mayor significaría una mayor probabilidad de malignidad. Sin embargo, la técnica no está exenta de falsos positivos ya que la molécula FDG también es captada por macrófagos, tejidos de granulación y células inflamatorias. Creemos que en los primeros años del empleo de la FDG-PET se pudo sobreestimar su utilidad de la técnica, ya que se definió un valor de 2,5 como punto inamovible para diferenciación entre benignidad y malignidad, de acuerdo con el trabajo ya clásico de Duhaylogsod y colaboradores [171].

Una vez que ha ocurrido su amplia difusión en la clínica ha comenzado a cuestionarse su validez, no tanto por su principio de determinación, que consiste en una estimación cuantitativa de la actividad metabólica tisular, sino por el comportamiento metabólico de grupos celulares no tumorales responsables de los errores diagnósticos, generalmente, falsos positivos. Esto ha propiciado que numerosos grupos de trabajo consideren, hoy día, las

cifras absolutas de SUV como una herramienta complementaria al análisis visual de las imágenes PET.

Se une a esto el hecho de que se hayan descrito valores de SUV para lesiones consideradas como falsas positivas dentro del rango 0,95-9,2, y adenopatías negativas con un SUV de 2,8 [188]. La descripción pormenorizada de estos casos ha favorecido que el índice semicuantitativo SUV pasara a un segundo término y que fuera utilizado siempre como una herramienta complementaria al análisis visual. Así, una lesión compatible con malignidad por su focalidad, ubicación, aspecto iconográfico, relación con el fondo tisular circundante, entre otras características, podría ser considerada positiva pese a tener un SUV relativamente bajo. De modo general, se recomienda que para incrementar la especificidad del uso de SUV en la práctica clínica cada grupo de trabajo debe familiarizarse tanto con los algoritmos de procesamiento semicuantitativo como adquirir un conocimiento preciso de los patrones de distribución normal y patológica de la 18F-FDG [188]. De hecho, no existe un consenso en cuanto al punto de corte entre benignidad y malignidad para el valor de SUV, aunque la cifra de 2,5 sigue siendo la clásicamente aceptada como límite entre normalidad y patológico.

En los últimos años el valor SUV máximo ha vuelto a cobrar importancia, no ya como complemento al análisis visual a la hora de tipificar una lesión tumoral, sino como un posible valor a tener en cuenta en íntima relación con el pronóstico y la supervivencia del paciente, a más largo plazo. A este respecto, la hipótesis de partida del presente trabajo asienta en esta cuestión precisa ¿supone la introducción del análisis semicuantitativo mediante la medición SUV en la FDG-PET, una mejora relevante en la estimación de la supervivencia en el carcinoma pulmonar no microcítico previo al inicio del tratamiento?

Como se ha venido considerando a lo largo de esta discusión, en el afán de mejorar la supervivencia de los pacientes con CPNCP se han empleado factores pronósticos muy diversos que pudieran servir de ayuda para clasificar los pacientes con vistas a la aplicación de la modalidad terapéutica más adecuada [257]. A este respecto, la tasa de crecimiento tumoral, responsable del tiempo de duplicación tumoral, que ha demostrado estar relacionada con el pronóstico de la enfermedad se relaciona estrechamente con la captación de la 18F-FDG en la imagen PET, según demostró Duhaylongsod y colaboradores.

Además, estudios más recientes han mostrado que los pacientes con resultados positivos en la FDG-PET tienen peor pronóstico que aquellos con resultados negativos [177,184]. Desafortunadamente, esta excelente correlación entre la agresividad de una lesión tumoral y

el metabolismo de la glucosa medido mediante la FDG-PET se ha demostrado sólo para el caso del adenocarcinoma en el cáncer de pulmón [180].

A pesar de todo el progreso hecho en la ubicación del la FDG-PET en el diagnóstico del CPNCP, lo cierto es que el potencial de la FDG-PET como factor pronóstico aún no ha sido determinado de modo concluyente. Por ello, se sugirió que la incorporación de la medida de la intensidad de captación de la FDG-PET, estimada mediante el índice SUV, podría completar el papel de la FDG-PET como predictor de la supervivencia. Desafortunadamente, nuestros propios resultados parecen indicar que la intensidad de captación de FDG en la lesión primaria del carcinoma broncogénico no predice el pronóstico del paciente a largo plazo, al igual que ocurre en otros trabajos al respecto [176,178]. Así, los tumores con alta captación de FDG, potencialmente ligado a un crecimiento más rápido, no tendrían necesariamente que estar unidos a un peor pronóstico (al menos de un modo independiente). Ichiya y colaboradores que publicaron en un estudio con pacientes con distintos tipos tumorales que la captación de FDG antes del tratamiento no estaba relacionada con el pronóstico [179], argumentaron que la rápida proliferación tumoral se asoció a mayor captación de FDG y además a una mayor sensibilidad a la radiación, lo cual resultó en un mayor control. Por otro lado, el pronóstico de los pacientes con baja captación de FDG era variable, no siendo una baja captación de FDG, necesariamente, un indicador de un pronóstico favorable. Por todo esto, parece difícil predecir el pronóstico de acuerdo con la captación tumoral de FDG antes del tratamiento.

Cierto es que los estudios realizados con objeto de investigar el valor pronóstico del empleo de SUV son de difícil comparación entre sí, y con el presente trabajo. Tanto el distinto tamaño muestral empleado, como la distribución por estadios, son claramente distintos entre las series.

Así, en el trabajo de Cerfolio se concluye que el SUV max es un factor independiente de recurrencia y supervivencia en pacientes resecaos en estadio precoz, mientras que en trabajos como el de Hoang en los que se estudian pacientes en estadio avanzado se concluye que el SUV max no tiene relación con la supervivencia [181,183]. En el presente trabajo, los pacientes se encontraban, predominantemente, en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, lo que iría en consonancia con los datos de la literatura científica, en el sentido del fracaso del empleo de este parámetro en series de pacientes en estadios avanzados.

Otros factores de orden tumoral parecen condicionar la captación máxima de FDG. Por ejemplo, en lo que respecta a la relación entre el SUV máximo y el tipo histológico tumoral, nuestro estudio, al igual que otros, encuentra una mayor captación en tumores de estirpe escamosa que en adenocarcinoma [173,174, 181, 186]. Desconocemos el significado preciso de estas diferencias, pero probablemente se correspondan con ciertas afinidades bioquímicas por una ruta metabólica sin que existe una clara relación con la posible (des-)diferenciación celular o la agresividad tumoral [181], aunque esta observación ni tan siquiera es constante en tosa las series investigadas [172,177].

En cuanto a una posible asociación entre la intensidad de captación y el tamaño tumoral, en nuestra serie de pacientes tampoco se encontraron asociaciones significativas. Otros estudios que sí encontraron esa asociación, así como una buena correlación con la supervivencia, ofrecen un tiempo de seguimiento muy corto, inferior a los 2 años- lo cual podría explicar, en parte, esta discrepancia. En otros casos las diferencias entre las series se establece según el tamaño tumoral [186, 173187], lo que, de nuevo, condicionan considerablemente la comparabilidad de resultados y obliga a interpretar con cautela la validez de los resultados.

Por último, en cuanto a la decisión del punto de corte de la captación SUV max con posible capacidad predictiva sobre la supervivencia, también existen datos diferentes en los distintos estudios al respecto.

Así, en el trabajo de Downey [186] la diferencia de supervivencia se encontró para un SUV de 9, en otros casos se situó en 10 [174] y, en otros, en 11,1 [183]. Cabe recordar que en nuestra serie no se ha podido establecer un punto de corte con dicha capacidad predictiva sobre la supervivencia ni empleando para el análisis cualquiera de los propuestos en la literatura, ni cuando para su estimación se ha empleado el método de curvas ROC (SUVmax: 5.25).

A modo de resumen de todo lo anterior, cabe considerar que este objetivo particular del presente trabajo supone una pequeña aportación a la información existente acerca de la posible capacidad predictiva o explicativa de la intensidad de captación de un CBPCNP y su pronóstico determinado en términos de supervivencia. A nuestro juicio, nuestros propios resultados estén condicionados por una serie de pacientes relativamente corta, en fases relativamente avanzadas de la enfermedad y, pese a ello, con un estado general aceptable. Si bien nuestro estudio corrobora el carácter indispensable que tiene en la actualidad la introducción de la FDG-PET en el algoritmo de toma de decisiones en este tipo de pacientes, previo a establecer cualquier actitud terapéutica, su valor para añadir información pronóstica debe ser investigado de modo definitivo mediante estudios meta-analíticos e incluyendo series con mayor número de individuos en los que se hayan establecido criterios de selección por grupos de especial interés.

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. La supervivencia a los 5 años del diagnóstico del Carcinoma Broncogénico de Celulas no Pequeñas (CBCNP) fue del 23%, siendo exitus en el 77% de los casos.
2. En el momento del diagnóstico y estadificación del paciente con CBCNP se han determinado como variables de orden general con capacidad predictiva de mal pronóstico respecto a la supervivencia a cinco años: i) edad (RR: 1.36/año); y ii) presencia de hipoxemia e hipercapnia.
3. En el momento del diagnóstico y estadificación del paciente con CBCNP se han determinado como variables de orden tumoral con capacidad predictiva de mal pronóstico respecto a la supervivencia a cinco años: i) tamaño tumoral (> 3cm); ii) variante histológica tipo epidermoide; y iii) estadificación avanzada (E-III y IV).
4. La incorporación sistemática de la FDG-PET modificó la decisión terapéutica intermodalidad en 26% de los casos: en 12% cambió a un estadio resecable la estadificación, en 14% de los casos evitó cirugías innecesarias. En 23% de los pacientes la modificación terapéutica fue intramodalidad.
5. El valor de SUVmax estimado en la lesión primaria no mostró relación con la supervivencia del paciente, tanto considerado de modo independiente como cuando se analizó junto a otras variables con capacidad predictiva real o potencial.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Parkin DM: Trends in lung cancer evidence worldwide. *Chest* 96:5, 1989.
- 2) Samet JM: The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103:20, 1993.
- 3) Doll R, Hill A. A study of aetiology of carcinoma of the lung. *BMJ* 1952; 2: 1271-86.
- 4) Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancer in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:18-29.
- 5) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80; 827-41.
- 6) Hugge RJ, Al-Sugair A, Coleman RE. Non-small cell lung cancer. In: Bender H, Palmedo H, Biersack HJ, Valk PE, eds.
- 7) Murray CL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1498-04.
- 8) Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer de pulmón en España. Madrid 2005. URL: <http://www.Isciii.es>
- 9) Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas del movimiento natural de la población.
- 10) Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States Lung Carcinoma incidence trends- declining for most histological types among males, increasing among females. *Cancer* 77: 2464, 1996.
- 11) Schwartz AG, Swanson GM: Lung carcinoma in African Americans and whites: A population- based study in metropolitan Detroit, Michigan. *Cancer* 79: 45, 1997.
- 12) Harris RE, Zung EA, Anderson JL, et al: Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol* 22:592,1993.
- 13) Samet JM: The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103: 20, 1993.
- 14) Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-690.
- 15) American Cancer Society. Cancer facts and figures, 1999. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1999.
- 16) National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program 2001. Available at: [http:// seer.cancer.gov/](http://seer.cancer.gov/) Accessed October 25, 2002.
- 17) Ernest VL: Female lung cancer. *Annu Rev Public Health* 17:97, 1996.
- 18) Zang EA, Wynder EL: Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 88: 183, 1996.
- 19) Moolgavkar SH, Dewanji A, Luebeck G: Cigarette smoking and lung cancer : Reanalysis of the British doctors' data. *J Natl Cancer Inst* 81: 415, 1989.
- 20) Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 277-283.
- 21) Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Declining lung cancer rates among young men and women in the United States: a cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1568- 1571.
- 22) Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75(supp): 191-202.
- 23) Wynder EL, Muscat JE: The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 8: 143, 1995.
- 24) Gilliland FD, Samet JM. Incidence and Mortality for lung cancer: geographic, histological, and diagnostic trends. *Cancer Surgv* 1994; 19: 175-195.
- 25) Gordon T, Crittenden M, Haenszel W. Cancer mortality trends in the United States, 1930-1955. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961; 6: 131-350.
- 26) Sánchez de Cos Escuin J, Riesco Miranda JA, Antón Martínez J, Díaz Santamaría P, Márquez Pérez L, Medina Gallardo JF, et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 381-4.
- 27) Grupo de estudio del Carcinoma broncopulmonar de la Socalpar. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano Leonesa de patología respiratoria (socalpar). *Arch Bronconeumol* 2000; 36:313-8.
- 28) Agudo A, Barnadas A, Pallarés C, Martínez I, Fabregat X, Roselló J, et al. Lung Cancer and cigarettes smoking in women: a case- control study in Barcelona (Spain). *Int J Cancer* 1994; 59:165-9.
- 29) Boyle P, Fandini S, Gray N. Epidemiology of lung cancer: a century of great success and ignominious failure. En: Hansen HH, editor. *Textbook of lung cancer*. IASLC. London: Martin Dunitz; 2000. P.13-25.
- 30) Black RJ, Bray, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-1107-
- 31) Peto R, López AD, Borreham J, Thun M, Heath CW. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000: indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press, 1994.

- 32) National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute Smoking. Tobacco control monograph 9: cigars; health effects and trends. NHI Publication No. 98-4302. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1998.
- 33) Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697-701.
- 34) US Department of Health and Human Services (USDHHS), Public Health Service, Centers for Disease Control, and Prevention (CDC). Cigarettes smoking: attributable mortality and years potential life lost, United States, 1950-1990. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 37-39.
- 35) Doll R, Peto R. Cigarette Smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303-313.
- 36) US Department of Health, and Human Services. (US-DHHS). Women and smoking: a report of the Surgeon General. Rockville, MD:US Department of Health and Human Services,2001.
- 37) Hrubec Z, Mc Laughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. In: Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997; 501-530.
- 38) Benhamou S, Benhamou E, Auquier A, Flamant R. Differential effects of tar contents, type of tobacco and use of a filter on lung cancer risk in male cigarette smokers. *Int J Epidemiol* 23: 437, 1994.
- 39) Samet JM. The changing cigarette and disease risk: current status of the evidence; the FTC Cigarette Test Method for Determining Tar, Nicotine, and Carbon Monoxide Yields of US Cigarettes-report of the National Cancer Institute Expert Committee. NIH Publication No. 96-2789, 77-92.Bethesda, MD: US Department of Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1996.
- 40) Wynder EL, Muscat JE: The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 8: 143, 1995.
- 41) US Department of Health and Human Services (US DHHS), National Cancer Institute. Risks associated with smoking cigarettes with low-machine- measured yields of tar and nicotine. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2001.
- 42) Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ* 1981; 282:183-185.
- 43) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973-980.
- 44) Wynder EL, Covery LS. Epidemiologic patterns in lung cancer for histologic type. *Eur J Cancer Clinic Oncol* 1987; 23:1491-1496.
- 45) Anthony J. Alberg, PhD, MPH; and Jonathan M. Samet, MD, MS. Epidemiology of lung cancer. En: Chest contents. Lung cancer guidelines. Volume 123 number 1 January 2003 Supplement.21S-49S.
- 46) Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81-86.
- 47) Carcinoma pulmonar. En: Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Fraser-Paré. Cuarta edición. Volumen II.1062-1213. 2001
- 48) Talcott JA, Thurber WA, Kantor AF, Gaensler EA, Danahy JF, Antman KH, et al. Asbestos- associated diseases in a cohort of cigarettes-filter workers. *N England J Med* 321: 1220, 1989.
- 49) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 473-490.
- 50) Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1409-1413.
- 51) Warnock ML, Isenberg W. Asbestos burden and pathology of lung cancer. *Chest* 89; 20, 1986.
- 52) Kiper HM, Lilis R, Suzuki Y, et al: Pulmonary fibrosis in asbestos inhalation workers with lung cancer: A radiological and histopathological evaluation. *Br J Ind Med* 44; 96, 1987.
- 53) Browne K: A threshold for asbestos related lung cancer. *Br J Ind Med* 43: 56, 1986.
- 54) Al Jarad N, Macey M, Uthayakumar S, Newland AC,Rudd RM. Lymphocyte subsets in subjects exposed to asbestos: Changes in circulating natural Killer cells. *Br J Ind Med* 49; 811, 1992.
- 55) Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995; 6:617-634.
- 56) International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils (vol 68). Lyon, France: World Health Organization, IARC, 1997.
- 57) Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind med* 2000; 37: 252-259.
- 58) Jarup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers –a case-control study. *Am J Epidemiol* 134:545, 1991.
- 59) Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 29: 474, 1996.

- 60) Gowers DS, Defonso LR, Schaffer P, Karli A, Monroe CB, Bernabeu L, et al: Incidence of respiratory cancer among workers exposed to chloromethyl-ethers. *AM J Epidemiol* 137:31,1993.
- 61) Ward E, Okun A, Ruber A, et al. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Mes* 22: 885, 1992.
- 62) Steenland K, Ward E: Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: A cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst* 83: 1380, 1991.
- 63) Bhatia R, Lopipero P, Smith AH: Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 9; 84, 1998.
- 64) National Research Council (NRC), Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. Health risks of radon and others internally deposited alpha-emitters. BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, 1988.
- 65) Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy Cohort Study and a comparison with mortality in Atomic bomb Survivors Study. *Radiat Res* 1995; 142: 295-304.
- 66) Takkouche B, Gestal-Otero JJ. The epidemiology of lung cancer: Review of risk factors and Spanish data. *Eur J Epidemiol* 1996; 12:341-9.
- 67) Bohlmeier T, Le TN, Shroyer AL, Markman N, Shroyer KR: Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:265,1998.
- 68) Chan JK, Hui PK, Tsang WY, Law CK, Ma CC, Yip TT : Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: A clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* 76; 413, 1995.
- 69) Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of the lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 397-412.
- 70) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictor of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 613-7.
- 71) Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-2999.
- 72) Taioli E, Crofts F, Trachman J, Dermopoulos R, Ford JG, Garte S. A specific African American CYP1A1 polymorphism is associated with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 1995; 55: 472-473.
- 73) Shaw GL, Falk RT, Deslauriers J, Framae JN, Nesbitt JC, Pass HI, et al. Desbrisoquine metabolism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:41-48.
- 74) Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, et al. The glutathione S-transferase μ polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53(suppl): 2313-2318.
- 75) Ryberg D, Kure E, Lystad S, Skaug V, Stangeland L, Mercy I, et al. P53 mutations in lung tumours: relationship to putative susceptibility markers for cancer. *Cancer Res* 1994; 54:1551-1555.
- 76) Rosell R, Monzon M, Pifarré A, et al. Molecular staging of non-small cell lung cancer according to K-ras genotypes. *Clinic Cancer Res* 1996; 2:1083-1086.
- 77) Westra WH, Slebos RJC, Offerhaus GJA, Goodman SN, Evers SG, Kensler TW, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers. *Cancer* 1993; 72:432-438.
- 78) Ratnasinghe D, Yao SX, Tangrea JA, Qiao YL, Andersen MR, Barrett MJ, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 119-123.
- 79) Wei Q, Cheng L, Amos CI, Wang LE, Guo ZZ, Hong WK, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risks: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1764-1772.
- 80) *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. World Health Organization. Berlin: Springer; 1999.
- 81) Grupo de trabajo SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Archivos de Bronconeumología*. 1998; 34: 437-452.
- 82) Rosell R. Cáncer de pulmón. Documentos de Consenso Oncología, 1999.
- 83) Estadificación del Carcinoma Broncogénico. Fmc SEPAR CT. 01.8. López Encuentra. Curso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).
- 84) Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR. Lung Cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970; 73: 1003-1024.
- 85) Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer: The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-332.
- 86) Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of haemoptysis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1997; 111: 877-884.
- 87) Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1114-1118.

- 88) Mukai K, Shinkai T, Tominaga K, Shimosato Y. The incidence of secondary tumours of the heart and pericardium. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 195-201.
- 89) Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR: Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. *Chest* 67: 382, 1975.
- 90) Hirsch FR: Histopathologic Classification and Metastatic Pattern of Small Cell Carcinoma of the Lung. Copenhagen, Munksgaard, 1983. In: *Diagnóstico de enfermedades del tórax*. Fraser-Paré. Cuarta edición. Volumen II. Pag1062-1184.
- 91) Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1076-1080.
- 92) Feinstein AR, Wells CK. A clinical- severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine* 1990; 69: 1-33.
- 93) Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH, Beechler CR, Spratling L. Computed tomographic scanning of the brain in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 85: 774-776.
- 94) Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, Shelton DK Jr, Jackson DE Jr. Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986; 89: 270-275.
- 95) Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225-230.
- 96) Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25:12-24.
- 97) Michael A , Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. In *Chest contents. Lung cancer guidelines*. 97S- 104S.
- 98) List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1191-1198.
- 99) Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998; 114: 1535-1537.
- 100) Rivera MP, Detterbeck F, Mehta, AC. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123:129S-136S.
- 101) Johnson WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens for 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-909.
- 102) Métodos de investigación anatomopatológicos. En: Fraser RG, Pare IA, Pare PP, Fraser RS, Gèneux GP. *Enfermedades del tórax*. 4ª ed. Vol. I; 2001. P. 337-364.
- 103) Gilbert Schreiber, MD, FCCP; and Douglas C. McCrory, MD, MHS. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123:115S-128S.
- 104) Sing A, Freudenberg N, Kortsik C, Wertzel H, Klosa B, Hassen J. Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol* 1997; 41: 399-408.
- 105) Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987; 31:159-165.
- 106) C. Disdier, J. Corral, Martin MJ, Hernández M, Sánchez de Cos J, Riesco JA. Rentabilidad del abordaje transbronquial en el diagnóstico de nódulos pulmonares neoplásicos no visibles endoscópicamente. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: supp 2:31.
- 107) Mc Loud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323.
- 108) Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, Russi E, Bartiromo G, Gironi G, et al. Bronchus sign on CT in peripheral carcinoma of the lung: Value in predicting results of transbronchial biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 1181-1185.
- 109) Rolston KVI, Rodriguez S, Dhilakia N, Whimbey E, Raad I. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Center* 1997; 5:90-95.
- 110) Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy- a comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 125; 5221, 1982.
- 111) Blasco LH, Hernández IMS, Garrido VV. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 99:562, 1991.
- 112) Rodríguez de Castro F, Rey A, Caminero J, Cabrera P, López L, Foral P, et al. Transbronchial fine needle aspiration in clinical practice. *Cytopathology* 1995; 6:22-29.
- 113) Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M, Deneffe G, Verbeken E. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7:265-268.
- 114) Detterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA et al. *Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia, PA: W.B.Saunders, 2001; 73-93.
- 115) Noriyoshi Sawabata, MD, Mitsunori Ohta, MD and Hajime Maeda, MD. *Chest* 2000; 118:936-939.
- 116) Tanisaro. K *Acta Radiologica*. Vol 44 Issue 1 Pg 52. Jan 2003.

- 117) Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin North Am* 6:1, 1996.
- 118) Dettlerberg FC, DeCamp, Jr, MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003; 123:167S-175.
- 119) Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Suarez PR, Rodriguez NS, de Ugarte AV. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673-678.
- 120) Freixinet Gilart J, García PG, de Castro FR, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1641-1643.
- 121) Page A, Nakhle G, Mercier C, Verdant A, Page P, Dontigny L. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: the importance of staging in evaluating late survival. *Can J Surg* 1987; 30:96-99.
- 122) Deneffe G, Lacquet LM, Gyselen A. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in patients with lung cancer and radiologically normal mediastinum. *Eur J Respir Dis.* 1983; 64:613-619.
- 123) Best LA, Munichor M, Ben-Shakhar M, Lemer J, Lichtig C, Peleg H. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:78-81.
- 124) Olak J: Paraesternal mediastinoscopy (Chamberlain procedure). *Chest Surg Clin North Am.* 6:31, 1996.
- 125) Jimenez MF, Varela G, Novoa N, Corral J. ¿Cuándo realizar la estadificación quirúrgica en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado? *Arch Bronconeumol* 2002; 38, supl 2: 100-101.
- 126) Boutin C, Viallat JR, Cargino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 124:588,1981.
- 127) Menzies R, Charbonneau M: Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 114:271,1991.
- 128) Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC, Medendorp SV, Wiedemann HP, Kirby TJ, et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 107:845,1995.
- 129) González JM, de Castro FJ, Barrueco M, et al. Grupo de trabajo SEPAR. Normativa actualizada sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:437-452.
- 130) Neoplasias pulmonares. En: Fraser RG, Pare IA, Pare PP, Fraser RS, Géneux GP. *Enfermedades del tórax.* 4ª ed. Vol. II; 2001. P.1062-1213
- 131) Selby HM, Luomanen R, Sherman RS: The x-ray appearance of oat-cell cancer of the lung. *Radiology* 81:817,1963.
- 132) Quinn D, Gianlupi A, Broste S: The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 110:1474, 1996.
- 133) Schnur MJ, Winkler B, Austin JHM: Thickening of the posterior wall of the bronchus intermedius. *Radiology* 139:551,1981.
- 134) Heelan RT, Demas BE, Caravelli JF, Martini N, Bains MS, McCormack DM, et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology* 170:637,1989.
- 135) Sazon DAD, Santiago SM, Soo GW, et al: Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 153:417, 1996.
- 136) Woodring JH, Fried AM: Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: A follow-up study. *Am J Roentgenol* 140:473-474,1983.
- 137) Tuddenham WI. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am J Roentgenol* 1984; 43: 509-517.
- 138) Abeloff MD, Annitage IO, Litcher AS, Niederhuber JE. *The solitary Pulmonary Nodule.* JE. *Clinical oncology.* 2ª ed. New York, NY; W.B. Saunders, 2000; 1398-1464.
- 139) Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
- 140) Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, et al. CT of the pulmonary nodule—a cooperative study. *Radiology* 160:319, 1986.
- 141) Berger WG, Erly WK, Krupinski EA, Standen JR, Stern RG. The solitary pulmonary nodule on chest radiology: can we really tell if the nodule is calcified? *AJR Am J Roentgenol* 1999; 176:201-204.
- 142) Brinkman GL: The significance of pleural effusion complicating otherwise operable bronchogenic carcinoma. *Dis Chest* 36: 152, 1959.
- 143) Mc Loud TC. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323.
- 144) White CS, Romney BM, Mason AC, Austin JH, Miller BH, Protopoulos YZ. Primary carcinoma of the lung overlooked at CT; Analysis of findings in 14 patients. *Radiology* 199; 109, 1996.
- 145) Swenson SI, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, Midthun DE. Lung nodule enhancement at TC: prospective findings. *Radiology* 1996; 201: 447-455.
- 146) White P, Adams H, Crane M, Butchart EG. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage II tumours. *Thorax* 1994; 49: 951-957.

- 147) Toloza EM, Harpole L, Detterbeck FMcCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S-146S.
- 148) Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer: approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1096-1101.
- 149) American Thoracic Society/European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320-332.
- 150) Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barkers J, Detterbeck KF. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:147S-156S.
- 151) Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1462-1466.
- 152) Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49:14-19.
- 153) Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, Littenberg B, and Silvestri G. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995; 108:1264-1271.
- 154) Ferringno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106:1025-1029.
- 155) Ginsberg RJ. Surgical resection in neoadjuvant protocols. En: *Lung Cancer Study Groups. Organisation et esturcture.*
- 156) Yokio K, Kamir N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: A comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115:714-719.
- 157) Earnest I, F, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Barnett OL. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection pilot study. *Radiology* 1999; 211:137-145.
- 158) Crisci R, Di Cesare E, Lupattelli L, Coloni GF. MR. Study of N2 disease in lung cancer: contrast-enhanced method using gadolinium-DTPA. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997; 11:214-217.
- 159) Wagner HN. Disease and dissonance (1994 Annual Meeting Highlights). *J Nucl Med* 1994; 35: 13N-26N.
- 160) Wagner HN. Molecular Medicine: From Science to Service. *J Nucl Med* 1991; 32:11N-23N.
- 161) Royal HD. Clinical applications of positron emission tomography in cancer: the good, the bad and the ugly (editorial). *J Nucl Med* 1992; 33: 330-332.
- 162) Ruiz JA, Carreras JL. Bases de la tomografía por emisión de positrones. En: Carreras JL, Lapeña L, Asensio C (eds). *PET en Oncología. Madrid. Nova sidonia Oncología-Hematología*, 2002; 7-31.
- 163) Phelps M, Hoffman E, Mullani N, et al. Design considerations for a positron emission transaxial tomography (PET). *IEEE T Rans Biomed Eng* 1976; 516-522.
- 164) Carreras J.L. La tomografía por emisión de positrones en Oncología. Discurso para la recepción pública de Académico Electo. Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid 1995.
- 165) Knusti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen, et al. Euglycemic hiperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during PET. *J Nucl Med* 1992; 33: 1255-1262.
- 166) Coleman RE. Single Photon Emission Computed Tomography and PET in Cancer Imaging. *Cancer* 1991; 67:1261-1270.
- 167) Haberrkorn U, Srauss LG, Knopp MV, et al. PET studies of FDG metabolism in patients with colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991; 32: 1485-1490.
- 168) Zhuang HM, Cortes-Blanco A, Pourdehnad M, et al. Do high glucose levels have differential effects on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 2001; 21:1123=1128.
- 169) Kubotak K, Itoh M, Ozaki K, et al. Advantage of delayed whole-body-FDG-PET imaging tumour detection. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:696-703.
- 170) Hustinx R, Smith RJ, Bernard F, et al: Dual time point 18 fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Mned* 1999; 26:1345-1348.
- 171) Duhaylongsod FG; Lowe VJ, Patz E, et al. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:130-140.
- 172) Dhital K, Saunders C, Seed P, Odoherly J, Dussek J. [18 F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 18 (2000) 425-428.
- 173) Eschmann M, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W et al. Is standardized 18F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage iii non-small cell lung cancer? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* Vol. 33, N° 3, March 2006.
- 174) Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM et al. Determination of the prognostic value of [18 F] fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nuclear Medicine Communications*, 2002, 23, 865-870.

- 175) Borst GR, Belderbos J, Boellaard R, Comans E, De Jaeger K, Lammertsma A et al. Standardised FDG uptake: A prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 1533-1541.
- 176) Port J, Andrade R, Levin M, Korst R, Lee P, Becker D et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005; Volume 130, Number 6 1611-1615.
- 177) Ahuja V, Coleman E, Herndon J, Pat E. The prognostic significance of Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* September 1, 1998 Vol 83 Number 5 918-924.
- 178) Sugawara Y, Quint L, Iannettoni M, et al. Does the FDG uptake of primary non-small cell lung cancer predict prognosis? A work in progress. *Clin positron Imaging* 1999; 2: 111-118.
- 179) Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, et al. A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for broncogenic carcinoma. *Ann Nucl Med* 10:193-200; 1996.
- 180) Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG PET en the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathologic features. *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-714.
- 181) Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:151-9.
- 182) Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvart I, Castaigne C et al. Primary tumor standardized uptake value (SUV max) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2008; 3:6-12.
- 183) Hoang JK, Hoagland LK, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE, Patz EF. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advance-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1459-1464.
- 184) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on ¹⁸F- Fluoro-2-Deoxy-Glucose-Positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. *Journal of clinical Oncology*, Vol 17; No 10 (October), 1999: 3201-3206.
- 185) Weber WA, Czernin J, Phelps ME. Prognostic significance of Fluorodeoxyglucose uptake in non-small cell lung cancer. A blurry picture? *Clin Cancer Res* 2007; 13(11) June 1, 2007:3105-3106.
- 186) Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, Rusch V. Preoperative F-18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Maximal Standardized Uptake Value Predicts Survival After Lung Cancer Resection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3255-3260.
- 187) Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Park B, Rusch V. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic maximal standardized uptake value predicts survival independent of clinical but not pathologic TNM staging of resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1419-27.
- 188) Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal Lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:231-236.
- 189) Abdel Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, et al. Tracer Imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:57-81.
- 190) Kimm EE, Chung SK, Hayne TP, et al. Differentiation of residual or recurrent tumours from post-treatment changes with F=18 FDG-PET. *Radiographics* 1992; 12: 269-279.
- 191) Oehr P. Metabolism and transport of Glucose and FDG. In:Ruhlman, Oehr P, Biersack HJ (eds). *PET in Oncology. Basics and clinical applications*. Berlin. Springer-Verlag.1999:43-57.
- 192) Berlangieri S, Scott AM. Metabolic staging of lung cancer. (Editorial) *N Engl J Med* 2000;343:290-1.
- 193) Chin R Jr, Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J respir Crit Care Med* 1995; 152: 2090-6.
- 194) Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s Bmeta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-6.
- 195) Sazon DAD, Santiago SA, Soo Hoo GW, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:417-21.
- 196) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 69 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:2142-9.
- 197) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924.
- 198) Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, e tal. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer. ACCP Evidenced-based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132 (3 suppl): 178S-201S.

- 199) Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s meta-analytic comparison of PET and TC. *Radiology* 1999; 213 (2):530-6.
- 200) Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable non-small cell lung cancer? *Annals of Thoracic Surgery* 2002; 73:394-402.
- 201) Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6):1573-61.
- 202) Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(4):254-61.
- 203) Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212 (3):803-9.
- 204) Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(3); 511-24.
- 205) Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, et al. Differentiating benign from malignant lung lesions using quantitative parameters of FDG-PET images. *Clin Nucl Med* 1996; 21 (12):941-9.
- 206) Yap KK, Yap KS, Byrne AJ, Berlangieri SU, Poon A, Mitchell P, et al. Positron emission tomography with selected mediastinoscopy offers cost and clinical outcome benefits for pre-operative staging of non-small cell lung cancer.
- 207) Verboom P, van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van der Bergh JH, Schreurs AJ, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study.
- 208) Scheder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30:1419-1437.
- 209) Lardinois D, Weber W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission-tomography and computed tomography. *New England journal of Medicine* 2003; 348 (25). 2500-2507.
- 210) Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghueer V, Moutz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated pet alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery* 78 (3): 1017-23, 2004.
- 211) Alvarez Kindelán A. Riesgo de los procedimientos quirúrgicos en Cirugía Torácica: factores principales. *Neumosur* 2001; 13 (2):8-11.
- 212) Damhuis RAM, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9:7-10.
- 213) Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TI, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:33-7.
- 214) Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982; 82:25-9.
- 215) Eagle KA, Berger PB, Calkins H et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:542.
- 216) Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF for the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. Multifactorial risk index for predicting postoperative failure in men after noncardiac surgery. *Ann Surg* 2000; 232:242.
- 217) Patel RL, Townsend ER, Fountains S. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 84-88.
- 218) Warner MA, Divertie MB, Tinker JH. Preoperative cessation of smoking and pulmonary complications in coronary artery bypass patients. *Anesthesiology* 1984; 60: 380.
- 219) Prommegger R, Widner B, Murr C, Unger A, Fuchs D, Salzer GM. Neopterin: a prognosis variable in operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 1861-4
- 220) Boysen PG, Block AJ, Olsen GN, et al. Prospective evaluation for pneumonectomy using the 99m Technetium quantitative perfusion scan. *Chest* 1977; 72:422.
- 221) Wang JS, Abboud RT, Evans KG, Finley RJ, Graham BL. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1435-1444.
- 222) Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM Jr, et al. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 977-982.
- 223) Barberá Mir, JA, Ribas Sola, J. Criterios actuales para la operabilidad funcional. En: *Cáncer de pulmón. Monografías NeumoMadrid*; 1ª edición. Pg. 96-109.

- 224) Solé Monserrat J, Fenilli R, Canela Cardona M, Teixidor Sureda J, Maestre Alcácer JA. Resecciones pulmonares. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L. Manual de Neumología y Cirugía torácica. Editores Médicos S.A, 1998; 327-336.
- 225) López Pujol FJ, Álvarez Kindelán A, Algar FJ, Cerezo Mandueño F, López-Rivero L, Salvatierra Vélazquez A. Morbimortalidad perioperatoria de la neumonectomía. Análisis de los factores de riesgo. Arch Bronconeumol 2000; 36:251-256.
- 226) Okada M, Yamagishi H, Satake S, Matsuoka H, Miyamoto Y, Yoshimura M, Tsubota N. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 814-9.
- 227) Grupo de Trabajo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. Arch Bronconeumol 2001; 37: 495-503.
- 228) Scott C, sause WT, Byhardt R, Marcial V, Payak TF, Herkovic A, Cox JD. Recursive partitioning analysis of 1592 patients on four radiation therapy oncology group studies in inoperable non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17: S59-S74.
- 229) Saunders M, Dische S, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer. A randomized multicentre trial. Lancet 1997; 350: 161-5.
- 230) Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Kowak R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. Chest 2000; 117: 358-64.
- 231) Graham M, Purdy JA, Emami B, Matews JW, Harms WB. Preliminary results of a prospective trial using tree dimensional radiotherapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 993-1000.
- 232) Maguire PD, Marks LB, Sibley GS, Herndon JE, Clough RW, Light KL, et al. 73.6 Gy and beyond: hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2001; 19:705-11.
- 233) Armstrong JG, Raben A, Zelefsky M, Burt M, Leibel S, Burman C, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1997; 44:17-22.
- 234) Dillman RO, Rendón J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improve survival in stage III non-small-cell lung cancer: 7-year follow-up of cancer and leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1210-5.
- 235) Sculier JP, Paesman M, Lafitte JJ, Baumohl J, Thriaux J, Van Cutsem O. A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. European Lung Cancer Working Party. Ann Oncol 1999; 10: 295-303.
- 236) Alberola Candel V, Massuti Sureda, B. Tratamiento del carcinoma de pulmón de célula no pequeña avanzado (estadios IIIB-IV). Revista de Oncología 2001; 3 (Supl 2): 19-23.
- 237) Smith TJ, Schipper LJ. 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.
- 238) Sánchez de Cos Escuin, J; Cabrera Rodríguez, J; Muñoz García, J. Utilidad de la quimioterapia y radioterapia en el cáncer de pulmón. En: Cáncer de pulmón. Monografías NeumoMadrid. Volumen III. pg 142-155.
- 239) Sánchez de Cos Escuin, J. Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado (estadios IIIB-IV). Revista de Oncología 2001; 3 (Supl 2): 19-23.
- 240) Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM: Treatment of early stage non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 176-180.
- 241) Escalante CP; Martín CG, Elting LS, et al. Dyspnea in cancer patients. Etiology, resource utilization, and survival-implications in a managed care world. Cancer 1996; 78:1314-1319.
- 242) Smith EL, Hann DM, Ahles TA, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. J Pain Symptom Manage 2001; 21:323-329.
- 243) Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnea in hypoxaemic terminal-cancer patients. Lancet 1993; 342:13-14.
- 244) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updates data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995; 311:899-909.
- 245) Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence in second primary tumors in resected stage I lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 1995; 89:836-41.
- 246) Scott WJ, Howington J and Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 188-201.
- 247) Richet M, Manac'h D, Le Pimpec-Barthes F, et al. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1999; 67:1572-1576.
- 248) Gaissert HA, Mathisen DJ, Moncure AC, et al. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:948-953.

- 249) Okado M, Yamagashi H, Satake S, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:814-819.
- 250) Ruckdeschel JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: 429-439.
- 251) Rusch VW. Surgery for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 1994; 1:455-466.
- 252) Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1365-1374.
- 253) Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
- 254) Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673-680.
- 255) Depierre A, Milleron B, Moro-Sililot D, 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.
- 256) Jett JR, Scott WJ, Rivera P, and Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:221S-225S.
- 257) Socinski MA, Morris DE, Masters GA, and Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:226S-243S.
- 258) Portal de Salud de la Junta de Andalucía. Gestión de procesos asistenciales. www.juntadeandalucia.es/salud/procesos.
- 259) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.