

Estudio descriptivo del cáncer de pulmón en el área sanitaria del Hospital Virgen de las Nieves de Granada desde 1990 a 2010. Evolución epidemiológica, histológica, diagnóstica y molecular del cáncer de pulmón



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

ALBERTO CABALLERO VÁZQUEZ

Granada, 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Alberto Caballero Vázquez
ISBN: 978-84-1306-111-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/54875>

AGRADECIMENTOS

Tras cinco largos años de trabajo con innumerables sentimientos como ilusión, incertidumbre, desesperación, ánimo, desesperanza y soledad entre otros, quisiera agradecer la **eterna paciencia y apoyo** de mi esposa y compañera de vida Inma en mis duros e incontables momentos de desaliento, la **incondicional presencia** de mis padres y hermano, personas luchadoras allí donde las haya y verdaderos ejemplos a seguir, las **infinitas palabras de ánimo** de mi gran amigo y “muleta” Manolo, los **consejos y orientaciones** de la Dra. Ana Dolores Romero Ortiz y el Dr. Jose Manuel González de Vega San Román, mis “padres neumológicos”, la **inestimable y desinteresada ayuda** del Dr. Bernardino Alcázar Navarrete, sin el cual esta tesis no hubiera visto la luz, al Dr. Raimundo García del Moral Garrido y la Dra. Consolación Melguizo Alonso y, en especial, a mi hija Clara, que en apenas dos años de vida, ha sido capaz de infundirme la fuerza, el coraje y las ganas necesarias para poder culminar este trabajo: eres mi mejor tesis.

A todos ellos, muchas gracias.

*“Los obstáculos son esas cosas
espantosas que ves cuando apartas los
ojos de tu meta”*

(Henry Ford)

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AC: adenocarcinoma

ACHT: aire contaminado por humo de tabaco

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMP: adenosine monophosphate

ATBCT: alpha tocopherol beta-carotene trial

ATP: adenosine triphosphate

BAS: broncoaspirado

BB: biopsia bronquial

BR-EPI: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

BTB: biopsia transbronquial

CARET: beta-carotene and retinol efficacy trial

CB: carcinoma broncogénico

CB: cepillado bronquial

CCG: carcinoma de células grandes

CCP: carcinoma de células pequeñas

CE: carcinoma epidermoide

CEA: carcinoembionary antigen

CIE: Comité Internacional de Estadificación

CMCT: Convenio Marco para el Control del Tabaco

CP: cáncer de pulmón

CPCNP: cancer de pulmón de células no pequeñas

CPCP: cancer de pulmón de células pequeñas

CPNM: carcinoma de pulmón no microcítico

DMAC: degeneración macular asociada a la edad

E: especificidad

EBUS: endobronchial ultrasonography

EBUS-TBNA: endobronchial ultrasonography- transbronchial needle aspiration

EE: enfermedad extendida

EGFR: epidermal growth factor receptor

EL: enfermedad limitada

ENS: Encuesta Nacional de Salud

EPI: enfermedad pulmonar intersticial

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EUS: endoscopic ultrasonography

EUS-PAAF: punción aspirativa con aguja fina transesofágica

FB: fibrobroncoscopia

FDG: fluoro deoxy glucose

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

FPI: fibrosis pulmonar idiopática

GCCB-S: Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica

Gy: Gray

HAT: humo ambiental de tabaco

HDL: high density protein

HPV: human papilomavirus

IARC: International Agency for Research on Cancer

IASLC: International American Association for the Study of Lung Cancer

LBA: lavado broncoalveolar

LDL: low density protein

LET: low energy transfer

MED: mediastinoscopia

MEDCE: mediastinoscopia cervical extendida

MEDTM: mediastinotomía

NE: navegación electromagnética

NID: neumonía intersticial descamativa

NPS: nódulo pulmonar solitario

NSCLC: non small cell lung cáncer

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: punción aspirativa con aguja fina

PET: positrón emission tomography

qRT-PCR: quantitative reverse-transcriptase polimerase chain reaction

QT: quimioterapia

ROSE: rapid on site evaluation

RT: radioterapia

RTT: radioterapia torácica

S: sensibilidad

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SCLC: small cell lung cáncer

SUV: standardized Uptake Value

TAC: tomografía axial computarizada

TBNA: transbronchial needle aspiration

TC: tomografía computarizada

TEMLA: transcervical extended mediastinal lymphadenectomy

TKI: tyrosine-kinasa inhibitor

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

US-PTT: punción guiada por ecografía

VAMLA: video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy

VLDL: very low density protein

VPN: valor predictivo negativo

ÍNDICE DE TABLAS

Índice de Tablas

Tabla 1. Incidencia de cancer de pulmon en algunas regiones españolas _____	11
Tabla 2. Cáncer de pulmón: edad, sexo y comorbilidad en diversas regiones _____	12
Tabla 3. Fallecimientos por cáncer de pulmón en España durante 1980-2005 _____	12
Tabla 4. Evolución de la prevalencia de tabaquismo según grupos de edad y sexo _____	15
Tabla 5. Prevalencia de tabaquismo por Comunidades Autónomas en España. (Encuesta Nacional de Salud 2006) _____	18
Tabla 6. Componentes conocidos de la hoja del tabaco _____	20
Tabla 7. Principales componentes de la fase de partículas del humo del cigarrillo* ⁹² _____	21
Tabla 8. Principales componentes de la fase gaseosa del humo del cigarrillo* (Surgeon General, 1979) ⁹² . _____	22
Tabla 9. Grupos en los cuales la IARC clasifica a diferentes agentes, mezclas o circunstancias de exposición dependiendo de su capacidad de ocasionar cáncer de pulmón. _____	24
Tabla 10. Sustancias del humo del tabaco con importante acción oxidativa ^{100,101} _____	25
Tabla 11. Carcinógenos humanos reconocidos (grupo1) y mezclas definitivamente relacionados con el cáncer de pulmón, que pueden hallarse en el medio laboral ¹⁵⁵ . _____	37
Tabla 12. Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7.a edición). Descriptores _____	105
Tabla 13. Descriptivo de la muestra 1990-2010 _____	146
Tabla 14. Hábito tabáquico según sexo 1990-2010 _____	146
Tabla 15. Histología según sexo 1990-2010 _____	147
Tabla 16. Anatomía patológica según sexo 1990-2010 _____	148

Tabla 17. Tipo histológico según hábito tabáquico 1990-2010 _____	148
Tabla 18. Anatomía patológica-hábito tabáquico 1990-2010 _____	149
Tabla 19. Anatomía patológica-hábito tabáquico (estratificado por sexos) 1990-2010 _____	149
Tabla 20. Características de los participantes del estudio en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016. ____	153
Tabla 21. Procedimientos diagnósticos y moleculares durante la evaluación basal entre los grupos de estudio _____	154
Tabla 22. Tasas de supervivencia al año de pacientes con NSCLC localizado y avanzado en ambas cohortes (2011-2013 y 2014-2016) _____	155
Tabla 23. Modelo de regresión de Cox o de riesgos proporcionales. Factores relacionados con la supervivencia en la totalidad de la muestra NSCLC (2011-2016). SUV:: standardized uptake value en PET-CT; TKIs: tyrosine-kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib, afatinib). Inhibidor Anti-PD-L1 inhibitor: anti Programmed Death Ligand inhibitor (pembrolizumab). _____	156
Tabla 24. Características de los participantes del estudio con SCLC en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016 _____	159
Tabla 25. Procedimientos diagnósticos y esquemas terapéuticos iniciales en ambas cohortes SCLC (2011-2013 y 2014-2016). PET-CT: positron emission tomography-computed tomography. EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. US-TTP: ultrasound-guided transthoracic puncture. QT: chemotherapy with cisplatin/carboplatin plus etoposide. RT: thoracic radiotherapy. _____	160
Tabla 26. Tasas de supervivencia al año de pacientes con SCLC localizado y extendido en ambas cohortes (2011-2013 y 2014-2016) _____	161
Tabla 27. Modelo de regresión de Cox o de riesgos proporcionales. Factores relacionados con la supervivencia en la totalidad de la muestra SCLC (2011-2016). SCLC: small cell lung cancer. _____	162

ÍNDICE DE FIGURAS

Índice de Figuras

Figura 1. Prevalencia de tabaquismo en población española ≥ 16 años según año. (Encuesta Nacional de Salud)	16
Figura 2 Prevalencia de tabaquismo en varones ≥ 16 años según año. (Encuesta Nacional de Salud).	16
Figura 3. Prevalencia de tabaquismo en mujeres ≥ 16 años según año. (Encuesta Nacional de Salud)	17
Figura 4. Carcinoma epidermoide	52
Figura 5. Carcinoma de células pequeñas (A: hematoxilina-eosina; B: CD56+)	56
Figura 6. Adenocarcinoma (A: hematoxilina-eosina; B: TTF1+)	59
Figura 7. Carcinoma de células grandes, variante neuroendocrina (A: hematoxilina-eosina; B: sinaptofisina+)	63
Figura 8. Carcinoma sarcomatoide (hematoxilina-eosina)	64
Figura 9. Carcinoide típico (A: hemoxilina-eosina; B: sinaptofisina+)	65
Figura 10. Carcinoma broncoalveolar en un hombre de 60 años con pérdida de peso y tos. A) La radiografía de tórax muestra una consolidación alveolar en la base del pulmón izquierdo y otra más tenue en el lado derecho. B) La TC revela una masa izquierda, con broncograma, y pequeños nódulos bilaterales por diseminación traquebronquial del tumor.	79
Figura 11. Paciente fumador de 70 años, asintomático. La TC muestra un nódulo de 2,5 cm, de bordes irregulares en el lóbulo superior izquierdo. Histológicamente demostró corresponder a un carcinoma epidermoide.	80
Figura 12. Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 65 años, con hemoptisis. A) La radiografía de tórax muestra una gran cavidad en el lóbulo superior derecho. B) La TC confirma la lesión, que presenta una pared gruesa e irregular. Existen adenopatías paratraqueales derechas.	81
Figura 13. Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 50 años. A) La radiografía de tórax muestra una consolidación del lóbulo superior derecho con pérdida de volumen y masa hilar que	

origina una “S de Golden” (flecha). B) La TC confirma la masa y consolidación. La fibrobroncoscopia reveló una masa endobronquial obstruyendo el bronquio del lóbulo superior derecho. _____ 82

Figura 14. Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 60 años. A) La radiografía de tórax muestra una veladura completa del hemitórax izquierdo, con pérdida de volumen. B) La TC con contraste confirma la masa central con obstrucción bronquial y consolidación distal, siendo difícil discernir entre masa y neumonitis. _____ 83

Figura 15. Carcinoma microcítico en un paciente de fumador de 55 años con edema de cuello, ligera disnea y pérdida de peso. A) La radiografía de tórax muestra un ensanchamiento del mediastino. B) La TC con contraste confirma una afectación del mediastino anterior por una gran masa, con obstrucción de la vena cava superior. Se observa circulación colateral en la pared torácica derecha (flecha). _____ 84

Figura 16. Paciente asintomático con NPS diagnosticado incidentalmente en el lóbulo inferior derecho. Imágenes axiales, coronales y sagitales de PET-TC que muestran una captación de 18-FDG por la lesión nodular, que histológicamente correspondió a un carcinoma epidermoide. Existe una captación fisiológica del miocardio. _____ 87

Figura 17. La planificación previa (a) permite marcar puntos de referencia como la carina principal (flecha negra) y el nódulo diana (flecha blanca), que facilitan la navegación con gran precisión. La reconstrucción virtual del árbol bronquial del paciente (b) identifica el bronquio que lleva hasta la lesión. _____ 94

Figura 18. Imagen de EBUS radial. Permite la visualización de la estructura de la pared. _____ 96

Figura 19. Representación gráfica de los principales cambios en los descriptores T y M _____ 102

Figura 20. Mapa ganglionar propuesto por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL). _____ 108

Figura 21. Diagrama STROBE para los participantes del estudio y su clasificación en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016. SCLC: small cell lung cancer. NSCLC: non-small cell lung cancer. LC: lung cancer ___ 152

Figura 22. Curvas de supervivencia Kaplan–Meier al año para NSCLC localizado y avanzado para las cohortes 2011-2013 y 2014- 2016 _____ 155

Figura 23. Diagrama STROBE para los participantes del estudio y su clasificación en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016. SCLC: small cell lung cancer. NSCLC: non-small cell lung cancer. LC: lung cancer. __ 158

Figura 24. Supervivencia global al año evaluada para ambas cohortes (2011-2013,2014-2016) _____ 161

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de Contenidos

1.- RESUMEN	1
1.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	5
1.1.- JUSTIFICACIÓN	5
1.2.- OBJETIVOS	5
2.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA	9
2.1.- EPIDEMIOLOGÍA	9
A. ASPECTOS GENERALES	9
B. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.	9
Sexo	10
Tipo histológico	10
Factores geográficos	11
Epidemiología en España	11
Epidemiología en el resto del mundo	13
Supervivencia	13
2.2.- FACTORES ETIOLÓGICOS	14
A. TABAQUISMO	14
Epidemiología del tabaquismo	14
Componentes físico-químicos del tabaco. Mecanismos de acción	19

Patologías relacionadas con el tabaco	27
Tabaco y mujer	36
B. FACTORES OCUPACIONALES	37
Asbesto	38
Radiaciones ionizantes	39
Tabaquismo pasivo	39
Radón	40
Metales	40
Sílice	40
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	41
C. OTROS FACTORES ETIOLÓGICOS	41
Contaminación ambiental	41
Infecciones virales	41
Patología pulmonar previa	42
Dieta	43
2.3.- GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN	44
A. INTRODUCCIÓN	44
B. CLASIFICACIÓN DE LOS GENES RELEVANTES EN EL CÁNCER DE PULMÓN: ALTERACIONES Y VIAS REGULADORAS	45
Oncogenes KRAS y EGFR	45

Oncogenes de la familia MYC _____	46
Otros oncogenes _____	46
Genes supresores tumorales P53 y P14/ARF _____	47
Genes supresores tumorales P16/INK4A y RB _____	48
Genes supresores tumorales LKb1 y PTEN _____	48
Otros genes supresores tumorales _____	49

2.4.- CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS TUMORES DE PULMÓN _____ 50

A. INTRODUCCIÓN _____	50
B. CARCINOMA EPIDERMÓIDE (CE) _____	50
C. CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS _____	54
D. ADENOCARCINOMA (AC) _____	57
E. CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES _____	61
F. CARCINOMA ADENOESCAMOSO _____	64
G. CARCINOMA SARCOMATOIDE _____	64
H. TUMOR CARCINOIDE _____	65
I. DISPLASIA Y CARCINOMA IN SITU _____	66
J. HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA _____	66

2.4.- CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN _____ 66

A. FORMA DE PRESENTACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES _____	67
---	----

B.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEBIDAS AL CRECIMIENTO Y EXTENSIÓN REGIONAL DEL CÁNCER DE PULMÓN	68
	Síntomas por crecimiento endobronquial de un tumor central	68
	Síntomas por crecimiento del tumor periférico	68
	Síntomas por extensión, por contigüidad o por metástasis ganglionar	68
C.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DEBIDAS A METÁSTASIS A DISTANCIA	70
D.	SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS	71
	Sistémicos	71
	Endocrinológicos o metabólicos	72
	Hematológicos-vasculares	72
	Osteoarticulares	73
	Neurológicos	73
	Renales	75
	Mucocutáneos	75
2.6.-	DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN	75
A.	TÉCNICAS DE IMAGEN	75
	Formas de presentación radiológica del cáncer de pulmón	75
	Tipos histológicos y radiología	77
	Tomografía por emisión de positrones (PET)	85
	Caracterización del nódulo pulmonar solitario	86

La PET-TC en el carcinoma pulmonar no-microcítico _____	87
La PET-TC en el carcinoma pulmonar microcítico _____	89
La resonancia magnética en el cáncer de pulmón _____	89
B. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ENDOSCÓPICAS _____	90
Aspirado bronquial _____	91
Lavado broncoalveolar _____	91
Cepillado bronquial _____	91
Biopsia bronquial _____	92
Biopsia transbronquial _____	92
Nuevas técnicas: navegación electromagnética, ultrasonografía endobronquial (EBUS) lineal y radial, ultraminisonda radial y biopsia con criosonda _____	93
C. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS TRANSTORÁCICAS _____	98
Punción transtorácica guiada por TAC _____	98
Punción transtorácica guiada por ecografía _____	98
2.7.- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN _____	99
A. INTRODUCCIÓN _____	99
B. FUNDAMENTOS DE LA CLASIFICACIÓN TNM _____	100
C. CLASIFICACIÓN TNM (2009) DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO _____	101
Tumor primario (componente T) _____	102
Ganglios linfáticos regionales (componente N) _____	103

Metástasis a distancia (componente M)	104
Limitaciones de la nueva clasificación TNM (2009)	106
Nuevo mapa ganglionar	107
D. NUEVA CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PULMÓN (8ª)	109
E. AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS	111
F. CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO.	111
G. TUMORES CARCINOIDES	112
H. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN NO INVASIVOS	112
Síntomas y signos clínicos. Radiografía de tórax	112
Tomografía computarizada (TC) de tórax	113
Tomografía de emisión de positrones (PET y PET/TC)	114
Resonancia magnética torácica	115
I. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN INVASIVOS NO QUIRÚRGICOS	115
Punción transbronquial a ciegas (TBNA)	116
Ultrasonografía endoscópica respiratoria (EBUS)	116
Ultrasonografía endoscópica digestiva (EUS)	117
Exploración ultrasonográfica mediastínica global (EBUS+EUS)	118
J. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN MEDIANTE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS: MEDIASINOSCOPIA (MED), MEDIASINOTOMÍA (MEDTM), MEDIASINOSCOPIA CERVICAL EXTENDIDA (MEDCE) Y VIDEOTORACOSCOPIA.	118
K. REESTADIFICACIÓN	120

2.8.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN	121
A. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	121
Criterios de reseabilidad	122
Lobectomía	123
Neumonectomía	123
Resección sublobar	123
Disección ganglionar	124
B. QUIMIOTERAPIA	125
Principios generales del tratamiento	125
Fármacos empleados	128
Quimioterapia en el cáncer de pulmón microcítico	129
Quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico	131
C. RADIOTERAPIA	131
3.- MATERIAL Y MÉTODO	137
3.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS.	137
A) Muestra y variables	137
B) Análisis estadístico	139
3.2.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TÉRMINOS DIAGNÓSTICOS, MOLECULARES Y DE PRONÓSTICO/SUPERVIVENCIA.	139

A) Muestra y variables _____	139
B) Análisis estadístico _____	140
3.3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO. _____	141
A) Muestra y variables _____	141
B) Análisis estadístico _____	142
<i>CAPÍTULO 4.- RESULTADOS</i> _____	145
4.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS. _____	145
A) Análisis descriptivo _____	145
B) Análisis de asociación entre variables _____	146
4.2.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TÉRMINOS DIAGNÓSTICOS, MOLECULARES Y DE PRONÓSTICO/SUPERVIVENCIA. _____	150
3.3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO. _____	157
<i>5.- DISCUSIÓN</i> _____	165
5.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS. _____	165
5.2.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TÉRMINOS DIAGNÓSTICOS, MOLECULARES Y DE PRONÓSTICO/SUPERVIVENCIA. _____	180
5.3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO. _____	184

6.- CONCLUSIONES _____ **189**

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____ **193**

RESUMEN

1.- RESUMEN

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, siendo diagnosticados en España más de 18.800 nuevos casos al año. En la última década se han producido algunos cambios en determinadas variables epidemiológicas como edad, sexo y estirpe histológica. Uno de los cambios más destacables es que el adenocarcinoma ha pasado a ser el subtipo histológico más frecuente, dejando en segundo lugar al carcinoma epidermoide, tal y como se ha demostrado tanto en series extranjeras como en estudios de ámbito regional realizados en nuestro país. Este hecho se ha relacionado con las modificaciones producidas en el hábito tabáquico, como el uso de cigarrillos con filtro, y el aumento de mujeres fumadoras. En nuestro estudio describimos los importantes cambios epidemiológicos acontecidos en el cáncer de pulmón en la provincia de Granada a lo largo de las dos últimas décadas y la relación entre las distintas variables que intervienen en el mismo, como son el sexo, el hábito tabáquico y el tipo histológico.

En los últimos años se han experimentado avances en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón en relación a mejoras en las técnicas diagnósticas, moleculares y de imagen que disponemos. De igual forma, se han producido mejoras en los esquemas terapéuticos con la incorporación de fármacos que mejoran la supervivencia de los pacientes, especialmente los inhibidores de la tirosin-kinasa (TKI) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). En el presente estudio constatamos que, en los últimos cinco años en la provincia de Granada, aunque las herramientas y las pruebas moleculares utilizadas para diagnosticar a los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) han mejorado, esto no se ha traducido plenamente en una mejoría en la situación real de nuestros pacientes, ni en términos de la proporción de pacientes tratados con nuevos agentes terapéuticos, ni en la supervivencia a corto plazo para aquellos con estadio avanzado. Por otro lado, se demuestra que la evaluación del NSCLC es más precisa, al menos a la hora del diagnóstico, con técnicas tales como la punción endobronquial guiada por

ecobroncoscopia (EBUS-TBNA) y la punción transtorácica guiada por ecografía (US-TTP).

El cáncer de pulmón microcítico (SCLC) es la estirpe histológica con peor pronóstico en relación a la supervivencia a corto plazo. Su diagnóstico y tratamiento ha cambiado en los últimos años debido a las técnicas mejoradas que pueden caracterizar mejor la magnitud de la enfermedad inicial. En el presente estudio demostramos que algunos factores como una menor edad al diagnóstico, el uso de tomografía por emisión de positrones (PET-CT) como parte del estudio de extensión y la presencia de enfermedad limitada al tórax mejoran el pronóstico a corto plazo y la supervivencia.

1.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.1.- JUSTIFICACIÓN

Dada la importante relevancia de esta patología en cuanto a mortalidad y morbilidad se refiere, consideramos oportuno realizar un estudio proveniente de un registro e histoteca amplios de casos a fin de conocer la situación actual del cáncer de pulmón en nuestra área sanitaria, su evolución epidemiológica, histológica, diagnóstica y molecular a lo largo de los últimos años, las relaciones entre las distintas variables que pueden influir en su incidencia y, de este modo, tener una perspectiva lo más actualizada y real de la situación del cáncer de pulmón en nuestro medio.

1.2.- OBJETIVOS

El presente trabajo tiene 3 objetivos diferenciados:

1. Analizar desde un punto de vista descriptivo el perfil socio-demográfico y clínico de los pacientes con carcinoma de pulmón diagnosticados en la Unidad de Técnicas del Servicio de Neumología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada (área sanitaria Norte) a lo largo de un período de 20 años, concretamente desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2010.
2. Analizar la posible relación existente entre las distintas variables socio-demográficas y clínicas incluidas en el mismo con el fin de responder a las siguientes cuestiones:
 - En relación al hábito tabáquico y el sexo: ¿Existen diferencias entre la cantidad de tabaco consumido en los varones y mujeres de nuestra muestra?
 - En relación al tipo histológico y el sexo: ¿Hay diferencias, en cuanto al sexo, en la aparición de carcinoma no microcítico y microcítico?

- Anatomía patológica según sexo: ¿Encontramos en nuestra muestra diferencias significativas en la aparición de un determinado subtipo anatomopatológico en función del sexo?
 - Tipo histológico según hábito tabáquico: ¿Influye la cantidad de tabaco consumida en la aparición de un carcinoma no microcítico o microcítico en los pacientes de nuestro estudio?
 - Anatomía patológica según hábito tabáquico: ¿Existen diferencias, en cuanto a la cantidad de tabaco consumida, entre los distintos subtipos anatomopatológicos de cáncer de pulmón? Al estratificar por sexos, ¿son significativas estas diferencias?
3. Analizar la evolución epidemiológica del cáncer de pulmón diferenciando entre los subtipos histológicos microcítico y no microcítico, en nuestra área sanitaria, así como los importantes cambios histológicos y desde el punto de vista diagnóstico, con las nuevas técnicas de diagnóstico y estadiaje, y pronóstico en relación a marcadores moleculares, que han acontecido en los últimos años (2011-2016).

En base a estos objetivos, dividimos el presente trabajo en tres partes bien diferenciadas:

1. Análisis descriptivo del cáncer de pulmón y de la relación entre las distintas variables sociodemográficas, clínicas e histológicas.
2. Análisis de la evolución del cáncer de pulmón no microcítico en términos diagnósticos, moleculares y de pronóstico/supervivencia.
3. Evaluación de los cambios en la presentación clínica y pronóstico del cáncer de pulmón microcítico.

2.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.- ESTADO ACTUAL DEL TEMA

2.1.- EPIDEMIOLOGÍA

A. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por tumores malignos en el varón en países desarrollados, y en EE.UU., también en la mujer¹. En España la mortalidad es mucho más elevada en el sexo masculino, si bien en la última década la tendencia ha sido a estabilizarse en varones y a incrementarse en la mujer². En nuestro país, en el año 2000 se diagnosticaron 18.500 nuevos casos³ y fue responsable de 17.308 muertes. Su prevalencia es particularmente alarmante, ya que a principios del siglo XX este tipo de cáncer era un tumor raro. Las previsiones para los próximos 20 años, en la población mundial en general⁴, así como en nuestro país, son de un aumento de la mortalidad por CP, dado el probable aumento de incidencia en mujeres^{5,6}. Estas previsiones se deben tanto al probable aumento de la incidencia como al ominoso pronóstico que aún tiene en general dicha enfermedad. Dado que la supervivencia global a los 5 años por cáncer de pulmón se encuentra en torno al 15%, la devastación que produce merece una mención especial. La frecuencia y la naturaleza letal del cáncer de pulmón lo han convertido en uno de los principales problemas sanitarios en nuestra sociedad.

B. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA.

Edad

La incidencia de cáncer de pulmón aumenta con la edad, tanto en fumadores como en no fumadores, de tal forma que en nuestro país ya son más del 50% los casos de cáncer de pulmón con más de 70 años⁷. La edad media se aproxima a los 70 años en la mayoría de los registros. De acuerdo con la información de la *American Cancer Society*, entre varones, las probabilidades de desarrollar cáncer de pulmón son las siguientes:

desde el nacimiento a los 39 años, 0,04%; 40-59 años, 1,24%; 60-79 años, 6,29%; y desde el nacimiento hasta la muerte, 8,09%. Entre mujeres, son las siguientes: desde el nacimiento a los 39 años, 0,03%; 40-59 años, 0,92%; 60-79 años, 4,04%; y desde el nacimiento hasta la muerte, 5,78%⁸.

Sexo

Desde el comienzo de la epidemia del cáncer, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, de modo que en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad^{9,10}. Parece indudable que, entre la población no fumadora, la incidencia de cáncer es más elevada en la mujer^{11,12}. Además, los últimos datos apuntan también a que la mujer podría ser algo más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco^{13,14}, si bien todavía hay controversia al respecto¹⁵. En nuestro país, la relación varón/mujer, aunque menos acusada que hace años, es aún elevada. En lo que respecta a las cifras de mortalidad en España, a partir de 1995 se inicia una tendencia a la disminución de ese cociente; en cuanto a la incidencia, en un estudio multicéntrico reciente de ámbito nacional (EpicliCP-2003) se apreciaron grandes diferencias regionales, probablemente atribuibles a pequeñas diferencias temporales en la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco. En todo caso, la relación varón/mujer (8,5 en 2003) es todavía sustancialmente mayor que en otros países occidentales, en los que varía entre 1,3 y 4,5¹⁶.

Tipo histológico

Si nos centramos en el tipo histológico del cáncer y en su anatomía patológica, la mayoría de las neoplasias de pulmón (más del 90%) se pueden incluir dentro de cuatro posibles tipos histológicos bien definidos: carcinoma escamoso o epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes (que se suelen agrupar bajo la denominación de carcinomas de células no pequeñas o no microcíticos) y carcinoma de células pequeñas o microcítico (World Health Organization classification of lung

tumours, 2001); La clasificación anatomopatológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Factores geográficos

El cáncer de pulmón ofrece una distribución geográfica con una marcada variación regional, tiende a ser más frecuente en países desarrollados que aquellos en desarrollo, particularmente en Norte América y Europa; de hecho las tasas actuales de África y Sur América son comparables con las existentes en EEUU en 1930 (5 casos por 100.000 año para ambos sexos). Estas variaciones geográficas incluso existen dentro de cada país o región geográfica, siendo más frecuente en zonas urbanas que rurales y en las costas que en el interior de los países, entre otras²⁰.

Epidemiología en España

Recientemente se han comunicado los resultados de varios estudios de incidencia en nuestro país, la mayoría de ámbito regional o provincial²⁷⁻³¹, salvo el EpicliCP-2003, que abarcó centros de 9 regiones españolas. Algunas de las diferencias observadas pueden atribuirse a diferencias en las características de los estudios, pero, incluso cuando los métodos empleados son los mismos, se aprecian resultados diferentes entre regiones (Tablas 1 y 2). Tales estudios corroboran el aumento de casos de cáncer de pulmón (CP) en mujeres, que en algunos lugares ya es muy acusado.

Tabla 1. Incidencia de cancer de pulmon en algunas regiones españolas

Región o provincia	Período de Estudio	Tasa Bruta			Tasa Estandarizada*		
		Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
La Coruña ²⁷	1995-1996	73,7	3	37,1	-	-	21,7
Vinaroz (Castellón) ²⁸	1993-2002	71,7	9,3	40	-	-	20,2
Asturias ²⁹	2001	96,3	7,6	50,2	42,5	4,6	22,4
Ávila ³⁰	2002	89,9	15,9	53,1	39,8	14,9	
Orense ³¹	2003	105,9	23,4	-	39,8	15,1	-
Torrelavega (Cantabria) ³²	2003	85,7	11,2	-	43,6	8,2	
Extremadura ³²	2003	107,3	4,5	61,2	60,8	2,8	29,7

*Tasa estandarizada según población estándar

Desde el comienzo de la epidemia del CP, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, de modo que en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad³³.

Tabla 2. Cáncer de pulmón: edad, sexo y comorbilidad en diversas regiones

País o región	Tipo de registro	Edad al diagnóstico		Media	Mediana
		Período de estudio	Cociente varón/mujer		
Castilla y León	RP (regional)	1997	9,7	67	67
Vinaroz ⁵³	RH (local)	1993-1997	5,6	67	-
Cáceres ⁵⁴	RH (local)	1990-1998	42,5	65,2	67
Madrid ⁵⁵	RH (local)	2000-2001	9,9	66,6	68
España (EpicliCP-2003) ⁵⁶	RH (nacional)	2003	8,5	67,8	70

RP: registro poblacional; RH: registro hospitalario

En 2005 fallecieron en España por CP 19.115 personas: 16.645 varones y 2.470 mujeres²⁴. Pese a que las cifras absolutas muestran una tendencia temporal ascendente, el porcentaje de aumento va siendo menor, como puede verse en la tabla 3: desde un 29,4% durante el quinquenio 1980–1985 hasta un 5,1% para el de 1995–2000.

Tabla 3. Fallecimientos por cáncer de pulmón en España durante 1980-2005

	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Varones	7.597	10.085	12.662	14.931	15.477	16.645
Porcentaje de la variación*	-	+32,7	+26	+17,9	+3,6	+7,5
Mujeres	1.117	1.264	1.320	1.579	1.886	2.470
Porcentaje de la variación*	-	+7,6	+4,4	+19,6	+19,4	+30,9
Total	8.771	11.349	13.982	16.510	17.363	19.115
Porcentaje de la variación*	-	+29,4	+23,2	+18,0	+5,1	+10,0
Relación varón/mujer	6,5	7,9	9,6	9,4	8,2	6,7

Fuente de datos: Instituto Nacional de Estadística²⁴

*Se presentan las cifras de fallecidos y los incrementos sobre el total de fallecidos en el año indicado en la columna anterior

Epidemiología en el resto del mundo

En 1892 Adler recopiló un total de 374 casos de carcinoma broncogénico, en teoría todos los publicados en la bibliografía médica mundial hasta ese momento⁶⁰. Es más, hace unos 55 años todavía se estimaba que el cáncer de pulmón era una enfermedad no frecuente⁶¹. Sin embargo, ya desde la década de los 80 es, posiblemente, el tumor que con mayor frecuencia se diagnostica en el mundo. Se estima que el cáncer de pulmón es el responsable del 12.8% de todos los tumores a nivel mundial⁶². De esta forma, podemos mantener que en la actualidad es el cáncer más frecuente en la sociedad occidental⁶³. López Encuentra⁶⁴ estima que se puede considerar como una auténtica epidemia. Además, su incidencia a nivel mundial continúa, al menos en muchos países, aumentando⁶⁵.

Existe una clara distribución geográfica, a nivel mundial, del cáncer de pulmón en estrecha relación con el consumo de tabaco. De esta manera en 1990 las mayores tasas se detectaban en países como Canadá, Estados Unidos, Irlanda, Inglaterra, etc. y las más bajas en India, Uganda y Mali⁶². La incidencia en mujeres es más alta en USA, Canada, Dinamarca y Reino Unido, mientras que países como Francia, Japón y España presentan los valores más bajos debido al reciente aumento en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino.⁶⁶

Supervivencia

El pronóstico de un paciente con CP es muy variable dependiendo de circunstancias diversas, pero la supervivencia en general es todavía muy pobre aunque diferente según el tipo de estudio y la zona geográfica. En Estados Unidos, donde se dispone de registros epidemiológicos con seguimiento de la mayoría de casos, la supervivencia global a los 5 años, en los diagnosticados entre 1985 y 1995, fue del 11% en los varones y del 15% en las mujeres⁹. En países europeos, el grupo de trabajo EURO CARE observó diferencias notables: en los varones diagnosticados entre 1985 y 1989, los peores porcentajes de supervivencia (6%) se observaron en países como Polonia, Escocia o Dinamarca; por el contrario, en Holanda, Francia, España y

Eslovaquia dicho porcentaje fue del 12%⁶. En las mujeres, las cifras de supervivencia fueron en general ligeramente superiores. En dicho estudio, algunos países incluían a toda su población, y otros, sólo al 20%. Es posible que tales discrepancias se deban a diferencias en los métodos de inclusión de casos.

2.2.- FACTORES ETIOLÓGICOS

A. TABAQUISMO

De los estudios epidemiológicos disponibles actualmente se deduce, sin duda alguna, el papel fundamental que ejerce el tabaco como agente etiológico en el desarrollo de numerosas enfermedades. Muchas y muy variadas son las patologías relacionadas con el hábito de fumar, habiéndose asociado hastaahora con más de 25, lo que representa uno de los factores de riesgo más importantes para la salud de la población, siendo la principal causa de muerte prematura y evitable⁸⁷. En los últimos años la investigación sobre el tabaquismo ha sido numerosa, generando la vasta literatura publicada sobre el tema (más de 70.000 artículos e informes emitidos); ello ha motivado que, en la actualidad, nadie ponga en duda ni cuestione los efectos nocivos que el hábito de fumar tiene sobre nuestra propia salud y la de los que nos rodean.

La existencia de una relación positiva causa- efecto entre tabaco y cáncer, no solamente está bien establecida y es indiscutible, sino que es, probablemente, el tema más investigado en toda la historia de la medicina. Nadie duda, hoy día, que fumar cigarrillos es la causa aislada más importante de mortalidad por cáncer en los países desarrollados.

Epidemiología del tabaquismo

Tabaquismo en España

El tabaquismo es muy prevalente en España, siendo uno de los países europeos con mayor prevalencia. La evaluación se realiza mediante encuestas transversales

repetidas a lo largo del tiempo (Tabla 4). En España, la primera encuesta en este sentido se realizó en 1978, mostrando que el 53,9% de los varones, y el 16,5% de las mujeres fumaban cigarrillos diariamente⁷⁵. Posteriormente el Ministerio de Sanidad ha llevado a cabo varias Encuestas Nacionales de Salud (ENS) desde 1987, siendo estas la documentación más fiable para ver las tendencias en la prevalencia⁷⁶. Según la última ENS publicada del año 2006, es fumador el 29,5% de la población, exfumador el 20,53% y nunca ha fumado el 49,97%. Dentro del grupo de fumadores lo hace diariamente el 26,44% y ocasionalmente el 3,06%. En relación con el sexo, un 35,33% de los varones fuma, es exfumador el 28,14% y nunca ha fumado el 36,52%, mientras que entre las mujeres fuma un 23,88%, es exfumadora el 13,2% y nunca ha fumado el 62,92%. En relación con la edad, el intervalo entre los 25 y 44 años es el de los más fumadores, tanto en varones como en mujeres, seguido por los varones entre 45 a 64 años, mientras que en las mujeres es el intervalo entre 16 a 24 años.

Tabla 4. Evolución de la prevalencia de tabaquismo según grupos de edad y sexo

Grupos de edad	Ambos sexos		Varones		Mujeres	
	1987	2006	1987	2006	1987	2006
16 a 24	51,8	33,26	54,5	32,13	38,4	34,45
25 a 44	48,9	40,6	64,2	44,67	33,6	35,22
45 a 64	28	29,72	54	36,92	5,1	22,76
≥65	15,3	7,92	33,8	15,27	1,8	2,64
Total	38,4	29,95	55,1	37,6	22,9	24,7

Según las sucesivas ENS desde 1987⁷⁶, la prevalencia del tabaquismo ha ido disminuyendo con el transcurso de los años de forma global (Figura 1), aunque este descenso es atribuible fundamentalmente al sexo masculino (Figura 2), ya que por el contrario ha aumentado en las mujeres (Figura 3). Si evaluamos la presencia de tabaquismo por comunidades autónomas, la mayor la encontramos en las comunidades de Valencia y Murcia, y la menor en el País Vasco y en la Comunidad de Castilla y León⁷⁶(Tabla 5).

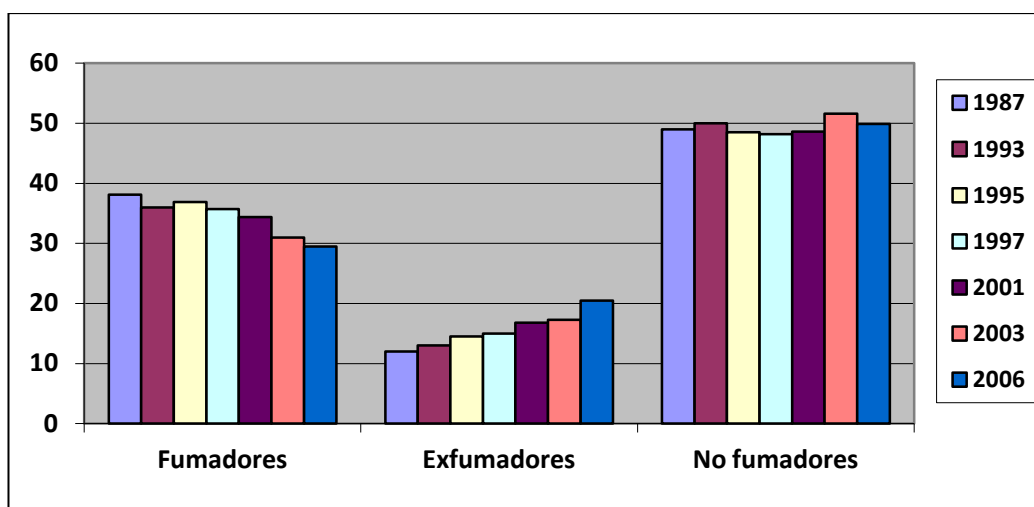


Figura 1. Prevalencia de tabaquismo en población española ≥ 16 años según año. (Encuesta Nacional de Salud)

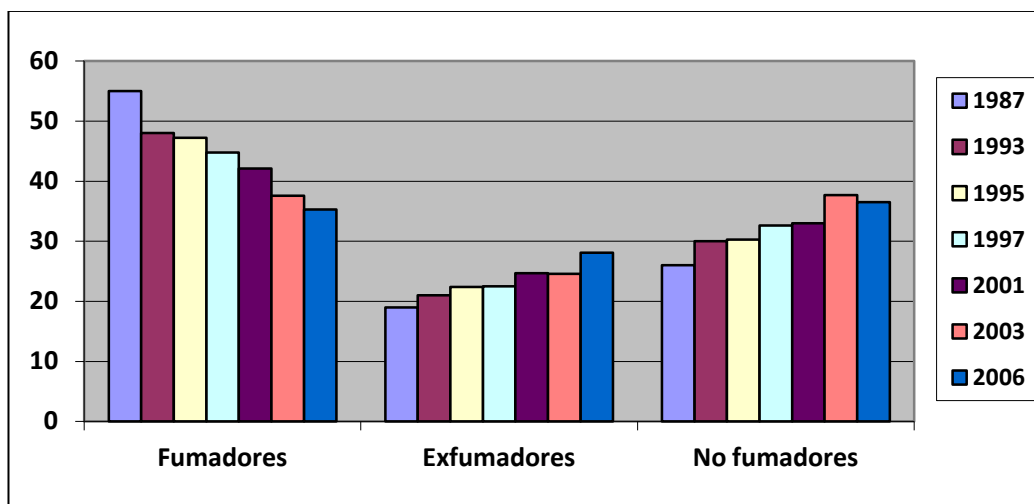


Figura 2 Prevalencia de tabaquismo en varones ≥ 16 años según año. (Encuesta Nacional de Salud).

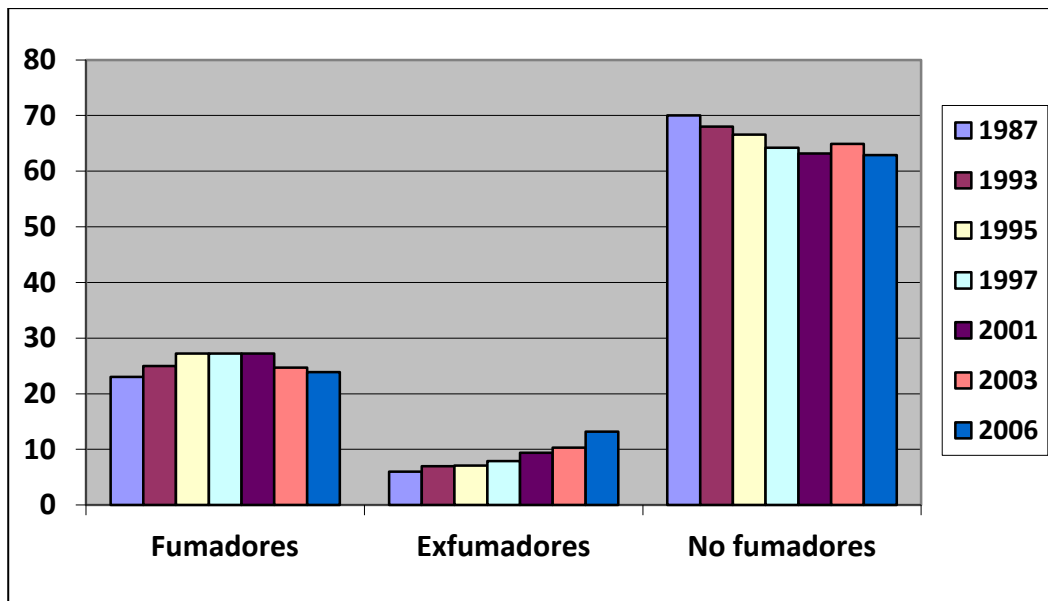


Figura 3. Prevalencia de tabaquismo en mujeres ≥ 16 años según año. (Encuesta Nacional de Salud)

Tabla 5. Prevalencia de tabaquismo por Comunidades Autónomas en España. (Encuesta Nacional de Salud 2006)

	Fumador diario	Fumador ocasional	Ex fumador	Nunca fumador
Total	26.44	3,06	20,53	49,97
Andalucía	28.82	2,13	17,62	51,43
Aragón	26.34	2,15	21,04	50,46
Asturias	26.25	1,59	19,7	52,46
Baleares	27.00	3,28	18,03	51,69
Canarias	29.77	2,88	17,4	49,95
Cantabria	31.34	2,57	19,13	46,95
Castilla-León	23.52	1,16	19,81	55,52
Castilla- Mancha	26.97	2,78	20,18	50,07
Cataluña	23.48	4,51	22,03	49,78
C. Valencia	29.95	4	21,86	44,18
Extremadura	24.97	1,92	24,35	48,76
Galicia	22.41	2,86	19,44	55,3
C. Madrid	26.54	3,45	22,54	47,46
Murcia	29.82	4,07	19,82	46,29
Navarra	25.60	2,84	24,08	47,48
Pais Vasco	21.53	2,73	22,9	52,84
La Rioja	26.92	3,22	18,24	51,61
Ceuta, Melilla	26.72	1,57	14,31	57,4

Morbimortalidad del tabaquismo

El tabaquismo es la causa aislada más importante de morbilidad y mortalidad prematura prevenibles. La evidencia científica ha dejado clara la asociación entre el consumo de tabaco y el mayor riesgo de mortalidad por numerosas causas: cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica o enfermedad neonatal. Sin embargo, la magnitud de estos efectos se ha infravalorado por el retraso entre el inicio del hábito y su pleno efecto (se admite que la exposición al tabaco necesita un tiempo de inducción de 5 a 10 años para producir su efecto); el mayor riesgo lo asumen aquellos que empiezan a fumar de forma habitual en la adolescencia. Según la OMS,

para evaluar la tendencia en la mortalidad por causas relacionadas con el hábito tabáquico se incluyen el conjunto de defunciones por cáncer (boca, faringe, laringe, tráquea, bronquios y pulmón, esófago), enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La mortalidad atribuible al tabaquismo es un instrumento epidemiológico útil para la monitorización de la epidemia tabáquica, y proporciona una imagen aproximada de cuál es la situación. Las cifras son apabullantes: la mortalidad en España en adultos con 35 años o más aumentó de 37.259 muertes en 1978 a las 54.223 en 2001, lo que representa un incremento relativo del 45,6% (37,2% en varones y 280% en mujeres); este aumento obedece a que, aunque en el conjunto de España la prevalencia del consumo en la población adulta de más de 16 años disminuyó, aumentó ligeramente en el grupo de 35 años o más.

Componentes físico-químicos del tabaco. Mecanismos de acción

Actualmente el consumo de tabaco, en todo el mundo, se realiza de forma mayoritaria mediante la inhalación de la combustión de los productos del tabaco. En el extremo del cigarrillo que se está quemando se alcanzan temperaturas próximas a los 1.000° C, lo que transforma numerosos componentes originales de la planta del tabaco⁸⁸ (Tabla 6) genera complejas reacciones químicas que dificultan la identificación completa de todas las sustancias que existen o se generan en el proceso de fumar. Se reconocen cerca de 5.000 elementos químicos en las distintas fases (gaseosa y sólida o de partícula) (Tablas 7 y 8) del humo del tabaco y la concentración de los diferentes componentes puede variar ampliamente dependiendo del tipo de corriente, directa o indirecta. Se consideran *ingredientes* del tabaco a todos los componentes del producto (Tabla 6), los materiales utilizados para fabricar dichos componentes, las sustancias residuales de las prácticas agrícolas, del almacenamiento y del procesamiento, y las sustancias que pueden pasar del envase al producto. La OMS recomienda el término *ingredientes* frente a otros como aditivos o coadyuvantes de elaboración. Por otra parte, las *emisiones* de los productos del tabaco comprenden lo que realmente capta el fumador y son la causa de la mayor parte de la mortalidad y enfermedades atribuibles al tabaco. Las emisiones son sustancias generadas al utilizar el producto y se distinguen de

la *exposición*, término que se refiere a la fracción de las emisiones que absorbe efectivamente el fumador. En el caso de los cigarrillos y de otros productos para fumar, el término se refiere a los componentes del humo; incluye las emisiones inhaladas directamente por el fumador del producto (humo directo) y las que inhalan tanto los *no fumadores* como los propios fumadores (humo de segunda mano).

El hecho de centrarse en las emisiones como punto principal de la regulación, no impide considerar también la regulación de los ingredientes permisibles y de las características del producto. Resultará importante la regulación, tanto de los ingredientes como de las emisiones de los productos del tabaco, ya que el conocimiento de los efectos reales de los productos del tabaco en la salud dependen de su naturaleza física, su composición química y la manera de utilizarlos^{89,90}, pues en ocasiones la toxicidad dependerá, no sólo de la exposición, sino también del tiempo e intensidad de esta exposición^{91,92}. Dado que la industria del tabaco tiene antecedentes de comercialización de productos apoyándose en reducciones aparentes de la toxicidad con el fin de aumentar el consumo, la estrategia de regulación para reducir las toxinas debe ir acompañada de la supervisión de la comercialización y de la vigilancia del uso por los consumidores para detectar esos efectos^{93,94}

Tabla 6. Componentes conocidos de la hoja del tabaco

Agua	
Compuestos orgánicos:	Amoniaco, aminoácidos, proteínas, alcaloides, glucósidos, resinas, hidratos de carbono, pectinas, aceites etéricos, ácidos grasos, polifenoles, sustancias aromáticas.
Compuestos inorgánicos	

En el Convenio Marco para el Control del Tabaco de la OMS se recoge la reglamentación de los productos del tabaco en los artículos 9, 10 y 11⁹⁵, y donde se establecen las medidas que regularán los contenidos y emisiones de los productos del tabaco, que se exigirá a los fabricantes e importadores información sobre el contenido y emisiones de los productos del tabaco y que deberá facilitarse información al público

sobre dichos componentes. En España la regulación de la composición de los componentes de las labores del tabaco, y de los contenidos máximos de sustancias como nicotina, alquitrán y monóxido de carbono, viene recogida en el Real Decreto 1079/2002 de 18 de octubre por el que se regulan los contenidos máximos de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono de los cigarrillos, el etiquetado de los productos del tabaco, así como las medidas relativas a ingredientes y denominaciones de los productos del tabaco.

Tabla 7. Principales componentes de la fase de partículas del humo del cigarrillo*92

Componente	Concentraciones medias por cigarrillo
Alquitrán	1-40 mg
Nicotina	1-2,5 mg
Fenol	20-150 µg
CAMECOL	130-280 µg
Pireno	50-200 µg
Benzo (a) pireno	20-40 µg
2.4 Dimetilfenol	49 µg
m- y p-Cresol	20 µg
p-Etilfenol	18 µg

*Corriente principal.

Tabla 8. Principales componentes de la fase gaseosa del humo del cigarrillo* (Surgeon General, 1979) ⁹².

Componente	Concentraciones medias por cigarrillo
Dióxido de carbono	20-60 mg
Monóxido de carbono	10-20 mg
Metano	1,3 mg
Acetaldehído	770 µg
Isopreno	582 µg
Acetona	100-600 µg
Cianidina de hidrógeno	240-430 µg
2-Butanona	80-250 µg
Tolueno	108 µg
Acetonitrilo	120 µg
Acroleína	84 µg
Amoníaco	80 µg
Benceno	67 µg
Dimetilnitrosamina	10-65 µg
Nitrosopirrolidina	10-35 µg

*Corriente principal.

Nicotina

La nicotina es el alcaloide predominante en el humo del tabaco, es la sustancia responsable de la adicción al tabaco. Su absorción se realiza fundamentalmente a nivel pulmonar, aunque también puede hacerse a través de la mucosa oral y de la piel y viene condicionada por las características del hábito del fumador, las características fisicoquímicas del producto y de determinados ingredientes utilizados por la industria tabaquera en la elaboración de los cigarrillos. Una vez absorbida llega en pocos segundos hasta el cerebro, donde se une a los receptores de núcleos del sistema mesolímbico-hipotalámico. Esta rapidez de acción determina su capacidad adictiva. Su acción a nivel del sistema nervioso central puede ser tanto estimulante, a dosis bajas, como relajante, a dosis altas. Los efectos de la nicotina son muchos: produce sensación de placer, excitación, ansiolítico, mejora la concentración, aumenta los niveles de hormonas endógenas, el metabolismo de los hidratos de carbono, la frecuencia cardíaca

y la presión arterial. Por otro lado, reduce el apetito y produce pérdida de peso. Su mayor toxicidad se produce a nivel del sistema cardiovascular⁹².

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) es un gas que se forma por la combustión incompleta del tabaco y se encuentra en la fase gaseosa del humo del tabaco. Presenta una alta afinidad por la hemoglobina, donde desplaza el oxígeno y es, junto con la nicotina, uno de los principales tóxicos cardiovasculares del humo del tabaco. Induce fundamentalmente hipoxia tisular y lesión celular directa por alteración de las funciones celulares a nivel mitocondrial, por la formación de radicales libres y oxidantes⁹². Su medición en el aire exhalado es sencilla, útil, poco costosa y nos permite determinar la exposición al CO.

Sustancias carcinógenas

En las distintas fases del humo de tabaco (gaseosa y sólida o de partículas) se encuentran al menos 4.000 compuestos químicos, de los cuales alrededor de 50 son reconocidos por su capacidad para generar cáncer. Destacan benceno y cloruro de vinilo, pertenecientes al grupo 1 de la IARC (Tabla 9), y también benzopireno, formaldehído, hidrazina, nitropropano, nitrosaminas, uretano, etc, incluidos en los grupos 2-A y 2-B⁹⁸. El efecto individual de los carcinógenos es difícil de estudiar a nivel molecular, ya que, en la práctica, lo que se produce es una exposición crónica a una mezcla compleja de moléculas consideradas carcinógenas o procarcinógenas. De hecho, desde 1986, el humo de tabaco en su conjunto, como mezcla de sustancias, está clasificado en el grupo 1 por dicha agencia de investigación⁹⁸. Los productos de degradación de éstas y otras sustancias procedentes del humo de tabaco se detectan en la orina de los fumadores⁹⁹, confirmándose así su absorción por el organismo. Sabemos que los carcinógenos del tabaco poseen la capacidad de ocasionar alteraciones genéticas en humanos, incluso desde fases tempranas de la exposición, y disponemos de pruebas obtenidas en estudios experimentales, llevados a cabo en animales de laboratorio, tanto por vía inhalatoria como por aplicación tópica, que confirman al tabaco como causa de

cánceres broncopulmonares y en otras localizaciones (piel, etc.)⁹⁹. La nicotina, principal responsable de la adicción al consumo de tabaco, podría tener también un cierto efecto carcinogénico. La combustión del humo de tabaco genera, además, grandes cantidades de radicales libres, derivados del oxígeno, nitrógeno, etc., altamente reactivos, con gran capacidad de dañar macromoléculas, incluido el DNA, y activar a los macrófagos alveolares, los cuales dan lugar a una inflamación crónica potencialmente capaz de favorecer la transformación tumoral.

Tabla 9. Grupos en los cuales la IARC clasifica a diferentes agentes, mezclas o circunstancias de exposición dependiendo de su capacidad de ocasionar cáncer de pulmón.

Grupo 1. El agente (mezcla, exposición) es carcinógeno para humanos

Grupo 2.

- Grupo 2. A. El agente (mezcla, exposición) es, probablemente, carcinógeno para humanos

- Grupo 2. B. El agente (mezcla, exposición) es, posiblemente, carcinógeno para humanos

Grupo 3. El agente (mezcla, exposición) no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad en humanos.

Grupo 4. El agente (mezcla, exposición) probablemente no sea carcinógeno en humanos.

Agentes oxidantes

Existe un gran grupo de sustancias en el humo del tabaco con importante acción oxidativa (Tabla 10). Son responsables de la irritación de la conjuntiva ocular, de la pituitaria nasal y de la mucosa de las vías respiratorias. Algunas de estas sustancias bloquean el sistema $\alpha 1$ -proteasa inhibidor a través de la oxidación de la metionina, eliminando su función como antiproteasa (antielaftasa) pulmonar. Esto, unido al efecto tóxico, irritativo e inflamatorio de otros componentes diferentes del humo de tabaco (monóxido de nitrógeno, formaldehído, amoniaco, acroleína y diferentes compuestos fenólicos) sobre las células broncoalveolares provoca la síntesis, aumento, activación y liberación de enzimas proteolíticas, un aumento pues de la carga proteasa pulmonar y

un desplazamiento del equilibrio proteólisis-antiproteólisis que puede conducir al desarrollo de enfisema pulmonar en los fumadores¹⁰⁰.

En la fase particulada pueden encontrarse radicales relativamente estables, de los cuales el principal es el complejo quinona-hidroquinona, capaz de reducir el oxígeno molecular a superóxido y, eventualmente, a peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo¹⁰¹.

Tabla 10. Sustancias del humo del tabaco con importante acción oxidativa^{100,101}

Óxidos de nitrógeno y carbono
Cadmio
Carbono
Ácido cianhídrico
Ácido fórmico
Peróxido de hidrógeno
Radicales tóxicos del oxígeno

Aditivos

En la elaboración del tabaco existe un proceso ya documentado desde el siglo XVII denominado “la moja” y que sirve para añadir todo tipo de aditivos al tabaco ya picado, con el fin de hacerlo más “apetitoso”. En Estados Unidos se utilizan más de 600 aditivos durante la manufactura de los productos derivados del tabaco. Aunque estos aditivos se someten a controles toxicológicos y se dice que son aditivos autorizados y que la inmensa mayoría salen de las plantas o de animales, se desconocen los efectos que tienen sobre la conducta del fumador, como aumento de la dependencia, del ansia de fumar o del deseo incontrolado o exagerado de consumir (craving). Un 1% de las muertes relacionadas con el consumo de tabaco podrían estar relacionadas con la adición de sustancias al tabaco. Sólo las compañías tabaqueras pueden desvelar qué aditivos aparecen en cada marca de tabaco y ni siquiera la Comisión Europea, responsable de la regulación, puede proporcionar esa información o tiene el poder de exigirla¹⁰².

Las razones por las que se añaden aditivos al tabaco son:

- Aumentar la porción de nicotina libre. Con ello de potencia su poder adictivo. El amoniaco desempeña este papel al incrementar la alcalinidad del humo.
- Mejorar el sabor del tabaco y hacer el producto más deseable. De los primeros aditivos que se tienen noticia, quizá los más conocidos sean los edulcorantes naturales más o menos elaborados, como la miel, la melaza, las ciruelas pasas, los higos, el azúcar, etc. Los edulcorantes y el chocolate pueden hacer más apetecible el sabor, sobre todo para los niños y primeros consumidores. El eugenol y el mentol se añaden para enmascarar los efectos nocivos del humo del tabaco en el tracto respiratorio.
- El cacao se añade como broncodilatador para conseguir inhalaciones más profundas y que mayor cantidad de nicotina (y alquitrán) llegue a los alveolos pulmonares más distales.
- Intensificar el aroma del tabaco: aunque el aroma se intensifica con los terpenos específicos del tabaco, pirroles y pirazinas, los filtros atenúan su efecto. El aroma del tabaco se modifica mediante la adición de menta, madera, especias, frutas y esencias florales y sustancias sintéticas.
- Algunos se utilizan para hacer el olor y la visibilidad de la corriente secundaria menos molestos, enmascarar su naturaleza peligrosa, reducir la percepción del humo ambiental del tabaco y dificultar la protección de los fumadores pasivos.
- Un 5% del peso de cada cigarrillo lo componen sustancias añadidas para mantener la humedad del tabaco, como el glicerol.

Un 10% del peso de los cigarrillos americanos modernos está formado por aditivos, principalmente azúcar, agentes aromáticos y humectantes, aditivos que modifican los efectos de la nicotina y aditivos que hacen que parezca más agradable y menos dañino el humo de la corriente principal (inhalado) y de la corriente secundaria (evaporado)¹⁰².

Algunos de los aditivos usados pueden ser tóxicos por sí mismos o combinados con otros o formar productos farmacológicamente activos o tóxicos durante su combustión. Por ejemplo, el glicerol se transforma en acroleína y propileno, que son sustancias ciliotóxicas. Se ha detectado óxido de propileno en el humo del cigarrillo tratado con propilenglicol. El etilenglicol también se ha usado para humedecer el tabaco, pero dicho uso se ha prohibido debido a la formación de óxido de etileno tras su combustión, el cual es cancerígeno. Se han detectado trazas de hemoglobina N-hidroxietilvalina (217-690 pmol/g) en la sangre de los fumadores, mientras que en los no fumadores sólo aparece el 15% de estos niveles¹⁰².

Existe la falsa creencia de que los aditivos ayudan a aceptar más fácilmente los cigarrillos bajos en alquitrán y así, reducir el riesgo para la salud. Estos cigarrillos tienen el filtro perforado para diluir el aire inhalado, pero los fumadores pronto aprenden a tapar estos orificios con sus dedos y regular, así, la dosis de nicotina o conseguir inhalaciones más profundas¹⁰².

Patologías relacionadas con el tabaco

Numerosos estudios observacionales, epidemiológicos y de investigación permiten establecer, sin lugar a dudas, el papel del tabaquismo como agente etiológico fundamental en el desarrollo de numerosas enfermedades, habiéndose relacionado con más de 25, lo que representa uno de los factores de riesgo más importantes para la salud pública. Está directamente implicado en las tres principales causas de mortalidad: enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares y neoplasias.

Enfermedades respiratorias

El humo del tabaco tiene numerosos efectos sobre el aparato respiratorio. Afecta tanto a la estructura como a la función de la vía aérea central y periférica y altera también el sistema autoinmune del pulmón. El tabaco induce cambios en el epitelio de la mucosa bronquial que incluyen pérdida de cilios, hipertrofia de las glándulas mucosas y aumento de las células caliciformes, lo que favorece el desarrollo y la presencia de

sintomatología respiratoria inespecífica, como tos crónica, expectoración, disnea y episodios de sibilancias. Se sabe, además, que estos síntomas disminuyen, e incluso desaparecen, al dejar de fumar.

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Esta claramente establecido que el consumo de cigarrillos es el factor de riesgo más frecuente para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La patogenia es compleja e intervienen dos mecanismos principales: inflamación crónica de las vías respiratorias y destrucción gradual de los alvéolos. Se sabe que en la vía aérea se desarrolla una reacción inflamatoria como respuesta a la inhalación de los tóxicos del tabaco, con liberación de interleucina-8 por las células epiteliales bronquiales, activación de neutrófilos y macrófagos que liberan proteasas, desencadenando una situación de estrés oxidativo, respuesta inmune innata y liberación de abundantes citocinas que ponen en marcha la respuesta inmune adaptada o específica. El reclutamiento y activación de las células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, linfocitos T, predominantemente CD8+, y linfocitos B) progresan a medida que empeora la enfermedad. El resultado final de todo este proceso de remodelado es la producción de alteraciones morfológicas en los bronquios y la destrucción del parénquima pulmonar, anomalías responsables de la obstrucción al flujo aéreo y el enfisema¹⁰³. Además, el humo del tabaco actúa sobre los mecanismos de eliminación del moco bronquial, alterando el sistema mucociliar, aumentando la cantidad y viscosidad del moco y dificultando su eliminación, lo que facilita la obstrucción de la vía aérea y favorece la colonización bacteriana¹⁰⁴.

- **Asma**

No existe una clara evidencia de que el humo del tabaco sea factor causal del desarrollo de asma, pero se sabe que favorece la sensibilización alérgica, agrava el pronóstico del asma y hace que el tratamiento sea menos eficaz. Los fumadores tienen una mayor frecuencia de hiperreactividad bronquial inespecífica que los no fumadores. Gerrard et al.¹⁰⁵ pusieron de manifiesto que en fumadores asintomáticos se necesitan

menos concentraciones de metacolina para provocar broncoconstricción que en sujetos no fumadores. El mecanismo parece ser el incremento de permeabilidad de la mucosa bronquial que facilita la entrada de alérgenos, favoreciendo la hiperreactividad bronquial. La exposición al HAT es también un factor de riesgo conocido para el desarrollo de sensibilizaciones alérgicas. Esta cuestión es especialmente importante en los niños pequeños, en los que simplemente la exposición provoca una mayor incidencia de alergias y de bronquitis, que se acompañan de hiperreactividad bronquial.

El tabaco reduce la respuesta al tratamiento del asma. Se ha comprobado que la eficacia de los corticoides inhalados en esta enfermedad es menor si los pacientes continúan fumando, probablemente porque interfiere con sus efectos antiinflamatorios. Además, se sabe que la prevalencia de tabaquismo en asmáticos es mayor que en la población general y que el cese se asocia con mejoría de los parámetros de función pulmonar y de los síntomas asmáticos¹⁰⁶.

- **Infecciones respiratorias**

Numerosos estudios epidemiológicos han evidenciado que los fumadores desarrollan con más probabilidad algunas infecciones respiratorias. Los mecanismos implicados parecen ser la lesión estructural y la alteración del sistema inmune. El tabaco origina disminución del aclaramiento mucociliar, aumento de adherencia de gérmenes al epitelio respiratorio, aumento de permeabilidad epitelial y endotelial, aumento del volumen de moco, así como engrosamiento del intersticio alveolo-capilar. Se ha demostrado también un aumento de la actividad inflamatoria, con liberación de citocinas y otros mediadores. Las infecciones más fuertemente relacionadas con el tabaquismo son: resfriados comunes, gripe, neumonitis por varicela, tuberculosis y neumonía. Los fumadores tienden a presentar cuadros clínicos más severos y prolongados. Los niños expuestos al HAT también sufren infecciones con más frecuencia y más graves¹⁰⁴.

- **Enfermedades pulmonares intersticiales**

La evidencia disponible sugiere fuertemente que la mayoría de los casos de histiocitosis X, bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedades pulmonares intersticiales (BR-EPI) y neumonía intersticial descamativa (NID) están causadas por la exposición al humo del tabaco en individuos susceptibles, donde el mecanismo parece ser una inflamación tanto del intersticio pulmonar como bronquiolar. La exposición al humo del tabaco también influye en el curso clínico de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), y puede desencadenar en algunos individuos enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) de presentación aguda, como la neumonía eosinófila aguda. Paradójicamente parece tener un papel protector del desarrollo de otras enfermedades, como la sarcoidosis y neumonitis por hipersensibilidad¹⁰⁷.

- **Neumotórax espontáneo**

El consumo de cigarrillos es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de neumotórax espontáneo, detectándose hasta en el 86% de los casos. El mecanismo parece ser el atrapamiento aéreo debido a la inflamación bronquiolar inducida por el tabaco que origina la sobredistensión y ruptura alveolar como posible factor contribuyente. El cese del tabaquismo se asocia con un descenso del riesgo de recurrencias¹⁰⁸

- **Trastornos respiratorios del sueño**

Se ha sugerido que el tabaquismo puede ser un factor de riesgo para desarrollar síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) por dos mecanismos: el primero se basa en que la inflamación local producida por el tabaco es capaz de estrechar las vía respiratoria haciéndola más vulnerable a la aparición de apneas, el segundo se centra en la inestabilidad del sueño derivada del descenso de los niveles de nicotina en sangre durante la noche.

De los trabajos científicos que han estudiado esta relación, destaca el publicado en 1994 por el equipo de Wetter de la Universidad de Wisconsin en el que se comprobó

que los sujetos fumadores padecían tres veces más SAOS que los sujetos que nunca habían fumado. Así, cuando un paciente es diagnosticado de SAOS debemos recomendarle que deje de fumar con el objetivo de ayudarlo a estabilizar el sueño, así como de reducir la inflamación de la vía aérea evitando la obstrucción. Es popularmente conocido que el abandono del tabaco conlleva con frecuencia una ganancia de peso que, en teoría, podría empeorar el SAOS (la obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar SAOS). En este sentido, podemos asegurar que este efecto, además de ser evitable, está ampliamente contrarrestado por los innumerables beneficios para la salud que reporta el abandono del consumo de tabaco¹⁰⁹.

Neoplasias

El cáncer es una de las enfermedades más importantes del mundo dada su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad. Actualmente se estima que el 75-85% de los cánceres humanos está relacionado con la exposición a carcinógenos ambientales, siendo el humo del tabaco el más ampliamente estudiado. En los países desarrollados el tabaquismo es la causa aislada más importante de mortalidad por cáncer¹¹⁰.

El principal efecto carcinógeno del tabaco en el organismo ocurre sobre aquellos tejidos directamente expuestos al humo del cigarrillo. Sin embargo, los carcinógenos del tabaco, además de ser inhalados se disuelven en la saliva, llegan al intestino, donde son absorbidos, y pasan a través del hígado a la circulación sistémica, de donde son eliminados por la orina. Así, pueden ejercer su acción en diferentes órganos por los que tienen especial tropismo. El tabaco se relaciona con el cáncer de pulmón, laringe, orofaringe, nasofaringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, colon, recto, riñón, vejiga, mama, aparato genital y órganos linfáticos¹¹¹.

- **Cáncer de pulmón**

Entre los factores de riesgo descritos para el cáncer de pulmón, el tabaco se confirma como la causa principal, siendo responsable de más del 90% de los casos, no sólo directamente sino indirectamente (tabaquismo pasivo) y en asociación con otras

sustancias (asbesto, radón, sílice, cromo, arsénico, etc). Existen otras causas (polución ambiental, laboral o en los hogares) y factores modificadores del riesgo individual como la dieta o la susceptibilidad genética¹¹². Los fumadores tienen un riesgo aproximadamente 20 veces mayor que los no fumadores de padecer cáncer de pulmón. De la misma forma, la exposición pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón entre un 20 y un 30% respecto a la población no expuesta. Sin embargo, el consumo de cigarrillos es el elemento que confiere el carácter de epidemia a la enfermedad. Además, debido a la clara relación entre tabaco y cáncer de pulmón, se puede considerar al cáncer de pulmón como marcador del tabaquismo de una población¹¹³. El riesgo está relacionado con el número de cigarrillos, la duración del hábito, la edad de inicio, la profundidad de la inhalación del humo y la cantidad de alquitrán y nicotina de los cigarrillos. La reducción del contenido de nicotina en los cigarrillos determina que los fumadores inhalen más profundamente y fumen con más intensidad (es decir, inspiren un mayor volumen de humo por inhalación e inhalen con más 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 adenocarcinoma. El humo del tabaco contiene multitud de agentes carcinogénicos o procarcinogénicos que son responsables de las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular. El consumo de cigarrillos está identificado como la principal causa de todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón, especialmente de los subtipos carcinoma epidermoide y carcinoma microcítico¹¹⁴.

En Europa, y dados los diversos patrones en el hábito tabáquico poblacional en los diferentes países, existe una gran heterogeneidad al respecto¹¹⁵. Dejar de fumar produce una disminución gradual del riesgo de padecer cáncer de pulmón. No obstante, incluso tras 40 años de abstinencia tabáquica, el riesgo aún es mayor que el de la población no fumadora¹¹⁶.

• Otros tipos de cáncer

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre tabaco y cáncer en otras localizaciones:

- Cáncer de la cavidad oral: el tabaco es el principal responsable, relacionado directamente con el tiempo de exposición y cantidad consumida. Incluye labios, suelo de la boca, lengua, paladar y glándulas salivares. Suele ir precedido de lesiones premalignas. El consumo concomitante de alcohol aumenta el riesgo.
- Cáncer de laringe: el 83% de las neoplasias de laringe son debidas al consumo de tabaco. Los fumadores presentan 10 veces más riesgo de padecer cáncer de laringe que los no fumadores. El consumo simultáneo de alcohol también potencia las posibilidades de desarrollarlo. El alcohol parece actuar como un solvente de los carcinógenos del tabaco¹⁰⁶.
- Cánceres digestivos: se estima que el 80% del total de los tumores esofágicos tienen relación con el tabaco y que se potencia con el consumo simultáneo de alcohol. La localización más frecuente es el tercio superior esofágico. El cáncer de estómago es tres veces más frecuente en fumadores y en el de páncreas el riesgo es el doble. Varios trabajos indican una asociación del tabaco con el hepatocarcinoma y el carcinoma colorrectal¹⁰⁶.
- Cánceres urológicos: el 50% de los tumores vesicales en el varón y el 31% en la mujer están relacionados directamente con el consumo de tabaco. El cáncer de vejiga está directamente relacionado con las aminas aromáticas, abundantes en el humo del tabaco. El cáncer renal y de uréter también se asocian, aunque en menor medida, con el tabaco, habiéndose estimado un 40% de incremento de riesgo en fumadores.
- Cánceres ginecológicos: el cáncer de cérvix uterino se asocia con un aumento del doble del riesgo en fumadoras. Se han detectado concentraciones de nicotina y cotinina en el moco cervical más elevadas que en sangre. El papel del tabaquismo en la génesis del carcinoma de mama es más reciente y, aunque los

estudios son contradictorios, sí parece existir un riesgo elevado, al menos en un subgrupo de mujeres¹⁰⁶.

- Otros tipos de cáncer: aunque en menor grado, también se relaciona con otros procesos neoplásicos como son ovario, endometrio, leucemias y mielomas.

Enfermedades cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en los países industrializados, incluyendo España. Se relaciona con factores de riesgo no modificables (predisposición genética, edad, sexo) y factores de riesgo modificables relacionados con el estilo de vida. El impacto del tabaco en la salud ya se puso de manifiesto en 1889, cuando Henri Huchard¹¹⁷ escribió sobre la potencial relación entre el tabaco y los eventos escleróticos en las arterias coronarias. Desde entonces, la literatura ha recogido evidencias científicas que demuestran que el humo del tabaco aumenta el riesgo de todos los tipos de enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica y aneurisma de aorta abdominal) y que la reducción en la exposición ha contribuido a un considerable beneficio cardiovascular¹¹⁸.

El tabaco incrementa el desarrollo de aterosclerosis y la formación de trombos a través de diferentes mecanismos: efecto en la función endotelial, procesos oxidativos, función plaquetaria, fibrinólisis, inflamación, metabolismo lipídico del metanálisis de Craig et al. indicaban que los individuos que fumaban comparados con los no fumadores tenían concentraciones significativamente más altas de colesterol total; triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); concentraciones altas, pero no significativas, de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y menores concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹¹⁹. Análisis posteriores mostraron una relación dosis respuesta entre el número de cigarrillos fumados y la extensión de las anomalías en el perfil de lípidos y lipoproteínas. También se ha demostrado que la HDL, principal lipoproteína cardioprotectora, está significativamente disminuida en fumadores. La vía patogénica se completa con los radicales libres existentes en el humo del tabaco, que facilitan el comienzo del proceso de oxidación de las LDL, lo que atrae

a los macrófagos iniciando la formación de células espumosas, estadio inicial de la formación de la placa de ateroma. Por otro lado, el tabaco contribuye a la adiposidad central y a la resistencia a la insulina, lo cual puede alterar el patrón de lípidos y lipoproteínas, al interferir con el metabolismo graso¹⁰⁶.

Otras enfermedades relacionadas con el tabaco

- **Patología odontoestomatológica**

El tabaquismo es factor de riesgo de la enfermedad periodontal, aumenta el riesgo de padecerla entre 2,5 y 6 veces. Se relaciona con las enfermedades inflamatorias y neoplásicas de la cavidad oral. También aumenta el riesgo de fracasos en la colocación de implantes, caries, halitosis, disminución del gusto, retraso en la cicatrización de heridas, etc¹²⁰.

- **Patología otorrinolaringológica**

Además de la patología tumoral ya mencionada, se relaciona con rinitis, sinusitis, enfermedades inflamatorias y premalignas de cavidad oral y vías aéreas superiores¹²¹.

- **Patología digestiva**

Además de la capacidad carcinogénica, el tabaco se relaciona con otras patologías digestivas por producir alteraciones de la motilidad debidas a su acción anticolinérgica, y alteraciones en las secreciones gastrointestinales. La úlcera duodenal es más frecuente y existe una clara relación dosis-respuesta. Los fumadores tardan más en curar y tienen más riesgo de recidiva. El tabaquismo empeora el reflujo gastroesofágico, las enfermedades inflamatorias intestinales y enfermedades pancreáticas y hepáticas. Se relaciona también con patología vascular intestinal y pólipos colónicos¹⁰⁶.

- **Patología oftalmológica**

Los efectos oxidantes y tóxicos del tabaco deterioran el tejido ocular. El riesgo de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) está aumentado de 3 a 6 veces en fumadores. También aumenta la incidencia de glaucoma y cataratas. Además, fumar puede ser causa sintomática del síndrome de ojo seco¹²².

Tabaco y mujer

López et al¹²³ publicaron su modelo epidemiológico, en el que establecían los diversos estadios que atraviesa una población cuando se introduce el consumo de tabaco. Este modelo ha resultado de mucho interés al poner de manifiesto, entre otras cosas, cómo se extiende la epidemia del consumo de tabaco en una población según el género y las consecuencias que tiene sobre la salud en ambos sexos. La mujer se incorpora al consumo de tabaco más tarde que el varón, condicionada por factores socioculturales relacionados con su incorporación al mundo laboral y el movimiento de igualdad de derechos^{124,125}, aspecto amplia y hábilmente utilizado por la industria tabacalera. Baste un ejemplo: a finales de los años sesenta, de manera poco casual, Philips Morris lanzó al mercado una marca de cigarrillos destinada a las mujeres, cuyo eslogan publicitario, “Has recorrido un largo camino, pequeña”, relacionaba el consumo del producto con todo el movimiento de liberación propio de esa década¹²⁶. En España, en la década de los setenta, la industria tabacalera, además de utilizar el mensaje de la igualdad en la publicidad de tabaco, lanzó marcas específicas para las mujeres y bajó los precios^{127,128}. Todo ello, junto con la equiparación social y el mayor poder adquisitivo, facilitó la extensión de la epidemia entre las mujeres españolas. Hoy día en España fuma el 27% de las mujeres¹²⁹, dato que resulta engañoso al incluir todos los rangos de edad. Precisamente por la influencia que tiene (y ha tenido) el contexto sociocultural en la incorporación de la mujer al consumo de tabaco, apenas un 2% de las mujeres españolas mayores de 65 años fuman, mientras que el 43,5% de las mujeres entre 25 y 44 años son fumadoras⁹. Un dato más que apoya también la influencia del contexto es la marcada diferencia que existe en la prevalencia de tabaquismo entre las mujeres de

países en desarrollo (8%) y las de países desarrollados (15-22%), en alguno de los cuales es superior a la de los varones^{125,126}.

B. FACTORES OCUPACIONALES

El grupo de agentes cancerígenos que pueden encontrarse en el ambiente laboral se considera la segunda causa en importancia del cáncer de pulmón. Diversos estudios indican que entre el 9 y 15% de estos tumores diagnosticados en hombres, y en torno al 5% de los que asientan en mujeres, pueden ser atribuidos a la inhalación de cancerígenos del medio laboral¹⁵⁴. Destacamos en la tabla 11 los agentes o mezclas definitivamente asociados por la IARC (grupo 1) con el cáncer de pulmón¹⁵⁵.

Tabla 11. Carcinógenos humanos reconocidos (grupo1) y mezclas definitivamente relacionados con el cáncer de pulmón, que pueden hallarse en el medio laboral¹⁵⁵.

Arsénico
Asbesto
Berilio
Eter clorometílico
Eter bisclorometílico
Cadmio
Cromo
Gas mostaza
Humo de tabaco ambiental
Níquel
Radón
Sílice cristalina
2,3,7,8- Tetraclorodibenzo-para-diosina
Carbón bituminoso, alquitranes
Aceites minerales
Hollín
Ácidos inorgánicos fuertes conteniendo ácido sulfúrico

En la práctica, sin embargo, no resulta sencillo conocer de una manera precisa cual es el papel que juega cada uno de los carcinógenos, dado que los estudios que lo evalúan presentan, con relativa frecuencia, diversas limitaciones, entre las que cabe destacar: a) la dificultad para diferenciar los efectos de los carcinógenos a los que están expuestos simultáneamente y para medir la intensidad y duración de la exposición a lo largo de la vida laboral, b) la combinación de riesgos cuando se añade el consumo de tabaco, c) el largo periodo que transcurre entre la exposición y la aparición del tumor, y d) la escasez de información, en general, por parte de las empresas, de los riesgos a los que los trabajadores están sometidos. Tales limitaciones hacen que debamos ser cautos a la hora de comparar los índices de riesgo que puedan presentar estudios distintos. Conviene, en cualquier caso, tratar de resolver estas dificultades, ya que la identificación de los agentes cancerígenos nos permitirá llevar a cabo las necesarias medidas preventivas y compensatorias legalmente establecidas.

Asbesto

El asbesto es considerado como el carcinógeno ocupacional más importante, habiéndose calculado para España que un 4% de los cánceres de pulmón están relacionadas con este mineral¹⁵⁸, que actúa de manera sinérgica con el consumo de tabaco¹⁵⁹. El tumor es más frecuente tanto en los trabajadores expuestos directamente en minas, industrias (textiles, talleres de automóviles, cementos, aislantes, astilleros, etc.), como en las personas que han tenido un contacto indirecto con el asbesto en el domicilio. Estudios realizados exclusivamente en trabajadores no fumadores indican un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón entre 1,1 y 15,0¹⁶⁰. La posibilidad de desarrollar el tumor está relacionada, especialmente, con el empleo de fibras anfíbolos (crocidolita, amosita y antrofilita), con la intensidad y la duración de la exposición al mineral^{159,161}, apareciendo la enfermedad 30 y 40 años después del contacto inicial¹⁵⁴.

Radiaciones ionizantes

Los estudios epidemiológicos en poblaciones que han estado expuestas a altas dosis de radiación, muestran que el cáncer de pulmón es uno de los tumores relacionados con la exposición a radiaciones ionizantes. De cualquier manera, el riesgo de la radiación a bajas dosis, que es la que recibe la mayoría de la población, es difícil de caracterizar, así como de establecer la relación causa-efecto¹⁶².

Hay dos tipos de radiación que tienen relevancia en el caso del cáncer de pulmón: aquella con baja transferencia lineal de energía (baja LET) como es el caso de los rayos X o la radiación gamma; y la alta LET, en el caso de los neutrones o el radón, la cual produce más daño tisular que la de baja LET.

Los estudios epidemiológicos realizados en trabajadores de minas de uranio, han establecido que la exposición al radón es una causa de cáncer de pulmón¹⁶³.

En cuanto a la baja LET, los estudios se han realizado en tres grupos de poblaciones: los supervivientes a la bomba atómica en Japón, los pacientes con espondilitis anquilosante o tuberculosis los cuales han recibido altas dosis de radiación por la condición de su enfermedad, y aquellos grupos profesionales expuestos a la radiación. Estos estudios muestran que la baja LET está asociada con un alto riesgo de padecer cáncer de pulmón cuando se reciben altas dosis, lo cual es distinto para la radiación de alta LET¹⁶⁴.

Tabaquismo pasivo

El tabaquismo pasivo es, muy probablemente, el carcinógeno del medio laboral con el cual tienen contacto una mayor cantidad de trabajadores, alrededor del 60%¹⁶⁵, en especial los empleados de restaurantes y establecimientos de ocio (bares, discotecas, bingos, etc). De acuerdo con diversos metaanálisis realizados específicamente en el ambiente laboral, se ha estimado que los no fumadores expuestos al humo de tabaco tienen un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón entre 1,16 y 1,39^{166,167}, con

diferencias estadísticamente significativas. Como vemos, el incremento de riesgo es discreto, pero relevante al ser muy elevada la población que fuma pasivamente en su trabajo.

Radón

El radón es un gas inerte que procede de la desintegración del radio, el cual a su vez es producto de la desintegración del uranio 238. Se encuentra en la mayoría de los suelos, y son los trabajadores de minas subterráneas (uranio, vanadio, etc.), bodegas, cuevas, balnearios con aguas radiactivas, túneles, etc., los que inhalan una mayor cantidad. Estudios realizados en mineros no fumadores constatan un incremento del riesgo de cáncer de pulmón entre 1,9 y 29,2, en relación directa con la intensidad de la exposición¹⁶⁰, y un descenso del mismo cuando se abandona el trabajo¹⁶¹. También sabemos que existe un efecto sinérgico con el consumo de tabaco.

Metales

La exposición laboral a diversos metales, especialmente arsénico inorgánico, níquel, cromo y berilio, incrementa la posibilidad de desarrollar CP¹⁵⁴. En esta situación se encuentran sobre todo los expuestos a niveles altos de carcinógenos en décadas previas, actualmente existe un mayor control, en las siguientes profesiones: minería, refinado del mineral, fundición y aleaciones de metales, industria química, etc. Los incrementos de riesgo son diferentes según la intensidad del contacto y trabajo desempeñado, pero para el arsénico, en estudios realizados exclusivamente en personas no fumadoras, se han referido cifras entre 1,2 y 4,4¹⁶⁰.

Sílice

La exposición a sílice cristalina, que puede tener lugar en minas, túneles, trabajos con chorro de arena, etc, constituye también un factor de riesgo de padecer cáncer de pulmón. Así lo considera la IARC¹⁶⁸ y, de hecho, un metaanálisis publicado en 1995¹⁶⁹ cuantifica el riesgo relativo en 2,2 (IC:2,1-2,4). Sin embargo, los problemas

metodológicos encontrados en determinados estudios aquí incluidos y las dudas sobre el papel jugado simultáneamente por otros cancerígenos (tabaco, radiación, fibrosis secundaria a la inhalación de sílice, etc), mantienen algunos interrogantes sobre la propia carcinogenicidad de la sílice.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Algunas personas en contacto con hidrocarburos aromáticos policíclicos (trabajadores del asfalto y limpieza de chimeneas) parecen tener elevadas posibilidades de padecer cáncer de pulmón¹⁷⁰. Pero otros colectivos presentan incrementos de riesgo discretos: expuestos a los humos emitidos por motores diesel (portuarios, taxistas, conductores de autobuses y trenes), industrias químicas, trabajadores de la madera y quizá amas de casa del tercer mundo, que inhalan humos de combustibles sólidos o vapores de aceite^{154,161}.

C. OTROS FACTORES ETIOLÓGICOS

Contaminación ambiental

La contaminación atmosférica existente en grandes ciudades o zonas industriales podría ser responsable de un discreto aumento del riesgo relativo (RR), en torno a 1,5, cuando se compara población urbana frente a población rural, o alta exposición frente a baja exposición (4,29), habiéndose atribuído a esta causa aproximadamente 1 a 2% de los CP diagnosticados en Estados Unidos¹⁵⁴.

Infecciones virales

Aunque existen numerosos datos en la literatura que relacionan el cáncer con la infecciones virales, no se dispone de mucha evidencia acerca de si esa correlación tiene un papel importante en los carcinomas pulmonares. Es conocido que los papilomas laringotraqueobronquiales con causados por el Papilomavirus Humano (HPV) y es probable que los casos infrecuentes de carcinoma epidermoide que se desarrollan en

asociación con estas lesiones estén relacionados patogénicamente con estos virus, especialmente con los tipos 16 y 18. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y de hibridación in vitro han permitido identificar DNA de HPV en 6 a 79% de carcinomas pulmonares humanos. No obstante, en otras investigaciones no se pudieron identificar en ninguno de los tumores pulmonares evaluados¹⁷¹.

Si bien existen evidencias 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.

Por otro lado, 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 nasofaríngeos¹⁷².

Patología pulmonar previa

Ciertas enfermedades respiratorias también han sido asociadas a la posibilidad de padecer el tumor, principalmente la EPOC y procesos que desembocan en fibrosis, como la fibrosis pulmonar idiopática, la asbestosis o la silicosis¹⁵⁴.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer de pulmón

La EPOC se caracteriza por la presencia de una obstrucción progresiva al flujo aéreo que no es completamente reversible, asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones y las vías aéreas a partículas nocivas y gases, siendo el tabaquismo la causa más frecuente. De hecho, se ha documentado que el cese del hábito tabáquico y la oxigenoterapia aumentan la supervivencia de los pacientes con EPOC^{173,174}. También se sabe que los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico incluyen, además, la disminución del número de muertes por enfermedad cardiovascular asociada a la EPOC, así como la incidencia de cáncer de pulmón en estos pacientes², que es 2-5 veces superior a la de los fumadores sin dicha enfermedad. En

este sentido, diversos estudios han constituido la base para tal afirmación. Por ejemplo, se ha descrito que la incidencia de cáncer de pulmón es entre 2 y 5 veces superior en los pacientes fumadores con bronquitis crónica o enfisema, comparados con una población de fumadores sin EPOC^{175,176}. Por otro lado, se ha mostrado también la existencia de una relación inversa entre el grado de obstrucción de la vía aérea y el riesgo de desarrollar cáncer broncogénico¹⁷⁷. Los mecanismos por los cuales la EPOC induce un aumento del riesgo de aparición de una neoplasia apenas se conocen, si bien se acepta que la inflamación crónica probablemente desempeña un papel clave en la patogénesis del cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC.

Fibrosis pulmonar y cáncer de pulmón

Hay estudios que indican que la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) está asociado con mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón en base a dos razones. En primer lugar, diversos estudios demostraron que, en varias autopsias, el cáncer de pulmón se encontró simultáneamente en pacientes con FPI¹⁷⁸. En segundo lugar, existen varios estudios epidemiológicos que demuestran una mayor incidencia de cáncer de pulmón durante el seguimiento de pacientes con FPI¹⁷⁹.

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con FPI^{180,181}. Si bien se asume que la FPI está asociada a un mayor riesgo de cáncer de pulmón, el mecanismo no está del todo aclarado. Por otro lado, el hábito tabáquico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ambas patologías, pudiendo ser un factor de confusión para la asociación de ambas enfermedades. También puede haber otros factores de confusión para ambas condiciones, como la exposición ocupacional o a tóxicos ambientales^{182,183}.

Dieta

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta habitual de algunos alimentos (frutas y verduras) pueden reducir la posibilidad de sufrir cáncer de pulmón entre el 20 y 33%¹⁸⁴, apoyados en las propiedades antioxidantes y antiproliferativas de

diversas sustancias, micronutrientes, asociadas a esas dietas (carotenos, retinoides, etc.). Pero en otros trabajos, tal disminución del riesgo no ha alcanzado diferencia significativa, o simplemente no se ha observado¹⁵⁴. Estudios recientes, amplios, vienen a constatar estas discrepancias^{185,186}. Entre los micronutrientes, los betacarotenos parecen ser los más importantes, ya que su ingesta abundante podría tener un efecto protector frente al cáncer de pulmón¹⁵⁴. Si bien, no debemos olvidar que los grandes estudios de mediados de los 90 (Alpha-tocopherol Beta-carotene trial – ATBCT- y The Beta Caroten and Retinol Efficacy Trial –CARET-) dejaron establecido que administrar dosis altas de esta sustancia, por vía oral, (junto a vitamina E y vitamina A) incrementa las probabilidades de padecer el tumor en las personas más fumadoras. Es posible, en definitiva, que una dieta rica en frutas y, sobre todo, en verduras reduzca discretamente el riesgo de sufrir cáncer de pulmón. Sin embargo, no conocemos con certeza qué componentes o qué verduras específicamente resultan más protectoras. Existe también una gran preocupación por la posibilidad de que algunos estudios no hayan tenido en cuenta adecuadamente los errores que puede generar el hábito tabáquico de las personas incluidas, ya que es conocido que los fumadores ingieren menores cantidades de fruta que los no fumadores. En realidad, actualmente la Organización Mundial de la Salud no considera que dispongamos de evidencias suficientes a favor del papel protector que pudiera jugar la dieta en la génesis del cáncer de pulmón¹⁸⁷.

2.3.- GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN

A. INTRODUCCIÓN

El proceso de carcinogénesis se inicia y progresa debido a la acumulación de alteraciones en genes esenciales para el crecimiento y división celular. Un objetivo básico de la investigación molecular del cáncer es la identificación de todos aquellos genes implicados en el desarrollo tumoral y la elucidación de sus características funcionales. Hasta la fecha se han descrito diversas alteraciones genéticas y moleculares que caracterizan a la célula tumoral, las cuales son diversas y suelen producirse en vías

bioquímicas muy concretas. Las principales rutas bioquímicas que se encuentran anormalmente reguladas en tumores incluyen: la división celular, detección y reparación del daño al DNA, muerte celular programada (o apoptosis), factores de transcripción y vías transductoras de señales, entre otras. La identificación y la comprensión de la actividad biológica de todos aquellos genes implicados en el desarrollo del cáncer sin duda contribuirá en la mejora del tratamiento del paciente oncológico.

Durante los últimos treinta años se han dedicado muchos esfuerzos a comprender los mecanismos genéticos y moleculares que subyacen al proceso de carcinogénesis. En el caso del cáncer de pulmón se han identificado numerosos genes, funcionalmente alterados en la célula tumoral, que tienen un papel clave en el desarrollo del cáncer de pulmón y de otros tumores. En este capítulo se describirán los aspectos básicos que caracterizan los procesos de carcinogénesis, así como los genes y vías moleculares que están alteradas en los tumores pulmonares.

B. CLASIFICACIÓN DE LOS GENES RELEVANTES EN EL CÁNCER DE PULMÓN: ALTERACIONES Y VIAS REGULADORAS

Oncogenes KRAS y EGFR

El gen KRAS pertenece a la familia de genes ras que incluye además a HRAS y a NRAS. El 90% de las mutaciones de genes RAS en el cáncer de pulmón se producen en KRAS. Las mutaciones en KRAS se presentan exclusivamente en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y, principalmente, en adenocarcinomas. Aproximadamente un tercio de los adenocarcinomas tienen mutaciones en KRAS. Dichas mutaciones se localizan mayoritariamente en el codón 12, aunque ocasionalmente se pueden observar mutaciones en los codones 13 y 61 del gen. Los tumores pulmonares, a diferencia de otros tipos tumorales, tienen un patrón característico de mutaciones en KRAS, ya que la mayoría de los cambios son

sustituciones del nucleótido guanina por timina (G a T). Estos cambios tan específicos reflejan, sin lugar a dudas, la acción de los carcinógenos contenidos en el tabaco¹⁸⁸.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia erbB, una familia de proteínas receptores de membrana con actividad tirosina quinasa, es decir, capaces de fosforilar a proteínas en residuos de tirosina. Otros miembros de la familia erbB son HER2/neu (codificada por el gen erb-B2), HER3 (codificada por el gen erb-B3) y HER4 (codificada por el gen erb-B4). Como consecuencia de la unión del ligando al receptor, se producen una serie de cambios bioquímicos, que incluyen la activación de la proteína RAS, dando lugar a la regulación de distintos aspectos de la biología celular, tales como división celular, apoptosis y reorganización del citoesqueleto, entre otros.

Oncogenes de la familia MYC

Los genes de la familia MYC, que incluyen a C-MYC, NMYC y L-MYC, se activan principalmente mediante amplificación génica. En los tumores pulmonares la amplificación de MYC es más frecuente en el cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP), pudiéndose detectar entre 20-100 copias del gen por célula. La amplificación del gen MYC se asocia invariablemente a un incremento en la expresión de la proteína. Entre un 20-30% de los CPCP presentan este tipo de alteraciones. La proteínas de la familia MYC son factores de transcripción cuya función es activar la transcripción de genes importantes para el crecimiento celular, tales como B-CATENINA¹⁹¹.

Otros oncogenes

Existen otros oncogenes ya identificados en los tumores pulmonares. Así pues mutaciones y amplificación génica del gen erb-B2, de la familia erb-B y mutaciones puntuales en el gen B-RAF se han detectado en adenocarcinomas de pulmón¹⁹². Sin embargo, las mutaciones en estos genes ocurren en menos del 5% de los tumores. Aún así resulta interesante comprobar que las mutaciones en estos genes son excluyentes con aquellas de KRAS y EGFR, ya que todas ellas participan en la misma ruta de

señalización. Actualmente, distintos grupos de investigación están llevando a cabo proyectos de investigación dedicados a secuenciar sistemáticamente genes pertenecientes a la cascada de señalización mediada por todas estas proteínas con el objetivo de identificar nuevos oncogenes o genes supresores tumorales¹⁹³.

Genes supresores tumorales P53 y P14/ARF

El gen supresor tumoral P53 es más frecuentemente alterado en tumores humanos. El espectro de mutaciones en P53 difiere según el tipo de tumor del que se trate debido a la acción de distintos carcinógenos. De forma parecida a lo que sucede con KRAS, las mutaciones de P53 en el cáncer de pulmón tienen una frecuencia mayor de sustituciones del nucleótido guanina por timina, con respecto a los tumores no asociados al tabaco, debido al efecto de los carcinógenos presentes en el tabaco. Las mutaciones en P53 se detectan en el 75-100% de los CPCP mientras que en el CPCNP la frecuencia disminuye al 75% en los tumores de tipo escamoso, al 50% en los adenocarcinomas y a menos del 20% en los adenocarcinomas del tipo bronquioloalveolar. La proteína P53 es también un factor de transcripción, que regula la expresión de determinados genes implicados en el ciclo celular, apoptosis y reparación del DNA¹⁹⁴. De entre estos genes cabe destacar P21, MDM2, GADD45 y BAX, entre otros. MDM2 es una proteína que se encarga de permitir la degradación de P53 cuando sus niveles son muy abundantes. Fisiológicamente esto constituye un factor de regulación de los niveles de P53 para que estos vuelvan a la normalidad después de un daño genético elevado. Sin embargo, la amplificación génica de MDM2 se ha descrito en algunos tumores, constituyendo un mecanismo oncogénico. Las alteraciones en MDM2, son comunes en sarcomas pero no en el cáncer de pulmón. Sin embargo, las alteraciones en P14ARF sí que son habituales en los tumores pulmonares¹⁹⁵.

El gen P14ARF se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21) y actúa como un gen supresor tumoral inactivándose mediante distintos mecanismos entre los que cabe destacar combinaciones de mutaciones puntuales, deleciones del gen e hipermetilación de su promotor. La proteína P14ARF tiene como función el bloqueo de

la degradación de P53 mediada por MDM2. Al igual que sucede con EGFR y KRAS, las mutaciones en P53 y P14ARF suelen ser excluyentes¹⁹⁶.

Genes supresores tumorales P16/INK4A y RB

La inactivación de genes que regulan el ciclo celular son comunes en los tumores. Este es el caso de los genes P16/INK4A y RB. Las alteraciones en el gen P16/INK4A, localizado en el brazo corto del cromosoma 9, están presentes en el 40-60% de los CPCNP, mientras que la inactivación de RB es predominante en CPCP. P16/INK4A se inactiva mediante combinaciones de mutaciones puntuales, deleciones génicas e hipermetilación del DNA, mientras que RB se inactiva mediante mutaciones puntuales y deleciones, principalmente. El gen P16/INK4A codifica para la proteína P16, un inhibidor de un tipo concreto de proteínas quinasas dependientes de ciclinas (CDK2-ciclinaE y CDK4-ciclinaD), cuya función es permitir la progresión del ciclo celular. Cuando la proteína P16 está alterada no puede inhibir al complejo CDK-ciclina, pudiendo éste fosforilar e inactivar la proteína RB. RB en su estado fosforilado libera el factor E2F, el cual activa la transcripción génica de genes implicados en la progresión del ciclo celular, es decir permite a la célula el paso de la fase de reposo a la de replicación del DNA¹⁹⁷.

Genes supresores tumorales LKb1 y PTEN

Mutaciones en línea germinal del gen LKB1, también denominado STK11, causan el Síndrome de Peutz- Jeghers. Este síndrome confiere al individuo un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en estos pacientes es 15 veces superior que el de los individuos no fumadores. El gen LKB1, localizado en el cromosoma 19p13.3, se inactiva comúnmente en tumores pulmonares de origen esporádico, siendo las mutaciones y las deleciones los principales mecanismos de alteración. Las alteraciones de LKB1 son exclusivas del tipo histológico adenocarcinomas. La proteína LKB1 tiene actividad serina-treonina quinasa, y, de entre sus sustratos conocidos está AMPK, una proteína que se activa en presencia de bajos niveles intracelulares de AMP/ATP

promoviendo aquellas vías metabólicas que conducen a la producción de ATP e inhibiendo aquellas otras que suponen un gasto de ATP. La relación de estas vías con el proceso de tumorigénesis es actualmente motivo de investigación, aunque recientes publicaciones apuntan que AMPK es capaz de inhibir indirectamente a mTOR, una proteína implicada en el crecimiento y división celular y en la inhibición de la apoptosis. La actividad de la proteína mTOR es inhibida por la rapamicina, una molécula que actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos en pacientes oncológicos¹⁹⁸.

El gen PTEN, localizado en el cromosoma 10q, se encuentra alterado en principalmente en el CPCP. Los mecanismos de inactivación de PTEN son combinaciones de mutaciones y deleciones génicas. El gen codifica para una fosfatasa capaz de defosforilar el fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfato, un segundo mensajero que promueve el crecimiento celular a través de la activación de AKT y de mTOR. Debido a que mutaciones en PTEN originan síndromes genéticos similares al síndrome de Peutz-Jeghers y a que alteraciones tanto en LKB1 como en PTEN conllevan a una activación constitutiva de la vía de mTOR se ha postulado que las mutaciones en PTEN y LKB1 son mutuamente excluyentes. En la actualidad esto es motivo de investigación¹⁹⁹.

Otros genes supresores tumorales

A pesar de todos los genes descritos hasta el momento, todavía existen muchos genes supresores por identificar. En primer lugar los genes que se han identificado alterados en carcinomas pulmonares del tipo escamoso son muy pocos, y, en segundo lugar existen numerosas regiones cromosómicas con una elevada frecuencia de deleciones o pérdidas de heterocigosidad (LOH, del inglés loss of heterozygosity), lo que se considera un indicador de la presencia de genes supresores tumorales²⁰⁰. De entre estas regiones cabe destacar el cromosoma 3p, el cromosoma 5q, el cromosoma 8p y el cromosoma 18q, entre otros. La presencia de mutaciones o alteraciones genéticas simultáneas en distintos oncogenes y genes supresores tumorales en un mismo tumor son habituales. Así pues, en CPCNP de pulmón las mutaciones en KRAS, p53, P16/INK4A y LKB1 y en CPCP las mutaciones en RB, P53, MYC y PTEN pueden

coexistir en un mismo tipo tumoral. Ello indica que las distintas funciones biológicas llevadas a cabo por cada uno de estos genes cooperan durante el proceso de carcinogénesis²⁰¹.

2.4.- CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS TUMORES DE PULMÓN

A. INTRODUCCIÓN

En el año 2004 ha sido publicada la última clasificación de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ²⁰², después de una conferencia de consenso que se celebró en marzo de 2003. En este capítulo se exponen resumidos los más frecuentes tumores epiteliales que esta clasificación recoge, así como las lesiones precursoras del carcinoma epidermoide (displasia y carcinoma in situ) y del adenocarcinoma pulmonar periférico (hiperplasia adenomatosa atípica). Cada entidad principal se encuentra dividida en los siguientes apartados: definición, epidemiología y localización, técnicas de imagen, citología, macroscopía, diseminación y estadificación, histología, diagnóstico diferencial, genética y factores pronósticos. Por razones de frecuencia, la mayor parte del capítulo se ha dedicado al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células grandes; estas estirpes conforman el tumor maligno epitelial de pulmón más frecuente, el carcinoma broncogénico.

B. CARCINOMA EPIDERMOIDE (CE)

Definición

El carcinoma epidermoide (CE) es un tumor maligno epitelial que muestra queratinización y/o puentes intercelulares.

Epidemiología y localización

La mayoría de ellos (90%) se desarrollan en pacientes fumadores y afectan a bronquios lobares o segmentarios.

Técnicas de imagen

Radiografía simple y TAC. El CE de localización central puede presentarse con el colapso de un lóbulo o de todo el pulmón, asociado con un desplazamiento mediastínico ipsilateral. También puede haber masas hiliares, perihiliares o mediastínicas, como consecuencia de la extensión a los ganglios linfáticos. Los tumores de localización periférica se clasifican en nódulos (<3 cm) o masas (>3 cm). El CE es el tipo histológico de carcinoma pulmonar primario que más frecuentemente se cavita, debido a las extensas áreas de necrosis que puede presentar. Cuando afecta a la cisura superior se denomina “tumor de Pancoast” y se suele asociar con destrucción costal y síndrome de Horner.

Citología

Las características citológicas del CE dependen del grado de diferenciación y del método de obtención de la muestra. En un fondo necrótico se suelen observar células grandes poligonales, de citoplasma amplio y núcleo central hipercromático. También puede haber células fusiformes y citoplasmas queratinizados.

Macroscopía

El CE suele ser de color blanco o gris, dependiendo del grado fibrosis, y con frecuente cavitación. Se pueden presentar como masas intraluminales polipoides que obstruyen la luz y ocasionan neumonías, acompañadas o no de infiltración del parénquima adyacente.

Diseminación y estadificación

El CE epidermoide central se caracteriza por dos vías principales de diseminación: intraepitelial, asociado o no con infiltración subepitelial, y polipoide

endobronquial. El CE epidermoide periférico suele formar un nódulo sólido, que se asocia a crecimiento nodular intrabronquiolar. La estadificación se realiza según la clasificación TNM. En general el CE es localmente agresivo y produce menos metástasis a distancia pero más recidivas locales que otros tipos histológicos. Por ejemplo, los tumores periféricos de menos de 2 cm casi nunca producen metástasis ganglionares.

Histología

El CE muestra queratinización y/o puentes intercelulares, dependiendo su cantidad del grado de diferenciación (abundante en los tumores bien diferenciados) (Figura 4). La clasificación de la OMS 2004 también reconoce una serie de variantes de CE: papilar, de células claras, de células pequeñas y de células basaloides. Ultraestructuralmente, los CEs presentan filamentos intermedios de queratina en el citoplasma. Inmunohistoquímicamente, los CEs son reactivos con queratinas de alto peso molecular, citoqueratina 5/6 y CEA demostrando sobreexpresión de los genes p63 y de las queratinas 5, 6, 13, 14, 16, 17 y 19.

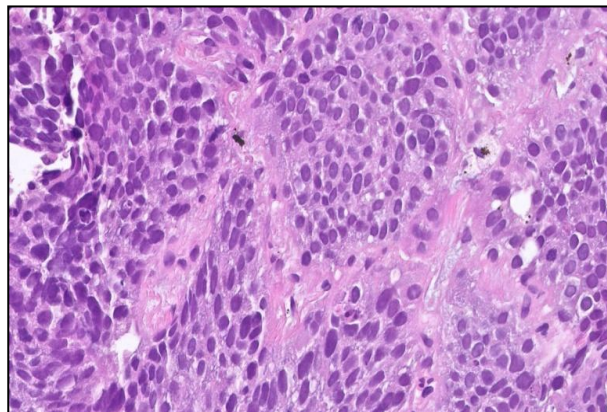


Figura 4. Carcinoma epidermoide

Diagnóstico diferencial

La separación con el carcinoma de células grandes se basa en la presencia de diferenciación escamosa en el CE. No debe confundirse el atrapamiento de neumocitos como diferenciación glandular y hacer el diagnóstico de carcinoma adenoescamoso. Conviene recordar en este sentido que el CE puede tener ocasional mucina intracelular. La metaplasia escamosa del daño alveolar difuso puede confundirse con un CE; deberemos buscar entonces la presencia de otros datos de esta enfermedad no neoplásica, como la presencia de membranas hialinas.

Genética

Estudios de citogenética han demostrado que la alteración más característica son las amplificaciones de la región telomérica de 3q. Las mutaciones de p53 y RB son frecuentes. Un promedio de 84% de los CEs son positivos para EGFR, y niveles detectables de esta proteína son significativamente más frecuentes en este tipo histológico que en el resto. Lo contrario ocurre con las mutaciones de KRAS y la expresión de HER2/neu, frecuentes en los adenocarcinomas de pulmón. Los estudios de los perfiles de expresión génica han demostrado sobreexpresión de los genes p63 y de las queratinas 5, 6, 13, 14, 16, 17 y 19.

Factores pronósticos

La supervivencia ajustada por estadios es significativamente mejor en los CEs que en los adenocarcinomas. En el momento actual el estadio y el estado clínico del paciente en el momento del diagnóstico son los mejores indicadores pronósticos. Los tumores mejor diferenciados tienden a infiltrar localmente; lo contrario ocurre con los casos peor diferenciados que se caracterizan por las metástasis a distancia.

C. CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Definiciones

Carcinoma de células pequeñas (CCP). Tumor maligno epitelial constituido por células pequeñas, con escaso citoplasma y cromatina finamente granular, con nucléolo pequeño o poco aparente. Las células son redondas y muestran moldeamiento. La necrosis es extensa y el conteo mitótico elevado.

Carcinoma de células pequeñas combinado. Carcinoma de células pequeñas combinado con cualquier otro tipo histológico, que constituya al menos un 10% del tumor.

Epidemiología y localización

Los CCPs también están relacionados con el tabaco. Son neoplasias de localización central en el 95% de los casos.

Técnicas de imagen

Los CCP se presentan como una masa hilar o perihilar, con adenopatías mediastínicas y colapso lobar.

Citología

Las células se disponen sueltas o en pequeños agregados, con frecuente moldeamiento. Las mitosis son frecuentes. El índice núcleo-citoplasmático es elevado y se observa una cromatina finamente granular, sin nucleolo llamativo. Dada la fragilidad nuclear es característico un artefacto de estiramiento cromatínico, que puede dificultar la valoración del material, tanto citológico como histológico.

Macroscopía

Se presentan en la mayoría de las ocasiones como masas perihiliares blandas de color blanco-marrón. Tan solo un 5% de los CCPs son periféricos.

Diseminación y estadificación

La excesiva tendencia a estar diseminado en el momento del diagnóstico limita la utilidad de la TNM, y el CCP se define mejor como enfermedad limitada versus enfermedad diseminada.

Histología

Como neoplasia neuroendocrina que es, el CCP puede mostrar crecimiento en nidos o trabéculas, con empalizadas periféricas y formación de rosetas. No obstante, también es frecuente el crecimiento difuso. Las células tumorales tienen el tamaño de tres linfocitos y tienen núcleos de formas variadas con escaso citoplasma, con tendencia al moldeamiento. La cromatina es finamente granular y es típica la ausencia de nucléolo prominente. Las mitosis son muy frecuentes. Es muy característico un artefacto de estiramiento cromatínico (Figura 5); cuando este ocurre en la pared de un vaso se denomina “efecto Azzopardi”. Esta neoplasia es por definición de alto grado y no se reconoce componente in situ.

Inmunohistoquímicamente, las células son positivas para CD56, cromogranina, sinaptofisina, y TTF-1. En el estudio ultraestructural se demuestran gránulos neuroendocrinos.

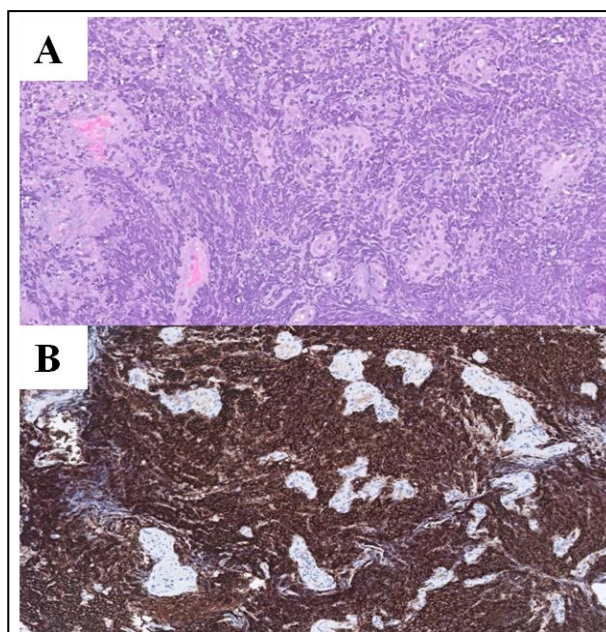


Figura 5. Carcinoma de células pequeñas (A: hematoxilina-eosina; B: CD56+)

Diagnóstico diferencial

El frecuente artefacto de estiramiento cromatínico que suelen presentar los CCPs dificulta mucho el diagnóstico, ya que también es posible verlo en infiltrados linfoides benignos, linfomas, carcinoides, carcinomas pobremente diferenciados y en los llamados “tumores de células redondas, pequeñas y azules”. Es fundamental encontrar áreas bien conservadas y, en caso de duda, recurrir a la inmunohistoquímica (marcadores neuroendocrinos, TTF-1, antígeno común leucocitario, CD99, etc...). También es clave la distinción con los carcinomas de pulmón no de células pequeñas, ya que éstos son potencialmente tratables con cirugía. Aunque el diagnóstico no debe basarse en un solo rasgo, las ausencias de nucleolo en los CCPs es muy típico.

Genética

Las deleciones en la región 3p ocurren casi en el 100% de los casos. Son características las mutaciones de p53, amplificaciones de MYC, metilaciones de la caspasa-8; así como la inactivación de 14-3-3 sigma y p14arf. Los estudios de los

perfiles de expresión génica han identificado tantos genes neuroendocrinos (cromogranina B y C) como genes nuevos (IA-1 y hASH1).

Factores pronósticos

Hasta el momento no se han identificado rasgos histológicos o genéticos de carácter predictivo.

D. ADENOCARCINOMA (AC)

Definición

Tumor maligno epitelial con diferenciación glandular o formación de mucina. El patrón de crecimiento puede ser acinar, papilar, bronquioloalveolar, sólido o una mezcla de ellos.

Epidemiología y localización

Aunque casi todos los casos se desarrollan en fumadores, representa el tipo histológico más frecuente en personas que nunca han fumado (sobre todo mujeres). En algunos países su frecuencia absoluta ha sobrepasado al CE.

Técnicas de imagen

Los adenocarcinomas (AC) son casi siempre nódulos periféricos de menos de 4 cms. La afectación de la pleura y de la pared torácica ocurre en el 15%, siendo esta situación más frecuente que en otros tipos histológicos. Las adenopatías hiliares o la cavitación son raras.

Citología

Las células del AC se disponen en placas, mórulas, acinos, pseudopapilas o papilas; estas estructuras siempre tienen los bordes bien delimitados. El citoplasma es

amplio, en general menos denso que el de los CEs, y muestra un carácter homogéneo, granular o espumoso (incluso de tipo célula “en anillo de sello”). Los núcleos son excéntricos, con un nucleolo único y grande (Figura 6) Aunque algunas características citológicas pueden sugerir el diagnóstico de AC bronquioloalveolar, es preciso recordar que esta variante de AC sólo puede identificarse tras un estudio histológico exhaustivo que confirme la ausencia de invasión.

Macroscopía

Hay 6 patrones, que por supuesto pueden presentarse combinados:

1. El más frecuente es un tumor periférico, con fibrosis central que retrae la pleura.
2. Tumor central o endobronquial.
3. Simula una neumonía, preservando la arquitectura. Es típico del AC bronquioloalveolar mucinoso.
4. Afectación difusa bilateral, en forma multinodular o simulando una neumonía intersticial.
5. Afectación pleural, que simula un mesotelioma.
6. Desarrollo sobre fibrosis, ya sea una cicatriz focal o fibrosis difusa intersticial.

Diseminación y estadificación

Un quinto de los ACs presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (sobre todo en cerebro, glándula suprarrenal, hueso e hígado). La diseminación por la vía aérea ocurre con frecuencia en la variante bronquioloalveolar. La estadificación se realiza mediante el sistema TNM.

Histología

Podemos encontrar los siguientes patrones principales:

1. Acinar. Se caracteriza por acinos o túbulos de células cuboidales o columnares.

2. Papilar. Lo define la formación de papilas; cuando éstas son micropapilas el pronóstico es más desfavorable. Tanto el AC acinar como el papilar pueden ser bien (grado 1), moderadamente (grado 2) o pobremente (grado 3) diferenciados.
3. Bronquioloalveolar. Las células revisten los alveolos, sin invasión del estroma, de los vasos o de la pleura. La infiltración se caracteriza por un aumento de la atipia citológica, una reacción fibroblástica del estroma y un crecimiento acinar. Los ACs bronquioloalveolares, casi siempre neoplasias bien o moderadamente diferenciadas, pueden ser de tres tipos: mucinosos, no mucinosos o mixtos. Los mucinosos son por definición de bajo grado. Los no mucinosos pueden derivar de las células de Clara o de las células de tipo II.

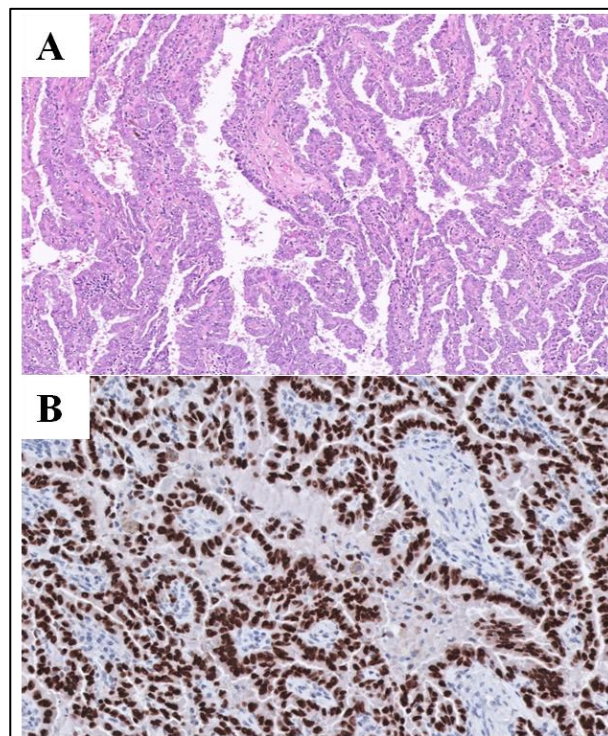


Figura 6. Adenocarcinoma (A: hematoxilina-eosina; B: TTF1+)

4. Sólido. Se debe de demostrar mucina por medio de técnicas histoquímicas en al menos 5 células tumorales en dos campos de gran aumento. Hay que tener en cuenta que los CE y los carcinomas de células grandes pueden tener ocasionales células con mucina intracelular. Los AC sólidos son pobremente diferenciados.
5. Mixto. El 80% de los AC presentan varios patrones simultáneamente. También se han descrito otras variantes menos frecuentes: AC fetal, AC coloide, cistoadenocarcinoma mucinoso, AC de células “en anillo de sello” y AC de células claras.

Inmunohistoquímicamente, es característica la expresión de marcadores epiteliales (AE1/AE3, CAM 5.2, EMA y CEA), así como de TTF-1.

Diagnóstico diferencial

Incluye las siguientes entidades:

1. Adenocarcinoma metastásico.
2. Mesotelioma.
3. Hiperplasia atípica adenomatosa. Véase más adelante.
4. Atipia neumocitaria reactiva. Asociada con cicatrices o daño alveolar. La presencia de papilas o abundante mucina intracelular es más indicativo de AC.

Genética

La más frecuente alteración cromosómica es la sobrerepresentación de 1q, lo que se podría relacionar con su alta capacidad de diseminación hematógona, ya que ganancias en la región centromérica de 1q se han relacionado con la capacidad metastásica. Las alteraciones genéticas incluyen mutaciones de K-ras y p53, así como inactivación de p16 y LKB1 (el gen responsable del síndrome de Peutz-Jeghers).

Factores pronósticos

1. *Rasgos radiológicos.* La presencia de características “en vidrio esmerilado” se ha asociado con el patrón bronquioloalveolar y con una mejor supervivencia.
2. *Rasgos histopatológicos.* Indicadores de mal pronóstico serían la actividad mitótica elevada, el patrón micropapilar, el escaso infiltrado linfoide y la extensa necrosis. Los ACs bronquioloalveolares (20% de los casos) y aquellos ACs de no más de 3 cm con una cicatriz central que no exceda los 0.5 cm (30% de los casos) tendrían un pronóstico excelente.
3. *Rasgos genéticos.* Probablemente lo más destacado sea la sensibilidad a gefinitib o erlonitib de los ACs con mutaciones de EGFR.

E. CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

Definición

Se trata de un carcinoma indiferenciado que no cumple los criterios de un CCP, de un AC o de un CE.

Epidemiología y localización

Casi todos se desarrollan en fumadores (excepto la variante linfoepitelioma-like) y tienen una localización periférica (excepto la variante basaloide).

Técnicas de imagen

Los carcinomas de células grandes (CCGs) no tienen ninguna característica radiológica peculiar.

Citología

Los CCGs no tienen ninguna característica citológica específica.

Macroscopía

Los CCG se presentan como grandes masas periféricas, blandas, con frecuentes áreas de necrosis y ocasional cavitación. La variante basaloide presenta un crecimiento central, como una masa bronquial exofítica.

Diseminación y estadificación

Las metástasis más frecuentes son a los ganglios hiliares o mediastínicos, seguidos de la pleura, hígado, hueso, cerebro, ganglios abdominales y pericardio. Los CCGs con rasgos neuroendocrinos o rabdoideos tienen un peor pronóstico, mientras que las características “linfoepiteliomalike” se asocian con una mejor supervivencia. La distribución por estadios en el momento del diagnóstico es similar al del resto de los carcinomas no de células pequeñas.

Histología

Los CCGs son tumores pobremente diferenciados, que sólo se pueden diagnosticar si se han excluido un CCP, un AC o un CE. Consisten en nidos o placas de grandes células poligonales, con un núcleo vesiculoso con gran nucleolo. La variante neuroendocrina se caracteriza por un crecimiento en nidos o trabéculas, con empalizada periférica y rosetas (Figura 7). Las células son grandes, con nucleolo. Los contajes de mitosis son elevados y la necrosis frecuente. La diferenciación neuroendocrina se confirma mediante inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina, CD56, etc...). La variante basaloide presenta nódulos o trabéculas con empalizada periférica. El estroma presenta cambios hialinos o mucoides. Son frecuentes los quistes, la necrosis y las rosetas. La variante “linfoepitelioma-like” se caracteriza por un patrón sincitial de crecimiento, rodeado de un denso infiltrado de linfocitos maduros. Finalmente, también se han descrito variantes de células claras y rabdoideos (al menos 10% de las células tumorales deben de presentar características rabdoideas, definidas como inclusiones eosinófilas intracitoplasmáticas, que son positivas con vimentina y queratina).

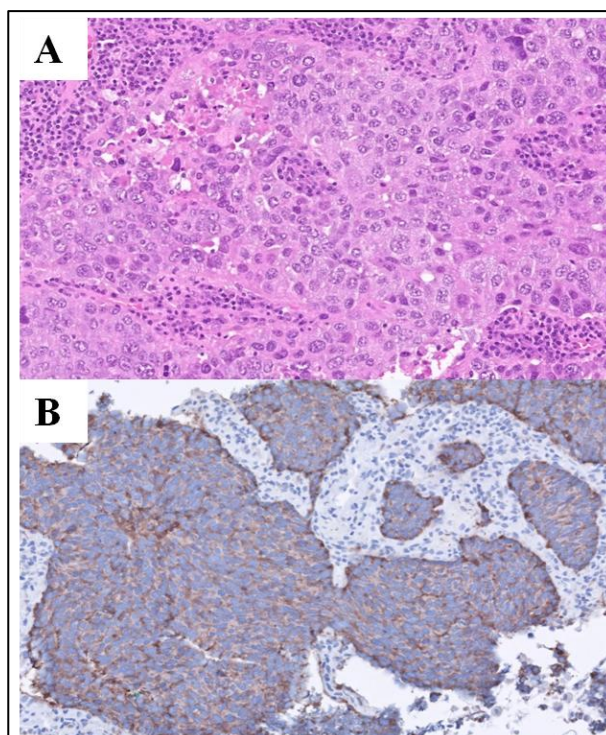


Figura 7. Carcinoma de células grandes, variante neuroendocrina (A: hematoxilina-eosina; B: sinaptofisina+)

Diagnóstico diferencial

Al ser éste un diagnóstico de exclusión, lo más importante es descartar un CE (queratinización y/o puentes intercelulares) y un AC (mucina en al menos 5 célulastumorales en dos campos de gran aumento). La variante con diferenciación neuroendocrina se diferencia de un carcinoide atípico por la presencia de más mitosis (al menos 11 por mm²) y necrosis más extensa. El diagnóstico diferencial entre las variantes neuroendocrina y basaloide requiere en ocasiones el uso de técnicas inmunohistoquímicas.

Genética

El CCG clásico presenta alteraciones citogenéticas y moleculares similares a los CEs y ACs (sobrerrepresentaciones en 1q y 3q, mutaciones de K-ras y p53, pérdida de

p16, sobreexpresión de ciclina D1, etc...). La variante neuroendocrina puede ser similar al CCP (sobreexpresión de bcl2, ausencia de bax, alta actividad de telomerasa, etc...).

Factores pronósticos

Es todavía controvertido si la presencia de diferenciación neuroendocrina, detectada mediante inmunohistoquímica, tiene valor pronóstico.

F. CARCINOMA ADENOESCAMOSO

Se trata de un carcinoma que tiene tanto componente de CE como de AC, cada uno de los cuales representando al menos un 10% del tumor.

G. CARCINOMA SARCOMATOIDE

Son carcinomas pobremente diferenciados (Figura 8), en los que se reconocen cinco subgrupos: carcinoma pleomórfico, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células gigantes, carcinosarcoma y blastoma pulmonar.

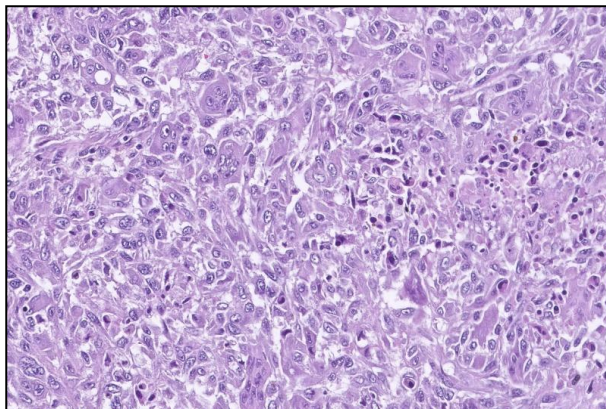


Figura 8. Carcinoma sarcomatoide (hematoxilina-eosina)

H. TUMOR CARCINOIDE

Son tumores frecuentemente endobronquiales, de color amarillento. Están constituidos por células poligonales uniformes, de cromatina granular, que se disponen en nidos o trabéculas, separadas por un estroma fibrovascular (Figura 9). Esta neoplasia es positiva con marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, etc...) y muestra gránulos de neurosecreción en el estudio ultraestructural. Se distinguen un carcinoide típico (menos de 2 mitosis por 2 mm² y ausencia de necrosis) y un carcinoide atípico (de 2-10 mitosis por 2 mm² y/o focos de necrosis). El pronóstico del primero es excelente, incluso en presencia de metástasis regionales (15% de los casos en el momento de la presentación).

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con tumores neuroendocrinos de alto grado (CCG variante neuroendocrina y CCP), que suelen presentar grandes áreas de necrosis y más de 10 mitosis por 2 mm².

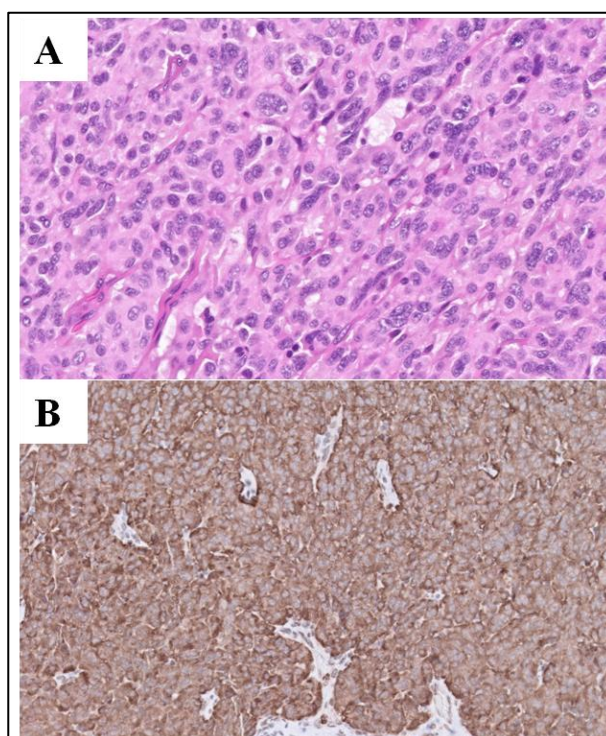


Figura 9. Carcinoide típico (A: hemoxilina-eosina; B: sinaptofisina+)

I. DISPLASIA Y CARCINOMA IN SITU

Es la lesión precursora del CE que se desarrolla en el epitelio bronquial. Pueden ser lesiones únicas o multifocales y pueden acompañar o no a un carcinoma infiltrante. Por definición la membrana basal está respetada y la mucosa bronquial está reemplazada por una cantidad variable de células atípicas (que es máxima en el carcinoma in situ).

J. HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATÍPICA

Es una proliferación localizada de menos de 5 mm constituida por células atípicas que revisten los alveolos periféricos, en ausencia de inflamación y fibrosis. Representaría la lesión precursora del AC pulmonar periférico, incluyendo el AC bronquioloalveolar, por lo que se observa sobre todo como hallazgo incidental en pacientes con AC pulmonar.

2.4.- CLÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón son muy variables, desde inexistentes a floridas dependiendo, fundamentalmente, de factores como la localización inicial del tumor, el tamaño y el grado de afectación de estructuras por crecimiento local así como de la aparición de metástasis a distancia o de síndromes paraneoplásicos.

Todo ello va a depender, obviamente, del tipo histológico y de su conducta biológica así como del estadio de extensión en el cual se encuentre.

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

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

A. FORMA DE PRESENTACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS INICIALES

Sólo de un 5 a un 10% de los enfermos no van a presentar ninguna manifestación clínica en el momento del diagnóstico. La aparición de síntomas no es nunca específica pero su presencia en pacientes de riesgo nos orientará a la realización de pruebas complementarias que nos lleven al diagnóstico²⁰³. La frecuencia en que aparecen estos síntomas es muy variable²⁰⁴⁻⁵. Distinguiremos **síntomas secundarios al crecimiento del tumor primario** (síntomas producidos por el propio tumor, central o periférico, por extensión por contigüidad o por metástasis ganglionar), **síntomas por metástasis a distancia**, y **síntomas por síndrome paraneoplásico**.

El dolor va a ser, en gran número de casos, el síntoma que más va a preocupar a los pacientes. Alrededor del 30% de los casos de carcinoma broncogénico en fases iniciales y del 72% de los pacientes en casos más avanzados, presentan dolor. En torno al 65-70% de los casos, ese dolor estará causado por invasión local o metastásica por parte del tumor de estructuras, óseas o neurológicas fundamentalmente. El 10% de los pacientes tendrá dolor causado por procesos previos degenerativos ajenos a la neoplasia y hasta en un 25% el dolor puede ser atribuido al propio tratamiento²⁰⁶. Así, puede aparecer dolor tras la cirugía (post-toracotomía, neuropático, costal), tras la radioterapia (por daños en la piel o tejidos subcutáneos, fibrosis del plexo braquial, mielopatía postradioterapia), o tras la quimioterapia (polineuropatía crónica tras cisplatino, vincristina o procarbazona).

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

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

Síntomas por crecimiento endobronquial de un tumor central

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

Síntomas por crecimiento del tumor periférico

Los síntomas más frecuentes son tos, disnea, dolor torácico localizado, pleurítico, absceso pulmonar por cavitación tumoral. Si la pleura está afectada, bien por el tumor primario o por la infección asociada puede aparecer dolor pleurítico con o sin derrame pleural. La pérdida de pulmón funcional se va a asociar con disnea, cuya severidad depende de la cantidad de pulmón afectado y de la reserva funcional previa del paciente²⁰⁷.

Síntomas por extensión, por contigüidad o por metástasis ganglionar

Los tumores centrales por extensión pueden dar lugar a síntomas variados dependiendo del órgano afectado por contigüidad, así pueden aparecer síntomas de obstrucción traqueal, parálisis diafragmática, síntomas derivados de la aparición de una fístula broncoesofágica, disfagia en caso de invasión o compresión de esófago o

disfonía por afectación del nervio recurrente laríngeo en caso de tumor del lóbulo superior izquierdo.

La invasión cardiaca es rara, pero lo es menos la pericarditis, que puede originar arritmias o derrame pericárdico.

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

Los tumores periféricos pueden afectar a la pared torácica con invasión de costillas y cuerpos vertebrales o derrame pleural (que puede aparecer, por otra parte, también en los centrales). Entre un 5 a un 8% de los casos de carcinoma pulmonar presentan de hecho invasión o extensión directa sobre la pared torácica²⁰⁸.

El tumor de Pancoast se origina periféricamente en el vértice de uno de los dos lóbulos superiores, en el surco pulmonar superior, que es la muesca que la arteria subclavia produce en la cúpula pleural y en los vértices de ambos lóbulos superiores. El tumor de Pancoast crece de manera relativamente lenta y metastatiza escasa y tardíamente, habitualmente es de estirpe epidermoide. Debido a su localización, el tumor puede invadir en su crecimiento y por extensión directa las raíces inferiores del plexo braquial, el ganglio estrellado, la cadena simpática, los nervios intercostales, los vasos linfáticos de la fascia endotorácica, las costillas y las vértebras vecinas. Por lo tanto, puede producir dolor en la cintura escapular, brazo y antebrazo, atrofia de los músculos de la mano, anhidrosis y síndrome de Horner (ptosis palpebral, miosis y enoftalmos)²⁰⁹. Puede aparecer destrucción radiológica de la primera y segunda costilla.

La aparición de linfangitis carcinomatosa dará lugar a síntomas como tos o disnea. Además, el carcinoma bronquioloalveolar se puede diseminar por vía transbronquial, lo cual produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro

de la transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de grandes cantidades de expectoración.

C. MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DEBIDAS A METÁSTASIS A DISTANCIA

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es, desgraciadamente, muy frecuente en el carcinoma broncogénico: alrededor del 40% de los pacientes con carcinoma no microcítico se presentan con metástasis, siendo aún mayor la incidencia en los microcíticos. Las localizaciones más frecuentes son óseas, hígado, cerebro, glándulas suprarrenales, pleura y piel²¹⁰.

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

Las metástasis cerebrales aparecen en un 10% de los casos en el diagnóstico, y hasta en un 50% en la evolución. De hecho, el carcinoma broncogénico es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central. El adenocarcinoma y el tumor microcítico son las estirpes que más frecuentemente lo producen. Pueden dar lugar a la aparición de síntomas inespecíficos (cefaleas, náuseas, vómitos) o focales (convulsiones, parexia de una extremidad, trastorno de conducta). No es excepcional que sea la primera manifestación clínica del carcinoma broncogénico²¹¹.

El hígado está afectado entre un 10 y un 25% de los casos, generalmente en forma de metástasis múltiples, y suele ser silente hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, pudiendo manifestarse entonces como dolor abdominal y hepatomegalia, astenia, anorexia, ictericia y elevación de enzimas hepáticas. Son más frecuentes en el anaplásico de células pequeñas, en el que pueden aparecer hasta en un 60% de los casos a lo largo de la evolución.

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

D. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

En ocasiones los síntomas del tumor se producen por efectos remotos debido a mecanismos diversos, tales como la producción de sustancias tumorales biológicamente activas: hormonas polipeptídicas, prostaglandinas, citocinas, inmunocomplejos o por mecanismos autoinmunes, sin relación directa con los efectos locorregionales o metastásicos del tumor. Estos son los llamados síndromes paraneoplásicos que pueden aparecer hasta en un 10% de los casos, pueden preceder en meses o años a la detección del tumor y, excepcionalmente, pueden regresar si ha sido posible reseca el tumor.

Son más frecuentes en el anaplásico de células pequeñas y en el carcinoide puesto que son tumores de origen endocrino. Su presencia no debe ser impedimento para llevar a cabo tratamientos potencialmente curativos cuando estén indicados.

Se han descrito una gran variedad de síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón²¹². Los más frecuentes son anorexia y pérdida de peso, hipercalcemia no metastásica, hiponatremia, neuropatía periférica, anemia, tromboflebitis y acropaquias. Los clasificaremos en: sistémicos, endocrino-metabólicos, osteoarticulares, neurológicos, hematológico-vasculares, renales y mucocutáneos.

Sistémicos

- *Astenia, anorexia, pérdida de peso, disminución de la masa muscular:* puede deberse a diversos mecanismos, se ha atribuido a la presencia de mediadores como el factor de necrosis tumoral, o a sustancias hormonales como la epinefrina, la corticotropina, o la insulina.

- *Fiebre*: puede deberse a neumonitis obstructiva o causa infecciosa, pero a veces puede ser persistente, no responder a antibióticos y ser de origen paraneoplásico.
- *Polimiositis, dermatomiositis*.
- *Lupus eritematoso diseminado*.
- *Endocarditis trombótica no bacteriana*.
- *Hipotensión ortostática*.
- *Hipertensión*.

Endocrinológicos o metabólicos

- *Síndrome de Cushing*, más frecuente en el microcítico, en un 1-5%, típicamente con un comienzo rápido de los síntomas (hiperglucemia, poliuria, alcalosis hipocaliémica, debilidad muscular)²¹³. También los carcinoides bronquiales pueden asociarse con este síndrome.
- *Hipercalcemia no metastásica*, más frecuente en el epidermoide, puede dar lugar a anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, confusión y coma²¹⁴.
- *Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética*. Se asocia especialmente al microcítico; de hecho, en algunos estudios se han detectado concentraciones elevadas de dicha hormona hasta en el 50% de los pacientes con tumores microcíticos, aunque el síndrome clínico solo se manifiesta en menos del 5% ya que sólo aparecen síntomas (disminución del nivel de conciencia e incluso convulsiones) cuando el sodio plasmático disminuye muy significativamente o de forma rápida²¹⁴.
- Otros: *ginecomastia, acromegalia, galactorrea, hiper o hipoglucemia, síndrome carcinoide, acidosis láctica, hipouricemia, hipertiroidismo, hiperamilasemia*²¹⁵.

Hematológicos-vasculares

Las alteraciones hematológicas pueden ser la expresión de un síndrome paraneoplásico, aunque lo más habitual es que se deban a efectos directos o indirectos del tumor de otra naturaleza.

La *anemia*, presente en más de un 20%, suele ser carencial o por invasión de médula ósea.

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

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

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las manifestaciones tromboticas más frecuentes en los pacientes con cáncer ya que se produce liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor y alteración en la agregación plaquetaria. El *síndrome de Trousseau* es la coexistencia de cáncer de órgano sólido con trombosis venosa profunda²¹⁵.

Osteoarticulares

- *Osteoartropatía hipertrófica*: es una de las más frecuentes, caracterizada por la hiperostosis de los huesos tubulares y una expansión del tejido blando periungueal (acropaquias). A veces se presentan las acropaquias de forma aislada y, aunque también pueden asociarse a otras patologías, el carcinoma broncogénico es responsable de más del 80% de los casos. La causa es desconocida²¹⁵.

Neurológicos

Son poco frecuentes y no guardan relación con el tamaño del tumor, se suelen asociar a los tumores microcíticos. En el 60% de los casos con síntomas neurológicos paraneoplásicos estos preceden al diagnóstico de cáncer. Casi todos son mediados por

respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales)²¹⁶. Se han descrito las siguientes alteraciones:

- *Neuropatía periférica.*
- *Degeneración cerebelosa:* suele aparecer inicialmente mareo, oscilopsia, visión borrosa o diplopía, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia y disfagia variable. Puede aparecer en el tumor microcítico, donde se pueden encontrar anticuerpos antiVGCC de tipo P/Q.
- *Encefalitis límbica.*
- *Mielopatía necrotizante.*
- *Síndrome opsoclonus-mioclonus.* El opsoclonus es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias en todas las direcciones de la mirada. Generalmente estará acompañado de mioclono y ataxia. Las causas paraneoplásicas más frecuentes son el carcinoma de pulmón y el de mama en el adulto y el neuroblastoma en el niño, también puede ser idiopático. Suele evolucionar, si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, hacia encefalopatía, coma y muerte. A veces se trata con inmunoterapia o plasmaféresis.
- *Pseudoobstrucción intestinal.*
- *Retinopatía.*
- *Síndrome de Lambert-Eaton* es un síndrome similar a la miastenia con rasgos clínicos y electroencefalógrafos peculiares que pueden preceder en años a la neoplasia. Se trata de un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede producir una debilidad muscular similar a la que se produce en la miastenia. La musculatura proximal de las extremidades inferiores se afecta con frecuencia. El 70% tiene afectados los pares craneales con ptosis palpebral y diplopía, con alteración de los reflejos y del sistema nervioso autónomo con sequedad de boca e impotencia. Se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras. La mayoría de los pacientes presentan un tumor asociado, el más frecuente es el carcinoma pulmonar de células pequeñas²¹⁷.

Renales

- *Glomerulonefritis.*
- *Síndrome nefrótico.*

Mucocutáneos

- *Acantosis nigricans.*
- *Melanosis generalizada.*
- *Enfermedad de Bazex.*
- *Eritema gyratum repens.*
- *Hipertrichosis.*
- *Prurito-urticaria.*
- *Signo de Leser-Trelat.*

Como conclusión, las manifestaciones clínicas del carcinoma broncogénico son muy variables, pudiendo dar lugar a multitud de síntomas por muy diversos mecanismos.

La presencia de estos síntomas en un paciente de riesgo debe hacernos siempre sospechar su existencia e iniciar estudio de despistaje.

2.6.- DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

A. TÉCNICAS DE IMAGEN

Formas de presentación radiológica del cáncer de pulmón

El diagnóstico inicial del carcinoma de pulmón se alcanza en un gran número de casos de forma casual, por una radiografía de tórax rutinaria realizada por distintos motivos en pacientes asintomáticos. En los que tienen algún síntoma asociado al carcinoma pulmonar el tumor suele ser de mayor tamaño y corresponder a fases más

avanzadas o diseminadas²¹⁸. El carcinoma puede aparecer como una lesión periférica o central.

Lesiones periféricas

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

Para establecer un diagnóstico diferencial entre un NPS benigno y uno maligno, es básico valorar el riesgo clínico pre-prueba del paciente considerando: la edad, hábito tabáquico, antecedentes de tumores en otras localizaciones y antecedentes familiares. Desde el punto de vista radiológico, deben analizarse una serie de datos tanto mediante la radiografía como por TC²¹⁹⁻²²⁰. Los estudios de PET cada vez se introducen más en la valoración del NPS. El tamaño del nódulo guarda una relación directa con la probabilidad de malignidad. Un nódulo de más de 3 cm debe considerarse inicialmente maligno hasta demostrar lo contrario, los nódulos superiores a 2 cm son malignos en un 64 a 84%. En el estudio del nódulo pulmonar es fundamental comparar con los estudios radiológicos previos, ya que un nódulo estable en 24 meses es, en general, un buen criterio de benignidad. Cuando el tiempo de duplicación del volumen es menor de 20 días o superior a 300 deben considerarse benignos, requiriendo estudio histológico los que no se ajustan a estos criterios²¹⁹. La densidad de un NPS también ayuda para el diagnóstico diferencial. Las calcificaciones difusas, centrales, laminadas o en palomita de maíz se consideran benignas, sin embargo las formas de calcificación excéntricas no descartan malignidad. El contenido graso es muy característico de un hamartoma. La presencia de un nódulo asociado a una densidad de vidrio deslustrado es muy

sospechosa de malignidad²²¹. El contorno espiculado, lobulado o mal definido apoya la posibilidad de malignidad. La cavitación de un carcinoma pulmonar aparece con mayor frecuencia en el tipo escamoso, las paredes gruesas e irregulares son un dato que sugiere malignidad²²⁰. Se considera que las paredes inferiores a 5 mm son benignas en el 95% de los casos, las superiores a 15 mm indican malignidad en el 85%²²². Los tipos histológicos que aparecen en el NPS, en series de Estados Unidos, son adenocarcinoma (47%), epidermoide (22%), metástasis única (8%), indiferenciado de células grandes (7%), carcinoma microcítico (4%) y carcinoma bronquioloalveolar (4%).

Lesiones centrales

Las masas de localización central producen, en el 50% de los casos, una obstrucción de la vía aérea con neumonitis obstructiva o atelectasia distal. Por ello, una neumonía que no cura o recidiva obliga a buscar una lesión obstructiva. La masa central puede no ser diferenciable de la neumonitis distal, en algunos casos una TC con contraste o bien una RM pueden ayudar a hacerlo²¹⁸. En las masas centrales existe una tendencia a la invasión de estructuras bronquiales, vasculares u otras mediastínicas que condicionarán el tratamiento quirúrgico²²³.

Tipos histológicos y radiología

En relación al tipo histológico hay una serie de características radiológicas que conviene conocer para facilitar la orientación diagnóstica.

Adenocarcinoma

Es el tipo más frecuente de carcinoma de pulmón en Estados Unidos (50%), en especial en pacientes no fumadores²²². Se manifiesta con frecuencia como un NPS y, por su localización periférica, suele ser asintomático. Puede asociarse a cicatrices o fibrosis pulmonar y se ha denominado “carcinoma de cicatriz”. La invasión pleural simula un mesotelioma, metástasis pleurales o diseminación pleural de un timoma²²².

El subtipo **carcinoma broncoalveolar** constituye un 3-5% de los carcinomas de pulmón²²⁴ y puede presentarse de varias formas:

Como un nódulo en un 60-90% de los casos, similar al adenocarcinoma y que puede asociar broncograma aéreo en su interior. En ocasiones presenta un halo de vidrio deslustrado, hallazgo que se asocia a malignidad con alta probabilidad²²¹. En un 20% de los casos, el carcinoma broncoalveolar se manifiesta como una masa y como una consolidación alveolar (Fig 10) simulando una neumonía. Puede diseminarse por el árbol bronquial dando lugar a nódulos pequeños asociados a la masa o a la consolidación tumoral. El aspecto radiológico de este tipo histológico se ha relacionado con el pronóstico, que es mejor en el tipo no-mucinoso asociado a nódulo pulmonar y empeora en el tipo mucinoso asociado al vidrio deslustrado o a patrón multinodular. Las formas difusas y multicéntricas son más características de tumor mucinoso. El carcinoma broncoalveolar se clasifica también mediante el sistema TNM, lo mismo que todos los CPNM²²⁴.



Figura 10. Carcinoma broncoalveolar en un hombre de 60 años con pérdida de peso y tos. A) La radiografía de tórax muestra una consolidación alveolar en la base del pulmón izquierdo y otra más tenue en el lado derecho. B) La TC revela una masa izquierda, con broncograma, y pequeños nódulos bilaterales por diseminación traquebronquial del tumor.

Carcinoma epidermoide

Representa un 30% de los carcinomas de pulmón en trabajos americanos y se asocia a un mejor pronóstico^{218,222}. Localmente crece rápido, pero a distancia disemina de forma más tardía. Puede manifestarse como un nódulo (Fig 11) o una cavidad de paredes irregulares (Fig 12). Localizado en situación periférica puede alcanzar gran tamaño e infiltrar la pared torácica. La localización central se da en dos tercios de los pacientes y produce obstrucción bronquial, es visible en la endoscopia, originando una neumonía obstructiva y puede invadir las estructuras adyacentes (Fig 13). Por ello, toda

neumonía en un adulto debe seguirse radiológicamente hasta asegurar su total curación. La obstrucción bronquial puede dar lugar a una atelectasia distal y, cuando se acompaña de una masa central, se observa la imagen de “S de Golden”. También es frecuente su manifestación como masa hiliar²²² (Fig 14). Cuando se extiende e invade la fosa supraclavicular, se denomina tumor de Pancoast o del sulcus superior, que se da con mayor frecuencia en los tipos epidermoide y adenocarcinoma²¹⁸. Se presenta como masas apicales, engrosamiento pleural apical asimétrico y se puede asociar a destrucción costal e invasión de tejidos de partes blandas, pudiendo llegar a afectar al plexo braquial, simpático cervical o estructuras vasculares^{218,222}.

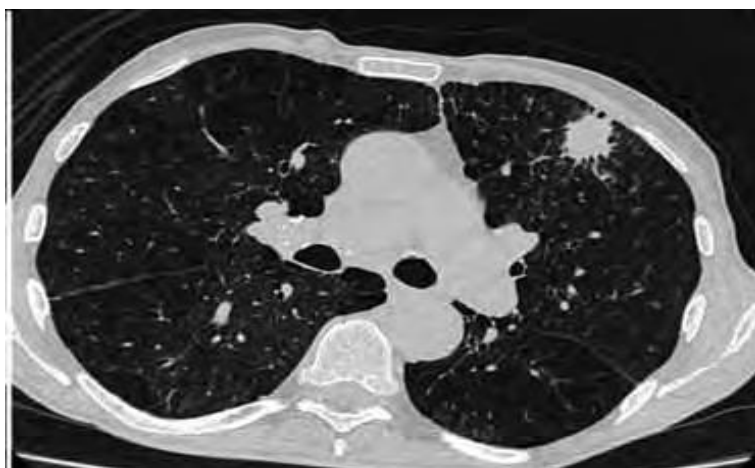


Figura 11. Paciente fumador de 70 años, asintomático. La TC muestra un nódulo de 2,5 cm, de bordes irregulares en el lóbulo superior izquierdo. Histologicamente demostró corresponder a un carcinoma epidermoide.



Figura 12. Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 65 años, con hemoptisis. A) La radiografía de tórax muestra una gran cavidad en el lóbulo superior derecho. B) La TC confirma la lesión, que presenta una pared gruesa e irregular. Existen adenopatías paratraqueales derechas.



Figura 13. Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 50 años. A) La radiografía de tórax muestra una consolidación del lóbulo superior derecho con pérdida de volumen y masa hilar que origina una “S de Golden” (flecha). B) La TC confirma la masa y consolidación. La fibrobroncoscopia reveló una masa endobronquial obstruyendo el bronquio del lóbulo superior derecho.



Figura 14. Carcinoma epidermoide en un paciente fumador de 60 años. A) La radiografía de tórax muestra una veladura completa del hemitórax izquierdo, con pérdida de volumen. B) La TC con contraste confirma la masa central con obstrucción bronquial y consolidación distal, siendo difícil discernir entre masa y neumonitis.

Carcinoma indiferenciado de células grandes

Representa el 5% de los carcinomas de pulmón y generalmente aparece como una masa periférica, con frecuencia mayor de 4 cm, es más inusual su aparición como masa central²²⁵. Muestra un crecimiento rápido, con metástasis al mediastino y a distancia. En ocasiones, la distinción entre los distintos tipos histológicos no está clara, y los tumores tienen zonas de histología distinta^{218,222}.

Carcinoma de células pequeñas o microcítico (CPM)

Es un 15-20% de los cánceres de pulmón. Es un tumor agresivo, que generalmente debuta con sintomatología general y metástasis a distancia. La nueva

séptima clasificación del cáncer de pulmón establece unas recomendaciones a la hora de clasificar este tumor²²⁶. El 90% se localizan centralmente en el pulmón dentro de los bronquios centrales y lobares. Invaden estructuras hiliares adyacentes, ganglios linfáticos y se extiende por las rutas linfáticas. La imagen radiológica característica de este tipo es la masa hilar o perihiliar asociada a un ensanchamiento del mediastino. A veces el tumor primario no es visible en el pulmón y únicamente se detecta la diseminación ganglionar. Rara vez aparece como nódulo pulmonar o masa periférica. Es el tumor primario de pulmón que con más frecuencia desencadena un síndrome de vena cava superior debido a la obstrucción o invasión del vaso²²².

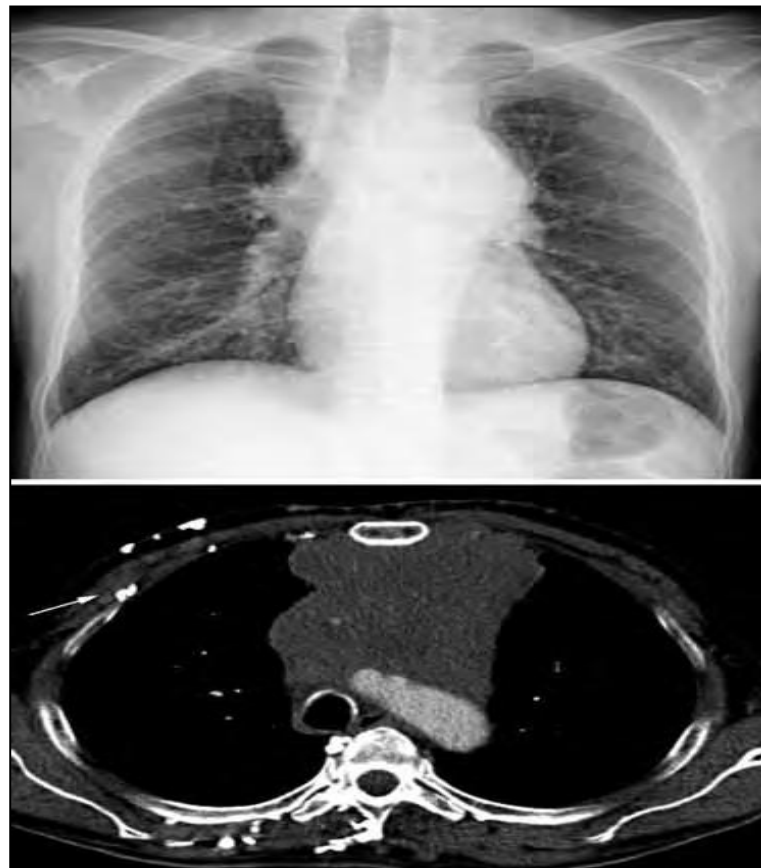


Figura 15. Carcinoma microcítico en un paciente de fumador de 55 años con edema de cuello, ligera disnea y pérdida de peso. A) La radiografía de tórax muestra un ensanchamiento del mediastino. B) La TC con contraste confirma una afectación del mediastino anterior por una gran masa, con obstrucción de la vena cava superior. Se observa circulación colateral en la pared torácica derecha (flecha).

Tumor carcinoide

Constituye un 1-2% y es relativamente raro. La séptima edición TNM recomienda su clasificación, ya que ello es útil a la hora de establecer el pronóstico²²⁷.

Múltiples carcinomas

Se pueden encontrar lesiones sincrónicas que aparecen al mismo tiempo o muy próximos, o bien tumores metacrónicos que surgen en un intervalo de doce o más meses, en general con mayor incidencia entre 3 y 8 años. Entre un 10 y un 32% de los pacientes que sobreviven a la resección de un cáncer presentan un segundo tumor primario²¹⁸.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La TC es la técnica más utilizada para evaluar a pacientes con cáncer de pulmón. Se basa en criterios morfológicos y proporciona una información anatómica excelente, pero no aporta información funcional. La tomografía por emisión de positrones, en inglés *Positron Emission Tomography* (PET), detecta células metabólicamente activas y ofrece una valiosa información funcional²²⁸. El aumento de la actividad glucolítica es una característica típica de los tumores. La 2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG) es el radiofármaco más utilizado, se trata de un análogo de la glucosa. La ¹⁸F-FDG es transportada al interior de las células tumorales a través de los transportadores GLUT1 y GLUT3, posteriormente es fosforilada por la hexocinasa a F-FDG-6-fosfato. Este producto no se puede utilizar para la vía glucolítica y queda atrapado en el interior de las células, lo que permite su detección. Dependiendo de la expresión de los distintos oncogenes que regulan la glucólisis en las células tumorales, obtendremos fenotipos muy variables en el grado de captación de glucosa. No obstante la ¹⁸F-FDG, no sólo se acumula en las células tumorales, sino que se distribuye fisiológicamente en órganos sanos, pudiendo existir también captación en lesiones benignas, procesos inflamatorios, infecciosos o bien tras la cirugía y la radioterapia²²⁹. Es importante conocer estos patrones de captación para la correcta interpretación de los hallazgos. El metabolismo

de la ^{18}F -FDG se valora de forma semicuantitativa utilizando el SUV (*Standardized Uptake Value*), que se define como el cociente entre la concentración del radiotrazador en el tejido y la dosis inyectada, dividido por el peso del paciente. Generalmente, los tumores malignos tienen un SUV superior a los tejidos normales como el hígado, la médula ósea o los pulmones, tienen valores entre 0,5-2,5. Los valores del SUV pueden verse influidos por los niveles de glucemia, el peso del paciente o el tiempo transcurrido desde la inyección del radiotrazador hasta la adquisición de la imágenes²³⁰.

Caracterización del nódulo pulmonar solitario

La mayoría de los nódulos pulmonares malignos tienen un metabolismo glucídico aumentado y, por tanto, muestran avidez por la ^{18}F -FDG, lo que permite detectarlos mediante la PET²³¹ (Fig. 16). Yi y cols. compararon la técnica de fusión PET-TC en el NPS con la TC con contraste y detectaron una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para malignidad de 96, 88 y 93%, respectivamente, frente a 81,93 y 85% de la TC. Otros autores han encontrado una exactitud diagnóstica de la PET-TC de 94% frente a un 73%, tanto de la PET como de la TC por separado. La PET-TC se propone como la técnica de elección para la evaluación del NPS²³². Los nódulos que muestran un aumento de la captación de FDG deben ser considerados como malignos, aunque existen falsos positivos en pacientes con procesos inflamatorios-infecciosos, como la tuberculosis activa, la histoplasmosis o los nódulos reumatoideos²³³.

Las lesiones con una captación baja de FDG pueden ser consideradas como benignas, sin embargo, también existen falsos negativos en neoplasias primarias con baja actividad metabólica o hipocelulares (el tumor carcinoide, el bronquioloalveolar y el adenocarcinoma con componente bronquioloalveolar predominante) y los nódulos con tamaños inferiores a 10 mm, por lo que siempre debe tenerse en cuenta la probabilidad pre-prueba de cada paciente²³⁴.

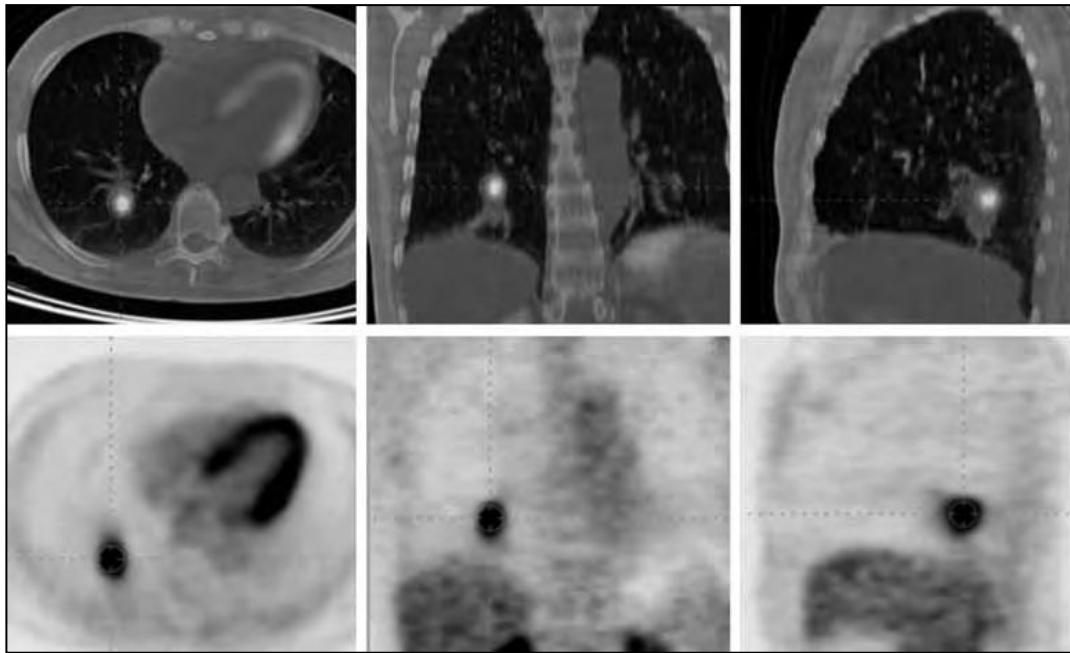


Figura 16. Paciente asintomático con NPS diagnosticado incidentalmente en el lóbulo inferior derecho. Imágenes axiales, coronales y sagitales de PET-TC que muestran una captación de 18-FDG por la lesión nodular, que histológicamente correspondió a un carcinoma epidermoide. Existe una captación fisiológica del miocardio.

La PET-TC en el carcinoma pulmonar no-microcítico

La evaluación del componente T de la clasificación TNM se fundamenta en la determinación del tamaño del tumor, la invasión de estructuras contiguas y la existencia de nódulos satélite²³⁵. La TC es muy útil para la determinación del tamaño tumoral ya que proporciona una excelente información anatómica que permite delimitar correctamente el tumor y predecir la invasión de las estructuras adyacentes. La utilidad de la PET es limitada en este sentido, debido a las dificultades de la propia técnica para precisar el tamaño de la lesión y su localización anatómica²³⁶. En un meta-análisis, la precisión para determinar el tamaño tumoral de la técnica combinada PET-TC fue del 82%, frente a un 55 y 68% de la PET y la TC por separadas, respectivamente. El valor principal que aporta la PET/TC frente a la TC es la discriminación entre el tumor central y el parénquima distal con atelectasia o neumonitis obstructiva²³⁷. Los nódulos satélite

inferiores a 10 mm en la PET pueden manifestarse con una captación falsamente baja debido al efecto de volumen parcial. La captación de los nódulos apoya su naturaleza tumoral, pero no es definitiva, requiriendo confirmación histológica en aquellos casos en los que este dato sea básico para el manejo terapéutico del paciente. Los criterios morfológicos de la TC y la resonancia magnética para la infiltración ganglionar tienen importantes limitaciones²³⁸. La integración de la información morfológica y funcional de la PET-TC, hacen de ella el mejor método no-invasor para detectar infiltración tumoral nodal. Es fundamental el elevado valor predictivo negativo, de manera que, en aquellos pacientes con ganglios mediastínicos menores de 15 mm y PET-TC negativo, es dudosa la necesidad de efectuar algún proceso diagnóstico invasor. Existen falsos negativos en el caso de micrometástasis, por lo que se recomienda hacer mediastinoscopia en aquellos pacientes en los que, incluso con PET-TC negativo, exista alta probabilidad de metástasis ganglionares debido a la localización o el tamaño del tumor, a la presencia de adenopatías hiliares captadoras, en aquellos en los que el grado de captación de glucosa por parte del tumor primario sea bajo y también cuando el tamaño de las adenopatías mediastínicas sea mayor de 16 mm²³⁹. Sin embargo, el valor predictivo positivo del PET-TC es bajo, debido a falsos positivos producidos por procesos inflamatorio-infecciosos, por lo que es adecuado practicar EBUS lineal o mediastinoscopia en los pacientes con PET-TC positivo en ganglios mediastínicos (N2). En el estudio de las metástasis, la PET ayuda a determinar la posible naturaleza metastática tumoral cuando existe derrame pleural y/o pericárdico²⁴⁰. No obstante, debe confiarse por citología siempre que sea posible. La PET-TC detecta metástasis ocultas no sospechadas en el 10-20% de los pacientes. En este contexto, las captaciones extratorácicas de 18 F-FDG, pueden ser debidas a captaciones fisiológicas, lesiones benignas, lesiones premalignas, segundos tumores y metástasis, por lo que es necesario, siempre que sea posible, la confirmación histológica, relacionar los hallazgos con otras pruebas de imagen o hacer seguimiento clínico y radiológico del paciente²⁴¹. Para la detección de metástasis adrenales, la PET/TC tiene una sensibilidad del 92% y especificidad del 98%. Pueden existir falsos negativos cuando existen masas adrenales con necrosis o hemorragias. La PET/TC también es muy útil para detectar metástasis óseas, mostrando captaciones en estructuras óseas que no presentan alteraciones morfológicas

visibles en la TC o bien son muy sutiles²⁴². Se ha demostrado que la PET/TC tiene mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo que la gammagrafía ósea. La sospecha de metástasis cerebrales obliga a llevar a cabo una TC o una resonancia magnética²⁴³. Por tanto, se ha demostrado que el uso de esta técnica para la estadificación del CPNM selecciona mejor a los pacientes candidatos a resección quirúrgica. La PET/TC ha sido empleada en la evaluación de la cantidad de tejido tumoral persistente después del tratamiento, ya que ni la fibrosis ni la necrosis muestran avidéz por la 18 F-FDG, mientras que sí lo hacen las células tumorales. El tiempo transcurrido entre la finalización de la quimio-radioterapia y la realización de la PET/TC parece influir significativamente sobre la precisión de la técnica de manera que, aunque no hay consenso sobre el momento más adecuado para efectuarla, es recomendable que transcurran entre 8 y 12 semanas tras finalizar el tratamiento^{244,245}. También se ha empleado para la planificación de la radioterapia, produciendo una modificación del volumen del tratamiento radioterápico en un 52% de los pacientes²⁴⁵.

La PET-TC en el carcinoma pulmonar microcítico

La experiencia del uso del PET-TC en el CPM es menor, ya que la enfermedad suele estar diseminada en el momento del diagnóstico y los pacientes tienen menores índices de supervivencia. El CPM tiene una gran avidéz por la ¹⁸F-FDG y la PET-TC puede ayudar a clasificar adecuadamente el tumor detectando metástasis a distancia y modificando, por tanto, el tratamiento del paciente²⁴⁶.

La resonancia magnética en el cáncer de pulmón

Las indicaciones de la resonancia magnética para la estadificación del cáncer del pulmón son limitadas. Se recomienda en circunstancias especiales, como es la alergia a contrastes iodados y en pacientes embarazadas con el fin de reducir las radiaciones ionizantes. En el estudio de los tumores del ápex pulmonar es superior a la TC ya que permite detectar la afectación de las partes blandas de la fosa supraclavicular, la afectación del plexo braquial, de estructuras mediastínicas y de los cuerpos vertebrales.

En estos casos, la exactitud diagnóstica es superior a la de la TC: 63 y 94% para la TC y la resonancia magnética, respectivamente²⁴⁴. En pacientes con sintomatología neurológica, para la búsqueda de metástasis cerebrales está indicada la práctica de una TC o una resonancia magnética. Hasta hace pocos años, la resonancia magnética torácica se basaba en el análisis de aspectos exclusivamente morfológicos. En los últimos años se han desarrollado secuencias de difusión, que proporcionan una información funcional complementaria a la obtenida a través de la PET-TC, y que se basan en diferentes aspectos fisiopatológicos²⁴⁵. Una de las posibles utilidades de la resonancia magnética con difusión, en el caso de los tumores pulmonares centrales, es diferenciar entre el propio tumor y la atelectasia o neumonía obstructiva. La resonancia magnética con difusión podría ser también útil en la evaluación del componente de adenopatías de la clasificación TNM, en pacientes con cáncer de pulmón aunque hasta el momento los resultados de varios trabajos son contradictorios. Hay autores que proponen el uso de esta técnica en lugar de la PET/TC, ya que se obtiene un menor número de falsos positivos. Para otros investigadores no existen ventajas frente a la PET-TC²⁴⁶.

B. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ENDOSCÓPICAS

Las técnicas broncológicas son una herramienta esencial para el diagnóstico y la estadificación de la neoplasia broncopulmonar. Desde el punto de vista del diagnóstico del cáncer broncogénico (CB), la broncoscopia ha sido considerada la técnica de elección. En este sentido, las guías publicadas por la *British Thoracic Society* en el año 2001 recomiendan el empleo de la biopsia bronquial, el aspirado y el cepillado bronquial para el diagnóstico de lesiones visibles²⁴⁷, ya que la rentabilidad en este tipo de lesiones es bastante elevada ya que suele superar el 0,75 llegando, en algunos casos, hasta el 0,97.

Aspirado bronquial

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

Lavado broncoalveolar

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

Cepillado bronquial

Los cepillos que se emplean para citología tienen una vaina externa para evitar la pérdida de material en el paso por el FB y, en general, se aconseja un mínimo de dos tomas para aumentar la rentabilidad. Su papel, al igual que lo descrito para otras técnicas, es marginal y sólo tiene utilidad en determinados casos de lesiones visibles e imposibilidad de toma de biopsias o en lesiones periféricas si se realiza con control fluoroscópico. A pesar de ello, no se emplea de forma rutinaria ante la sospecha de CB pues es preferible, siempre que sea posible, la toma de muestras de biopsias que ofrecen

material histológico en lugar de citológico, lo que tiene gran importancia dada la complejidad y la nueva clasificación anatómo-patológica del CB.

Biopsia bronquial

Aunque la biopsia bronquial (BB) tiene múltiples indicaciones (tumores bronquiales benignos, sarcoidosis, determinadas enfermedades infecciosas como tuberculosis o micosis y enfermedades inmunológicas) su principal indicación es el CB. En general, es una técnica fácil de practicar ya que permite la toma de muestras con visualización directa de la lesión si bien las lesiones de lóbulos o segmentos superiores son algo más difíciles de biopsiar por la angulación que requiere el FB para progresar la pinza. En el caso de las lesiones endoscópicamente visibles, la rentabilidad global de la biopsia bronquial es variable según los estudios oscilando entre el 50 al 97%^{249,250}. Se considera razonable una rentabilidad diagnóstica superior al 80% y se aconseja tomar al menos 5 muestras para incrementar la rentabilidad de las técnicas aunque, siempre que sea posible, deberían tomarse más muestras para poder obtener no sólo un diagnóstico histológico definitivo sino también para disponer de muestras para estudios de biología molecular si éstos son necesarios para el caso. La principal complicación de la técnica es el sangrado, aunque este suele ser leve y controlarse con la simple aspiración, instilando suero frío o adrenalina diluida.

Biopsia transbronquial

La biopsia transbronquial (BTB) es la técnica que permite la obtención de muestras de parénquima pulmonar a través del broncoscopio. Fue aplicada por primera vez por Levine en 1974 y, posteriormente, Zavala describió la técnica. Sus aplicaciones son, fundamentalmente, la enfermedad pulmonar intersticial difusa o localizada y el diagnóstico de lesiones pulmonares focales periféricas generalmente malignas, especialmente en nódulos y masas pulmonares. Las principales complicaciones de la biopsia transbronquial son la fiebre (aparece hasta en el 10-15% de casos), hemorragia y el neumotórax²⁵¹.

Nuevas técnicas: navegación electromagnética, ultrasonografía endobronquial (EBUS) lineal y radial, ultraminisonda radial y biopsia con criosonda

La incorporación de nuevas técnicas diagnósticas en el estudio de lesiones pulmonares focales periféricas como la EBUS radial y la navegación electromagnética (NE) ha permitido que, centros sin gran experiencia en la BTB puedan obtener rentabilidades muy elevadas en pacientes con CB manifestado como lesiones periféricas.

Navegación electromagnética

La navegación electromagnética es una técnica novedosa capaz de facilitar la obtención mediante broncoscopio de muestras de lesiones nodulares periféricas de pequeño tamaño y adenopatías mediastínicas. Permite realizar tanto biopsias transbronquiales como punciones con aguja citológica, y por ello es muy versátil²⁵².

La introducción de la navegación electromagnética permite realizar con gran precisión una biopsia tanto de nódulos periféricos de pequeño tamaño como de adenopatías mediastínicas utilizando un broncoscopio terapéutico convencional. El éxito de esta técnica novedosa se basa en 3 pilares: *a)* la planificación virtual previa con una TC multicorte; *b)* la navegación en tiempo real, y *c)* la disponibilidad de una sonda electromagnética dirigitible que permite sortear los giros y bifurcaciones de la vía aérea que llevan hasta una lesión remota (Figura 17). La navegación electromagnética, por tanto, ofrece la posibilidad de evitar métodos diagnósticos invasivos como la cirugía, con el consiguiente ahorro económico, de tiempo y de complicaciones²⁵³.

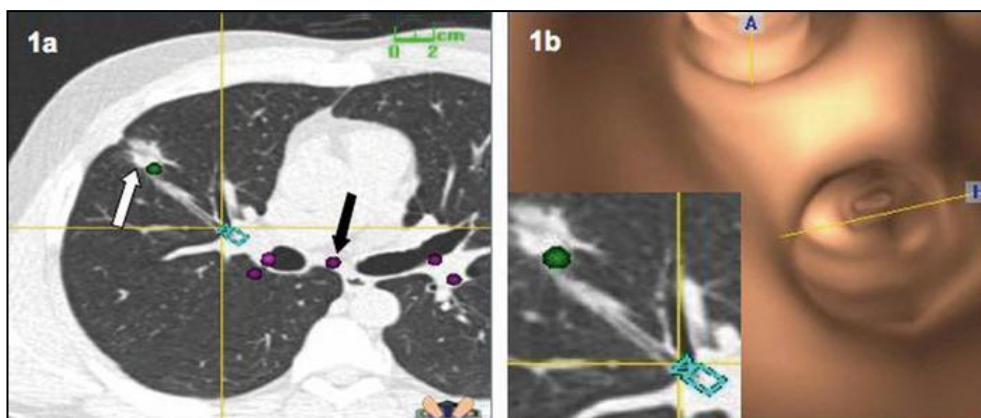


Figura 17. La planificación previa (a) permite marcar puntos de referencia como la carina principal (flecha negra) y el nódulo diana (flecha blanca), que facilitan la navegación con gran precisión. La reconstrucción virtual del árbol bronquial del paciente (b) identifica el bronquio que lleva hasta la lesión.

Ultrasonografía endobronquial (EBUS) lineal y radial

La ultrasonografía endobronquial (EBUS) con punción aspiración es una técnica novedosa que permite el diagnóstico de tumores y ganglios mediastínicos y pulmonares. El hecho de que sea mínimamente invasiva, ha convertido esta técnica en una herramienta atractiva para el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón, campo en el que se han focalizado la mayoría de estudios realizados hasta la actualidad. Permite diagnosticar de forma rápida y determinar más fácilmente el estadio de la enfermedad ya que logra obtener de forma precisa una muestra por punción transbronquial de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. Es una herramienta de última generación que combina la videoendoscopia tradicional con la ecografía, de forma que permite ver directamente la tráquea, los bronquios y sus ramificaciones, y obtener imágenes ecográficas de las estructuras que se encuentran fuera de las paredes bronquiales, como los ganglios linfáticos. Existen dos métodos disponibles: La ecobroncoscopia radial, que orienta la punción sin guiarla en tiempo real y la ecobroncoscopia lineal que sí dirige bajo visión directa el trayecto de la aguja.

La incorporación del EBUS con sistema lineal al utillaje endoscópico ha posibilitado la visualización del mediastino paratraqueal y parabronquial en sección lineal, y la punción de estructuras mediásticas e hiliares bajo control visual en tiempo real, abriendo nuevas posibilidades de exploración no quirúrgica del mediastino.

El EBUS permite el abordaje de casi todas las estaciones ganglionares con excepción de las estaciones 5 y 6 (paraaórticas y ventana aortopulmonar) y la mayoría de guías clínicas y protocolos, incluyendo la última normativa en CP publicada por SEPAR, establece que, en todos aquellos casos de CP en los que se demuestre afectación ganglionar en TAC o en PET, debería efectuarse en EBUS como primera técnica de abordaje en la estadificación mediastínica. Sólo aquellos casos de CP que cumplan criterios de operabilidad y reseccabilidad y sin afectación ganglionar en TAC y PET podrán ser sometidos a cirugía de resección sin necesidad de emplear esta técnica. La sensibilidad del EBUS se ha mostrado superior al 85%, con una especificidad del 100%, lo que permite considerar esta técnica como de primera elección en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar, al combinar una máxima especificidad con una sensibilidad muy elevada, no alcanzables con la utilización de tomografía computarizada y tomografía de emisión de positrones, y similares a las obtenidas con mediastinoscopia. La ultrasonografía endoscópica por vía esofágica con punción transesofágica también se ha mostrado útil en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar. En los últimos años hay varios artículos que han demostrado que la utilización del EBUS por un mismo broncoscopista, inicialmente por vía endotraqueal y después por vía esofágica, permite la estadificación completa de todas las estaciones ganglionares mediastínicas. Hay varios factores que influyen en la rentabilidad de la técnica, siendo los más importantes el tamaño y localización de la adenopatía, la actividad metabólica del ganglio en el PET, la experiencia del endoscopista y la posibilidad de realizar un análisis citológico *in situ* (ROSE). A pesar de todos estos datos, aquellos casos con indicación de EBUS en los que el resultado no sea concluyente deberían ser sometidos a mediastinoscopia pre-cirugía pues la tasa de falsos negativos que, según las series oscila del 10-20%, impide evitar la estadificación quirúrgica en estos casos.

La ultrasonografía endobronquial (EBUS) radial es una modalidad de ecografía que ofrece una detallada imagen de la pared bronquial y las estructuras adyacentes. Consiste en una minisonda ecográfica con una frecuencia de 20 MHz que, introducida por el canal de trabajo del broncoscopio, proporciona una imagen ecográfica de 360°. Sin embargo, una vez localizada la lesión, ha de retirarse la sonda para en un segundo acto realizar la punción transbronquial a ciegas (no en tiempo real). En la actualidad su principal indicación es la localización del nódulo pulmonar periférico y la exploración de la pared traqueal, para determinar si existe o no infiltración neoplásica. Herth et al²⁵⁴ la utilizaron por primera vez en 2002 para el estudio de lesiones pulmonares periféricas, y durante los últimos años ha demostrado su utilidad para incrementar el rendimiento de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico de este tipo de lesiones, en especial de aquellas con tamaño inferior a 2-3 cm²⁵⁴⁻²⁵⁶. En este sentido, un reciente metaanálisis demuestra un rendimiento diagnóstico global que alcanza el 73%²⁵⁷.



Figura 18. Imagen de EBUS radial. Permite la visualización de la estructura de la pared.

Biopsia endobronquial con criosonda

La crioterapia es un procedimiento aplicado en broncoscopia, cuya indicación principal es el tratamiento y exéresis de lesiones endobronquiales, especialmente en los casos de obstrucción bronquial. El contacto de la sonda con el tejido presenta un alto poder de congelación que, por las características de la sonda, resulta estable a la tracción. Estudios anteriores que evaluaron el material histológico de biopsias

bronquiales obtenido mediante criosondas en casos de tumores endobronquiales, encontraron que se trataba de muestras de mayor tamaño que las obtenidas con pinzas convencionales y que conservaban una histología preservada, lo que permitía aplicar con éxito técnicas de inmunohistoquímica. Por tanto, el uso de la sonda de crioterapia permite obtener muestras de tumores endobronquiales de mayor tamaño, manteniendo el tejido mejor conservado, siendo éste de mayor calidad para el posterior estudio anatomopatológico que la obtenida de forma convencional por fibrobroncoscopia flexible²⁵⁸. Estudios recientes demuestran que las muestras obtenidas por criobiopsia están desprovistas del artefacto de agolpamiento comúnmente visto en biopsias obtenidas con fórceps tradicional. Las muestras con criosonda también obtienen rendimientos mucho mayores que el obtenido en la biopsia bronquial convencional. La sonda de la crioterapia no se ha utilizado habitualmente como un instrumento convencional para biopsia endobronquial debido fundamentalmente al temor de que la tracción inmediata de la sonda congelada pudiera conducir a complicaciones significativas como la hemorragia. Sin embargo en varios estudios se ha demostrado la seguridad del uso de la criosonda en la recanalización de tumores endobronquiales^{258, 259}.

Las importantes ventajas de realizar biopsia con criosonda de lesiones endobronquiales son la mejora en el rendimiento diagnóstico (mayor tamaño de muestra y menor daño de la arquitectura del tejido) y la reducción de las posibles complicaciones, como el sangrado de la vía aérea. Además, la sonda crioterapia puede facilitar la toma de muestras de lesiones en las vías respiratorias posicionado tangencialmente al broncoscopio. Tales lesiones, especialmente si son planas, son difíciles de biopsiar con el fórceps endobronquial²⁶⁰.

C. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS TRANSTORÁCICAS

Punción transtorácica guiada por TAC

La punción transtorácica pulmonar bajo control de tomografía computarizada (TC) ha pasado a ser en las últimas décadas un método de diagnóstico habitual en el cáncer de pulmón. Si bien sus indicaciones y técnicas pueden variar entre los distintos centros dependiendo de los recursos disponibles, la punción transtorácica está sobre todo indicada para la tipificación de los nódulos pulmonares periféricos, y como alternativa en casos de nódulos o masas de localización más central que no se han podido diagnosticar por citología o biopsia endobronquial. Dependiendo del calibre de la aguja empleada, el material de estudio que se obtiene mediante la punción transtorácica se puede procesar para el diagnóstico tanto citológico como histológico. El empleo de una aguja fina con aspirado de material para estudio citológico es un método cada vez más generalizado en el diagnóstico de tumores pulmonares, dado que es una técnica coste-efectiva, es relativamente simple, rápida, barata y segura, y puede llevarse a cabo en pacientes externos. En manos experimentadas, la eficacia de la prueba para la confirmación de lesiones malignas pulmonares puede ser superior al 95%, y además el diagnóstico citológico puede alcanzar un rendimiento muy parecido al histológico en cuanto a la determinación del tipo celular (microcítico o no), aspecto clave en el manejo del paciente oncológico de pulmón.

Punción transtorácica guiada por ecografía

Las neoplasias pulmonares que se encuentran en la periferia del pulmón y presentan contacto pleural son susceptibles de punción con guía ecográfica, con una alta sensibilidad y precisión. Se puede realizar la punción en nódulos a partir de 1 cm, ya que la ecografía permite ver en tiempo real la punta de la aguja y confirmar su localización intralesional. La ecografía también es útil en la punción de lesiones tumorales con necrosis central, ya que permite dirigir la aguja hacia las zonas sólidas, lo que aumenta la sensibilidad de la prueba. En general, la punción de lesiones pulmonares

periféricas mediante guía ecográfica es una técnica segura, con una tasa de complicaciones del 1–2% —las más frecuentes son el neumotórax y la hemoptisis—, la mayoría autolimitadas. Al igual que otras técnicas diagnósticas, permite detectar la aparición de neumotórax durante el procedimiento; si se produce antes de haber conseguido puncionar la lesión, la atenuación del sonido que produce la aparición de aire en la pleura impedirá la visualización de la lesión, que se deberá abordar con otra técnica.

2.7.- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

A. INTRODUCCIÓN

La estadificación en el cáncer es necesaria para establecer su extensión anatómica y clasificar grupos de pacientes con opciones terapéuticas y pronóstico establecido y similares. La agrupación de pacientes según parámetros anatómicos permite, además, analizar su impacto pronóstico y determinar así su validez. El sistema de clasificación TNM se fundamenta en la valoración de la extensión tumoral a tres niveles anatómicos, formados por: el tumor primario (T), la extensión linfática regional (N) y la diseminación metastásica (M). La clasificación y estadificación del cáncer de pulmón se rigen por la normativa propuesta por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), organismos que periódicamente revisan y actualizan los sistemas de estadificación de tumores^{261,262}. En 2009 se publicó la séptima edición del sistema TNM del cáncer de pulmón por las UICC y AJCC basada en la labor realizada por el Comité Internacional de Estadificación (CIE) de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tras el análisis de los descriptores T, N y M de una gran base de datos internacional y su validación posterior. Las recomendaciones de cambio en esta clasificación se asientan fundamentalmente en diferencias en la supervivencia, ofreciendo una mejor determinación pronóstica. Además de permitir la clasificación del cáncer de pulmón no microcítico, es válida también para el cáncer de pulmón microcítico y el carcinoide broncopulmonar. Los cambios fundamentales de esta nueva clasificación incluyen nuevos puntos de corte por

tamaño tumoral y la reclasificación de la afectación pleural maligna y los nódulos separados del tumor.

B. FUNDAMENTOS DE LA CLASIFICACIÓN TNM

La estadificación del cáncer de pulmón clasifica en grupos la extensión anatómica de la enfermedad neoplásica de un paciente. La agrupación de pacientes con características similares permite, además de su estimación pronóstica, proyectar una adecuada planificación del tratamiento así como una evaluación y comparación de los resultados. La sencillez y reproducibilidad de dicha clasificación facilita su uso universal y que se lleven a cabo estudios internacionales que permitan establecer factores pronósticos, así como poder validar y refinar dicha clasificación. La clasificación TNM se compone de tres categorías o descriptores: las características del tumor primario (T), el grado de afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M). La combinación de los descriptores T, N y M clasifica al tumor en estadios (I-IV). Cada estadio tumoral agrupa pacientes con pronóstico y opciones de tratamiento similares^{261,262}.

Existen varios tipos de estadificación del cáncer de pulmón según el momento clasificatorio. Las más comunes y utilizadas son la clasificación clínica (TNM-c) y la patológica (TNM-p)^{261,262}. La clasificación clínica, llevada a cabo antes del tratamiento, incluye los datos procedentes de la clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, de imagen, de exploraciones broncoscópicas y métodos quirúrgicos como la mediastinoscopia y la toracoscopia. Es necesario enfatizar que los procesos quirúrgicos de estadificación forman parte de la estadificación clínica, ya que en ese momento la cirugía oncológica no ha tenido lugar aún²⁶³. La clasificación patológica, realizada tras la cirugía de resección tumoral, añade los hallazgos quirúrgicos y el estudio anatomopatológico de las piezas reseçadas. Otros tipos de clasificación son la de reestadificación (TNM-y) realizada cuando se ha llevado a cabo parte del tratamiento, la clasificación de recidiva (TNM-r) en el momento en que ésta es detectada y la estadificación que proporciona la autopsia (TNM-a)²⁶¹⁻²⁶³.

En todo paciente con sospecha de neoplasia pulmonar es necesario tener confirmación patológica del cáncer. Tras el diagnóstico, se debe llevar a cabo una estadificación clínica previa al comienzo del tratamiento y, en los casos quirúrgicos, la clasificación patológica nos va a ofrecer una mejor estimación del pronóstico. La metodología con la que se lleva a cabo la estadificación está en continua evolución debido, sobre todo, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y diagnósticas. Básicamente se basa en la historia clínica (anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio), en las pruebas radiológicas (radiografía simple, TC, PET-TC, RM, gammagrafía ósea), la broncoscopia (convencional y ecobroncoscopia), otras técnicas semiinvasivas como la punción transtorácica guiada por TC y las técnicas pleurales (toracocentesis, biopsia pleural y toracoscopia médica) y, por último, en las técnicas quirúrgicas de estadificación (mediastinoscopia, videotoracoscopia, etc.)²⁶¹⁻²⁶³. Tras la caracterización de los descriptores T, N y M, hemos de determinar el estadio tumoral del paciente y, cuando no existe seguridad en la caracterización de cualquiera de los descriptores T, N y M o en la adscripción a un determinado estadio, se debe asignar a la categoría más baja^{261,262}.

C. CLASIFICACIÓN TNM (2009) DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

La séptima edición de la nueva clasificación TNM, publicada en el año 2009, basada en una base de datos internacional multicéntrica validada exhaustivamente, introduce cambios con respecto a la sexta edición²⁶⁴ (Fig.10). La nueva clasificación entró en vigor el 1 de agosto de 2009. Los principales cambios que esta propone afectan a los subgrupos de los descriptores T e incluyen la reclasificación de los nódulos separados del tumor y la afectación pleural por el tumor^{263,267-269,271}.

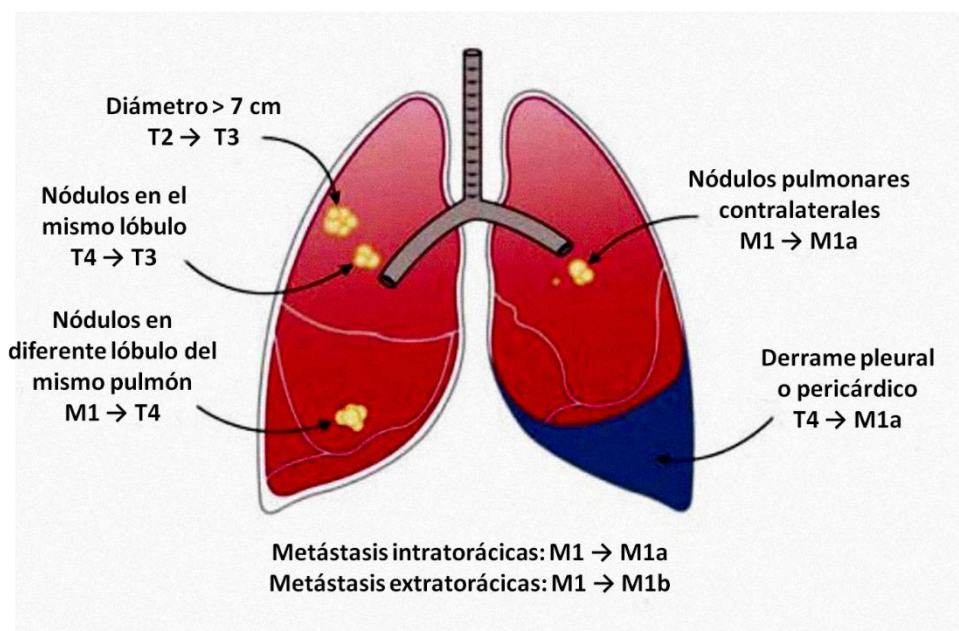


Figura 19. Representación gráfica de los principales cambios en los descriptores T y M

Tumor primario (componente T)

Se evaluaron los pacientes que carecían de metástasis, y aunque contaban con información sobre diversos aspectos del componente T, solo se pudo analizar con detalle el tamaño tumoral, la existencia de nódulos acompañantes y la diseminación pleural²⁶³. El valor pronóstico del tamaño tumoral se estudió en los enfermos con tumores T1 y T2 N0 M0 patológicos completamente resecaos y que no hubieran recibido terapia neoadyuvante. Los cálculos estadísticos determinaron tres puntos de corte en 2, 5 y 7 cm, que, añadidos al valor de 3 cm, frontera entre T1 y T2, dieron lugar a 5 grupos de tumores con supervivencia significativamente peor a medida que se hacía mayor el diámetro tumoral. Los grupos y sus tasas de supervivencia a los 5 años fueron: T1 ≤ 2 cm, 77%; T1 >2 cm y ≤ 3 cm, 71%; T2 >3 cm y ≤ 5 cm, 58%; T2 >5 cm y ≤ 7 cm, 49%, y T2 >7 cm, 35%. Esta graduación pronóstica se mantuvo cuando se evaluaron poblaciones de pacientes menos seleccionados: estadificación clínica, resección incompleta y diferente afectación ganglionar. Con tales argumentos se decidió

subdividir los tumores T1 en T1a (≤ 2 cm) y T1b (>2 cm y ≤ 3 cm), y los T2, en T2a (>3 cm y ≤ 5 cm) y T2b (>5 cm y ≤ 7 cm). Se comparó, así mismo, la supervivencia a 5 años de los pacientes con tumores T2 >7 cm frente a la de los de tumores T3. Se encontraron cifras similares en las diferentes poblaciones, excepto en los casos N0 con resección completa, en los cuales se comprobó que la supervivencia era incluso superior en los T3 (41%) que en los T2 >7 cm (35%), por lo que se decidió reclasificar a estos últimos como T3. Cuando se analizaron los tumores que, con estadificación patológica, presentaban nódulos adicionales pudo apreciarse: a) que la supervivencia a los 5 años era en los T3 (31%) similar a la de los T4 clasificados como tal por la existencia de nódulo/os adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario (28%); b) que los T4 por otros factores tenían la misma supervivencia que los clasificados como M1 por nódulo/os adicional/es en un lóbulo homolateral diferente al del tumor primario (22%), y c) que los T4 por diseminación pleural tenían un pronóstico claramente peor (11% de supervivencia a los 5 años). Se aconsejó, por tanto, para la nueva clasificación, considerar T3 a los tumores con nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario, considerar T4 a los tumores con nódulo/os adicional/es en un lóbulo homolateral diferente al del tumor primario, e incluir en la categoría M a los tumores con diseminación pleural (Tabla 12).

Ganglios linfáticos regionales (componente N)

Se confirmó la esperada disminución de la supervivencia a medida que aumentaba la afectación ganglionar, encontrándose también diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años en tres grandes grupos de enfermos: a) con afectación de una sola zona N1 patológica (48%); b) de múltiples zonas N1 patológicas (35%) o una sola N2 patológica (34%), y c) múltiples zonas N2 patológicas (20%). Pero estos hallazgos no pudieron ser validados por áreas geográficas ni categorías T, por lo que no se recomendaron cambios relativos al componente N para la nueva clasificación²⁶⁴. Debe tenerse en cuenta que estos datos proceden de pacientes intervenidos cuyo estado adenopático se evidenció por disección ganglionar sistemática, lo que, por el momento, en la estadificación clínica, solo es posible realizando video-assisted mediastinoscopic

lymphadenectomy (VAMLA) o transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) (véase, más adelante, «Procedimientos de estadificación mediante técnicas quirúrgicas»).

Metástasis a distancia (componente M)

Al analizar los descriptores M se consideraron los pacientes clasificados previamente como M0 o M1 (metástasis a distancia) así como los pacientes con diseminación neoplásica pleural o pericárdica o con nódulos adicionales al tumor original en distinto lóbulo del pulmón ipsilateral y en el pulmón contralateral, siendo la supervivencia a los 5 años del 1%, 3%, 16% y 6% respectivamente²⁷⁵. Tras el estudio del componente N se observó que la presencia de nódulos en distinto lóbulo, adicionales al tumor principal, si estaban situados en el mismo pulmón, implicaba un pronóstico similar al de los tumores T4, lo cual motivó su reclasificación. Además, la supervivencia de los pacientes con afectación pleural y la de los pacientes con nódulos del pulmón contralateral no fue significativamente diferente y, a su vez, era mejor que la conseguida por los pacientes con metástasis a distancia. Estos datos motivaron la subclasificación del componente M (M1a y M1b). Los cambios de la nueva clasificación en el componente M corresponden a la reclasificación de la afectación pleural neoplásica de T4 a M1a, y la subclasificación de M1 por nódulos adicionales en otros lóbulos del pulmón contralateral como M1a y por metástasis a distancia extratorácicas como M1b.

Tabla 12.1 Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7.a edición). Descriptores

DESCRIPTORES TNM

T (Tumor Primario)

TX: Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en el aspirado bronquial pero no visible por imagen o por broncoscopia

T0: No evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumor < 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión mas proximal que el bronquio lobar (p. ej., no en el bronquio principal)

T1a: Tumor < 2 cm en su diámetro mayor [a]

T1b: Tumor >2 cm pero < 3 cm en su diámetro mayor

T2: Tumor >3 cm pero < 7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes datos: afectación del bronquio principal > 2 cm distal a la carina Invasión de la pleura visceral Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la zona hilar pero no afecta al pulmón entero

T2a: Tumor > 3 cm pero < 5 cm en su diámetro mayor

T2b: Tumor > 5 cm pero < 7 cm en su diámetro mayor

T3: Tumor > 7 cm o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumor del sulcus superior), nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina [a] pero sin afectación de la carina, o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero o un nódulo/s tumoral separado en el mismo lóbulo que el primario

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o presencia de un nódulo/s tumoral separado en un diferente lóbulo homolateral

N (ganglios linfáticos regionales)

N (adenopatías regionales)

NX: No puede evaluarse

N0: Ausencia de metastásis ganglionares regionales

N1: Metástasis en adenopatías homolaterales intrapulmonares, peribronquiales y/o hiliares, incluyendo afectación por extensión directa

N2: Metástasis en adenopatías homolaterales mediastínicas y/o subcarínicas

N3: Metástasis en adenopatías contralaterales hiliares o mediastínicas, o escalénicas homo o contralaterales o supraclaviculares homo- o contralaterales

M (metástasis a distancia)

M (metástasis)

MX: No puede evaluarse

M0: No metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

M1a: Nódulo/s tumoral contralateral o tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno [b]

M1b: Metástasis a distancia

Tabla 12.2 Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7.a edición). Estadios

ESTADIOS			
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
	T1 a,b	N1	M0
Estadio IIA	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T1,T2	N2	M0
Estadio IIIA	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Limitaciones de la nueva clasificación TNM (2009)

Las principales limitaciones derivan del carácter retrospectivo de unas bases de datos que no fueron diseñadas para estudiar dicha clasificación TNM y que carecen de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, el número y estaciones ganglionares afectadas o las diferencias entre las diversas formas de enfermedad M1. Por este motivo, la propia IASLC ha puesto en marcha un proyecto prospectivo encaminado a actualizar de nuevo la clasificación TNM en 2016, validando todos los descriptores T, N y M, especialmente los que no lo han sido hasta ahora. Para ello se

está constituyendo una gran base internacional que, corrigiendo las omisiones geográficas y desproporciones en las modalidades terapéuticas, incluya pacientes con tumores no microcíticos, microcíticos y otros subtipos neuroendocrinos.

Nuevo mapa ganglionar

El análisis detallado de la afectación ganglionar se veía obstaculizado por las discrepancias entre los diferentes mapas ganglionares utilizados. Los más usados eran el de Naruke, muy utilizado en Asia y basado en la definición de territorios quirúrgicos, y el de Mountain-Dressler, auspiciado por la American Thoracic Society y basado principalmente en puntos de referencia radiológicos. Para resolver este problema y poder realizar un adecuado análisis prospectivo el comité de la IASCL desarrolló un nuevo mapa ganglionar (Fig.11)²⁷⁴. Dicho mapa realiza una clasificación de los nodos linfáticos por zonas, unificando los territorios quirúrgico y radiológico. Dado que no se encontraron diferencias pronósticas entre diferentes estaciones, se propuso la agrupación de estas en zonas para facilitar la descripción de la afectación ganglionar y estudiarlas de forma prospectiva²⁷⁴. Las zonas definidas son las siguientes:

1. Zona alta (estaciones 1-4): región mediastínica alta, paratraqueal superior e inferior, prevascular y retrotraqueal.
2. Zona aortopulmonar (estaciones 5, 6): región subaórtica (ventana aortopulmonar) y paraaórtica (aorta descendente o nervio frénico).
3. Zona subcarinal (estación 7): región subcarinal.
4. Zona baja (estaciones 8 y 9): región paraesofágica y del ligamento pulmonar.
5. Zona hiliar (estaciones 10 y 11): región hiliar e interlobular.
6. Zona periférica (estaciones 12-14): región lobular, segmentaria y subsegmentaria.

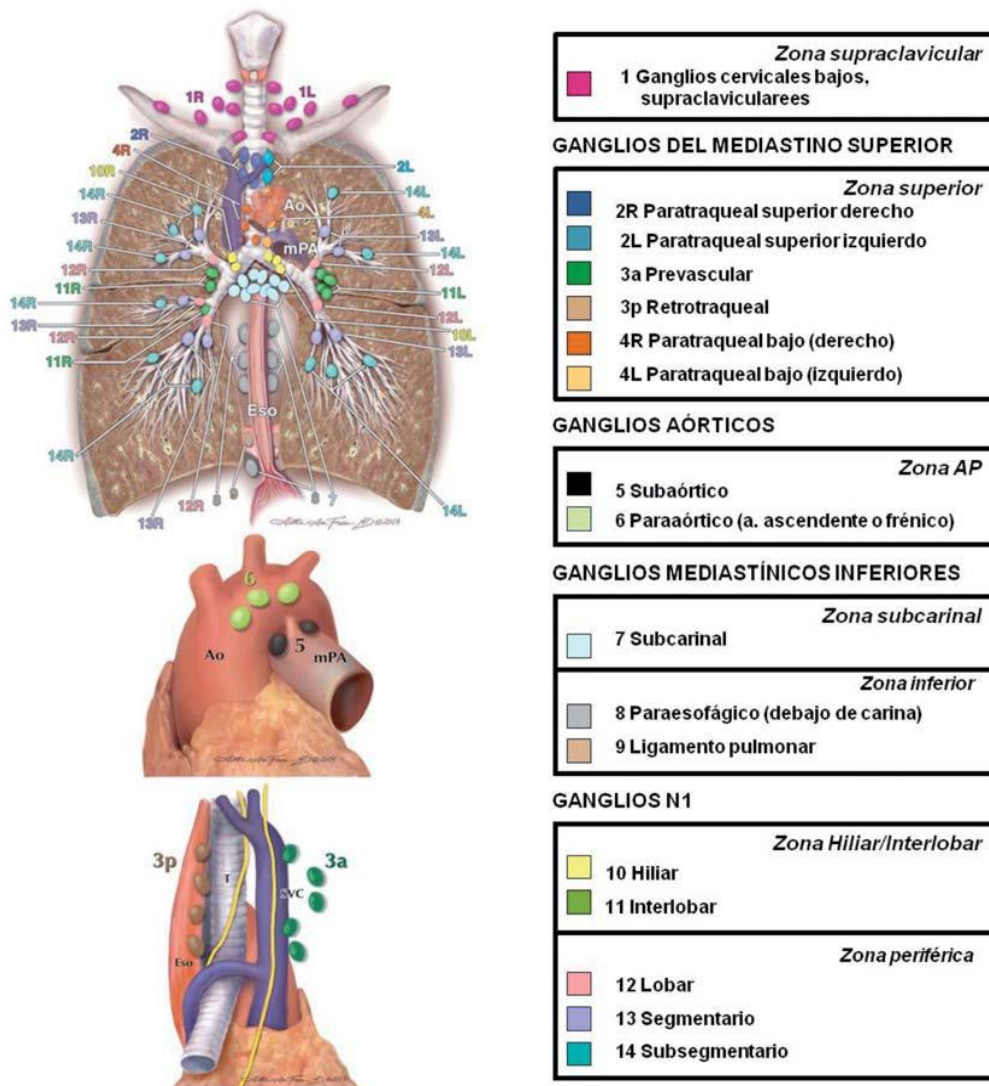


Figura 20. Mapa ganglionar propuesto por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL).

Las innovaciones de este nuevo mapa ganglionar son:

- La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago cricoides) y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor²⁷³.

- La ampliación de la estación ganglionar subcarínica. Ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si están afectados por tumor, estos ganglios se clasifican como N2. En esta nueva estación subcarínica se incluyen ganglios que antes, al menos según el mapa japonés, eran hiliares (adyacentes a las caras inferiores de los bronquios principales), que podían clasificarse como N1 o N3, dependiendo del lado del tumor. La ampliación de la estación subcarínica supondrá un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3²⁷⁴.
- La incorporación de límites precisos para la estación número 10, la hilar, que facilitará la recogida prospectiva de datos de cara a dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido controvertida²⁷⁴.
- La traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas. Esta modificación implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo²⁷⁵.

D. NUEVA CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PULMÓN

(8^a)

A partir del año 1998, la *International Association for Study of Lung Cancer* (IASLC) realizó un proyecto internacional en el cual se analizaron 45 bases de datos de diferentes partes del mundo, con el objetivo de validar una nueva clasificación del CP.³³⁰

Este proyecto fue reconocido por la UICC como la fuente primaria de recomendaciones para la creación de la séptima edición del TNM, la cual fue publicada en el año 2009 y adoptada a partir del 1ro de enero del 2010.³³¹

En este proyecto se recogieron un total de 100 869 pacientes (*Data Center at Cancer Research and Biostatistic*), de estos, se eliminaron los tipos celulares no conocidos y los casos diagnosticados cerca del punto de entrada a la base de datos, por lo que se obtuvieron un total de 85 015 pacientes de los cuales 67 725 eran carcinomas pulmonares de células no pequeñas (CPCNP) y 13 290 carcinomas pulmonares de células pequeñas (CPCP).

Esta edición del TNM, fue creada sobre una base de datos retrospectiva, lo que indudablemente provocó que quedaran interrogantes sin resolver.³³⁰⁻³³² Para dar solución a este problema se creó una nueva base de datos internacional prospectiva en el período comprendido entre 1999 al 2010, la cual fue revisada para la creación de la 8va edición del TNM como parte de la clasificación anatómica del CP, en la cual, en adición a la evaluación del TNM se han analizado datos demográficos, características histológicas, así como elementos bioquímicos y moleculares con características pronósticas y predictivas.³³²

Para el análisis del descriptor T (tumor) han sido evaluados 70 967 pacientes con CPCNP de los cuales 33 115 tenían clasificación clínica o patológica para la talla tumoral.³³¹⁻³³³ Se utilizó el análisis multivariado regresión de Cox ajustado por edad, sexo, tipo histológico y región geográfica. El punto de corte de 3 cm se mantiene separando T1 de T2, no obstante se pudo determinar que de 1 a 5 cm, cada cm separa los tumores con respecto al pronóstico. El pronóstico de los pacientes con tumores mayor de 5 cm pero igual o menor a 7 cm es equivalente a T3 y aquellos mayores a 7 cm a T4. El compromiso bronquial menor de 2 cm de la carina, pero sin envolver esta y atelectasia total o neumonitis tiene un pronóstico parecido a T2. El compromiso del diafragma tiene un comportamiento similar a los de T4.³³⁴⁻³³⁵

Los cambios propuestos son como siguen:

- **T1 en:**
 - T1a (≤ 1 cm)
 - T1b (>1 a ≤ 2 cm)
 - T1c (>2 a ≤ 3 cm)
- **T2 en:**
 - T2a (>3 a ≤ 4 cm)
 - T2b (>4 a ≤ 5 cm)

Tumores que invaden el bronquio principal independientemente de la distancia de la carina, atelectasia parcial o total.
- **T3:** Tumores > 5 cm ≤ 7 cm
- **T4:** Tumores > 7 cm, invasión del diafragma.
Se quita la invasión de la pleura mediastinal como descriptor.

E. AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

Conocidos los argumentos previos para reordenar algunos apartados de los componentes T y M, se llevó a cabo un sofisticado estudio estadístico con los 17.726 pacientes cuyos tumores estaban mejor estadificados². Se obtuvieron las diferentes curvas de supervivencia de cada estadio, que, sin solaparse entre ellas, presentaban peores cifras a medida que aumentaba la extensión tumoral. Se confirma así la nueva agrupación de estadios (Tabla 12), cuyas supervivencias a los 5 años, para cada estadio, fueron, según la estadificación clínica y la patológica, respectivamente, las siguientes: IA, 50 y 73%; IB, 43 y 58%; IIA, 36 y 46%; IIB, 25 y 36%; IIIA, 19 y 24%; IIIB, 7 y 9%, y IV, 2 y 13%²⁷⁵.

F. CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO.

El escaso número de pacientes con carcinoma pulmonar microcítico sólo permitió establecer un análisis según la clasificación clínica. Se pudo observar un emperoramiento del pronóstico a medida que aumentaba la gradación de los

descriptores T y N. La agrupación por estadios de la nueva clasificación diferencia mejor el pronóstico que la clasificación dicotómica que considera dos estadios (enfermedad limitada o extensa), por lo que la IASCL recomienda su utilización²⁷⁶.

G. TUMORES CARCINOIDES

El estudio de los tumores carcinoides procedentes de la base de datos analizada comprobó la validez de la clasificación según los descriptores T, N y M definidos en la nueva clasificación para este tipo histológico específico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el análisis sólo se llevó a cabo en los 520 tumores carcinoides que formaban parte de la base de datos²⁷⁶. También existen limitaciones –inherentes a la historia natural de este tipo de tumores– que dificultaron la estimación de la significación pronóstica de la clasificación TNM. Entre ellas se cuentan la escasez de muertes por carcinoides y las escasas diferencias en el tamaño alcanzado por estos tumores, más pequeños que los carcinomas broncopulmonares. A pesar de las limitaciones, la IASCL recomienda el uso de la séptima clasificación TNM para la estadificación de los tumores neuroendocrinos²⁷⁶. En un futuro, su estadificación se verá mejorada gracias a la creación de un Registro Internacional de Tumores Neuroendocrinos y el análisis prospectivo de este tipo histológico por la IASCL.

H. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN NO INVASIVOS

Síntomas y signos clínicos. Radiografía de tórax

Aunque no se describirán con detalle, sí es útil recordar su utilidad con vistas a la estadificación. La anamnesis y la exploración física detalladas pueden aportar datos de gran valor sobre el grado de extensión de la enfermedad, que permitirían una simplificación sustancial de las pruebas a realizar posteriormente: así, la disfonía, el síndrome compresivo de la vena cava superior, el síndrome de Horner o el dolor torácico a menudo reflejan la invasión de estructuras anatómicas adyacentes al pulmón que suelen contraindicar un tratamiento quirúrgico. Igualmente, los síntomas

neurológicos o el dolor óseo intenso y persistente deben hacer sospechar la existencia de metástasis a distancia, que tendrían implicaciones pronósticas y terapéuticas relevantes. La radiografía de tórax es habitualmente la primera prueba que permite sospechar con alta probabilidad la existencia de un CP. Además de su valor diagnóstico, la detección de derrame pleural, de destrucción de vértebras o costillas, de invasión mediastínica, etc., puede ser decisiva para establecer el grado de extensión y simplificar notablemente el proceso de estadificación.

Tomografía computarizada (TC) de tórax

Después de la radiografía de tórax, la TC suele ser la siguiente prueba de imagen que proporciona información relevante en el proceso de estadificación. Su rendimiento y limitaciones en el diagnóstico del CP han sido ampliamente estudiados y conocidos. En relación con el tumor primario (T), la TC sigue siendo el mejor método para el estudio anatómico global del tórax. Permite obtener una información detallada sobre el tamaño, la localización, las relaciones anatómicas con estructuras vecinas y puede detectar nódulos de muy pequeño tamaño, habitualmente no detectables mediante radiografía de tórax. Con respecto a la invasión de la pared torácica, se han referido cifras de sensibilidad (S) del 83% y de especificidad (E) del 80%, pero el único signo verdaderamente fiable de invasión es la destrucción ósea²⁶⁹. En cuanto a la invasión del mediastino por el tumor, algunos criterios permitirían predecir la reseccabilidad, como una distancia de contacto entre la masa y el mediastino menor o igual a 3 cm, la visualización de un plano graso entre ambas estructuras o un ángulo de contacto entre la masa y la aorta menor de 90°. Por el contrario, los signos radiológicos sugerentes de invasión de estructuras mediastínicas que implicarían irresecabilidad son poco fiables, y no es aceptable rechazar la cirugía sobre la base de tales hallazgos²⁶⁹.

En cuanto a la afectación ganglionar mediastínica (N) en general, se acepta el tamaño de 1 cm en el diámetro más corto como el límite superior de la normalidad, aunque este criterio no es útil para discernir entre ganglios malignos y benignos. Alrededor del 40% de los ganglios mediastínicos sugestivos de malignidad según la TC son benignos, y el 20% de los aparentemente benignos finalmente no lo son. Incluso

entre pacientes con estadio clínico 1A, el 5-15% mostrarán afectación ganglionar en el examen quirúrgico-patológico²⁷⁰. Estas limitaciones en el rendimiento diagnóstico obligan a confirmar los hallazgos de la TC mediante otras pruebas más fiables.

En relación a la afectación metastásica a distancia (M), las metástasis hepáticas aisladas no son frecuentes en el CPNM, pero sí en el CPM. Las suprarrenales son frecuente lugar de metástasis, aunque su diferenciación con adenomas benignos a menudo exige la obtención de muestra citohistológica. Por ello, se suelen realizar en una misma exploración la TC de tórax y abdomensuperior. En cuanto a la búsqueda de posibles metástasis extratorácicas, las recomendaciones se comentan más adelante.

Tomografía de emisión de positrones (PET y PET/TC)

El desarrollo de la PET/TC, que integra en una única exploración las imágenes de ambos procedimientos, mejora la eficacia diagnóstica. Para la evaluación del mediastino, dicha eficacia es superior a la de la TC, aunque varía según la estirpe: así, para el adenocarcinoma, el VPP de la PET/TC es del 50%, y el VPN, del 77,8%, mientras que para el carcinoma escamoso dichas cifras son del 23,1 y del 96,3%, respectivamente²⁷³.

Sin embargo, la captación elevada de glucosa en procesos benignos, como granulomas, infecciones, etc. ocasiona una tasa de resultados falsos positivos (FP) del 20-25%, por lo que se aconseja la confirmación de tales hallazgos mediante la obtención de muestra citohistológica antes de rechazar la opción quirúrgica en un paciente potencialmente candidato. Por el contrario, ante un resultado negativo de la PET en la evaluación mediastínica, se considera aceptable proceder a la intervención sin pruebas invasivas previas, con las excepciones siguientes: a) tumores de localización central, habitualmente en contacto con el mediastino; b) tumores de baja actividad metabólica; c) aparente afectación N1, o d) cuando se han detectado en la TC ganglios con cuyo menor diámetro es >15 mm; en esta última situación, un metaanálisis reveló una probabilidad post-test de afectación tumoral del 21%^{274,275}.

Los resultados de la PET, o de la PET/TC, dada su elevada S para detectar metástasis a distancia, pueden ser relevantes para modificar el plan terapéutico, especialmente para evitar toracotomías innecesarias²⁷⁶. Por otro lado, en pacientes candidatos a radioterapia, la PET/TC permite una mejor delimitación de la zona a irradiar (17). Por ello se recomienda su uso en pacientes con estadio clínico 1A-IIIa, provisionalmente subsidiarios de tratamiento radical, si bien su utilidad en el estadio IA es menos evidente²⁷⁰.

Resonancia magnética torácica

Se recomienda su uso solo en algunas circunstancias especiales, como en los tumores del ápex pulmonar por su superioridad sobre la TC para evaluar la invasión del plexo braquial, los vasos mediastínicos o el cuerpo vertebral, de modo que la exactitud diagnóstica para evaluar la extensión del tumor puede llegar hasta el 94%, frente al 63% de la TAC²⁶⁹.

La resonancia magnética con difusión podría ser también útil en la evaluación del componente de adenopatías de la clasificación TNM, en pacientes con cáncer de pulmón aunque hasta el momento los resultados de varios trabajos son contradictorios.

I. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN INVASIVOS NO QUIRÚRGICOS

La exploración endoscópica, tanto digestiva como respiratoria, permite obtener muestra citohistológica de los ganglios mediastínicos a partir de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF). La punción transbronquial puede realizarse de dos formas: a ciegas (transbronchial needle aspiration [TBNA]) o bien ecodirigida en tiempo real (endobronchial ultrasonography [EBUS]). Con la punción transbronquial se pueden alcanzar las estaciones mediastínicas altas (2, 3p y 4), la subcarínica (7) y las intrapulmonares hiliares (10) y las lobares (11). La PAAF transesofágica (EUS-PAAF) se realiza con control ultrasonográfico en tiempo real y permite alcanzar las estaciones

paratraqueal inferior izquierda (4L), con frecuencia la subaórtica (5) y todas las mediastínicas bajas (7, 8 y 9). En algunas ocasiones, si la adenopatía se localiza relativamente posterior, es posible acceder también a la 4R, la 2R y la 2L. La EBUS y EUS-PAAF de lesiones mediastínicas son procedimientos seguros que pueden practicarse en régimen ambulatorio. No se han descrito complicaciones importantes en la punción de adenopatías mediastínicas.

Aunque no existe un consenso sobre cuál debe ser el estándar de una exploración ecoendoscópica, sería recomendable: 1) explorar y puncionar todos los ganglios sospechosos en la PET-TC, descartando de forma secuencial N3, N2 y N1, y 2) explorar las estaciones ganglionares N3 en todos los casos con intención curativa radical y puncionar los ganglios de 5 o más mm de diámetro. Estudios recientes indican que deberíamos considerar negativo el resultado de la ecoendoscopia cuando no se evidencie malignidad después de 3 punciones con presencia de linfocitos en el examen citológico peroperatorio. Asimismo, si la muestra está contaminada, es necrótica, insuficiente o hemática, debería considerarse como indeterminada, y la negatividad para células malignas habría de confirmarse mediante técnicas quirúrgicas²⁸⁰.

Punción transbronquial a ciegas (TBNA)

En una revisión sistemática de 17 estudios se establece que la TBNA posee una S del 78%, una E del 100% y una tasa de FN del 28%²⁸¹. La eficacia diagnóstica solo se aproxima a la punción orientada por ecografía en la estación subcarínica; en el resto, su rendimiento es inferior (58% vs 84%)²⁸². Si se introducen criterios de coste-efectividad, la TBNA es menos recomendable que las técnicas ecoendoscópicas y la mediastinoscopia (MED) cuando la prevalencia de afectación ganglionar mediastínica es superior al 25%²⁸³.

Ultrasonografía endoscópica respiratoria (EBUS)

En un metaanálisis centrado en la estadificación del CP por EBUS se revisaron un total de 11 estudios, que incluían 1.299 pacientes. La S global fue del 93% y la E global

del 100%, con una prevalencia media de 53,2%. El análisis por subgrupos destaca que la selección de pacientes con ganglios anormales por TC o PET, así como la disponibilidad de diagnóstico citopatológico inmediato, son factores independientes que incrementan la S global hasta valores de 94 y del 97%, respectivamente. En ausencia de diagnóstico citohistológico inmediato, el rendimiento diagnóstico está en función del número de punciones aspirativas que se realizan por ganglio. La S es del 69,8, del 83,7 y del 95,3% para la primera, la segunda y la tercera punción, mientras que el VPN es del 86,5, del 92,2 y del 97,6%, respectivamente²⁸⁵.

La alta precisión diagnóstica de la EBUS para la estadificación ganglionar mediastínica puede mantenerse incluso en ganglios de diámetro <1 cm. En un estudio de 100 pacientes con ganglios normales por TC (diámetro menor entre 5 y 10 mm; media, 8,1 mm) se obtuvo una S del 92,3% y una E del 100%, con un VPN del 96,3%. En todos se realizó control quirúrgico, mediante toracotomía (85%) o MED (15%). Incluso, en un segundo estudio con 100 pacientes con CP y PET con un mediastino morfometabólicamente normal, la EBUS-PAAF tuvo una S del 89%, una E del 100% y un VPN del 98,9% en la detección de metástasis ganglionares²⁸⁷.

No se han publicado datos respecto a análisis de coste-efectividad, aunque su realización puede ahorrar entre un 30 y un 56% de mediastinoscopias²⁸⁸.

Ultrasonografía endoscópica digestiva (EUS)

En un metaanálisis que agrupa 18 estudios se concluye que la S global de la técnica es del 83% y la E global, del 97%. Cuando la exploración se realiza en pacientes con TC patológico, la S aumenta al 90%, con una E del 97%²⁸⁹. Es posible puncionar ganglios en pacientes con mediastino normal por TC (diámetro <1 cm), con una S entre 50 y 61% y una E entre 98 y 100%²⁹⁰.

La EUS-PAAF permite además detectar metástasis subdiafragmáticas (glándula suprarrenal izquierda, ganglios del tronco celíaco e hígado)²⁹¹, así como valorar la

presencia de invasión mediastínica por parte del tumor (T4) con mucha más precisión que las técnicas radiológicas (S, 98%; E, 98%; FN, 1%, y FP, 30%)²⁹².

En un estudio aleatorizado comparativo entre MED y EUS- PAAF sistemática en 104 pacientes candidatos a cirugía, se demuestra que esta última alternativa reduce el número de toracotomías innecesarias del 25 al 9%²⁹³.

Exploración ultrasonográfica mediastínica global (EBUS+EUS)

La combinación de EUS-PAAF y EBUS-PAAF permite un acceso complementario a todas las estaciones ganglionares mediastínicas, excepto la 6. La S de esta combinación es del 93%, con un VPN del 97%²⁸³.

J. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN MEDIANTE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS: MEDIASTINOSCOPIA (MED), MEDIASTINOTOMÍA (MEDTM), MEDIASTINOSCOPIA CERVICAL EXTENDIDA (MEDCE) Y VIDEOTORACOSCOPIA.

Las dos guías de práctica clínica más recientes²⁸¹ sobre estadificación clínica del CP coinciden en recomendar, con un grado de recomendación 1B , la confirmación citohistológica de las alteraciones radiológicas o metabólicas que sugieran afectación ganglionar mediastínica. Ambas guías, elaboradas antes de publicaciones recientes sobre el rendimiento de la EBUS y la EUS²⁸⁹ también recomiendan una técnica quirúrgica mínimamente invasiva si esta confirmación se ha realizado con una técnica endoscópica y el resultado del estudio citohistológico de la muestra ha sido negativo para malignidad o no concluyente.

La técnica quirúrgica más utilizada en estos casos es la MED. Permite explorar las estaciones ganglionares paratraqueales derechas e izquierdas, superiores e inferiores, y la estación subcarínica. El requerimiento mínimo aceptable para la MED es la biopsia de, al menos, un ganglio de las estaciones paratraqueales inferiores, derechas e

izquierdas, y de la subcarínica²⁷³. Si el tumor es izquierdo, se precisa ampliar la exploración a las estaciones ganglionares subaórtica y paraaórtica, sobre todo si el tumor es hiliar o del lóbulo superior. Tanto la MEDTM paraesternal izquierda como la MEDCE dan acceso a estas dos estaciones ganglionares. La experiencia con 739 MEDTM sistemáticas para estadificación del CP izquierdo pone de manifiesto el aumento de exploraciones positivas cuando se combina con la MED (un 28% de las exploraciones), y la toma de muestra sistemática de la grasa mediastínica cuando no se encuentran adenopatías en estos niveles revela infiltración neoplásica en el 6% de los casos²⁹⁴. Realizadas en combinación de forma sistemática en pacientes candidatos a la resección pulmonar, la MED y la MEDTM paraesternal izquierda o la MEDCE alcanzan los siguientes resultados: S, 86%; E, 100%; exactitud diagnóstica, 94%; VPP, 100%, y VPN, 90%²⁹⁵. Cuando estas exploraciones son negativas, la posibilidad de encontrar ganglios metastatizados en las estaciones ganglionares mediastínicas inferiores es muy baja (1,2% de los casos)²⁹⁵ por lo que su exploración sistemática con toracoscopia o punción transesofágica guiada por ultrasonidos, cuando las técnicas de imagen son normales, no estaría indicada. La tasa de complicaciones de estas exploraciones se sitúa alrededor del 3%, y la de mortalidad, sobre el 0,1%. Hay pocas publicaciones sobre la MEDCE en sustitución de la MEDTM paraesternal izquierda para estadificación del CP izquierdo, pero sus resultados son muy homogéneos. Es una alternativa válida a la MEDTM paraesternal izquierda sin complicaciones específicas asociadas. Su elevado VPN es relevante para indicar la resección pulmonar sin necesidad de tratamiento de inducción.

La toracoscopia, con o sin asistencia de vídeo, permite una exploración completa de la cavidad pleural y del mediastino ipsilateral, si no hay adherencias pleurales que lo impidan. En condiciones ideales, permite el acceso a las estaciones ganglionares paratraqueales inferiores derechas e hiliares, subcarínicas, paraesofágicas y del ligamento pulmonar inferior en ambos lados, así como a las estaciones subaórticas y paraaórticas en el lado izquierdo. Comparada con la MED, tiene el inconveniente de que es una exploración unilateral, por lo que no puede descartar afectación N3, salvo que se exploren ambos hemitórax. Es útil en el estudio de los derrames pleurales

acompañantes, para confirmar o descartar la afectación pleural, y en el diagnóstico de nódulos pulmonares si su localización periférica permite biopsiarlos o extirparlos mediante resección pulmonar atípica. Su utilización antes de la toracotomía, asociada a pericardioscopia, puede identificar causas de irreseabilidad y evitar toracotomías exploradoras en el 10% de los pacientes.

La adaptación de una cámara de vídeo al mediastinoscopio ha hecho evolucionar la técnica de una forma insospechada. Se han descrito dos formas de linfadenectomía mediastínica por vídeo-MED que son equivalentes a la disección ganglionar mediastínica realizada por toracotomía. Se trata de la linfadenectomía mediastínica asistida por vídeo (VAMLA, video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy [VAMLA])^{301.302} y de la linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA, transcervical extended mediastinal lymphadenectomy)³⁰³. Es de interés destacar que, en las últimas 150 TEMLA, todos los parámetros diagnósticos fueron del 100%³⁰⁴.

Todas estas técnicas también son útiles para la reestadificación, como veremos a continuación, indicada en la valoración preoperatoria de segundos tumores primarios, en tumores recidivados y, con mayor frecuencia en el momento actual, en la valoración de la respuesta tumoral después de tratamiento de inducción en casos de CP localmente avanzados³⁰⁵⁻³¹⁵.

K. REESTADIFICACIÓN

Aunque la combinación de quimioterapia y radioterapia torácica (RTT) es el tratamiento indicado en la mayoría de pacientes con afectación tumoral mediastínica, N2, algunos con circunstancias favorables y previsiblemente subsidiarios de lobectomía pueden beneficiarse de la resección quirúrgica, siempre que el tratamiento de inducción consiga una remisión completa histológica de las adenopatías mediastínicas³¹⁶⁻³²⁰. La persistencia de tumor en dichas adenopatías es generalmente considerada contraindicación de la cirugía³²¹. De ahí la importancia crucial de una evaluación

precisa de la respuesta ganglionar al tratamiento de inducción³²². La TC puede detectar cambios en el tamaño tumoral que tienen lugar después del tratamiento de inducción, pero incluso en caso de gran reducción de volumen tumoral post-quimioterapia a menudo persisten clones de células malignas viables, y, por otro lado, también se sabe que masas residuales de considerable volumen pueden estar constituidas solo por tejido fibrótico³²³. A este respecto, la PET y la PET/TC han demostrado recientemente mayor exactitud en la evaluación de la respuesta al tratamiento, aunque el rendimiento diagnóstico es sustancialmente menor que en la estadificación inicial. Por tanto, es esencial obtener una muestra citohistológica de los ganglios mediastínicos después del tratamiento de inducción³²⁴.

2.8.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

A. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La única opción de curación de un paciente con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNCP) siempre incluye la cirugía. Sin embargo, dadas las consecuencias funcionales y la posible morbilidad postoperatoria, no puede ofrecerse a cualquier paciente de forma indiscriminada. Se deben establecer de forma concreta los criterios e indicaciones de la cirugía, diferenciando el concepto de reseabilidad del de operabilidad 105. Un tumor es reseable cuando técnicamente es posible su exéresis de forma completa. Un paciente es operable cuando va a poder tolerar la anestesia y los cambios metabólicos o vasculares que pueden aparecer durante y después de la cirugía, así como cuando va a poder vivir con los déficits funcionales postoperatorios que puede producir la resección con los márgenes suficientes³³⁶.

Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir. Cualquier resección tumoral (neumonectomía, lobectomía o segmentectomía) se debe acompañar de una linfadenectomía mediastínica reglada, haya o no sospecha preoperatoria de afectación tumoral. Pero el tratamiento quirúrgico del paciente con carcinoma broncogénico no está exento de complicaciones.

El importante desarrollo observado en las últimas décadas en cuanto a cuidados postoperatorios ha supuesto un significativo avance en el tratamiento quirúrgico de la patología pulmonar y torácica en general, con descensos significativos en la morbimortalidad postquirúrgica. A pesar de todo, se presentan aproximadamente en el 30% de los casos y pueden provocar una mortalidad que oscila entre el 2 y el 12%³³⁶.

Criterios de reseabilidad

La resección quirúrgica con finalidad curativa va a depender de una serie de criterios ligados a la extensión anatómica de la enfermedad y al estado físico del paciente. No obstante, los criterios de reseabilidad quirúrgica no son estáticos y pueden variar según el medio en el que el paciente ha sido diagnosticado y va a ser tratado. En los últimos años hemos asistido a una manera de actuar en ambos sentidos. Por una parte, se han ampliado criterios de resección por extensión local T4, abarcando estructuras anatómicas cuya afectación había sido considerada inicialmente como criterio de irreseabilidad y, por otra, se ha limitado el tratamiento quirúrgico por extensión ganglionar, basado en la escasa supervivencia que presentaban pacientes con afectación N2 confirmada preoperatoriamente, y cuyo tratamiento quirúrgico ha de ir precedido por la quimioterapia. Según la clasificación TNM propuesta por la IASLC (Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón) en 2007 llevada a cabo en el seno de la IASLC y publicada en 2009, en cuya elaboración se incluyeron más de 2.900 pacientes del Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S), los criterios de reseabilidad aceptados en la actualidad incluyen los estadios IA, IB, IIA y IIB, es decir, los tumores pequeños sin afectación ganglionar o con afectación ganglionar hiliar exclusivamente y el estadio IIIA por extensión local T3 o con ganglios hilares positivos. La no indicación inicial de la cirugía en otros estadios IIIA con afectación ganglionar mediastínica no reside en la imposibilidad técnica, sino en la demostración de que estos pacientes van a tener una mayor supervivencia si se someten, tras el diagnóstico y la estadificación, a un tratamiento quimioterápico de inducción y luego a una cirugía radical. Los estadios IIIB y IV se consideran inicialmente irresecables³³⁷.

Mención especial merecen los actualmente clasificados como IIIA por T4 debido a otro nódulo en el mismo lóbulo, que inicialmente se consideran resecables. Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir.

Lobectomía

La lobectomía está indicada cuando la neoplasia se limita a un lóbulo y no existe afectación ganglionar. Se trata, generalmente, de carcinomas periféricos, alejados de los bronquios principales, es decir, de los T1 y T2. Si existiese infiltración ganglionar hilar es poco probable que una lobectomía fuese curativa³³⁸.

Neumonectomía

La neumonectomía está indicada en las lesiones del bronquio principal o de los segmentos proximales de los bronquios lobares izquierdos o del bronquio lobar superior derecho o del bronquio intermediario, es decir, en todas las neoplasias que asientan en el eje bronquial principal, o que le afecta por contigüidad. En general, se lleva a cabo una neumonectomía simple extrapericárdica en neoplasias proximales con el pedículo broncovascular y ganglios linfáticos libres y una neumonectomía simple intrapericárdica cuando el pedículo vascular resulta laborioso de disecar. La cirugía broncoplástica o angioplástica³³⁹ se utiliza para evitar la resección completa del pulmón, preservando parénquima en situaciones en las que el paciente presenta limitación funcional respiratoria o en pacientes de edad avanzada ya que, como describe Van Meerbeeck analizando la supervivencia y la mortalidad postoperatoria, en pacientes mayores de 70 años a los que se les realiza neumonectomía derecha, la mortalidad postoperatoria puede ser del 17%³⁴⁰.

Resección sublobar

En determinados pacientes, muy comprometidos respiratoriamente, con estadios IA o IB y lesiones periféricas, se puede plantear, bajo condiciones muy concretas, la

realización de una resección sublobar (segmentectomía o resección en cuña). Esta posibilidad se plantea en pacientes con una función pulmonar límite que no soportarían una resección mayor, tras apurar todos los procedimientos previos como la fisioterapia respiratoria preoperatoria, el tratamiento médico correcto broncodilatador y una precisa valoración de la función pulmonar prevista tras las posibles resecciones mediante una gammagrafía pulmonar cuantificada. Las resecciones menores a la lobectomía se acompañan de un mayor porcentaje de recidivas locorregionales, pero pueden ser una opción terapéutica aceptable para este tipo de pacientes limitados funcionalmente. Así, la resección segmentaria anatómica puede ser recomendada en las siguientes situaciones: estadio IA (tumor 2-3 cm) con márgenes de resección superior a 1 cm, estadio I en pacientes con función respiratoria limitada y en pacientes con una lobectomía previa. Y la resección en cuña también puede ser recomendada en el caso de estadio I (tumor inferior a 2 cm) o en adenocarcinomas periféricos como describe Nakayama en tumores de menos de 2 cm sin afectación ganglionar³⁴¹.

Disección ganglionar

La estadificación ganglionar intraoperatoria, junto a la resección pulmonar adecuada a la extensión tumoral y a la resección de las estructuras vecinas afectadas, es la mejor forma de clasificación tumoral patológica. Esta afectación linfática está directamente relacionada con el pronóstico del CPNCP. Así, la presencia o no de invasión tumoral de la cápsula ganglionar y del tejido circundante, la localización y el número de estaciones ganglionares afectas, influyen en la supervivencia del paciente. Por tanto, ya que por una parte, ofrece la mejor previsión pronóstica y, por otra, facilita la toma de decisiones sobre la indicación de tratamientos de consolidación. Su correcta ejecución es elemento clave en la consecución de una cirugía completa y un requerimiento esencial en el control de calidad de la cirugía³⁴².

B. QUIMIOTERAPIA

Principios generales del tratamiento

El tratamiento del cáncer de pulmón avanzado ha estado fundamentado en las últimas décadas en la quimioterapia con citostáticos³⁴³. Este tratamiento solo diferenciaba entre carcinoma de células pequeñas y carcinoma pulmonar no células pequeñas y estaba basado en diletes de platino³⁴⁴. Se trataba de una apuesta de resultados, tasa de respuestas y supervivencia global, en función de la mayor o menor efectividad de un fármaco o grupo de fármacos sobre la evolución de la enfermedad³⁴⁵. Actualmente, con el descubrimiento de diferentes marcadores moleculares se intenta buscar un tratamiento más individualizado en función de datos específicos del tumor, como la histología o subtipo histológico, y características genéticas o moleculares concretas, que nos permitan elegir un tratamiento más *ad hoc* para cada caso disponemos de marcadores que nos ayudan a elegir una quimioterapia más específica en cada pacientes sino que, además, podemos utilizar fármacos no citostáticos como inhibidores enzimáticos, anticuerpos monoclonales, etc., que unas veces sustituyen y otras complementan los tratamientos clásicos de quimioterapia, incrementando las opciones terapéuticas y dando lugar a un tratamiento dirigido, en lo que se conoce como dianas terapéuticas. Esto ha ampliado el horizonte tanto en el momento del diagnóstico y clasificación de cada paciente con CB como en el enfoque terapéutico de cada caso.

La QT abarca una amplia variedad de tratamientos. Los términos como neoadyuvante, adyuvante, inducción y paliativo a menudo generan confusión si no se definen y explican de manera adecuada³⁴⁶. En el tratamiento del CP, la QT se puede combinar con cirugía y radioterapia, de manera que el mejor abordaje terapéutico será, en ocasiones, multidisciplinar.

Según cuándo y con qué finalidad se administre la QT respecto a las otras modalidades terapéuticas del cáncer, ésta se clasifica en³⁴⁷:

- *Neoadyuvante.* Un tratamiento neoadyuvante es el que se administra antes del tratamiento radical (cirugía o radioterapia) y tiene como objetivo fundamental reducir el tamaño del tumor para posibilitar o facilitar dicho tratamiento radical. En estos casos, el tumor está localizado pero es demasiado grande como para garantizar el éxito del tratamiento radical. Especialmente indicada en los estadios III-A y algunos III-B del carcinoma de pulmón no células pequeñas.
- *Adyuvante.* Hace referencia a un tratamiento que se administra después de una terapia radical, con objeto de reducir el riesgo de recidiva local o a distancia y se aplica en pacientes con elevado riesgo de recaída. Aquí se asume el principio de que, tras la cirugía o la radioterapia, pueden quedar células ocultas, por tanto, la carga tumoral será baja y será más sensible al tratamiento médico. Su indicación viene establecida por la estadificación en base a los hallazgos de la pieza quirúrgica.
- *Inducción.* Nos referimos a una QT de inducción cuando la aplicamos a pacientes con enfermedad localmente avanzada o diseminada (algunos estadios III-B y IV) y tiene una finalidad paliativa, siendo el objetivo principal el incremento en la supervivencia del paciente.
- *Primaria.* En pacientes con determinados tipos de tumores muy quimiosensibles podemos hablar de una QT primaria, donde los tratamientos locales (cirugía y/o radioterapia) no han demostrado mayor supervivencia, como es el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- *Quimio-radioterapia concomitante o concurrente.* Si se administra de forma concurrente o simultánea con la radioterapia, buscamos potenciar un efecto local y conjugar la acción local y la sistémica de la QT.
- *Primera línea.* Se define la QT de primera línea como aquella combinación de fármacos que, gracias a estudios de investigación y ensayos clínicos, se ha mostrado superior en cuanto a incremento en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida frente a otros regímenes de QT. Los fármacos denominados “de

primera línea” son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento y se consideran de referencia.

- *Segunda línea.* Nos referiremos a la administración de un segundo esquema terapéutico cuando el tratamiento inicial o de (primera línea) no ha resultado eficaz (progresión) o la enfermedad se reactiva tras una respuesta parcial o total inicial (recaída). Los fármacos llamados de “segunda línea” son los utilizados para retratamientos, enfermedad progresiva o recurrente o, en caso de toxicidad o contraindicación de los de primera línea. La selección de los antineoplásicos en segunda línea se determina de acuerdo al intervalo libre de enfermedad, comorbilidad, eficacia y toxicidad, así como la historia de antineoplásicos empleados previamente.
- *Mantenimiento.* Hace referencia al uso de al menos un fármaco de continuación tras finalizar el tratamiento de primera línea (después de 4 o 6 ciclos de QT), en ausencia de progresión de enfermedad. Puede emplearse uno de los fármacos utilizados en la primera línea en cuyo caso hablamos de mantenimiento, o bien un fármaco no incluido en la primera línea de tratamiento, lo que conocemos como terapia secuencial. En esta última modalidad podríamos hablar de una segunda línea precoz, pero en ausencia de progresión.

Según el modo de administración también podemos hablar de:

- *Monoterapia:* administración de un único fármaco antineoplásico.
- *Poliqimioterapia:* es la asociación de varios agentes antineoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de aumentar la potencia terapéutica y disminuir la dosis de cada fármaco individual. Esta asociación de quimioterápicos suele estar definida según el tipo de fármacos que forman la asociación, dosis e intervalo de tiempo de administración, formando un “esquema de QT”.

Fármacos empleados

Algunas de las categorías más utilizadas en la QT del CP se agrupan por familias de fármacos. Respecto a sus mecanismos fundamentales de acción destacaremos:

- *Agentes alquilantes*: actúan directamente sobre el ADN al incorporar grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes inter o intra catenarios responsables de la alteración funcional del ADN y, en último término, de la muerte celular.
- *Derivados del platino*: forman enlaces covalentes con la guanina y adenina del ADN. La mayoría de estas uniones son intracatenarias, aunque también pueden ser intercatenarias.
- *Antimetabolitos*: estos fármacos bloquean el crecimiento celular al interferir con la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular. Se trata de análogos de compuestos esenciales en la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, dando lugar a una depleción celular de estas sustancias.
- *Agentes que interaccionan con las topoisomerasas*: las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN. Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos. En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).
- *Agentes que interaccionan con los microtúbulos*: los microtúbulos son polímeros proteicos que están presentes en el citoplasma de las células y son vitales para su viabilidad, ya que forman parte del huso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis, previa a la división celular. Además, participan en otras acciones celulares como transporte, secreción, locomoción, adhesión, mantenimiento de la forma, etc.

- *Antibióticos antitumorales*: son sustancias naturales producidas por microorganismos, generalmente hongos, capaces de interferir el crecimiento de otras células.

Quimioterapia en el cáncer de pulmón microcítico

El CPCP representaba hasta hace pocas décadas el 20-25% de los carcinomas pulmonares, este porcentaje ha ido reduciéndose y esa cifra apenas llegaba en 1998 al 14%. Este tumor se caracteriza por su tendencia a la diseminación, facilidad de recidiva y su quimiosensibilidad, sin tratamiento la supervivencia media es de 2-4 meses desde el diagnóstico. La QT ha mejorado de forma significativa el pronóstico tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la enfermedad extendida (EE), con una tasa de respuestas globales y mediana de supervivencia del 80-95% y 12-20 meses para la EL y 60-80% y 7-11 meses para la EE, respectivamente³⁴⁸. En el CPCP el objetivo de la QT es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida con objetivos secundarios como tasa de respuestas y tiempo o supervivencia libre de progresión. La QT se ha mostrado superior a la mejor terapia de soporte. El tratamiento de referencia en QT del CPCP es la poliquimioterapia frente a la monoterapia. Se ha comprobado en varios metaanálisis^{349,350} la superioridad de esquemas basados en cisplatino frente a esquemas sin este fármaco y de la asociación con etopósido. Actualmente se considera al esquema PE (Platino-Etopósido) como combinación de referencia por sus resultados en supervivencia global, tanto en la EL, en este caso asociada a radioterapia, como en la EE, además de por su menor perfil de toxicidad hematológica y mejor tolerancia. El carboplatino ha mostrado similar eficacia al cisplatino asociado a etopósido, pero con un mejor perfil de toxicidad, aunque presenta mayor mielosupresión, por lo que resulta más indicado en aquellos pacientes con peor estado general o condiciones clínicas que desaconsejen el uso de cisplatino. Habitualmente, los pacientes ancianos no son incluidos en ensayos clínicos y, en ocasiones, estos pacientes son infratratados debido a su edad. Estudios retrospectivos y protocolos muestran que estos pacientes presentan respuestas y supervivencia similares al resto; además, suelen recibir menos QT que la planificada y muestran una toxicidad mayor. Se aconseja, por tanto, que estos pacientes

sean seleccionados, más que por su edad, por su comorbilidad y situación general. Las pautas de monoterapia con etopósido o carboplatino no se recomiendan en estos pacientes por su inferioridad en la supervivencia frente a los tratamientos combinados. El aumento del número de fármacos no ha demostrado beneficio, aunque algún estudio ha mostrado beneficio en la supervivencia al añadir una tercera droga (ifosfamida), incluso dos drogas adicionales (vincristina y adriamicina) al esquema clásico de PE. Asimismo, tampoco se recomienda aumentar la intensidad de dosis por ciclo ni el número de ciclos, aunque el incremento de densidad de dosis podría aplicarse en algunos pacientes de forma individualizada. Respecto a terapias de mantenimiento con etopósido o topotecán, han mostrado mejoría del tiempo libre de progresión aunque no modificaban la supervivencia global³⁵⁰.

Nuevas terapias en CPCP

La mediana de supervivencia se ha estancado con las terapias actuales en CPCP. Ante el pobre pronóstico de estos tumores tras la recurrencia, debemos valorar la posibilidad de participación de los pacientes en ensayos clínicos de nuevas quimioterapias o terapias diana. Otro escenario posible para esta elección serían los casos en que a pesar de existir respuesta, continúa observándose enfermedad mínima residual. Se están ensayando líneas de investigación con nuevos agentes quimioterápicos como platino oral, amrubicina o camptotecina, así como nuevas combinaciones y nuevas dianas terapéuticas. Se han realizado ensayos³⁵¹ fases I y II con dianas moleculares utilizadas en la interrupción de las vías autocrinas, antiangiogénicos como las metaloproteasas, talidomida, inhibidores de señales de transducción (tirosin cinasa), terapia génica, tecnología antisentido con inhibidores de ARN mensajero, anticuerpos monoclonales, vacunas, etc. Sin embargo, los estudios³⁵² no han mostrado resultados en mejoría de la supervivencia tanto en la adicción de estas terapias a la QT estándar, como en su uso en terapias de mantenimiento, frente al uso de QT convencional. Actualmente, las terapias biológicas no han demostrado mejoría de la supervivencia y pronóstico de estos pacientes.

Quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

En el tratamiento CPNCP avanzado, hemos asistido a cambios importantes en la última década con la aparición de terapias biológicas dirigidas frente a dianas moleculares y a la elección del tratamiento quimioterápico basado en un diagnóstico histológico más preciso. Hasta entonces, la elección de un tratamiento quimioterápico se había basado en una serie de premisas extraídas de meta-análisis de estudios aleatorizados que habían establecido una serie de líneas de actuación:

- Los dobletes de quimioterápicos resultan superiores a los regímenes de monoterapia. No se ha apreciado un aumento de la supervivencia al añadir una tercera droga citotóxica.
- La QT basada en cisplatino se muestra superior, en términos de supervivencia y calidad de vida³⁵³, a la basada en dobletes sin platinos, observándose una cierta superioridad del cisplatino sobre carboplatino.
- Los diferentes diplete basados en platinos se han comparado entre sí y resultaron similares en términos de supervivencia global.
- La duración de la QT será de 4 ciclos en caso de estabilización y 6 si existe respuesta, pues la prolongación no incrementa la supervivencia y sí la toxicidad 129. Estos datos hacían que la decisión terapéutica individualizada en primera línea se tomara en función de factores como toxicidad del protocolo elegido, comorbilidad existente, conveniencia paciente/médico, aspectos económicos, etc³⁵³.

C. RADIOTERAPIA

La radioterapia emplea radiaciones ionizantes (fundamentalmente, rayos X, gamma o electrones acelerados) con finalidad terapéutica³⁵⁴. La propiedad más importante de estas radiaciones y base de su uso clínico es la capacidad de ceder energía al interactuar con la materia. Tras la interacción, la energía transferida al medio irradiado por unidad de masa se denomina dosis absorbida y su unidad en el sistema

internacional es el Gray (Gy)³⁵⁵. La radiación induce alteraciones a nivel molecular, celular y tisular, que son responsables de los efectos biológicos sobre los distintos órganos³⁵⁶. La RT es el tratamiento de elección en los pacientes con CB no operables por función pulmonar. La otra opción para lo que se utiliza la RT es para el tratamiento combinado con intención curativa en los pacientes no resecables.

Este último tratamiento se utiliza de forma concomitante con la QT y es el modo tradicional para el tratamiento de un CP³⁵⁷. La utilización en la práctica clínica se ve influenciada por la accesibilidad a esta técnica, ya que no todos los centros disponen de ella, y por la tolerancia al tratamiento que tenga cada paciente. Los efectos secundarios de este tratamiento en general son leves pero existen complicaciones graves como la esofagitis, la neumonitis y otras alteraciones que se producen por la afectación del tejido sano no tumoral. La dosis de RT que hay administrar es variable pero lo normal es entorno a 60 grays. Recientemente se está utilizando un nuevo modo de utilizar la radioterapia que es la denominada estereotáxica. Esta técnica permite que se dañe mucho menos el tejido sano de alrededor y por lo tanto disminuye mucho los efectos secundarios. Permite además una mejor planificación del lugar del tratamiento. Este tipo se utiliza en el cerebro fundamentalmente. Su objetivo es administrar una dosis alta de radiación sobre el tumor con el menor daño posible sobre los tejidos sanos adyacentes (índice terapéutico)³⁵⁸.

Los avances tecnológicos han permitido dejar atrás los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y adoptar una radioterapia de alta precisión, la radioterapia conformada 3D como tratamiento estándar en el cáncer de pulmón. Un aspecto importante es la planificación de cada tratamiento que incluye una serie de fases perfectamente interrelacionadas y que conlleva un manejo exquisito de cada paciente desde que entra en el Servicio de Oncología Radioterápica hasta que recibe tratamiento. Se diferencia el tratamiento con radioterapia externa en el que la fuente radiactiva se sitúa a distancia del paciente, del tratamiento con braquiterapia que permite insertar la fuente radiactiva en el tumor o cavidad quirúrgica. Existen guías de práctica clínica con

nivel de evidencia que establecen las indicaciones de tratamiento en cada caso según la estirpe histológica, la estadificación y la situación clínica del paciente³⁵⁹.

Hoy en día contamos con avances tecnológicos que están permitiendo optimizar la *ratio* terapéutica al administrar dosis muy altas a volúmenes pequeños, minimizando el daño radioinducido en los órganos de alrededor, que han ampliado las opciones de tratamiento en aquellos casos en que la situación clínica funcional del paciente nos limita el uso de las técnicas convencionales.

MATERIAL Y MÉTODO

3.- MATERIAL Y MÉTODO

3.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS.

A) Muestra y variables

La muestra de estudio está formada por todos los pacientes diagnosticados histológicamente de cáncer de pulmón en la Unidad de Técnicas Diagnósticas del Servicio de Neumología de Hospital Virgen de las Nieves (Granada) entre el 01 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2010, según figura en el registro propio de la Unidad y en el registro de Tumores del Hospital. El Hospital Virgen de las Nieves da cobertura al área norte de la provincia de Granada, con una población de derecho de 439.035 personas, además de las procedentes de la región sanitaria de Alcalá La Real (Jaén) y algunas procedentes de Almería. Entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2010 se diagnosticaron a 2026 pacientes de neoplasia pulmonar, que son los individuos que conforman la muestra final incluida en el presente estudio.

Se tuvieron en cuenta cinco variables, dos de ellas cuantitativas (edad y hábito tabáquico) y las tres restantes cualitativas (sexo, histología y anatomía patológica).

Con respecto al **hábito tabáquico**, utilizamos un índice de carga tabáquica acumulada, conocido como “índice paquetes-año”, definido como el resultado de multiplicar el número de paquetes que un sujeto fuma al día por los años que ha estado fumando esa cantidad ³⁶⁰. Dicho índice, además de dar información de la carga tabáquica acumulada del individuo, nos proporciona una idea aproximada de la severidad de dicho hábito, ya que a mayor índice paquetes-año, más intenso será el tabaquismo.

Respecto a la histología se diferenciaron dos grandes grupos:

1. Carcinoma Microcítico: definido histológicamente por la presencia de células uniformemente pequeñas (10 – 15 micras), de escaso citoplasma, núcleos pequeños, redondos o fusiformes, de cromatina fina y en grupos regulares y sin diferenciación glandular o córnea. Como características diferenciadoras podemos destacar su rápido crecimiento, gran capacidad para producir metástasis y su peor pronóstico³⁶¹.
2. Carcinoma No Microcítico: Ausencia de las características descritas para el carcinoma microcítico.

En cuanto a la **anatomía patológica** se establecieron cuatro categorías (*World Health Organization, 1982*):

- Adenocarcinoma: subtipo de carcinoma no microcítico, definido histológicamente por la presencia de un tumor bien diferenciado con elementos glandulares, lesiones papilares o masas sólidas, siendo el 80% son productores de mucina. Se asocian a veces a zonas de cicatrices de infarto pulmonar y de tuberculosis previa.
- Carcinoma epidermoide: tumor no microcítico caracterizado desde el punto de vista histológico por lesiones sólidas con diferenciación córnea (perlas córneas y disqueratosis) o presencia de abundantes puentes intercelulares, o ambas.
- Otros carcinomas no microcíticos: aquí incluimos carcinomas que, siendo no microcíticos, no han podido ser clasificados dentro los anteriores subgrupos por diversos motivos (escaso material que impide la correcta valoración del patólogo, ausencia de morfoelementos celulares definitorios, imposibilidad de obtener más material bronquial por cuestiones técnicas o clínicas, etc).
- Carcinoma microcítico propiamente dicho.

B) Análisis estadístico

En una primera fase, se llevó a cabo un análisis descriptivo general de las variables incluidas en el estudio, que incluyó una descripción de medias (y desviaciones típicas correspondientes) en el caso de variables continuas como la edad y el hábito tabáquico, y una descripción de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) en el caso de variables cualitativas, como el sexo, el tipo histológico y la anatomía patológica del carcinoma.

En una segunda fase, y con el objetivo de determinar la posible existencia de una asociación entre variables categóricas se construyeron tablas de contingencia y se utilizó el test de la chi cuadrado fijando un nivel de significación estadística de $P < 0.05$. La comparación de medias entre grupos se llevó a cabo mediante el test de ANOVA y el test Levene de homogeneidad de las varianzas.

Establecimos la normalidad de las variables en función del resultado del test de Kolmogorov-Smirnov. Para valorar la relación entre variables con más de dos categorías (anatomía patológica) y variables cuantitativas (hábito tabáquico) que no tenían una distribución normal, utilizamos la prueba de Kruskal-Wallis y el test de Mann-Whitney para variables con dos categorías (histología). El programa estadístico utilizado fue el SPSS 15.0.

3.2.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TÉRMINOS DIAGNÓSTICOS, MOLECULARES Y DE PRONÓSTICO/SUPERVIVENCIA.

A) Muestra y variables

Esta parte del estudio incluyó a pacientes diagnosticados en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) entre el 1 de

enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2016, ambos inclusive. Todos los pacientes diagnosticados tenían un diagnóstico citológico o histológico de confirmación.

En el reclutamiento se recopilaron datos sobre la exposición acumulada de tabaco, síntomas, enfermedades concomitantes y antecedentes de cáncer, procedentes todos ellos del historial médico de cada paciente. Tanto los tipos de pruebas diagnósticas realizadas durante la evaluación inicial como sus resultados fueron registrados.

También se registró el diagnóstico definitivo de NSCLC, así como el subtipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide u otro) y estadio de progresión de acuerdo a las guías actuales^{362,363}. Se dividió la muestra total en las cohortes (2011-2013 y 2014-2016) por dos motivos: a) para poder establecer comparaciones dentro de la muestra, b) debido a la introducción de determinadas técnicas diagnósticas (punción guiada por ecografía, US-PTT) en el periodo abarcado por la segunda cohorte (2014-2016) c) mayor uso y perfeccionamiento de otras técnicas en la segunda cohorte, como la ecobroncoscopia (EBUS-TBNA) y tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Para la comparación de cohortes, los pacientes eran clasificados en NSCLC localizado (estadios I a IIIA) y avanzados NSCLC (IIIB a IV)

Los pacientes fueron clasificados según el tipo de mutación observada en las muestras histológicas según lo revelado por pruebas moleculares en el diagnóstico³⁶⁴. También se recopiló información sobre estrategias de tratamiento, intervenciones quirúrgicas y dianas terapéuticas. El estado de supervivencia se evaluó cada 3 meses a través de visitas programadas al hospital o por teléfono. Las fechas exactas de la muerte se obtuvieron de los registros electrónicos de salud del sistema de salud Regional de Andalucía.

B) Análisis estadístico

Los resultados se presentan como tamaño de la muestra (n), rango, mediana (rango intercuartilico) o media \pm desviación estándar, según fuera el caso. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de χ^2 , mientras que las variables

continuas se compararon con ANOVA y t-test U de Mann-Whitney, según fuera necesario. La significación estadística fue definida como $p < 0.01$ para explicar comparaciones múltiples. Se utilizó análisis de regresión de Cox para comparar el tiempo de supervivencia en cada grupo después de ajustar por edad, género, estatus de tabaquismo, agente de quimioterapia y estadificación inicial. El análisis estadístico se realizó empleando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Nueva York, Estados Unidos).

3.3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO.

A) Muestra y variables

Esta parte del estudio incluyó pacientes adultos diagnosticados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada de cáncer de pulmón microcítico (SCLC) entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2016. Los pacientes incluidos en el estudio poseían un diagnóstico cito/histológico de confirmación de SCLC.

Al igual que en el anterior estudio, se recopilaron datos sobre edad, sexo, exposición acumulada de tabaco, sintomatología, enfermedades concomitantes e historia oncológica, procedentes todos ellos del historial médico de cada paciente. También se registrarón las distintas pruebas diagnósticas mediante las que se llegó al diagnóstico y sus resultados así como el uso de tomografía axial por emisión de positrones (PET-CT). Tanto los tipos de pruebas diagnósticas realizadas durante la evaluación inicial como sus resultados fueron contemplados. La muestra fue dividida también en dos cohortes (2011-2013 y 2014-2016) por los motivos ya expuestos en el anterior apartado y los pacientes fueron clasificados en base al estadio de progresión de la neoplasia y de acuerdo con las actuales recomendaciones³⁶²⁻³⁶⁴ en “enfermedad limitada al tórax” y “enfermedad extendida” (presencia de metástasis extratorácicas).

También se obtuvo información sobre las estrategias de tratamiento, las intervenciones quirúrgicas y el tipo de radioterapia. El estado de supervivencia se evaluó cada 3 meses, a través de visitas programadas al hospital o por teléfono. Las fechas exactas de la muerte se obtuvieron de los registros electrónicos de salud del sistema regional andaluz de salud.

B) Análisis estadístico

Los resultados se presentan como tamaño de muestra (n), rango, mediana (rango intercuartílico) o media \pm desviación estándar, según proceda. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba χ^2 , mientras que las variables continuas se compararon con las pruebas de ANOVA y t-test U Mann-Whitney, según se requirió. La significancia estadística se definió como $p < 0,01$ con el fin de explicar comparaciones múltiples. Se usó el análisis de regresión de Cox para comparar el tiempo de supervivencia en cada grupo después de ajustar por edad, sexo, exposición tabáquica, agente de quimioterapia y estadificación inicial. Los análisis se realizaron utilizando el paquete de software estadístico SPSS versión 20,0 (IBM Corporation, NY, USA).

RESULTADOS

CAPÍTULO 4.- RESULTADOS

4.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS.

A) Análisis descriptivo

Entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2010 en la Unidad de Técnicas Diagnósticas del Hospital Virgen de las Nieves de Granada se diagnosticó de neoplasia pulmonar a 2026 pacientes. Del total de pacientes, 1838 eran varones (90,7%) y 188 (9,3%) mujeres (relación aproximada 10:1), con una edad media de $65,38 \pm 9,7$ años en varones y de $62,15 \pm 12$ años en mujeres. Con respecto al tabaquismo, 1892 pacientes (93,4%) eran fumadores o ex fumadores en el momento del diagnóstico y 134 (6,6%) nunca habían fumado.

Se obtuvo un diagnóstico histológico de carcinoma no microcítico en 1628 casos (80,4%) y de carcinoma microcítico en 398 pacientes (19,6%). Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, con 1061 (52,4%) y 281 (13,9%) casos, respectivamente. El carcinoma de células pequeñas o microcítico se diagnosticó en 401 pacientes (19,8%). En 283 pacientes (14%) el diagnóstico fue de carcinoma no microcítico pobremente/moderadamente diferenciado, incluyéndolos en este estudio dentro del subgrupo “otros carcinomas no microcíticos” (Tabla 13).

Tabla 13. Descriptivo de la muestra 1990-2010

N	Varones: 1838(90,7%)	Mujeres: 188 (9,3%)
Edad media	Varones: 65,38±9,7 años	Mujeres; 62,15±12 años
Tabaco	Sí: 1892 (93,4%)	No: 134 (6,6%)
Histología	No micr.:1625(80,2%)	Micr.:401(19,8%)
Anat-Pat.	C.Epid.:1061(52,4%)	Adenoc.:281(13,9%)
	Otros C.No micr.:283(14%)	Micr.:401 (19,8%)

B) Análisis de asociación entre variables

B.1) Hábito tabáquico según sexo

Cuando se evaluó por sexos se observó que el 98,2% de los varones eran fumadores o ex fumadores y el 1,8% nunca había fumado. De las mujeres, el 46,3% eran fumadoras o ex fumadoras y el 53,7% no fumadoras ($p < 0,0001$). La media del índice acumulado de paquetes-año en el caso de los varones era de $60,13 \pm 27,5$, y en las mujeres, de $10,90 \pm 18,45$ ($p < 0,0001$).

Tabla 14. Hábito tabáquico según sexo 1990-2010

	No fumadores	Fumadores	Media Paq-año	Desv.típica
Varones	33 (1.8%)	1805 (98.2%)	60.1	27.5
Mujeres	101 (53.7%)	87 (46.3%)	10.9	18.5

B.2) Histología según sexo

Nuestros resultados desvelaron la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico de carcinoma y el sexo. Concretamente, los tumores de tipo microcítico se encontraron más frecuentemente en hombres que en mujeres (Chi-cuadrado=14,756, $P<0,001$).

Tabla 15. Histología según sexo 1990-2010

	No microcítico	Microcítico
Hombres	1457(79,3%)	381(20,7%)
Mujeres	171(91,0%)	17 (9,0%)

B.3) Anatomía patológica según sexo

El carcinoma epidermoide fue la neoplasia pulmonar más frecuente en varones, con un total de 1002 casos (54,51%); el adenocarcinoma se diagnosticó en 208 pacientes (11,31%), el carcinoma microcítico en 385 (20,94%) y el carcinoma no microcítico pobremente/moderadamente diferenciado (“otros carcinomas no microcíticos) en 243 (13,22%)($p<0,001$). Entre las mujeres, el adenocarcinoma fue el tumor maligno más frecuente. Así, de las 188 diagnosticadas de neoplasia pulmonar, 73 (38,82%) presentaban un adenocarcinoma; 59 (31,38%) un carcinoma epidermoide, 16 (8,51%) un carcinoma microcítico y 38 (20,21%) un carcinoma no microcítico pobremente/moderadamente diferenciado (“otros carcinomas no microcíticos) (Chi-cuadrado=131,763 , $P<0,001$).

Tabla 16. Anatomía patológica según sexo 1990-2010

	Epidermoide	Adenocarcinoma	Otros no micr.	Microcítico
Varones	1002 (54,5%)	208 (11,3%)	243 (13,2%)	385 (20,9%)
Mujeres	59 (31,4%)	73 (38,8%)	40 (21,3%)	16 (8,5%)
Total	1061 (52,4%)	281 (13,9%)	283 (14,0%)	401 (19,8%)

B4) Tipo histológico según hábito tabáquico

En relación con el hábito tabáquico (número de paquetes-año), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos histológicos (microcítico y no microcítico) observando un mayor consumo de tabaco en pacientes con carcinoma microcítico ($p < 0,05$).

Tabla 17. Tipo histológico según hábito tabáquico 1990-2010

	N	Media Paq-año	Desv.típica
No microcítico	1625 (80.2%)	54.8	30.9
Microcítico	401 (19.8%)	58.8	28

B5) Anatomía patológica-Hábito tabáquico (global)

Asimismo, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre el número de paquetes-año y los diferentes subtipos anatomopatológicos, siendo mayor el

índice paquetes-año en los subtipos carcinoma epidermoide y carcinoma microcítico y encontrándose el menor consumo de tabaco en el subtipo adenocarcinoma ($p < 0,001$).

Tabla 18. Anatomía patológica-hábito tabáquico 1990-2010

ANATOMÍA PATOLÓGICA	N	Media Paq-año
Epidermoide	1061	60
Adenocarcinoma	281	39.1
Otros no micr.	283	50.3
Microcítico	401	59.2

B6) Anatomía patológica-Hábito tabáquico (estratificado por sexos)

Al estratificar dichos datos en función del sexo, obtenemos los mismos resultados tanto en varones como en mujeres, siendo estadísticamente significativo en ambos sexos con $p < 0,001$ y $p < 0,005$ respectivamente:

Tabla 19. Anatomía patológica-hábito tabáquico (estratificado por sexos) 1990-2010

	Media paquetes-año			
	Epidermoide	Adenocarcinoma	Otros no micr.	Microcítico
Varones	62.6	50.6	57	60.9
Mujeres	16.7	6.3	8.1	17.2

4.2.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TÉRMINOS DIAGNÓSTICOS, MOLECULARES Y DE PRONÓSTICO/SUPERVIVENCIA.

Entre 2011 y 2016 (inclusive), fueron diagnosticados 713 pacientes de cáncer de pulmón de los cuales 500 (70,1%) tenían diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). La Figura 19 muestra el diagrama STROBE para la muestra del estudio.

En la Tabla 20 se presentan las características de los pacientes con NSCLC según la cohorte de estudio, siendo la mayoría de los pacientes varones con más de 60 años, con una marcada exposición tabáquica (más de 40 paquetes-año). El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) seguido por el carcinoma de células escamosas o epidermíode y el cambio en el patrón de la tos fue el síntoma más común observado durante la evaluación inicial. La mayoría de los pacientes estaban en un estadio avanzado de la enfermedad en el diagnóstico, estadios IIIB o IV (74,6% de la muestra NSCLC).

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes de estudio en términos de una proporción mayor de mujeres en la cohorte de 2014-2016, así como un aumento en la proporción de nunca fumadores y pacientes con antecedentes de cáncer previo. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes con respecto a la estadificación basal, el tipo histológico de NSCLC, o la proporción de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

La gran mayoría de los pacientes presentaron algún síntoma en el momento del diagnóstico, pero no hubo diferencias entre las cohortes. La proporción de pacientes asintomáticos en ambos grupos estuvo cerca de la significación estadística (13,9% en la cohorte 2011-2013 versus 16,9% en la cohorte de 2014-2016, $p = 0,054$). Sin embargo, menos pacientes manifestaron síntomas constitucionales en el momento del diagnóstico (42,9% contra 32,7% respectivamente, $p < 0,01$), y se encontró una proporción más baja

de pacientes que debutaban con hemoptisis (23,5% contra 16,3% respectivamente, $p = 0,016$).

La Tabla 21 resume las pruebas diagnósticas realizadas durante la evaluación inicial y las mutaciones moleculares obtenidas en las muestras basales. Hubo un aumento en el número de procedimientos con punción endobronquial guiada por ecobroncoscopia (EBUS-TBNA) y de punción transtorácica guiada por ecografía (US-TTP) realizados en ambas cohortes y una disminución no significativa del número de mediastinoscopias necesarias para confirmar el diagnóstico. No hubo diferencias significativas entre las pruebas moleculares realizadas en ambas cohortes o la prevalencia de las mutaciones más importantes identificadas en muestras histológicas.

La supervivencia al año evaluada para ambas cohortes fue similar (Figura 20). La Tabla 22 recoge el número de fallecimientos, la supervivencia global al año y la media y mediana de la supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada y avanzada en ambas cohortes, no evidenciándose ninguna diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos y para las variables referidas. En la tabla 23 se muestran los resultados del modelo de regresión de Cox o de riesgos proporcionales para la supervivencia en la totalidad de la muestra. Los factores asociados con una mayor supervivencia durante el estudio fueron la resección quirúrgica (odds-ratio 2,045, 95% CI 1.338-3.126), la edad (1,016, 95% CI 1.006-1.027) y la terapia con inhibidores de la tirosin-quinasa (TKI) (o 2,303, 95% CI 1.123-4.723). Los factores asociados con una disminución de la probabilidad de supervivencia fueron la enfermedad avanzada y el valor del índice SUV obtenido por PET-CT. De forma general no hubo mayor probabilidad de supervivencia observada entre las cohortes 2011-2013 y 2014-2016.

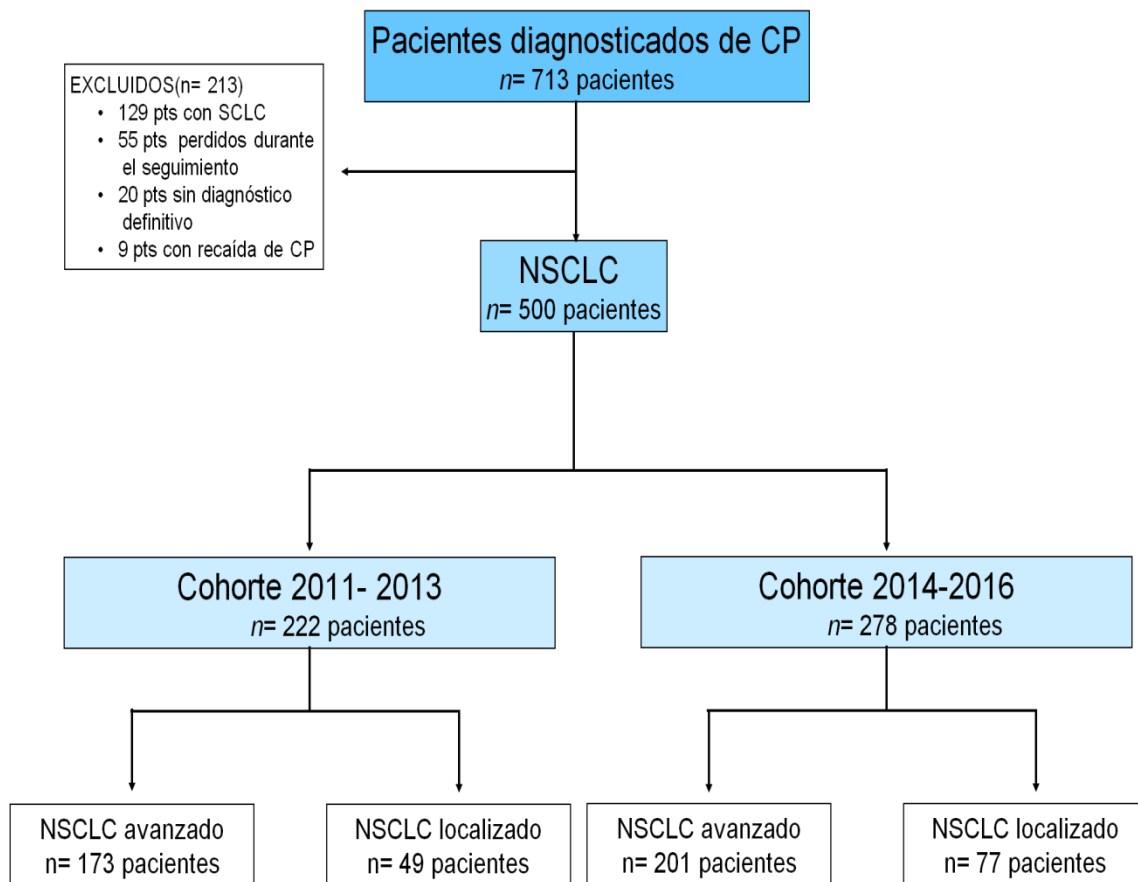


Figura 21. Diagrama STROBE para los participantes del estudio y su clasificación en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016. SCLC: small cell lung cancer. NSCLC: non-small cell lung cancer. LC: lung cancer

Tabla 20. Características de los participantes del estudio en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016.

	2011-2013 (n= 222)	2014-2016 (n= 278)	p-value
Edad, años	66.3± 10.5	66.8± 11.7	0.753
Sexo M/F, (%)	83.9%/ 16.1%	76.6%/ 23.4%	0.032
Historia de tabaquismo			
Nunca fumadores, n (%)	23 (10.3%)	52 (18.7%)	0.007
Paquetes-año	44.8± 25.6	44.6± 34.2	0.941
Síntomas al diagnóstico (%)			
Asintomático	31 (13.9%)	47 (16.9%)	0.054
Dolor torácico	123 (39.7%)	134 (33.7%)	0.099
Hemoptisis	73 (23.5%)	65 (16.3%)	0.016
Tos	126 (40.6%)	184 (46.2%)	0.137
Cuadro constitucional	133 (42.9%)	130 (32.7%)	0.005
Disnea	108 (34.8%)	162 (40.7%)	0.111
Antecedente oncológico			
Cáncer previo de pulmón, n(%)	4 (1.8%)	12 (4.3%)	0.182
Cáncer previo no de pulmón, n (%)	41 (18.4%)	105 (37.7%)	<0.001
Tipo histológico NSCLC, n (%)			
Adenocarcinoma	114 (51.3%)	139 (50.0%)	0.493
Epidermoide	103 (46.3%)	130 (46.7%)	0.232
Otro	5 (2.2%)	9 (3.2%)	0.147
Estadio, n (%)			
I	11 (3.6%)	15 (3.8%)	0,373
II	20 (6.4%)	22 (5.5%)	
III	68 (22.0%)	96 (24.1%)	
IV	127 (41.0%)	148 (37.2%)	
Localizado vs Avanzado, n (%)			
Localizado	49 (22.1%)	77 (27.7%)	0.150
Avanzado	173 (77.9%)	201 (72.3%)	

Tabla 21. Procedimientos diagnósticos y moleculares durante la evaluación basal entre los grupos de estudio

	2011-2013	2014-2016	
	(n= 222)	(n= 278)	p-value
Procedimientos de estadificación			
PET-CT	159 (72.2%)	215 (77.5%)	0.220
EBUS-TBNA	30 (13.6%)	50 (17.9%)	0.001
US- TTP	1 (0.4%)	22 (8.0%)	0.004
Mediastinoscopia	6 (2.5%)	2 (0.6%)	0.94
Procedimientos moleculares			
Ninguno	136 (61.2%)	184 (66.1%)	0.453
Al menos uno	86 (38.8%)	94 (33.9%)	0.634
Mutación EGFR+	9 (4.5%)	12 (4.3%)	0.609
	2011-2013	2014-2016	
	(n= 222)	(n= 278)	p-value
Procedimientos moleculares			
Mutación ALK+	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0.262
Mutación k-ras+	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0.358
Mutación BRAF+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.368

Supervivencia al año del NSCLC

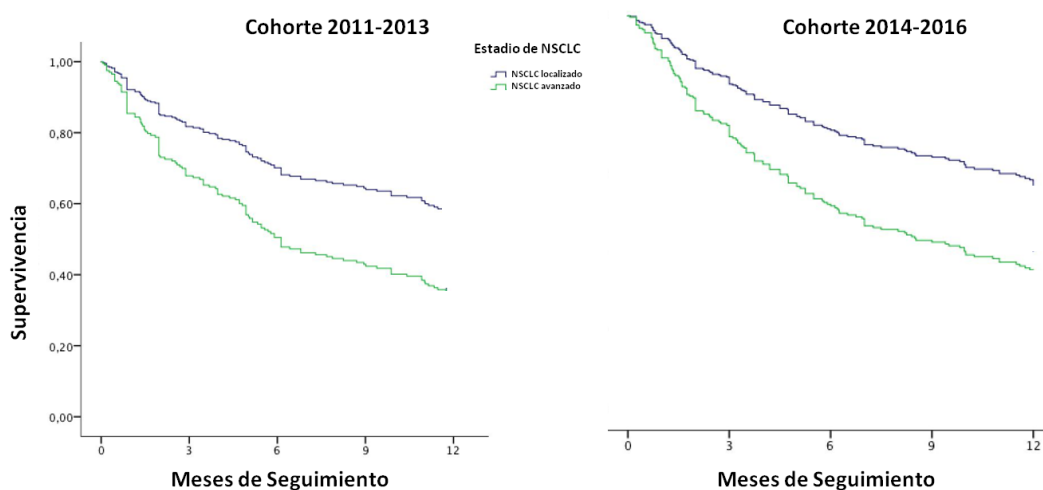


Figura 22. Curvas de supervivencia Kaplan–Meier al año para NSCLC localizado y avanzado para las cohortes 2011-2013 y 2014- 2016

Tabla 22. Tasas de supervivencia al año de pacientes con NSCLC localizado y avanzado en ambas cohortes (2011-2013 y 2014-2016)

	2011-2013 (n= 222)	2014-2016 (n= 278)	p-value*
Fallecimientos, n	176	197	
NSCLC localizado	30	41	
NSCLC avanzado	146	156	
Supervivencia global al año	20.7%	29.1%	0.140
NSCLC localizado	38.7%	46.7%	
NSCLC avanzado	15.6%	22.4%	
Mediana de la supervivencia (meses) (95% CI)	17.7 (14.4- 20.9)	17.9 (15.1- 22.9)	0.824
NSCLC localizado	28.6 (21.4-37.3)	29.4 (21.0-39.1)	
NSCLC avanzado	12.3 (9.6-15.1)	12.4 (9.7-15.0)	
Supervivencia media (meses) (95% CI)	7.7 (5.1-10.3)	8.4 (5.7- 11.0)	0.232
NSCLC localizado	20.0 (8.9-33.0)	18.0 (4.6- 31.3)	
NSCLC avanzado	5.6 (4.7-6.4)	5.0 (3.7-6.2)	

Tabla 23. Modelo de regression de Cox o de riesgos proporcionales. Factores relacionados con la supervivencia en la totalidad de la muestra NSCLC (2011-2016). SUV:: standardized uptake value en PET-CT; TKIs: tyrosine-kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib, afatinib). Inhibidor Anti-PD-L1 inhibitor: anti Programmed Death Ligand inhibitor (pembrolizumab).

	OR	95% CI		p-value
		Inferior	Superior	
Edad (por año)	1.016	1.006	1.027	0.002
Sexo (varón)	0.787	0.588	1.052	0.105
SUVmax	0.978	0.963	0.993	0.003
NSCLSC avanzado	0.494	0.36	0.678	0
Cohorte 2011-2013 vs 2014-2016	1.145	0.934	1.403	0.193
Tratamiento conTKIs	2.303	1.123	4.723	0.023
Quimioterapia basada en platino	1.202	0.884	1.634	0.24
Inhibidor Anti-PD-L1	2.173	0.524	9.02	0.285
Resección quirúrgica	2.045	1.338	3.126	0.001

3.3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO.

Entre 2011 y 2016 (inclusive), fueron diagnosticados 713 pacientes de cáncer de pulmón de los cuales 134 (18,2%) tenían diagnóstico de cáncer de pulmón microcítico (SCLC). La Figura 21 muestra el diagrama STROBE para la muestra del estudio. En la Tabla 24 se presentan las características de los pacientes con SCLC según la cohorte de estudio, siendo, al igual que en el caso de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) la mayoría de los pacientes varones con más de 60 años y con una marcada exposición tabáquica (más de 40 paquetes-año). Cuando se diagnosticaron, la mayoría de los pacientes se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad o enfermedad con metástasis extratorácicas (66,4% de la muestra SCLC). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes de estudio en relación a la edad, sexo, sintomatología de debut, antecedentes de cáncer o estadio/extensión de la enfermedad, aunque hubo una tendencia hacia una proporción mayor de mujeres en la cohorte 2014-2016, así como un aumento en la proporción de pacientes que presentaron hemoptisis. La gran mayoría de los pacientes presentaron algún síntoma en el momento del diagnóstico, pero no hubo diferencias entre las cohortes. La proporción de pacientes asintomáticos en ambos grupos fue baja, entorno al 15% de los pacientes asintomáticos cuando se diagnosticaron. La tabla 25 resume las pruebas diagnósticas realizadas durante la evaluación inicial y el esquema terapéutico de base seleccionado. Hubo un aumento en el número de procedimientos mediante punción endobronquial guiada por ecobroncoscopia (EBUS-TBNA) y tomografía axial por emisión de positrones (PET-CT) en la segunda cohorte, así como una tendencia hacia un mayor uso punciones transtorácicas guiadas por ecografía (US-TTP), aunque esto no fue estadísticamente significativo. El esquema terapéutico seleccionado más frecuentemente para los pacientes con SCLC era quimioterapia basada en carboplatino/cisplatino más etoposido, sólo o conjuntamente con radioterapia torácica.

En cuanto a la supervivencia, la supervivencia global al año evaluada para ambas cohortes fue similar (Figura 22). La Tabla 26 recoge el número de fallecimientos en ambas cohortes así como la supervivencia global de ambos grupos y la media y mediana de supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada y avanzada, no presentando diferencias estadísticamente significativas en dichas variables entre ambos grupos. En la tabla 27 se muestran los resultados del modelo de regresión de Cox o de riesgos proporcionales para la supervivencia en toda la muestra. El único factor asociados con un aumento del riesgo de mortalidad durante el estudio fue la edad al diagnóstico (OR 1,03, 95% CI 1,01-1,05), mientras que una estadio localizado en el momento del diagnóstico proporcionó un menor riesgo de mortalidad (OR 0,50, 95% CI 0.31-0.65), al igual que la realización de PET-CT (OR 0,03 , 95% CI 0,004-0,360).

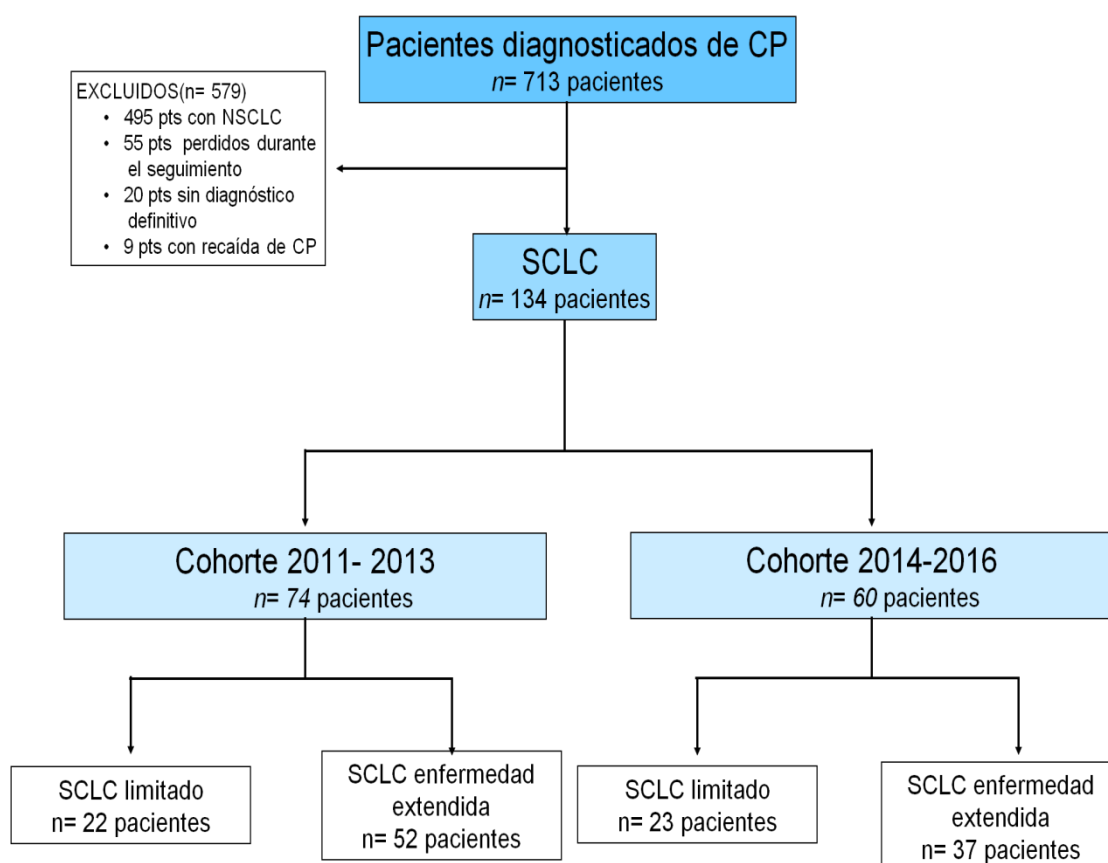


Figura 23. Diagrama STROBE para los participantes del estudio y su clasificación en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016. SCLC: small cell lung cancer. NSCLC: non-small cell lung cancer. LC: lung cancer.

Tabla 24. Características de los participantes del estudio con SCLC en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016

	2011-2013	2014-2016	
	(n = 74)	(n = 60)	p-value
Edad, años	65.3 ± 11.5	64.8 ± 9.1	0.423
Sexo, M/F, (%)	81.1%/18.9%	66.6%/33.3%	0.057
Historia de tabaquismo			
Nunca fumador, n (%)	3 (4.1%)	3 (5.0%)	0.516
Paquetes-año	55.2± 28.6	58.1± 35.2	0.731
Síntoma al diagnóstico, n (%)			
Asintomático	10 (13.5%)	10 (16.7%)	0.611
Dolor torácico	31 (41.9%)	20 (33.3%)	0.310
Hemoptisis	20 (27.0%)	9 (15.0%)	0.093
Tos	33 (44.6%)	25 (41.7%)	0.734
Cuadro constitucional	28 (37.8%)	23 (38.3%)	0.953
Disnea	24 (32.4%)	25 (41.7%)	0.270
Historia oncológica			
Cáncer de pulmón previo, n (%)	0 (0%)	1 (1.6%)	0.589
Cáncer no de pulmón previo n (%)	11 (14.8%)	7 (11.6%)	0.265
Estadio inicial, n (%)			0.501
I	1 (1.3%)	0 (0.0%)	
II	8 (10.8%)	4 (6.6%)	
III	15 (20.2%)	18 (30.0%)	
IV	48 (64.8%)	34 (56.6%)	
Extensión, n (%)			0.294
Limitado	22 (29.7%)	23 (38.3%)	
Avanzado	52 (70.3%)	37 (61.7%)	

Tabla 25. Procedimientos diagnósticos y esquemas terapéuticos iniciales en ambas cohortes SCLC (2011-2013 y 2014-2016). PET-CT: positron emission tomography-computed tomography. EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. US-TTP: ultrasound-guided transthoracic puncture. QT: chemotherapy with cisplatin/carboplatin plus etoposide. RT: thoracic radiotherapy.

	2011-2013	2014-2016	
	(n = 74)	(n = 60)	p-value
Procedimiento de estadificación			
PET-CT	42 (56.8%)	49 (86.7%)	0.008
EBUS-TBNA	8 (10.9%)	18 (30.0%)	0.007
US-TTP	0 (0.0%)	3 (5.9%)	0.052
Mediastinoscopia	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0.366
Esquemas terapéuticos			
Cuidados paliativos	9 (12.2%)	13 (21.7%)	0.453
QT	29 (39.1%)	13 (21.7%)	0.328
QT+ RT	22 (29.8%)	25 (41.6%)	0.299
Otros	14 (18.9%)	9 (15.0%)	0.182

Supervivencia al año del SCLC

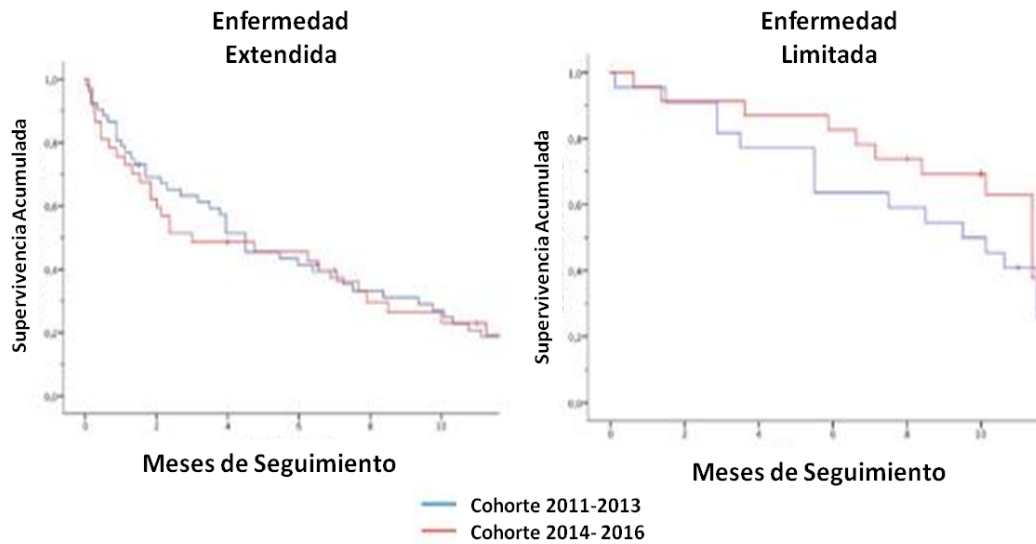


Figura 24. Supervivencia global al año evaluada para ambas cohortes (2011-2013,2014-2016)

Tabla 26. Tasas de supervivencia al año de pacientes con SCLC localizado y extendido en ambas cohortes (2011-2013 y 2014-2016)

	2011-2013 (n = 74)	2014-2016 (n = 60)	p-value*
Fallecimientos, n	65	44	
Enfermedad limitada	16	12	
Enfermedad extendida	49	32	
Supervivencia global al año	12.1%	26.6%	0.572
Enfermedad limitada	27.3%	47.8%	
Enfermedad extendida	13.5%	5.8%	
Mediana de la supervivencia (95% CI)	6.4 (5.4-7.4)	6.7 (5.5-7.8)	0.744
Enfermedad limitada	8.6 (7.0-10.2)	9.9 (8.4-11.3)	
Enfermedad extendida	5.7 (4.5-6.9)	5.4 (3.9-6.9)	
Supervivencia media (meses) (95% CI)	6.0 (5.1-8.3)	6.4 (5.2- 8.6)	0.232
Enfermedad limitada	20.0 (8.9-33.0)	18.0 (4.6-31.3)	
Enfermedad extendida	5.0 (2.9-7.0)	3.5 (0.0-8.3)	

Tabla 27. Modelo de regression de Cox o de riesgos proporcionales. Factores relacionados con la supervivencia en la totalidad de la muestra SCLC (2011-2016). SCLC: small cell lung cancer.

	OR	Odds Ratio 95% CI		Sig.
		Inferior	Superior	
SCLC, enfermedad limitada	0,501	0,318	0,79	0,003
Cohorte 2011-2016	0,799	0,525	1,215	0,293
Edad, por año	1,033	1,013	1,055	0,001
PET-CT	0,039	0,004	0,36	0,004

DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

5.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL CÁNCER DE PULMÓN Y DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo y el tabaco es el más importante factor de riesgo para su desarrollo, estando implicado en el 90% de los casos. Parkin et al.⁶² presentan resultados de todo el mundo, dividiéndolo en 23 zonas, y encuentran que el tumor con mayor incidencia es el cáncer broncogénico seguido del de estómago y del de mama (el más frecuente en la mujer). Estiman una incidencia para los hombres de 771.800 casos (327.000 casos en países en vías de desarrollo frente a 444.700 en países de ámbito occidental) y de 265.100 casos para las mujeres (113.300 casos en países en vías de desarrollo y 151.800 en los países occidentales). El cáncer de pulmón es la segunda causa de cáncer en los Estados Unidos de Norteamérica, con 172.570 nuevos casos en este año y 163.510 muertes. Por géneros, constituye la segunda causa de cáncer tanto en varones con 93.010 nuevos casos (13% del total) como en mujeres (79.560 nuevos casos; 12%). Es de destacar, que en los últimos años se ha observado una menor incidencia de cáncer de pulmón en varones (que alcanzó su máxima expresión en los años 80 con una incidencia de 86 por 100.000 habitantes) mientras que se observa una tendencia a la estabilización en el crecimiento de la incidencia en mujeres⁶⁷. En Europa el cáncer de pulmón es el diagnóstico más frecuente de cáncer con 381.000 nuevos casos en 2004, los cuales constituyen el 13.2% de todas las neoplasias. En hombres el cáncer de pulmón es el tumor de mayor incidencia (298.600 nuevos casos). En mujeres es la cuarta neoplasia en frecuencia con 82.900 nuevos casos en 2004⁶⁵. En la Unión Europea el cáncer de pulmón constituye la segunda neoplasia más frecuente en hombres contabilizando el 17.6% de todos los diagnósticos (196.100 nuevos casos) e inmediatamente después del carcinoma de próstata. En mujeres ocupa la cuarta posición con 62.000 nuevos casos (6.5% de todas las neoplasias)⁶⁵. Pisani et al.⁶⁸, en 1990, confirman que la mayor

mortalidad por cáncer a nivel mundial corresponde al de pulmón, 692.500 casos en hombres y 228.400 en mujeres. En Estados Unidos es la primera causa de muerte en ambos sexos (90.490 varones y 79.560 mujeres). En estas últimas es de destacar que la mortalidad absoluta por cáncer de pulmón duplica a la mortalidad por carcinoma de mama, mientras que en varones es mayor que la mortalidad asociada a todos los tumores del aparato digestivo (colon, páncreas, estómago, esófago, etc.) más la mortalidad por carcinoma de próstata⁶⁹. El descenso en el diagnóstico no se ha asociado a una menor mortalidad, ya que no se ha obtenido una mejoría en los resultados de los tratamientos actuales frente al cáncer de pulmón, considerándose en estos momentos que se ha alcanzado una meseta terapéutica. Por ello, cualquier declive en la mortalidad asociada al cáncer de pulmón debe valorarse hoy día como secundaria a los programas de actuación frente al tabaquismo. En Europa el cáncer de pulmón es el responsable del 20% de todas las muertes por cáncer, lo cual contabiliza en números absolutos 341.800 muertos en 2004. En los hombres la mortalidad (268.300 muertos en 2004) constituyó un 25% de todas las muertes por cáncer en varones y en mujeres fue la tercera en número de muertes (73.500 muertes en 2004)⁶⁵. En la Unión Europea sigue siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres con 178.400 muertos (el 27.3% del total) y la tercera en mujeres (55.900 muertas; 11%)⁶⁵

En los últimos años se han publicado varios estudios epidemiológicos sobre el cáncer de pulmón en nuestro país, en los que se evidencia que el porcentaje de varones afectados sigue siendo muy superior al de las mujeres; no obstante, es importante destacar el aumento en las tasas de incidencia y mortalidad entre estas últimas. En nuestro estudio, el porcentaje de varones con neoplasia de pulmón fue del 90,7%, frente a un 9,3% entre las mujeres, y la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico, de 65 años en varones y de 62 años en mujeres, datos similares a los observados por otros autores de nuestro entorno y similar a la mayoría de las casuísticas europeas.

En cuanto al hábito tabáquico según sexo, observamos en nuestro estudio un 46,3% de mujeres fumadoras comparado con el 98,2% de varones fumadores. Dichos

datos contrastan con los obtenidos a nivel nacional, donde se manejan cifras aproximadas del 31,6% en varones y del 21,5% en mujeres, según refleja el Instituto Nacional de Estadística en la Encuesta Nacional de Salud de 2006. Por otro lado, el cáncer de pulmón en no fumadores es más frecuente en mujeres que en hombres. Así, en una revisión de Sun et al³⁶⁵ de casos de cáncer de pulmón en no fumadores, se puede observar una proporción más alta de dicha patología en mujeres tanto en Europa como en Estados Unidos (21% en Europa y 15% en Estados Unidos). El elevado porcentaje de mujeres con cáncer de pulmón no fumadoras también podría explicarse por predisposición genética, tabaquismo pasivo o factores ambientales³⁶⁶. Recientemente se han publicado numerosos análisis estadísticos e interpretaciones de grandes registros de CP. Parece indudable que, entre la población no fumadora, la incidencia de CP es más elevada en la mujer³⁴⁻³⁶. Además, los últimos datos apuntan también a que la mujer podría ser algo más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco^{37,38}, si bien todavía hay controversia al respecto³⁹⁻⁴⁴. En nuestro país, la relación varón/mujer, aunque menos acusada que hace años, es aún elevada. En lo que respecta a las cifras de mortalidad en España, a partir de 1995 se inicia una tendencia a la disminución de ese cociente (tabla 3); en cuanto a la incidencia, en un estudio multicéntrico reciente de ámbito nacional (EpicliCP-2003) se apreciaron grandes diferencias regionales, probablemente atribuibles a pequeñas diferencias temporales en la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco³². En todo caso, la relación varón/mujer (8,5 en 2003)³² es todavía sustancialmente mayor que en otros países occidentales, en los que varía entre 1,3 y 4,5 (tabla 2)⁴⁵⁻⁵¹. En lo que respecta a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia al aumento, y en nuestro país ya son más del 50% los casos de CP con más de 70 años. La edad media se aproxima a los 70 en la mayoría de los registros^{32,52-55}. Estos datos reflejan, al menos en parte, el envejecimiento de nuestra población e implican probablemente un aumento de la comorbilidad asociada cuando se diagnostica el CP. El ligero repunte (+10%) registrado durante el lustro 2000–2005 hay que considerarlo en relación con el intenso y rápido aumento de población atribuible a la inmigración masiva que ha tenido lugar en nuestro país. Si se consideran las tendencias demográficas de los últimos años (un rápido envejecimiento de la población autóctona y una reciente incorporación masiva de emigrantes, con el consiguiente aumento de la

población total), es fácil deducir que las tasas de incidencia ajustadas, muy próximas a las de mortalidad, han empezado a disminuir, al menos en los varones. Así lo señalan algunos estudios recientes realizados en varias regiones españolas^{25,26}. Por lo tanto, parece que se quiebra por fin la tendencia, iniciada a mediados del siglo pasado, de aumento ininterrumpido de tasas y que, aunque con algún retraso, nuestro país se incorpora al grupo de países occidentales (EE.UU., Canadá, Reino Unido, Suecia, etc.) que algunos años antes comenzaron a registrar primero una estabilización y después un declive en la incidencia de la enfermedad.

En nuestro trabajo encontramos que las mujeres tienen un consumo acumulado de tabaco menor que los hombres (10,90 frente a 60,13), tal como se observa en algunos estudios³⁶⁷. En la literatura podemos encontrar discrepancias entre el nivel de exposición al humo de tabaco y la susceptibilidad a desarrollar cáncer de pulmón en ambos sexos. De esta modo, Dresler et al³⁶⁸ postulan que las mujeres presentan una mayor susceptibilidad para desarrollar cáncer de pulmón a igual nivel de exposición al humo de tabaco, mientras que otros autores, como Bain et al³⁶⁹ afirman que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón entre hombres y mujeres es similar para el mismo nivel de consumo. Según las sucesivas ENS desde 1987⁷⁶, la prevalencia del tabaquismo ha ido disminuyendo con el transcurso de los años de forma global, aunque este descenso es atribuible fundamentalmente al sexo masculino, ya que por el contrario ha aumentado en las mujeres. Esta tendencia parece atribuible a la más tardía incorporación al hábito tabáquico de las mujeres, como consecuencia de su acceso al mundo laboral e igualdad con el sexo masculino, mientras que el descenso en varones puede ser consecuencia de las medidas informativas de prevención de tabaquismo que están disminuyendo el consumo de tabaco, tanto a expensas del grupo de los que dejan de fumar como de los que nunca han fumado.

Según el modelo descriptivo de la epidemia de tabaquismo de López et al.⁷⁷, España estaría en la fase III de dicho modelo. En la fase I, el tabaquismo es poco frecuente y se consume más en las clases aventajadas. En la fase II el consumo se hace más prevalente, sobre todo en varones y con mayor nivel socioeconómico. Durante la

fase III empieza la disminución de prevalencia en varones, sobre todo en los de mayor nivel socioeconómico, mientras que en las mujeres, que llevan un retraso entre 20 y 30 años respecto a los varones, se alcanza la máxima prevalencia y se estabiliza. En la fase IV la prevalencia se reduce tanto en varones como en mujeres y el consumo es más elevado en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos.

Si observamos la evolución durante 19 años del tabaquismo por grupos de edad, observamos que en todos los grupos ha habido un descenso del consumo, excepto en el intervalo de 45 a 64 años, con un leve incremento en 2006. Si analizamos estos datos por sexo, se pone de manifiesto que en los varones el descenso se ha producido en todos los grupos, mientras que en las mujeres el único grupo de edad donde ha descendido es en el grupo de edad más joven, y donde el incremento ha sido más notable es en las mujeres entre 45 y 64 años.

Existen datos más recientes sobre prevalencia de tabaquismo del año 2009, publicados por el Instituto Nacional de Estadística y el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, a partir de la Encuesta Europea de Salud en España⁷⁸. Esta operación estadística, realizada en 18 países de la Unión Europea con un cuestionario común, pretende obtener información comparable sobre el estado de salud, el uso de servicios sanitarios y los determinantes de salud individuales y ambientales de la población de 16 y más años. Según estos resultados, la prevalencia de tabaquismo en España fue del 29,9%, el 26,2% fuma a diario, el 3,7% es fumador ocasional, el 20,4% se declara exfumador y el 49,7% nunca ha fumado. Por sexo, el porcentaje de fumadores diarios es del 31,2% en los varones y 21,3% en mujeres. Cabe destacar que el 26,3% de los jóvenes de 16 a 24 años fuma a diario, y este porcentaje se eleva al 33% para las edades de 25 a 54 años, disminuyendo luego a medida que avanza la edad. Según la cantidad de cigarrillos que se consumen, encontramos que fuman entre 1 y 9 cigarrillos un 24,77% de los fumadores, entre 10 y 19 cigarrillos un 32,89% y 20 o más cigarrillos un 42,34%. Los fumadores más severos son los comprendidos entre intervalos de edad de 45 a 64 años, mientras que los más leves son los jóvenes entre 16 y 24 años y los mayores de 75 años⁷⁶.

Respecto a la ocupación o profesión de los fumadores encontramos una prevalencia del 37,5% en fumadores trabajadores, un 40,32% en parados, un 23,2% en estudiantes, un 14,36% en jubilados/pensionistas, un 19,34% en dedicados principalmente a las tareas del hogar, y un 28,4% en los fumadores en otras situaciones.

Si evaluamos la presencia de tabaquismo por comunidades autónomas, la mayor la encontramos en las comunidades de Valencia y Murcia, y la menor en el País Vasco y en la Comunidad de Castilla y León⁷⁶.

Respecto al tabaquismo en adolescentes, un 62% de los escolares ha fumado en alguna ocasión y el 21,6% fuma diariamente. Según datos de la Encuesta Escolar sobre Drogas 2000-2008 (ESTUDES)⁷⁹ realizada por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas, los estudiantes entre 14 y 18 años fumaban en el año 2000 un 23,15%, en 2004 un 20% y en 2008 un 16,35%; es decir, se observa un descenso en la prevalencia en este grupo de edad en los últimos años. Llama la atención que las mujeres fuman más. La edad media de inicio de consumo fue de 13,35 años en 2000, 13,45 años en 2004 y de 13,5 en 2008. Parece que la edad de inicio de consumo se está retrasando muy discretamente, siendo los varones los que empiezan a fumar más tarde.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a nivel mundial fuma el 47% de los varones y el 12% de las mujeres. Aunque la prevalencia es muy variable, se observa de forma general que es mayor en países pobres que en los desarrollados. En 2006 la región del Pacífico Oriental tenía la más alta prevalencia en varones mayores de 15 años, con un 56,5%. No obstante, entre adolescentes de 13 a 15 años en el período de 2000-2010 en esta zona, la prevalencia era la más baja notificada por la OMS. La región del Sudeste Asiático fue la siguiente con más alta prevalencia y África fue la región con la menor notificada⁸⁰. En estas zonas la alta prevalencia es a expensas de los varones, ya que en mujeres es mucho más baja que en otras regiones como Europa y América, donde la diferencia entre varones y mujeres es mucho menor.

En EE.UU., país con muchos años de desarrollo de programas de lucha antitabaco, el consumo de tabaco aumentó considerablemente desde el inicio del siglo

XX hasta 1963. En 1965 la prevalencia global era del 42,4% (51,9% en varones y 3,9% en mujeres). Desde entonces la prevalencia ha disminuido progresivamente tanto en varones como en mujeres, hasta situarse por debajo del 20%, siendo en varones ligeramente superior pero con tendencia a igualarse. Según datos del WHO Report on the Global Tobacco Epidemic⁸¹, en el año 2010 eran fumadores diarios mayores de 15 años un 15,2% (16,2% en varones, 14,3% en mujeres). Por tanto, EE.UU. estaría en la fase IV del modelo descriptivo de epidemia de tabaquismo de López et al.⁷⁷

Respecto a la región europea, desde hace años se están realizando esfuerzos comunes para luchar contra la epidemia del tabaquismo. No obstante, los distintos países europeos tienen características sociales y económicas peculiares que inciden en el consumo de tabaco. Según datos de 2006 de la OMS en Europa⁸⁰, los países con mayor prevalencia de tabaquismo en varones son Rusia (70%), Ucrania (64,5%), Bielorrusia (64,4%) y Armenia (61%), seguidas por otras de las antiguas Repúblicas Soviéticas. Por el contrario, es en estos países donde la prevalencia en mujeres es menor dentro de Europa (Armenia 2,7%, Kirguistán 4,2%, Georgia 5,6%). Los países europeos con mayor prevalencia en mujeres son Austria (41%), Grecia (39,4%) y Polonia (37,7%). Por otro lado, la menor prevalencia en varones se sitúa en Suecia, 17%, e Islandia, 29,3%, los cuales, ya en la década de los 90 encabezaban la lista de países europeos con menor número de fumadores varones⁸². En Suecia fuman más las mujeres (23,8%) que los varones, pero ambos sexos están disminuyendo su prevalencia desde los últimos 30 años⁸², convirtiéndose en el país europeo con menor consumo global en población mayor de 14 años de edad. Según estos datos dispares y las tendencias de evolución, podemos clasificar a los países en diferentes fases del modelo descriptivo de la epidemia de tabaquismo de López et al.⁷⁷ Las poblaciones del sur de Europa y algunas zonas del centro y norte europeas estarían en fase III, mientras otras poblaciones como Suecia e Islandia estarían en fase IV, con disminución del tabaquismo en ambos sexos.

Más recientemente, según un estudio publicado en 2011 por Banegas et al.⁸³, en el año 2006 se produjeron en España 53.155 muertes atribuibles al tabaquismo en individuos con edad a partir de 35 años, 47.174 varones (88,7%) y 5981 mujeres; el

27,4% de estas muertes fueron prematuras (antes de los 65 años). Si se comparan estos datos con los relativos al año 2001, referidos anteriormente, se evidencia un leve descenso, aunque en las mujeres prosigue el ascenso (fig.5). Según estos mismos autores, en los varones predominan las defunciones atribuibles por cáncer y en las mujeres por enfermedades cardiovasculares, siendo la primera causa aislada de muerte atribuible el cáncer de pulmón, tanto en varones como en mujeres.

Según la evolución de los indicadores de salud en España publicados en 2009, la mortalidad por causas relacionadas con el tabaco descendió en nuestro país entre 1990 y 2007. Concretamente, la tasa ajustada de mortalidad por edad por causas relacionadas con el hábito tabáquico descendió un 32% en varones y un 43% en mujeres entre esos dos años⁷⁸.

Fuera de España, y según datos de la OMS, en el siglo XX el tabaco mató a 100 millones de personas en el mundo, y se calcula que en el siglo XXI podría matar a 1000 millones. Según un informe de 2008 de dicha organización sobre la epidemia mundial de tabaquismo y los efectos de las intervenciones encaminadas a detenerla, se estima que se producen en la actualidad 5,4 millones de defunciones por año en el mundo (una de cada 10 defunciones de adultos) y, a menos que se adopten medidas urgentes, para 2030 habrá más de 8 millones de defunciones por año, de las que más del 80% se registrarán en países en desarrollo. El tabaco causa la muerte como promedio 15 años antes de lo naturalmente previsible⁸⁴. Las enfermedades atribuidas al tabaco causantes del 75-88,9% de las muertes son el carcinoma broncogénico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral. Un estudio publicado por Ferlay et al. Estima que la mortalidad por cáncer broncogénico en la UE en el año 2006 fue de 171.990 varones y 64.100 mujeres⁸⁵.

La morbilidad global es más difícil de cuantificar que la mortalidad. En algunas enfermedades, como el carcinoma broncogénico o la enfermedad vascular periférica, el exceso de incidencia o de mortalidad es casi enteramente debido al tabaco; sin embargo, para la mayoría de enfermedades, parte de la asociación con el tabaco puede deberse a factores de confusión que se correlacionan con el tabaco y que también pueden ser

causa de enfermedad. Para la mayoría de las enfermedades el riesgo relativo es similar en varones y en mujeres a igualdad de consumo⁸⁶. En el embarazo el tabaquismo es causa importante de morbilidad; así, los defectos congénitos, el aborto espontáneo, el riesgo de embarazo ectópico o el bajo peso al nacer son más frecuentes en madres fumadoras.

Pero los fumadores no son los únicos que enferman y mueren por causa del tabaco. El humo ambiental del tabaco (HAT) tiene consecuencias sanitarias graves, y a menudo mortales. Las investigaciones muestran claramente que no hay ningún nivel de exposición al humo de segunda mano (tabaquismo pasivo) que no acarree riesgos; por ejemplo, la exposición al HAT aumenta un 25-30% el riesgo de cardiopatía coronaria y un 20-30% el riesgo de cáncer de pulmón entre los no fumadores. En España un 40% de la población de 16 y más años declaró estar expuesta al humo del tabaco en el transporte y en lugares públicos cerrados; este porcentaje es más elevado en el grupo de 16 a 24 años, en el que alcanza un 56,8%, y disminuye al aumentar la edad; la exposición es más frecuente en los varones⁷⁸. A escala mundial, alrededor de un tercio de los adultos (sobre todo mujeres) están expuestos sistemáticamente al HAT, que mata cada año a 600.000 personas. En EE.UU. el HAT causa anualmente unas 50.000 muertes (entre ellas 3.400 defunciones por cáncer de pulmón, 46.000 defunciones por cardiopatías, 430 casos de muerte súbita del lactante); en la Unión Europea el HAT en el lugar de trabajo causa cada año un número estimado de 7.600 defunciones, a las que hay que añadir otras 72.100 muertes provocadas por la exposición en el hogar.

Se estima que en el mundo entero unos 700 millones de niños (es decir, un 40% de la población infantil total) están expuestos al HAT en sus hogares; del total de muertes atribuibles al HAT, un 31% se da en la población infantil. El riesgo de padecer infecciones respiratorias agudas es entre un 50 y un 100% más elevado en este grupo; también se observa una mayor incidencia de las infecciones del oído y un mayor riesgo de padecer discapacidades del desarrollo y problemas de conducta. En los lactantes que han estado expuestos a este riesgo, ya sea en el útero de la madre o después de nacer, se aprecian niveles de riesgo mayores de muerte prematura e insuficiencia ponderal, y el

riesgo de muerte súbita es el doble de elevado⁸⁴. Numerosos estudios confirman que el tabaquismo activo y pasivo son causa de mortalidad, morbilidad y discapacidad atribuibles a una amplia variedad de enfermedades. Sin embargo, la satisfactoria trayectoria del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) es una prueba inequívoca de que existe la voluntad política de ampliar el alcance de las iniciativas de control del tabaco y mejorar su eficacia, así como voluntad de proteger a las personas contra los efectos nocivos del HAT a través de medidas legislativas y ejecutivas⁸⁶.

Cuando fumamos se originan dos tipos de corrientes de humo, la corriente principal o directa y la corriente secundaria o de segunda mano. La corriente directa es la generada por el propio fumador y es la que éste inhala al efectuar la maniobra de aspiración para fumar, se desplaza a través del cigarrillo, llega directamente al aparato respiratorio del fumador. Cuando el fumador exhala el humo de tabaco previamente inhalado hablamos de humo exhalado y cuya composición resulta diferente de la que presentaba la corriente principal y dependerá de la forma de fumar que tenga el fumador. La corriente secundaria o lateral es la que se desprende directamente desde el cigarrillo en combustión (humo de segunda mano o emanado), es la que inhala sobre todo el fumador pasivo y no es inicialmente inhalada ni exhalada por el fumador. Puede resultar más peligrosa que la corriente principal al presentar mayores concentraciones de determinados productos tóxicos. En los dos tipos de corrientes se liberan una serie de productos en forma de gas y de partículas sólidas, que resultan dañinos para la salud de fumadores activos y pasivos (Tablas 7 y 8). La corriente principal transporta gases y $10^{(9)}$ - $10^{(10)}$ partículas/ml. Estas partículas tienen un tamaño entre 0,1 y 0,2 mm de diámetro, lo que favorece su penetración y su depósito en las pequeñas vías aéreas y alvéolos. No obstante, la cantidad de gases o partículas en el humo del tabaco que llegan al fumador dependerá tanto del tipo de cigarrillo (con o sin filtro) como de la forma de fumar que tenga cada fumador, frecuencia de caladas, profundidad de la inspiración, tiempo de apnea, etc. Muchas sustancias nocivas presentes en el humo están más concentradas en la corriente secundaria (monóxido y dióxido de carbono, amoníaco, benceno, benzopireno, anilina, acroleína y otros muchos), lo que incrementa la toxicidad de la atmósfera que genera. Ambas corrientes contribuyen a contaminar el aire

donde se encuentra el fumador, dando lugar al término de aire contaminado por humo de tabaco (AHT), que resulta especialmente nocivo cuando alcanza determinadas concentraciones, hecho que ocurre especialmente en lugares cerrados y con inadecuada ventilación donde se encuentran fumadores y no fumadores. La mayoría de los efectos perniciosos del humo de tabaco, aparte de producir cáncer, se deben a la presencia de monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, amoníaco, ácido cianhídrico y acroleína, entre otras sustancias. Las características físicas del producto del tabaco interactúan con sus componentes químicos e influyen así en sus funciones y efectos^{89,96}. Por ejemplo, el tamaño de la picadura del tabaco de los cigarrillos, su grado de acidez y la presencia de otras sustancias interactúan e influyen en la nicotina que libera el producto^{93,96}. Del mismo modo, la conjunción de características físicas y químicas de los cigarrillos altera el tamaño y la distribución de las partículas del aerosol portadoras de la nicotina y de otros componentes químicos y determina su grado de absorción⁹⁷.

Es un tema controvertido si existe o no una mayor susceptibilidad en la mujer para desarrollar esta neoplasia^{139,140}, aunque un estudio reciente concluye que el riesgo es el mismo dado un mismo grado de exposición al humo del tabaco¹⁴¹. Sin embargo, existen importantes diferencias en la propia enfermedad: el adenocarcinoma es mucho más frecuente en las mujeres y parece que tienen una mejor supervivencia después de la resección quirúrgica en estadios iniciales¹³⁷. Puesto que la mayoría de los estudios sobre prevención y diagnóstico precoz del cáncer de pulmón han excluido a las mujeres, es una cuestión que debe investigarse en un futuro¹³⁷. En cuanto a la EPOC, también en el pasado la mayoría de los estudios demostraban una mayor prevalencia y mortalidad entre los varones¹⁴². Aunque existen múltiples estudios²⁴ que establecen una mayor susceptibilidad en la mujer a los efectos del humo del tabaco sobre la función pulmonar, el papel del sexo como factor de riesgo de EPOC es aún incierto¹⁴³. Los datos más recientes de países desarrollados demuestran que la prevalencia de EPOC es casi igual en varones y mujeres, lo que probablemente refleja los cambios en el consumo de tabaco¹⁴³. En países como Canadá, en el rango de edad de 55 a 74 años, la EPOC es ya más frecuente en mujeres¹⁴⁴. Este hecho ha llevado a pensar que la EPOC, como la osteoporosis, llegará a ser en un futuro próximo una enfermedad de mujeres mayores²⁷.

Pero todavía hoy, para la mayoría de los médicos, el término EPOC evoca la imagen de un varón mayor, disneico y fumador. Esto ha contribuido a que exista un claro sesgo de género ante la presencia de un patrón obstructivo en la mujer, que se traduce en la práctica clínica en una cierta resistencia a diagnosticarla de EPOC, con las consecuencias que esto comporta¹⁴⁵. Este sesgo de género en el diagnóstico no es exclusivo de la enfermedad respiratoria y ha sido recogido por otros autores a propósito de otras enfermedades relacionadas con el tabaco (p. ej., la cardiopatía isquémica)^{146,147}. En España, la prevalencia de EPOC en los varones es del 14,3%, y en las mujeres, del 3,9%¹⁴⁸, cifras que reflejan fielmente las características del estadio III del modelo epidemiológico de López et al¹ en el que se encuentra nuestro país en la actualidad. En dicho estadio la prevalencia empieza a disminuir entre los varones, es máxima en las mujeres y las consecuencias sobre la salud por enfermedades relacionadas se dan fundamentalmente en el varón. En España, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte atribuible al tabaco en los varones, pero es ya la segunda causa de muerte atribuible al tabaco en las mujeres, por detrás de la EPOC, habiendo superado a la enfermedad cerebrovascular¹⁴⁹. Estudios epidemiológicos recientes muestran que mientras el consumo de tabaco desciende progresivamente entre los varones, continúa incrementándose en las mujeres^{150,151}. España, al igual que otros países industrializados como EE.UU., Dinamarca, Alemania y Canadá, presenta por primera vez un porcentaje de mujeres fumadoras superior al de varones en el rango de edad de 16 a 24 años (el 43 frente al 41%)^{126,129}. Los ya clásicos trabajos sobre mortalidad realizados en nuestro país muestran por primera vez un rápido incremento de muertes atribuibles al consumo de tabaco en las mujeres a finales del siglo xx¹⁵². Durante años el interés por el tabaquismo femenino se centró principalmente en las consecuencias sobre la fertilidad¹⁵³. Sin restar importancia al tema del embarazo, desgraciadamente la salud de las propias mujeres está pasando a un primer plano en relación con el tema del tabaco. A día de hoy está claro que la igualdad de derechos incorporó equivocadamente también la igualdad de consumos. Si las mujeres fuman igual que los varones, enfermarán igual que los varones. Es necesario poner en marcha de manera inmediata políticas de prevención y control cuya población objetivo sea el

colectivo femenino para disminuir las consecuencias de esta fatal atracción que es la adicción a la nicotina.

Es claro el incremento de riesgo a medida que aumentan los años de exposición a los agentes nocivos, y de manera especial cuando coexiste el tabaquismo. En España y otros países de nuestro entorno, los trabajadores de la construcción, minería, hostelería, astilleros, agricultura, fundiciones de metales, industrias químicas y del automóvil, requieren una vigilancia adecuada.

Entre 1990 y 1993, alrededor de 32 millones de trabajadores de la Unión Europea, un 23% del total, y, en nuestro país, algo más de 3 millones, un 25,4%, estaban expuestos en su medio laboral a sustancias carcinógenas¹⁵⁶. Para España se ha estimado que en 1991 un 4% de los fallecimientos por cáncer (6% en hombres y 0,9% en mujeres) fueron consecuencia de la inhalación de carcinógenos ocupacionales¹⁵⁷. En los hombres el CP fue responsable del 65% de las muertes atribuibles a tumores relacionados con dichos agentes¹⁵⁷.

A juzgar por la información disponible sobre riesgo y población expuesta, parece muy probable que el asbesto, las radiaciones ionizantes y el humo de tabaco ambiental, sean los agentes que en mayor medida puedan inducir la aparición de esta neoplasia en los trabajadores

El modelo epidemiológico de López et al muestra también que las consecuencias en la salud de fumar cigarrillos se producen más tarde en las mujeres que en los varones, debido a la diferente cronología en el consumo¹³⁰. Estas diferencias de género han condicionado que las enfermedades producidas por el tabaco hasta hace poco tiempo hayan sido mayoritariamente “cosa de hombres”. Incluso durante un tiempo se llegó a pensar que las mujeres podían presentar cierta inmunidad o efecto protector hacia las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, dada la escasa prevalencia que presentaban. En efecto, el hecho de que las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco se hayan dado mayoritariamente en varones planteaba que las mujeres podían estar a salvo, aspecto también explotado por la industria tabacalera. Una

vez que se había logrado popularizar el consumo entre las mujeres, utilizando los mensajes publicitarios de libertad e independencia, la industria lanzó el tabaco light, destinado también al colectivo femenino, como una opción “más saludable” para las mujeres^{131,132}. La normativa europea que prohíbe cualquier denominación light en labores de tabaco ha “igualado” la oferta para ambos una vez más. En cualquier caso, el patrón de consumo es diferente entre varones y mujeres. La mayoría de los estudios describen un número inferior de cigarrillos/día y un grado de dependencia a la nicotina menor en las mujeres^{133,134}. Todo ello ha contribuido a transmitir la percepción de que la mujer es “un fumador” de menor riesgo. Nada más lejos de la realidad a la vista de los datos de los países en los que el tabaquismo femenino se inició años atrás. La mayoría de los estudios epidemiológicos del sigloXX mostraron que enfermedades como el cáncer de pulmón o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) eran casi exclusivas del varón. Pero las cosas han cambiado. La prevalencia de tabaquismo en la mujer se ha incrementado en los países desarrollados y ello ha condicionado cambios en las enfermedades¹³⁵. El cáncer de pulmón ha pasado de ser una enfermedad de varones durante el siglo XX a constituir lo que se ha definido como una epidemia contemporánea en las mujeres del siglo XXI. En EE.UU., donde las mujeres empezaron a fumar antes que las mujeres españolas, la mortalidad por cáncer de pulmón ha aumentado un 600% en los últimos 50 años¹³⁶. Como resultado de este rápido incremento, ha pasado a ser la primera causa de muerte por cáncer entre las estadounidenses y desde el año 1987 fallecen más mujeres por cáncer de pulmón que por cáncer de mama^{137,138}. Al igual que en los varones, en las mujeres la mayoría de los cánceres de pulmón (85-90%) están causados por el tabaco¹³⁶.

Con respecto a los tipos anatomopatológicos, el subtipo más frecuente de forma global en nuestro estudio fue el carcinoma epidermoide, con 1061 casos (52,4%), seguido del carcinoma microcítico, con 401(19,8%). Estos datos contrastan con los encontrados en numerosos estudios, donde podemos observar que el carcinoma epidermoide continúa siendo el más frecuente, seguido de cerca por el adenocarcinoma³⁷⁰, e incluso éste último se sitúa a la cabeza en las series norteamericanas³⁷¹. Quizá podamos explicar en parte este fenómeno por la aún relativa

baja proporción de mujeres en nuestra serie, puesto que el adenocarcinoma es el subtipo más frecuente en este sexo³⁷². En el primer estudio de casos y controles llevado a cabo a gran escala en Estados Unidos y publicado en 1950, se demostró que la razón entre carcinoma escamoso y adenocarcinoma en sujetos fumadores en aquel momento era de 16:1¹⁷. Sin embargo, estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que, actualmente, el tipo histológico más frecuente en Estados Unidos es el adenocarcinoma^{18,19}. El principal motivo que parece explicar este cambio en la prevalencia del cáncer de pulmón es la modificación del hábito tabáquico²⁰. El consumo de cigarrillos con filtro y bajos en nicotina y el incremento del número de mujeres que fuman²¹, en las que además se ha demostrado una mayor incidencia relativa de adenocarcinoma, posiblemente en relación con factores hormonales²², podrían, en parte, explicar dicho incremento. En general, esta estirpe es la que tiene un vínculo menos estrecho con el tabaquismo; Aunque con diferencias temporales según las zonas geográficas, hay una tendencia universal al aumento de la proporción de adenocarcinomas y a la disminución de epidermoides, tendencia que, como ya se ha referido, ya se registró a partir de los años setenta en EE.UU., donde los primeros son hoy, con mucho, la variedad más común^{45,57}. En España, se observa una mayoría de epidermoides: un 37,7% de promedio en el estudio EpicliCP-2003³² y porcentajes que varían entre el 24 y el 50,5% en registros locales o regionales^{52,55}. Por otro lado, el carcinoma microcítico todavía representa alrededor del 20% en la mayoría de los registros de nuestro país^{32,52-55}.

En relación a los subtipos anatomopatológicos según el hábito tabáquico, observamos que los más asociados a una mayor carga tabáquica son, en primer lugar, el carcinoma escamoso (60,04 paquetes-año), seguido muy de cerca por el carcinoma microcítico (59,15 paquetes-año), siendo el adenocarcinoma el menos asociado a consumo tabáquico (39,08 paquetes-año), hallazgos que coinciden con lo publicado en gran parte de la literatura³⁷³, donde la proporción de adenocarcinomas entre no fumadores varía en distintos países entre el 40 y el 76%. Por el contrario, parece que un elevado consumo acumulado de tabaco constituye un factor preferencial para el desarrollo del carcinoma epidermoide y del carcinoma de tipo microcítico²³. De acuerdo con lo anterior, el elevado porcentaje de adenocarcinoma en las mujeres con bajo

consumo tabáquico en nuestro estudio nos debe obligar a seguir profundizando en la relevancia de otros carcinógenos además de los existentes en el humo del tabaco. Del mismo modo, factores moleculares y/u hormonales pueden influir en las diferencias de histología observadas entre ambos sexos. Así, Lynch et al³⁷⁴ observaron que la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra relacionada con el desarrollo del adenocarcinoma y esta mutación es más frecuente en mujeres no fumadoras, hecho que tiene importantes aplicaciones en el día de hoy en relación a la terapia con fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas³⁷⁵.

5.2.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN TÉRMINOS DIAGNÓSTICOS, MOLECULARES Y DE PRONÓSTICO/SUPERVIVENCIA.

Los principales resultados del estudio demuestran que, aunque las herramientas y las pruebas moleculares utilizadas para diagnosticar a los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) han mejorado en los últimos cinco años, esto no se ha traducido plenamente en una mejoría en la situación real de nuestros pacientes, ni en términos de la proporción de pacientes tratados con nuevos agentes terapéuticos, ni en la supervivencia a corto plazo para aquellos con estadio avanzado. La presencia de metástasis ganglionares es uno de los factores pronósticos más importantes en el CPNM. Entre el 30-40% de los pacientes sin afectación ganglionar aparente en el momento de la cirugía presentan recidiva tumoral y fallecen por este motivo. Esta subestadificación probablemente resulte de la existencia de células tumorales ocultas imposible de detectar por los métodos de imagen o histopatológicos habituales. Se acepta el término micrometástasis como un foco de células tumorales entre 0,2 y 2 mm de diámetro, siendo habitualmente sólo detectable mediante inmunohistoquímica. En el CP se buscan proteínas asociadas a células epiteliales, como las citoqueratinas³²⁵. Los distintos estudios concuerdan que la presencia de micrometástasis se asocia de forma fehaciente a un menor periodo libre de enfermedad y a una peor supervivencia global. La estadificación molecular se refiere a la determinación de biomarcadores tumorales en el tejido linfático, como indicador de presencia de células neoplásicas. La

detección y cuantificación de ARN mensajero que codifica proteínas propias de tumor o célula epitelial es posible mediante la quantitative reverse-transcriptase polimerase chain reaction (qRT-PCR). También es posible analizar mutaciones específicas o alteraciones epigenéticas tumorales en el ADN extraído del ganglio linfático. La necesidad de mínima cantidad de tejido, una mayor sensibilidad de detección y menores costes son algunas de las ventajas del uso de qRT-PCR frente a la inmunohistoquímica. Diversos estudios analizan el valor de distintos biomarcadores en muestras de ganglios extraídos quirúrgicamente^{326,327}. También es posible estudiar la presencia de biomarcadores en ganglios mediastínicos mediante técnicas de punción ecoendoscópica, aunque los trabajos publicados al respecto son escasos^{328,329}. La presencia de metilación o de ciertas mutaciones en los genes estudiados está relacionada con mayor frecuencia con recidiva tumoral y con menor supervivencia global y libre de enfermedad, pero no hay todavía series largas de pacientes con seguimientos prolongados, ni estudios aleatorizados que permitan afirmar con rotundidad que la estadificación molecular tenga relevancia clínica y pronóstica. Sin embargo, identificar a este grupo de pacientes en un futuro próximo va a permitir beneficiarse de algún tipo de quimioterapia u otros fármacos para así reducir el riesgo de recidiva.

Nuestros resultados destacan la necesidad de esforzarse para un diagnóstico precoz de NSCLC a través de programas de cribado y un acceso más amplio a nuevos agentes quimioterapéuticos.

Hemos observado que la evaluación del NSCLC es más precisa, al menos a la hora del diagnóstico, con técnicas tales como el EBUS-TBNA y US-TTP. Estos cambios en los procedimientos de diagnóstico en NSCLC probablemente no se espera que impacten directamente en la supervivencia global pero podrían hacerlo indirectamente acortando el tiempo hasta el comienzo de terapias dirigidas y evitando resecciones quirúrgicas inadecuadas. En esta línea, recientemente, se ha observado en Escocia una supervivencia a los 3 años del 7%^{10,11}. Los autores de este estudio y un comentario de los editorialistas destacan la importancia de la implicación temprana de un neumólogo en el tratamiento de los pacientes con CP, ya que ello supone una mayor

probabilidad de obtener la confirmación citohistológica de la enfermedad, una estadificación más precisa y mayores probabilidades de supervivencia¹⁰⁻¹².

Los resultados también muestran algunos cambios en los síntomas presentados en el momento del diagnóstico, con una reducción en la proporción de pacientes con hemoptisis o síntomas constitucionales. Esto podría reflejar un ligero aumento en la conciencia de la población general sobre el cáncer de pulmón. Sin embargo, solamente una pequeña proporción de pacientes fue diagnosticada de NSCLC localizado a la hora del diagnóstico. Este hallazgo está en consonancia con estudios españoles previos que reportaron cambios en los síntomas presentes en el diagnóstico de NSCLC inicial³⁷⁶ en esta década, y también con otros resultados reportados en otros países^{377,378}.

El análisis de supervivencia realizado en las cohortes 2011-2013 y 2014-2016 no reveló mejorías en la supervivencia a corto plazo para los pacientes con estadios avanzados de NSCLC en términos de supervivencia general y mediana, aunque el modelo de regresión de COX o de riesgos proporcionales demostró que los pacientes tratados con inhibidores de la tirosin-quinasa (TKI) presentaban un aumento en la supervivencia. Esto coincide con los resultados de los ensayos controlados aleatorios que evalúan el beneficio en términos de supervivencia en pacientes con mutaciones EGFR y tratados con TKIs^{379,380}. Las mutaciones en EGFR se presentan casi exclusivamente en adenocarcinomas pulmonares de pacientes no fumadores. Alrededor de un 10% de los adenocarcinomas pulmonares presentan mutaciones en EGFR. Este porcentaje parece elevarse hasta el 30% cuando se trata de adenocarcinomas pulmonares de pacientes de origen asiático. Además de su relevancia en la carcinogénesis pulmonar, las mutaciones en EGFR son claves desde el punto de vista clínico, ya que permiten predecir la respuesta a los fármacos gefinitib o erlotinib, análogos del ATP, con capacidad para inhibir la actividad tirosina quinasa de EGFR. En un pequeño porcentaje de tumores pulmonares, el gen EGFR también puede alterarse mediante amplificación génica. Dado que las mutaciones en EGFR y en KRAS tienen la misma consecuencia biológica, es decir activan las mismas cascadas de

señalización bioquímicas, las mutaciones en KRAS y EGFR son excluyentes. Los tumores con mutaciones en KRAS no tienen mutaciones en EGFR, y viceversa¹⁸⁹.

No se observó en nuestro estudio ningún efecto en la supervivencia de otros nuevos agentes (ej: inhibidores anti PD1), pero esto se podría explicar por la baja cantidad de mutaciones en las muestras iniciales al diagnóstico en nuestra serie y también por el hecho de que algunos de los tratamientos (ej: inhibidores anti-PD1) no eran ampliamente utilizados en aquel momento. Otra cuestión que se ha observado es el escaso número de estudios moleculares en ambas cohortes en el momento del diagnóstico, que podría explicarse por el tamaño de la muestra o porque muchos pacientes fueron derivados a cuidados paliativos. A estas explicaciones se suma el desconocimiento en algunas ocasiones de los tratamientos de segunda línea, ensayos clínicos y marcadores moleculares solicitados en otras muestras secundarias, por no recogerse por parte de Oncología Médica en la plataforma digital comúnmente utilizada.

Estamos obligados a señalar las debilidades en nuestro estudio, la más importante es que sólo se registraron tratamientos de primera línea y algunos efectos de las opciones de segunda línea pueden haber sido no detectados. Otro defecto es que sólo se registró la supervivencia general, no el tiempo a la progresión de la enfermedad, ya que este parámetro es registrado por los oncólogos y la información no estaba disponible en el momento de las visitas de seguimiento. Otra limitación es la ausencia de registro de comorbilidades, lo que podría haber sesgado nuestros resultados³⁸¹.

En resumen, el diagnóstico y tratamiento del NSCLC ha cambiado en los últimos años, no sólo debido a las técnicas mejoradas que pueden caracterizar mejor la extensión inicial de la enfermedad, sino también debido a un mayor acceso a nuevas opciones terapéuticas, mejorando algunos de estos factores la probabilidad de supervivencia.

5. 3.- EVALUACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO.

Los resultados del estudio destacan el hecho de que la supervivencia global de los pacientes con SCLC no ha cambiado de manera significativa en los últimos años.

Sin embargo, se ha producido un cambio hacia el uso de herramientas más precisas como PET-CT y EBUS-TBNA para mejorar el diagnóstico y definir el estadio de la enfermedad y esto se asocia con un mejor pronóstico a corto plazo.

La PET-CT se ha utilizado en el estudio de extensión de pacientes con NSCLC durante muchos años, pero no fue hasta hace unos años que esta prueba se incluyó en los procedimientos recomendados para el SCLC, lo que llevó a un diagnóstico más preciso de la extensión de la enfermedad y permitió un tratamiento más personalizado del paciente^{382, 383}. Esto se refleja en estudios recientes que muestran un efecto favorable sobre la supervivencia y la estadificación en SCLC^{384, 385}

Nuestros resultados están en consonancia con los resultados publicados anteriormente por otros grupos destacando la edad, la realización de PET-CT y el grado de progresión de la enfermedad como factores pronósticos para la supervivencia en SCLC^{386,387}. Sin embargo, estos resultados observados en la literatura provienen de estudios observacionales o ensayos controlados aleatorios en los que una gran proporción de pacientes fueron excluidos del estudio. Nuestro estudio incluye una sección mucho más amplia de pacientes SCLC, sin sesgo de selección con respecto a la inclusión en programas de cuidados paliativos que no tienen tratamiento oncológico activo.

Observamos que la evaluación más reciente del SCLC es más exacta, por lo menos a la hora del diagnóstico, y otras técnicas, tales como EBUS-TBNA y PET-CT, están disponibles para que el clínico confirme el grado de la enfermedad.

Estos resultados son significativos porque, por lo que sabemos, no hay cambios en los protocolos diagnósticos y de manejo del SCLC en los últimos años y esta información es de interés para los clínicos que atienden a pacientes con SCLC.

Entre las debilidades de nuestro estudio, la más importante es que sólo se registraron tratamientos de primera línea, y algunos efectos de la segunda línea pueden no haber sido detectadas, al igual que en el estudio anterior sobre NSCLC. Otro defecto es que sólo se registró la supervivencia general, no el tiempo a la progresión de la enfermedad, ya que este parámetro es registrado por los oncólogos y la información no estaba disponible en el momento de las visitas de seguimiento. Otra limitación es la falta de registros de comorbilidad, que podrían haber sesgado nuestros resultados³⁸⁸.

En resumen, el diagnóstico y tratamiento de SCLC ha cambiado en los últimos años, debido a las técnicas mejoradas que pueden caracterizar mejor la magnitud de la enfermedad inicial. Algunos factores como una menor edad al diagnóstico, el uso de PET-CT como parte del estudio de extensión y la presencia de enfermedad limitada al tórax mejoran el pronóstico a corto plazo y la supervivencia.

CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

En la época comprendida entre 1990 y 2010, ambos incluidos, en el área sanitaria norte de la provincia de Granada el porcentaje de varones con neoplasia de pulmón fue muy superior al de mujeres, datos similares a los observados por otros autores de nuestro entorno y similar a la mayoría de las casuísticas europeas.

Así mismo, las mujeres de nuestra muestra en dicho periodo presentan un consumo acumulado de tabaco menor que los hombres, tal y como se observa en la mayoría de estudios encontrados en la literatura.

Respecto a los tipos anatomopatológicos, el subtipo más frecuente de forma global en nuestro estudio fue el carcinoma epidermoide. Estos datos contrastan con los encontrados en numerosos estudios recientes a nivel nacional e internacional, donde podemos observar que el adenocarcinoma se ha colocado el primero en orden de frecuencia.

En nuestra muestra encontramos un elevado porcentaje de adenocarcinoma en las mujeres con bajo consumo tabáquico lo cual nos debe obligar a seguir profundizando en la relevancia de otros carcinógenos además de los existentes en el humo del tabaco. Del mismo modo, factores moleculares y/u hormonales pueden influir en las diferencias de histología observadas entre ambos sexos.

El diagnóstico y tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) han experimentado importantes cambios en los últimos años, no sólo debido a las técnicas mejoradas que pueden caracterizar mejor la extensión inicial de la enfermedad (donde el papel del EBUS-TBNA ha sido fundamental), sino también debido a un mayor acceso a nuevas opciones terapéuticas (principalmente inhibidores de la tirosin-kinasa), mejorando algunos de estos factores la probabilidad de supervivencia.

En relación al carcinoma pulmonar microcítico (SCLC) podemos afirmar que los cambios experimentados a nivel terapéutico han sido menores y escasamente relevantes

en relación a lo ocurrido en el NSCLC pero factores como el diagnóstico temprano en estadio limitado de la enfermedad y el uso de técnicas de estadificación como el PET-CT o el EBUS-TBNA influyen en un mejor pronóstico de la enfermedad en relación a la supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. Cancer J Clin 1998;42:19-38.
- 2.Villalbí JR, Pasarin MI, Nebot M, Borrell C. Mortalidad por cáncer de pulmón: inicio de declive en los varones de Barcelona. Med Clin (Barc) 2001;117:727-31.
- 3.López-Abente G, Pollan M, Aragoneses N, Pérez B, Hernández V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. Anales Sis San Navarra. 2004;27:165–73.
- 4.Murray CJL, López AD. Mortalidad según la causa en ocho regiones del mundo. Global Burden of Disease Study. Lancet (ed. esp.) 1997;31:153-61.
- 5.Sánchez de Cos J, Palomo L, Masa JF, Disdier C, Sojo MA, Hernández Valle M. Incidencia de carcinoma broncopulmonar en la provincia de Cáceres (1986-95). Gac Sanit 1997;11:43-4.
- 6.Sánchez de Cos J, Riesco Miranda JA, Antón Martínez J, Díaz Santamaría P, Márquez Pérez L, Medina Gallardo JF, et al. Incidencia de carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. Arch Bronconeumol 2000;36:381-4.
- 7.Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoso Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001. Características y supervivencia global Arch Bronconeumol. 2007;43:594–8.
- 8.Maghfoor I, Perry MC. Lung cancer. Ann Saudi Med 2005 Jan-Feb;25(1):1-12.
- 9.National Cancer Institute. SEER. Cancer Statistic Review 1975–2001. Disponible en: <http://www.staetcancerprofiles.cancer.gov>.

10. Egleston BL, Meireles SI, Flieder DB, Clapper ML. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol.* 2009;36:506–15.
11. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers. A review. *J Clin Oncol.* 2007;25:561–70.
12. Gazdar AF, Thun MJ. Lung cancer, smoke exposure, and sex. *J Clin Oncol.* 2007;25:469–71.
13. Thomas L, Doyle A, Edelman J. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology and therapy. *Chest.* 2005;128:370–81.
14. ELCAP investigators. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA.* 2006;296:180–4.
15. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women. A contemporary epidemic. *JAMA.* 2004;291:1763–8.
16. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP 2003). *Arch Bronconeumol.* 2006;42:446–52.
17. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950;143:329-36.
18. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma. Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol.* 1997;26:14-23.
19. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita H, Houten L, et al. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. *Cancer.* 1977;39:1647-55.

20. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123 Suppl 1:21-49.
21. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson E, Vachon CM, Limburg PJ, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1114-22.
22. Taioli E, Wynder EL. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:869-70.
23. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000; epidemiology, prevention and early detection. *Lancet Oncol*. 2003;4:45-55.
24. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. 2005. Madrid, 2008. Disponible en: <http://www.ine.es>
25. Fernández E, González J R, Borrás J M, Moreno V, Sánchez V, Peris M . Recent decline in cáncer mortality in Catalonia (Spain). A join point regression analysis. *Eur J Cancer*. 2001;37:2222–8.
26. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Otero R. Evolución de la mortalidad por cáncer de pulmón en las provincias de Andalucía (1975-2002). *Arch Bronconeumol*. 2006;42:633–7.
27. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:209–16.
28. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M, Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón 1993-2002. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:553–7.

29. Alonso-Fernández M A, García-Clemente M, Escudero-Bueno C. Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. Arch Bronconeumol. 2005;41:478–83.
30. Hernández Hernández J R, Tapias del Pozo J A, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Sánchez Marcos J C. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. Arch Bronconeumol. 2004;40:304–10.
31. Abal J, Blanco M A, Tumbeiro M, García J M, Prieto P, Riu M. Estudio epidemiológico clínico del cáncer de pulmón en el año 2003. Arch Bronconeumol. 2006;42(Espec Congr):78.
32. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar A M, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudioEpicliCP-2003).Arch Bronconeumol.2006;42:446–52.
33. National Cancer Institute. SEER. Cancer Statistic Review 1975–2001. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov>
34. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers. A review. J Clin Oncol. 2007;25:561–70.
35. Wakelee H A, Chang E T, Gómez S L, Keegan T H, Feskanich D, Clarke C A, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol. 2007;25:561–70.
35. Dresler C, Fratelli C, Babb J, Everley LC, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility to lung cancer. Lung Cancer. 2000;30:153–60.
36. Gazdar A F, Thun M J. Lung cancer, smoke exposure and sex. J Clin Oncol. 2007;25:469–71.
37. Thomas L, Doyle A, Edelman J. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology and therapy. Chest.2005;128:370–81.

38. ELCAP investigators. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA*.2006;296:180–4.
39. Patel J D, Bach P B, Kris M G. Lung cancer in US women. A contemporary epidemic. *JAMA*.2004;291:1763–8.
40. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. Lung cancer. 2004;43:1–5.
41. Risch HA, Miller AB. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*.2004;96:1560–1.
42. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:812–3.
43. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:346–51.
44. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:826–34.
45. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LAG, Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1276–99.
46. Janssen-Heijnen MLG, Smulders S, Lemmens VEPP, Smeenk FWJM, Van Geffen HJAA, Coebergh JWW. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2004;59:602–7.
47. Free CM, Ellis M, Beggs L, Beggs D, Morgan SA, Baldwin DR. Lung cancer outcomes at a UK cancer unit between 1998-2001. *Lung Cancer*. 2007;57:222–8.

48. Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PI, Davidson J, Fergusson RJ. Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study. *Thorax*. 2001;56:212–7.
49. Makitaro R, Paakko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J*. 1999;13:436–40.
50. Koyi H, Hillerdal G, Brandén E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms, Type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer*. 2002;36:9–14.
51. Imperatori A, Harrison RN, Leitch DN, Rovera F, Lepore G, Dionigi G, et al. Lung cancer in Teesside (UK) and Varese (Italy): a comparison of management and survival. *Thorax*. 2006;61:232–9.
52. 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.
53. Miravet L, Peláez S, Paradis A, Amal M, Cabades F. Estudio epidemiológico del cáncer pulmonar en el norte de la provincia de Castellón. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:298–301.
54. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda J A, Sojo González M A, Masa Jiménez J F. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:268–74.
55. Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoso Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001. Características y supervivencia global. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:594–8.

56. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz F J, García L, et al. Lung cancer survival in Spain: a prospective, multiregional study. *Lung Cancer*. 2008;59:246–54.
57. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29S–55S.
58. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol*. 2006;24:2245–51.
59. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Differences between small-cell lung cancer and non-small cell lung cancer among tobacco smokers. *Lung Cancer*. 2007;56:161–6.
60. Álvarez-Sala R, Zamora E, De Lucas P. Epidemiología del cáncer de pulmón. En: *Cáncer de pulmón. II Curso clínico NEUMOMADRID*. Abbott, Laboratorios, S.A. Madrid. 1997;5-13.
61. Villamor J. Epidemiología del cáncer de pulmón. En: González Barón M. *Avances en cáncer de pulmón*. 1990;59-63.
62. Parkin DM, Pisan P, Ferlay I. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
63. Spiro SG. Bronchial tumors. In: Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ. *Respiratory Medicine* 1995;2:924-61.
64. López Encuentra A. Introducción. En: *Abordaje multidisciplinario del tratamiento del cáncer de pulmón. Primer Congreso hispano-luso de neumología*. Lisboa 1989;9-11.
65. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16: 481-8.

66. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P. Globocan 2000: Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Bases 2001;5.
67. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, *et al.* Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
68. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Inter J Cancer* 1999;83: 18-29.
69. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature* 2003;3:733-44.
70. Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States. *Cancer* 1999;86:1867-76.
71. Janssen-Heijnen MLG, Gatta G, Forman D, Capocaccia R, Coebergh JWW and the EURO CARE Working Group. Variation in survival of patients with Lung Cancer in Europe, 1985-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2191-6.
72. Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PL, Davidson J, Fergusson R, *et al.* Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study. *Thorax* 2001;56:212-7.
73. Fergusson RJ, Thomson CS, Brewster DH, Brown PH, Milroy R. Lung cancer: the importance of seeing a respiratory physician. *Eur Respir J* 2003;21:606-10.
74. Field JK, Brambilla C. Major conceptual change required to improve lung cancer: see a respiratory physician. *Eur Respir J* 2003; 21:565-6.
75. Encuesta nacional sobre Consumo de Tabaco. *Bol Epidemiol Semanal*. 1981;1502:289-91.
76. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta nacional de Salud de España años 1987, 1993, 1995,1997, 2001, 2003 y 2006. Madrid.

77. López AD, Hollinshaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994;3:242-7.
78. Instituto Nacional de Estadística y Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Encuesta Europea de Salud en España, 2009.
79. Evaluación Final de la Estrategia Nacional sobre Drogas 2000-2008. Delegación de Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Ministerio de Sanidad.
80. WHO Prevalence of tobacco use among adults age ≥ 15 years, 2006. Disponible en: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/tobacco/use/atlas.html.
81. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2011. Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country-profile/usa.pdf>.
82. Fernández E, Schiaffino A, Borrás JM. Epidemiología del tabaquismo en Europa. *Salud Pública de México*. 2002;44(Supl 1):S11-9.
83. Banegas JR, Díez-Gañán L, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar Álvarez F, Martín Moreno JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:97-102.
84. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2011. Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/es/>.
85. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007;18:851-92.
86. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaquismo. Disponible en: <http://www.who.int/fctc/es/>.
87. Álvarez Gutiérrez FJ. El tabaquismo como problema de salud pública. En: *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. 3ª Ed. M Barrueco, MA Hernández, M Torrecilla, eds. Madrid, 2003. p.27-68.

88. Burns D. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991; 12: 631-42.
89. World Health Organization. *Advancing Knowledge on Regulating Tobacco Products*. Geneva, World Health Organization, 2001.
90. Royal College of Physicians of London. *Nicotine addiction in Britain: a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*. London, Royal College of Physicians, 2000.⁷
91. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 303-13.
92. US Public Health Service *Smoking and Health: A Report of the Surgeon General*. US Department of Health Education and Welfare. Pub. N° (PHS) 79-50066. Public Health Service, Office of Smoking and Health, Washington, DC 1979.
93. Stratton K, Shetty P, Wallace R, Bondurant S, eds. *Clearing the smoke: assessing the science base for tobacco harm reduction*. Institute of Medicine, Washington, DC, National Academy Press, 2001.
94. National Cancer Institute, Monograph No. 8. Bethesda, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institutes, 1997.
95. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Plan Nacional de Prevención y Control del Tabaquismo*. Madrid; 2003.
96. Ramos Casado ML, Ruiz Albi T, Fernández Jorge MA. Composición del humo del tabaco. S Solano Reina y CA Jiménez Ruiz, eds, En: *Manual de tabaquismo*. 2^a edición. Barcelona: Ed. Masson; 2002. p. 35-46.
97. Peto R, López A, Boreham J, Thun M, Heath C. Health effects of tobacco use: global estimates and projections. En: Slama K, ed. *Tobacco and health*. Proceedings

- of the 9th World Conference on Tobacco and Health, 10-14 Oct 1994, Paris, France. New York: Plenum Press, 1995. p. 109-20.
98. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity to humans. Lyon, 2005.
99. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. Conclusions and evaluations. Lyon, 2005. Disponible en: [URL:http://www.cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol38/tobaccosmoke.html](http://www.cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol38/tobaccosmoke.html).
100. Córdoba García R, Salinas Ariz M, Santolaria López MA. Composición de la planta y del humo del tabaco. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO (eds). Tratado de tabaquismo. Madrid: GrupoAula Médica,S.L.;2004. P.75-87.
101. Cordero Rodríguez PJ. Composición del humo del tabaco y farmacología de la nicotina. En: Carrión Valero F (eds). Tabaquismo. Una perspectiva desde la Comunidad Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General per a la Salut Pública. Valencia, 2000. P. 37-48.
102. Pascual Lledó JF. Composición físico-química de la planta y del humo del tabaco. En: Jiménez Ruiz CA, Fagerström KO (eds). Tratado de tabaquismo, 2ª ed. Madrid: editorial Ergón. 2007. p.94-96.
103. Noras SA, Petrache I, García JGN. Cigarette smoking, emphysema and lung endothelium. En: Sockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B (Ed). Chronic obstructive pulmonary disease. Massachussets; Blackwell Publishing; 2007. p.300-7.
104. Murin S, Bilello KS. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. Cleve Clin J Med. 2005;72:916-20.
105. Gerrard JW, Cockcroft DW, Mink JT, Cotton CJ, Poonawala R, Dossman J. Increased non-specific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. Am Rev respire Dis.1980; 122:577-81.

106. Tabara Rodríguez J, Ricoy Gabaldón J, Sanjuán López P, Rial Prado M. Enfermedades derivadas del consumo de tabaco. En: Solana Reina S, Jiménez Ruiz CA, Riesco Miranda JA. (eds). Manual de tabaquismo 3ª ed. Madrid: Editorial Respira (SEPAR). 2012. p. 35-47.
107. Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs*. 2008;68:1511-27.
108. Sánchez-Lloret Tortosa J, Cantó Armengod A, Borro Mate JM, Gimferrer Garolera JM, Pérez Antón JA, Saumench García J et al. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del neumotórax. Grupo de Trabajo de la SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 339-345.
109. Wetter DW, Young TB. The relation between cigarette smoking and sleep disturbance. *Prev Med*. 1994 May;23(3):328-34.
110. Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España 1975-2006. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología;2009. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009.pdf>.
111. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:IARC CanceBase No.10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://www.globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
112. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer*. 2004 Jan; 40(1):96-125.
113. Franco J, Pérez-Hoyos S, Plaza P. Changes in lung-cancer mortality trends in Spain. *Int J Cancer*. 2002 Jan 1; 97(1):102-5.

114. Wynder EL, Muscat JE: The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995 Nov;103 Suppl 8:143-148.
115. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001;91:876-87.
116. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. En: Burns D, 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: 501-30.
117. Huchard H. *Maladies du Coeur et des vaisseaux*. Treaty of Cardiology. Paris; Doin;1889.
118. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111:2684-98.
119. Craig WY, Polomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med*. 1989;298;784-8.
120. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking and periodontal healing following GTR in infrabony effect. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontal* 1995;22:229-34.
121. Dubin M, Pollock H, Ebert C, Berg E, Buenting J, Prazma J. Eustachian tube dysfunction after tobacco smoke exposure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:14-9.
122. Rodríguez Lozano F, Cicero A, Pinet MC, et al. Patología asociada al consumo de tabaco. En: Jiménez Ruiz C, Fagerström KO, editores. *Tratado de tabaquismo*. Madrid: Ergon; 2007. p. 73-255.

123. López AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994;3:242-7.
124. Nerín de la Puerta I, Jané Checa M. I Encuentro Nacional de Mujeres en Apoyo al Convenio Marco para el Control del Tabaco. *Prev Tab*. 2003;5:151-8.
125. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology*. 2003;8: 123-30.
126. Richmond R. You've come a long way baby: women and the tobacco epidemic. *Addiction*. 2003;98:553-7.
127. Shafey O, Fernández E, Thun M, Schiaffino A, Dolwick S, Cokkinides V. Cigarette advertising and female smoking prevalence in Spain, 1982-1997. *Cancer*. 2004;100:1744-9.
128. López Nicolás A. How important are tobacco prices in the propensity to start and quit smoking? An analysis of smoking histories from the Spanish National Health Survey. *Health Econ*. 2002;11: 521-35.
129. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2001. Avance de resultados sobre hábitos de vida: tabaco. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
130. Amos A. Women and smoking. *Br Med Bull*. 1996;52:74-89.
131. Joossens L, Sasco A. La igualdad se va con el humo. Las mujeres y el tabaco en la Unión Europea. Bruselas: Red Europea de Prevención del Tabaquismo; 1999.
132. Ernster V, Kaufman N, Nichter M, Famet J, Yoon SY. Women and tobacco: moving from policy to action. *Bull WHO*. 2000;78: 891-901.
133. Boyle P, Gandini S, Robertson C, Zatonski W, Fagerström K, Slama K, et al. Characteristics of smokers' attitudes towards stopping. *Eur J Public Health*. 2000;10:5-14.

134. Etter JF, Prokhorov V, Perneger TV. Gender differences in the psychological determinants of cigarette smoking. *Addiction*. 2002; 97:733-43.
135. Bolego C, Poli A, Paoletti R. Smoking and gender. *Cardiovasc Res*. 2002;53:568-76.
136. US Department of Health and Human Services. Women and amoking. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.
137. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women. A contemporary epidemic. *JAMA*. 2004;291:1763-8.
138. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:8-29.
139. Blot WJ, McLaughlin JK. Are women more susceptible to lung cancer? *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:812-3.
140. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:183-92.
141. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:826-34.
142. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, Delozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3 Pt 2):9-18.
143. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI /WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001 [NIH publication n.º 2701A²].

144. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med.* 2004;25:331-41.
145. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest.* 2001;119:1691-5.
146. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1991;325:221-5.
147. Young JM, Ward JE. Influence of physician and patient gender on provision of smoking cessation advice in general practice. *Tob Control.* 1998;7:360-3.
148. Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, Villasante C, Masas JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERCOP Multicentre Epidemiological Study. *Chest.* 2000;118:981-9.
149. Banegas JR, Díez L, Rodríguez-Artalejo F, González J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc).* 2001;117:692-4.
150. Agudo A, Guillem P, Rodríguez M, Quirós JR, Navarro C, Martínez C, et al. Changes in smoking habits in adults: results from a prospective study in Spain. *Ann Epidemiol.* 2004;14:235-43.
151. Pampel FC. Age and education patterns of smoking among women in high-income nations. *Soc Sci Med.* 2003;57:1505-14.
152. González-Enríquez J, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertos en 15 años. *Med Clin (Barc).* 1997;109:577-82.
153. Nerín I. Fumando espero. *Arch Bronconeumol.* 2000;36:115-7.
154. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123 (suppl):21-49.

155. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect* 2004;112:1447-59.
156. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10-8.
157. González CA, Agudo A. Occupational cancer in Spain. *Environ Health Perspect* 1999;107 (suppl 2):273-7.
158. Badorrey MI, Monsó E, Teixidó A, Pifarré R, Rosell A, Llatjós M. Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto. *Med Clin (Barc)* 2001;117:1-6.
159. Grupo de trabajo EROL-SEPAR. Normativa sobre el asbesto y su patología pleuro-pulmonar. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Disponible en: URL: <http://www.separ.es>
160. Neuberger JS, Field RW. Occupational lung cancer in nonsmokers. *Rev Environ Health* 2003;18:251-67.
161. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004;23:6392-403.
162. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. *JAMA* 1990;264:622-3.
163. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:817-827.
164. Howe JR. 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.

165. López MJ, Nebot M. Tabaquismo pasivo: un riesgo ignorado. *Med Clin (Barc)* 2004;123:503-4.
166. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;27:3-18.
167. Wells AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 1998;88: 1025-9.
168. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity to humans. Lyon, 2005. Disponible en: [URL:http://www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)
169. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995;6:617-24.
170. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2004;112:970-8.
171. 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* 1998;18:265.
172. Chan JK, Hui PK, Tsang WY, Law CK, Ma CC, Yip TT. Primary lumphoepitelioma-like carcinoma of the lung: A clinicopathologic study of 2 cases. *Cancer* 1995;76:413.
173. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.

174. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52:674-9.
175. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 1999;149:13-20.
176. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax*. 2004;59:679-81.
177. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey followup. *Arch Intern Med*. 2003;163:1475-80.
178. Huddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968; 45: 211 – 219.
179. Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1995; 108: 1272 – 1277.
180. Harris JM, Cullinan P, McDonald JC. Does cryptogenic fibrosing alveolitis carry an increased risk of death from lung cancer? *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 602 – 603.
181. Wells C, Mannino DM. Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States: Analysis of the multiple cause of death mortality data, 1979 through 1991. *South Med J* 1996; 89: 505 – 510.
182. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johanston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284 – 289.

183. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670 – 675.
184. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal* 2004;3:19.
185. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004;108:269-76.
186. Liu Y, Sobue T, Otani T, Tsugane S. Vegetables, fruit consumption and risk of lung cancer among middle-aged Japanese men and women: JPHC study. *Cancer Causes Control* 2004;15:349-57.
187. WHO. Recommendations for preventing cancer. Disponible en: URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_cancer.pdf
188. Barbacid M. Ras genes. *Ann Rev Biochem* 1987; 49: 6474.
189. Gazdar AF, Shigematsu H, Herz J, Minna JD. Mutations and addiction to EGFR: the Achilles 'heel' of lung cancers? *Trends Mol Med* 2004;10:481-6.
190. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54:4855-78.
191. Krystal G, Birrer J, Way M, et al. Multiple mechanisms for transcriptional regulation of the myc gene family in small cell lung cancer. *Mol Cell Biol* 1988; 8:3373-81.
192. Davies H, Bignell GH, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
193. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.

194. Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and cell division. *Cell* 1997;88:323-31.
195. Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Mutability of p53 hotspot codons to benzo(a)pyrene diol epoxide (BPDE) and the frequency of p53 mutations in nontumorous human lung. *Cancer Res* 2001;61:6350-5
196. Sanchez-Cespedes M. Dissecting the genetic alterations involved in lung carcinogenesis. *Lung Cancer* 2003;40:111-21.
197. Mori N, Yokota J, Akiyama T, et al. Variable mutations of the RB gene in small-cell lung carcinoma. *Oncogene* 1990;5:1713-7.
198. Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Esteller M, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res* 2002;62:3659-62.
199. Yokomizo A, Tindall DJ, Drabkin H, et al. PTEN/MMAC1 mutations identified in small cell, but not in non-small cell lung cancers. *Oncogene* 1998;17:475-9.
200. Haber D, Harlow E. Tumour-suppressor genes: evolving definitions in the genomic age. *Nat Genet* 1997;16:320-2.
201. Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinomas from smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2001;61:1309-13.
202. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
203. Schrupp DS, Altorki NK et al. Non small cell cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Lung cancer. Principles and practice. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 189-246.

204. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998; 34: 437-52.
205. Scliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon. 2001; 17: 86-119.
206. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet.1992; 339: 1026-31.
207. Hernández Hernández J. Neoplasias. Clínica, diagnóstico e indicaciones del tratamiento del carcinoma broncogénico. En: Martín Escribano P et al. Manual de Medicina Respiratoria. 2006; p. 1091-111.
208. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985; 89: 836-41.
209. Shahian DM, Neptune WB, Ellis FH. Pancoast tumors: improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. Ann Thorac Surg. 1987; 43: 32-80.
210. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Arbal Arca J, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 44652.
211. Sánchez de Cos Escuín J. Carcinoma broncogénico: epidemiología, factores etiológicos y manifestaciones clínicas. En: Álvarez-Sala JL, et al. Neumología clínica. Barcelona: Elsevier;2010. p. 459-465.
212. Beckes MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. Chest. 2003; 123 (supple 1):97-104.

213. Murren JR, Turrissi AR, Pass HI. Small cell cancer. En: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and Practice of Oncology. Lung cancer. Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 246-72.
214. Jameson JL, Johnson BR. Síndromes paraneoplásicos: hematológicos y endocrinológicos. En: Fauci AS, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 61721.
215. Wozniak AJ, Gadgeel SM. Clinical presentation of small cell cancer. En: Pass HI, Carbone DP, eds. Lung cancer. Principles and Practice. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 291-303.
216. Dalmau J, Myrna R. Rosenfed. Síndromes neurológicos paraneoplásicos En: Fauci AS et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 623-8.
217. Drachman DB. Miastenia gravis y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Fauci AS, et al. Harrison, Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill; 2009. p. 2672-7.
218. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung Cancer. Radiol Clin North Am. 2007; 45: 21-43.
219. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer? ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. 2 nd edition. Chest. 2007; 132: 108S-30.
220. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: Detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. AJR. 2007; 188: 57-68.
221. Li F, Sone S, Abe H, et al. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. Radiology. 2004; 233: 793-8.

222. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1994; 14: 429-46.
223. Baysal T, Multu DY, Yologlu S, et al. Diffusionweighted magnetic resonance imaging in differentiation of postobstructive consolidation from central lung carcinoma. *Magn Reson Imaging*. 2009; 27: 1447-54.
224. Arenberg D; American College of Chest Physicians. Bronchioloalveolar lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; 132 (3 suppl): 306S-13.
225. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005; 235: 259-65.
226. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 1049-59.
227. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008; 3 (11): 1213-23.
228. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schäfers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 231-35; discussion 235-6.
229. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with wholebody PET. *Radiology*. 1999; 212: 803-9.

230. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; 132 (3 suppl): 1S-19S.
231. Kim YH, Lee KS, Primack SL, et al. Small pulmonary nodules on CT accompanying surgically resectable lung cancer: likelihood of malignancy. *J Thorac Imaging*. 2002; 17: 40-6.
232. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SF. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *RadioGraphics*. 2004; 24: 1411-31.
233. Czernin J, Benz MR, Allen-Auerbach MS. PET/CT imaging: the incremental value of assessing the glucose metabolic phenotype and the structure of cancers in a single examination. *Eur J Radiol*. 2010; 73: 470-80.
234. Coronado Poggio M, Couto Caro RM, Rodado Marina S, Martín Curto LM. Semiología de la PET/TAC con 18F-FDG. *Rev Esp Med Nucl*. 2008; 27: 284-306.
235. Kappor V, McCook BM, Torok FS. An Introduction to PET-CT Imaging. *RadioGraphics*. 2004; 24: 523-43.
236. Yi CA, Lee KS, Kim B-T, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study with helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med*. 2006; 47: 443-50.
237. Kim SK, Allen-Averbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007; 48: 214-20.
238. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Nódulos pulmonares solitarios: detección, caracterización y guías para su diagnóstico y tratamiento. *Radiología*. 2008; 50: 183-95.

239. De Weber W, Stroobants S, Coolen J, Verschaken JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009; 33: 201-12.
240. Raj V, Bajaj A, Entwisle JJ. Implications of New (Seventh) TNM Classification of Lung Cancer on General Radiologists. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2011; 40: 85-93.
241. Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79: 375-82.
242. Leyn PD, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32: 1-8.
243. Alonso Moralejo R, Sayas Catalán J, García Luján R, Coronado Poggio M, Monsó Molas E, López Encuentra A. Use of Positron Emission Tomography in Assessing Hidden Extrathoracic Metastasis in Non Small Cell Lung Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 238-43.
244. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009; 361: 32-9.
245. Cerfolio RJ, Btyant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: A prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 1229-35.
246. Pauls S, Schmidt SA, Juchems MS, et al. Diffusion-weighted MR imaging in comparison to integrated [18F]-FDG PET/CT for N-staging in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012; 81: 178-82.
247. British Thoracic Society guidelines on diagnosis flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001; 56 (Suppl 1): i1.

248. Delgado Y et al. Fibrobroncoscopia. Experiencia en un hospital terciario. *Rev Patol Respir.* 2004; 7: 65-9.
249. Kvale PA et al. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest.* 1976; 69: 752-7.
250. Mazzone P et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2002; 23: 137-58.
251. Herf SM et al. Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115: 708-11.
252. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta A. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:982-9.
253. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images. *Chest.* 2006;129:988-94.
254. Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J.* 2002;20:972-4.
255. Kikuchi E, Yamazaki K, Sukoh N, Kikuchi J, Asahina H, Imura M, et al. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J.* 2004;24:533-7.
256. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide-sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest.* 2004;126:959-65.

257. Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:902–10.
258. Hetzel, M. Hetzel, C. Hasel, P. Moeller, and A. Babiak, “Old meets modern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology,” *Respiration*, vol. 76, no. 2, pp. 193–197, 2008.
259. Schumann, J. Hetzel, A. J. Babiak et al., “Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions,” *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 140, no. 2, pp. 417–421, 2010.
260. J. Hetzel, R. Eberhardt, F. J. F. Herth et al., “Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial,” *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 3, pp. 685–690, 2012.
261. Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos J, Grupo de trabajo de SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:437–52.
262. Goldstraw P, editor. *Staging Manual in Thoracic Oncology*. Orange Park, Florida, USA: Rx Press; 2009.
263. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:593–602.
264. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:603–12.

265. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz Jr EF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:686–93.
266. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1067–77.
267. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1213–23.
268. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, on behalf of the members of the IASLC staging committee. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568–77.
269. Quint LE, Francis IR, Gross BH. Conventional imaging of non-small cell lung cancer. En: Pass HL, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, editores. *Lung Cancer. Principles and Practice.* Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 315–44.
270. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Non invasive mediastinal Staging of Lung Cancer. ACCP Evidenced-Based Clinical Practice. Guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:178S–201S.
271. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, Van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic

- lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007;62:696–701.
272. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2007;29:995–1002.
273. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest*. 2009;135:1280–7.
274. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a metaanalysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29:26–9.
275. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:1–8.
276. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Eng J Med*. 2009;361:32–9.
277. Mac Manus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrió I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for Radiation Therapy Planning IAEA expert report 2006-2007. *Radioth Oncol*. 2009;91:85–94.
278. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: Technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009;33:201–12.

279. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli ChG, Sause W, Smith TJ, Baker Jr SH, et al. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*. 2004;22:330–53.
280. Rosell A, Ginés A, Serra M, Gámez C. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo xxi: un reto de carácter multidisciplinario. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:415–22.
281. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal Staging of Lung Cancer. ACCP evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:202S–20S.
282. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004;125: 322–5.
283. Harewood GC, Pascual J, Raimondo M, Woodward T, Johnson M, McComb B, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009, doi:10.1016/j.lungcan2009.04.019.
284. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: Asystematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:1389–96.
285. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest*. 2008;134:368–74.
286. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. 2006;28:910–4.

287. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik H, Ernst MA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. 2008;133:887–91.
288. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008;299:540–6.
289. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2007;131:539–48.
290. Fernández-Esparrach G, Ginés A, Belda J, Pellisé M, Solé M, Marrades M, et al. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration improves mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer and normal mediastinum on computed tomography. *Lung cancer*. 2006;54:35–40.
291. Singh P, Camazine B, Jadhav Y, Gupta R, Mukhopadhyay Ph, Khan A, et al. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:345–54.
292. Varadarajulu S, Schmulewitz N, Wildi SM, Roberts S, Ravenel J, Reed CE, et al. Accuracy of EUS in staging of T4 lung cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:345–8.
293. Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Maltbaek N, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: preliminary results from a randomised trial. *Lung Cancer*. 2005;49:377–85.
294. Vassallo B, Martín de Nocolás Serrahima. Métodos quirúrgicos de estadificación clínica. En: Vassallo B, Bravo Bravo JL, Duque Medina JL, López Encuentra A,

- Rami Porta R, editores. Estadificación del carcinoma broncogénico. Barcelona: Caduceo Multimedia, SL; 2005. p. 163–87.
295. Serra M, Rami R, Belda J, Call S, González G, Bastús R, et al. Análisis de los falsos negativos de la exploración quirúrgica sistemática del mediastino en pacientes afectos de un carcinoma broncogénico candidatos a tratamiento quirúrgico. Arch Bronconeumol. 2005;41 Especial Congreso:90–1.
296. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987;94:673.
297. López L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, López Pujol J, Rodríguez de Castro F, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. Ann Thorac Surg. 1994;57:555–8.
298. Freixinet Gilart J, Gámez García P, Rodríguez de Castro P, Rodríguez Suárez P, Santana Rodríguez N, Varela de Ugarte A. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg. 2000;70:1641–3.
299. Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the left lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34:1081–4.
300. Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Gallardo Valera G, Triviño Ramírez A, Ayarra Jarne J, Loscertales J. Videotoracosopia exploradora y videopericardioscopia en la estadificación definitiva y valoración de la resecabilidad del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2009;45:435–41.
301. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) — technique and first results. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:348–51.

302. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) — a method for systematic mediastinal lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:192–5.
303. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:370–2.
304. Lardinois D, Schallberger A, Betticher D, Ris HB. Postinduction videomediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without pretreatment for potentially operable non-small cell lung cancer. *AnnThorac Surg.* 2003;75:1102–6.
305. Van Schil P, van der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M, Carp L, Germonpré P, et al. Remediastinoscopy alter neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002;37:281–5.
306. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease alter induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: A Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24: 3333–9.
307. De Waele M, Serra-Mitjans M, Hendriks J, Lauwers P, Belda-Sanchis J, Van Schil P, et al. Accuracy and survival of repeat mediastinoscopy alter induction therapy for non-small cell lung cancer in a combined series of 104 patients. *Eur J Cardiothroac Surg.* 2008;33:824–8.
308. Marra A, Hillejan L, Fechner S, Stamatis G. Remediastinoscopy in restaging of lung cancer after induction therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135: 843–9.

309. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Non-small cell lung cancer restaging with the transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Interac Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9 Suppl 1: S16.
310. Jaklitsch MT, Gu L, Harpole DH, D'Amico TA, McKenna RJ, Krasna MJ, et al. CALGB thoracic surgeons. Prospective phase II trial of pre-resection thoracoscopy (VATS) restaging following neoadjuvant therapy for IIIA (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of CALGB 39803. *J Clin Oncol.* 2005;23 Suppl 1:7065.
311. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3346–50.
312. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;66:198–204.
313. Rice TW, Blackstone EH. Radical resections for T4 lung cancer. *Surg Clin North Am.* 2002;82:573–87.
314. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB. *Chest.* 2007;132:266S–76S.
315. GCCB-S (Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:495–503.
316. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2006;61:597–603.

317. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil PE, Rami Porta R, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:787–92.
318. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:S17–24.
319. Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, et al., Japanese Clinical Oncology Group. Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumour location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:803–8.
320. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II. *Chest.* 2007;132: 234S–42S.
321. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:421–6.
322. Jiménez MF, Varela G, Novoa N, Aranda JL. La lobectomía broncoplástica frente a la neumonectomía en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:160–4.
323. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2005;49:25–33.
324. Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer. *Chest.* 2007;132:78S–93S.
325. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al., on behalf of the International Staging Committee. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains. Proposals for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1389–90.

326. Brock MV, Hooker CM, Machida E, Han Y, Guo M, Ames S, et al. DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer. *N Eng J Med*. 2008;358:1118–28.
327. Benlloch S, Galbis-Carvajal JM, Alenda C, Peiro FM, Sánchez J, Rodríguez JM, et al. Expression of molecular markers in mediastinal nodes from resected stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC): prognostic impact and potencial role as markers of occult micrometastases. *Annal Oncol*. 2009;20:91–7.
328. Pellisé M, Castells A, Ginés A, Agrelo R, Solé M, Castellví-Bel S, et al. Detection of lymph node micrometastases by gene promoter hypermethylation in samples obtained by endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4444–9.
329. Wallace MB, Block MI, Gillanders W, Ravenel J, Hoffman BJ, Reed CE, et al. Accurate molecular detection of NSCLC metastases in mediastinal lymph nodes sampled by endoscopic guided needle aspiration. *Chest*. 2005;127:430–7.
330. Goldstraw P, Crowley JJ. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1:281-6.
331. García Rodríguez ME. Estadificación y valoración mediastínica del cáncer del pulmón. *Rev Cubana Cir [Internet]*. Dic 2010 [citado 19 Jul 2015];49(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000400012&lng=es
332. García Rodríguez ME, Armas Pérez BA, Armas Moredo K. Actualización en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapa IIIA con afectación N2. *Rev Cubana Cir [Internet]*. Sep 2012 [citado 3 Jun 2013];51(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474932012000300003&lng=es

333. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT, Wilson LD. Details and Difficulties regarding the New Lung Cancer Staging System. *Chest*. 2010;137:1172-1180.
334. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López M, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta RR. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:454-65.
335. Academia Nacional de Medicina Buenos Aires [Internet]. Argentina: Academia Nacional de Medicina; c2012-2016 [citado 3 Jun 2013]. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Carcinoma de pulmón no células pequeñas (CPNCP); [aprox. 98 pantallas]. <http://www.acamedbai.org.ar/consensos/consensocadepulm>.
336. Grupo Cooperativo Médico –Quirúrgico del CB del Hospital 12 d Octubre. Disponible en: <http://www.mbeneumologia.org/pautaCB/>. 2014
337. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al, and on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-41.
338. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65(3 Supp):1-27.
339. Jiménez MF, Varela G, Novoa N, Aranda JL. La lobectomía broncoplástica frente a la neumonectomía en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:160-4.
340. Van Meerbeeck JP, Damhuis RAM, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer *Eur Respir J* January. 2002;19:141-5.

341. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1675-9.
342. Thomas PA. Role of mediastinal staging of lung cancer. *Chest.* 1994;106: S331-3.
343. Daniel TM. Paul Ehrlich and the origins of chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:113-4.
344. Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981;304:453-9.
345. Skipper HE, Schabel FM Jr, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1964;35:1-111.
346. Chu E DV. Principles of medical oncology. En: Devita VT HS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 295-306.
347. García Mata J, et al. Quimioterapia antineoplásica. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch R, eds. *Principios del tratamiento oncológico.* Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 219-59.
348. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M, Sacristán A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001990.
349. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, Bottomley R, Lehane D, Rivkin SE, et al. Small-cell carcinoma of the lung: combine chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. *Ann Intern Med.* 1978;88:194-9.
350. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. Vp-16 and cisplatin as firstline therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985; 3:1471-7.

351. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000; 83: 8-15.
352. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and metaanalysis. *Lung Cancer*. 2000; 30: 23-36.
353. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, Del Gaizo F et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *The Oncologist*. 2005;10:399-411.
354. Pedraza Muriel V. Radiobiología General. En: Calvo FA. Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 29-41.
355. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Respuesta tumoral a la radiación. En: Calvo FA. Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p.55-60.
356. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Efectos en tejidos normales. En: Calvo FA, ed. Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p.42-8.
357. Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia. BOE nº 206, 1998. p. 29383-7.
358. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non small-cell-lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys*. 2005; 61: 318-28.

359. Emami B, Lyman J, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-22.
360. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:299.
361. Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer: changing concepts and terminology. *Cancer* 1988; 62, 973.
362. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260.
363. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
364. Kalemkerian G. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(5):783-796.
365. Sun S, Schiller JH, Gazdar AK. Lung cancer in never smokers-a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:778–90.
366. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers. A review. *J Clin Oncol.* 2007;25:561–70.
367. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer.* 2007;55:15–23.
368. Dresler C, Fratelli C, Babb J, Everley LC, Evans AA, Clapper ML. Gender differences in genetic susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer.* 2000;30:153–60.

369. Bain C, Feskanich D, Speicer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Inst.* 2004;96:826–34.
370. Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:307–12.
371. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes E. Lung cancer. *Lancet.* 2000; 355: 479-85.
372. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:29S–55S.
373. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2002.
374. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129–39.
375. Sánchez de Cos J. Nuevas dianas y estrategias terapéuticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:386–91.
376. Leiro-Fernández V, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C, et al. Cambios en el estadio y presentación clínica del cáncer de pulmón a lo largo de dos décadas. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(10):417–21.
377. Murali AN, Radhakrishnan V, Ganesan TS, et al. Outcomes in Lung Cancer: 9 Year Experience From a Tertiary Cancer Center in India. *J Glob Oncol.* 2017;3(5):459–68.
378. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, et al. Symptoms and other factors associated

- with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2015; 112:S6–13.
379. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521–9.
380. Lu S, Yu Y, Chen Z, et al. Maintenance Therapy Improves Survival Outcomes in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of 14 Studies. *Lung*. 2015;193(5):805–14.
381. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, et al. Prognosis in advanced lung cancer - A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*. 2015;88(3):304–9.
382. van Meerbeeck JP, Fennell D a, De Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378(9804):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(11)60165-7.
383. Kalemkerian G. Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(5):783-796. doi:10.1055/s-0036-1592116.
384. Kishida Y, Seki S, Yoshikawa T, et al. Performance Comparison Between 18 F-FDG PET/CT Plus Brain MRI and Conventional Staging Plus Brain MRI in Staging of Small Cell Lung Carcinoma. *Am J Roentgenol*. April 2018:1-8. doi:10.2214/AJR.17.18935.
385. Lee JW, Choi JS, Lyu J, Lee SM. Prognostic significance of 18 F-fluorodeoxyglucose uptake of bone marrow measured on positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;118:41-47. doi:10.1016/j.lungcan.2018.01.020.
386. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant

tumors and the proposals for the 7th edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3(5):457-466. doi:10.1097/JTO.0b013e31816de2b8.

387. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: Analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer.* 2000;89(3):523-533. doi:10.1002/1097-0142(20000801)89:3<523::AID-CNCR7>3.0.CO;2-6.

388. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, et al. Prognosis in advanced lung cancer - A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer.* 2015;88(3):304-309. doi:10.1016/j.lungcan.2015.03.020.

