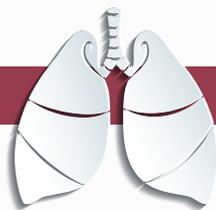


CLÍNICAS RESPIRATORIAS SEPAR

*Monografía 4*



# Cáncer de pulmón

COORDINADOR

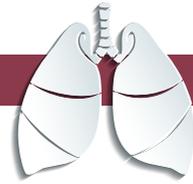
**José M<sup>a</sup> Matilla González**



EditorialRespira



Sociedad Española  
de **Neumología**  
y **Cirugía Torácica**  
SEPAR



*Monografía 4*

**Cáncer de pulmón**

COORDINADOR

**José M<sup>a</sup> Matilla González**

*Servicio de Cirugía Torácica.*

*Hospital Clínico Universitario de Valladolid.*

*Profesor asociado Ciencias de la Salud.*

*Universidad de Valladolid.*

El presente proyecto ha contado con la colaboración de



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del titular del copyright.

© Copyright 2016. SEPAR

Editado y coordinado por RESPIRA. FUNDACION ESPAÑOLA DEL PULMON. SEPAR.  
Calle Provença, 108, bjos. 2<sup>a</sup>, 08029 Barcelona

Diseño gráfico e impresión: Ergon Creación, S.A.

ISBN: 978-84-945873-3-7  
Dep. Legal: B-22504-2016

# Autores

## **Felipe Andreo García**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

## **Elena Cabezas Pastor**

Departamento de Neumología. IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES. Madrid.

## **Joaquín Calatayud Gastardi**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

## **Ángel Cilleruelo Ramos**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Profesor asociado Ciencias de la Salud. Universidad de Valladolid.

## **Miguel Congregado Loscertales**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.

## **Rosa Cordovilla Pérez**

Servicio de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

## **Antonio Cueto Ladrón de Guevara**

Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

## **M<sup>a</sup> Mercedes de la Torre Bravos**

Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

## **María Delgado Roel**

Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

## **Mariano García Yuste**

Jefe de Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Catedrático de Cirugía Torácica. Universidad de Valladolid.

## **Pilar Garrido López**

Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

## **Ana María Gómez Martínez**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

## **Guadalupe González Pont**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Universidad de Barcelona. Terrassa, Barcelona.

## **Diego González Rivas**

Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

**Jesús R. Hernández Hernández**

Sección de Neumología.  
Hospital Ntra. Sra. Sonsoles.  
Complejo Asistencial de Ávila.

**José Ramón Jarabo Sarceda**

Servicio de Cirugía Torácica.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

**Olga Martínez Sáez**

Oncología Médica.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Madrid.

**José María Matilla González**

Servicio de Cirugía Torácica.  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Profesor asociado Ciencias de la Salud.  
Universidad de Valladolid.

**Laura Millares Costas**

Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Parc Taulí. CIBER de  
Enfermedades Respiratorias-CIBERES.  
Sabadell, Barcelona.

**Eduard Monsó Molas**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario  
Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.  
CIBER de Enfermedades Respiratorias-CIBERES.  
Universitat Autònoma de Barcelona.

**Ignacio Muguruza Trueba**

Departamento de Cirugía Torácica.  
Hospitales públicos Quironsalud Madrid.

**Francisco Pérez Ochoa**

Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitari Mútua Terrassa.  
Universidad de Barcelona. Terrassa, Barcelona.

**María Teresa Pérez Warnisher**

Departamento de Neumología.  
IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES.  
Madrid.

**Inmaculada Piedra Fernández**

Unidad de Gestión Clínica de Cirugía  
Torácica. Complejo Hospitalario Universitario  
de Jaén.

**Florencio Quero Valenzuela**

Unidad de Gestión Clínica de Cirugía  
Torácica. Complejo Hospitalario Universitario  
de Granada.

**Ramón Rami Porta**

Servicio de Cirugía Torácica.  
Hospital Universitari Mútua Terrassa.  
Universidad de Barcelona y CIBERES Grupo  
de Cáncer de Pulmón. Terrassa, Barcelona.

**Pablo Reguera Puertas**

Oncología Médica.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Madrid.

**Luis M. Seijo**

Departamento de Neumología.  
IIS-Fundación Jiménez Díaz-CIBERES.  
Madrid.

# Prólogo

El cáncer de pulmón ocasiona alta mortalidad tanto en España como en el mundo. En nuestro país, la tasa de esta enfermedad se ha estabilizado entre los hombres, pero sigue incrementándose en las mujeres. Pese a las campañas de deshabituación tabáquica, teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes, el cáncer de pulmón continúa siendo un problema de salud pública de primer orden. Por otra parte, la dinámica del diagnóstico ha sido progresivamente guiada a su realización en el menor tiempo posible. De hecho, el cribado mediante tomografía computerizada de baja densidad comienza a ser ya una realidad en países de nuestro entorno.

Las recientes innovaciones de la clasificación de extensión anatómica del cáncer de pulmón permitirán, sin duda, una mejor estadificación de los tumores, de la previsión pronóstica y planificación de las distintas opciones terapéuticas y de futuros ensayos clínicos. Asimismo, su reciente clasificación histológica y genética, ha alcanzado mayor relevancia con el descubrimiento y aprobación de nuevos fármacos diana para casos concretos. En los próximos años, la biología molecular junto al análisis de las variables anatómicas podrán permitir una clasificación mucho más precisa que favorezca la comprensión de la enfermedad y de su variabilidad clínica.

En el momento actual, la cirugía por sí sola o asociada a otras terapéuticas sigue siendo el procedimiento más adecuado para el tratamiento de la enfermedad con intención curativa. Sin embargo, teniendo en cuenta tanto las características oncológicas como la evaluación preoperatoria del riesgo, tan solo un pequeño porcentaje de pacientes puede ser finalmente subsidiario de tratamiento quirúrgico. La llegada de la cirugía mínimamente invasiva y de la cirugía robótica ha modulado también la forma de pensar y actuar de los cirujanos. La constatación del rendimiento de estos avances vendrá condicionada por la disponibilidad de estudios randomizados específicos que garanticen la seguridad del paciente a nivel técnico y oncológico.

A pesar de que la resección oncológica sea completa, la posibilidad de recidiva de la enfermedad es frecuente. El diseño de una adecuada estrategia de seguimiento de los pacientes, puede mejorar la eficacia y la eficiencia de este proceso, e incidir positivamente en el resultado de supervivencia a medio y largo plazo. Por otra parte, pacientes diagnosticados en estadios avanzados o con progresión post-tratamiento de la enfermedad pueden beneficiarse de tratamientos paliativos o medidas de soporte para mejorar su calidad de vida.

Pese a lo comentado, es necesario progresar en el estudio y administración de tratamientos oncológicos dirigidos a dianas moleculares y

de la inmunoterapia, intentando alcanzar un mejor control de la enfermedad y un aumento significativo en la supervivencia.

En definitiva, siendo muchos los aspectos a debate en el cáncer de pulmón, en la presente monografía los autores tratan de actualizar los

más significativos, esperando que sea útil para todos los interesados en esta patología.

**José M<sup>a</sup> Matilla González**  
*Coordinador de la monografía*

# Índice

- 1. Epidemiología del cáncer de pulmón en España** ..... 1  
J.R. Hernández Hernández
- 2. Diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. El futuro del cribado** ..... 13  
M.T. Pérez Warnisher, E. Cabezas Pastor, L.M. Seijo
- 3. Propuestas para la nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón y clasificación anatomopatológica** ..... 25  
R. Rami Porta, F. Pérez Ochoa, G. González Pont
- 4. Biología molecular en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de pulmón**..... 39  
L. Millares Costas, E. Monsó Molas
- 5. Estadificación mediastínica no invasiva e invasiva del cáncer de pulmón** .. 53  
R. Cordovilla Pérez, M. Congregado Loscertales, F. Andreo García
- 6. Evaluación anatómica y funcional de los pacientes con cáncer de pulmón subsidiarios de resección pulmonar** ..... 67  
F. Quero Valenzuela, I. Piedra Fernández, A. Cueto Ladrón de Guevara
- 7. Evolución de la cirugía del cáncer de pulmón: de la toracotomía a la mínima invasión** ..... 79  
M.M. de la Torre Bravos, M. Delgado Roel, D. González Rivas
- 8. Tratamiento endoscópico y de soporte en el carcinoma broncogénico avanzado** ..... 89  
A.M. Gómez Martínez, J.R. Jarabo Sarceda, J. Calatayud Gastardi
- 9. Supervivencia y seguimiento en pacientes intervenidos de un cáncer de pulmón no células pequeñas** ..... 103  
J.M. Matilla González, Á. Cilleruelo Ramos, M. García Yuste
- 10. Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Tratamientos dirigidos. Inmunoterapia. Cirugía robótica** ..... 115  
I. Muguruza Trueba, P. Reguera Puertas, O. Martínez Sáez, P. Garrido López



# Epidemiología del cáncer de pulmón en España

## 1

J.R. Hernández Hernández

### INTRODUCCIÓN

De acuerdo con estudios epidemiológicos realizados en España, el consumo de tabaco ocasionó en el año 2012 un total de 60.456 fallecimientos, de los cuales 18.437 tuvieron como causa al cáncer de pulmón (CP)<sup>(1)</sup>. Como consecuencia del tabaquismo pasivo fallecieron en nuestro país 1.028 no fumadores en 2011, de ellos 124 por este tumor<sup>(2)</sup>. A dichas cifras hemos de sumar los casos atribuidos al radón, a productos del ambiente laboral, a la contaminación, etc.<sup>(3)</sup>, más difíciles de cuantificar, pero que en conjunto sabemos colocan al CP como una importante causa de mortalidad prematura. De hecho, en el año 2008 fue responsable en España del 8% de estos fallecimientos que tuvieron lugar antes de lo esperado, la segunda causa tras la cardiopatía isquémica a la que se atribuyeron el 8,5% del total<sup>(4)</sup>.

En este contexto, conocer fielmente la “magnitud del problema” en nuestro país, es decir, las cifras fundamentales de incidencia o mortalidad, resulta de gran importancia. Es imprescindible para llevar a cabo una adecuada planificación de los recursos, tanto los puramente asistenciales (personal, métodos de diagnóstico, estadificación, tratamientos, hospitalización, etc.) como los destinados a investigación. Las tendencias que sigue, y las esperadas para la enfermedad, son consecuencia de las características de nuestra población y la

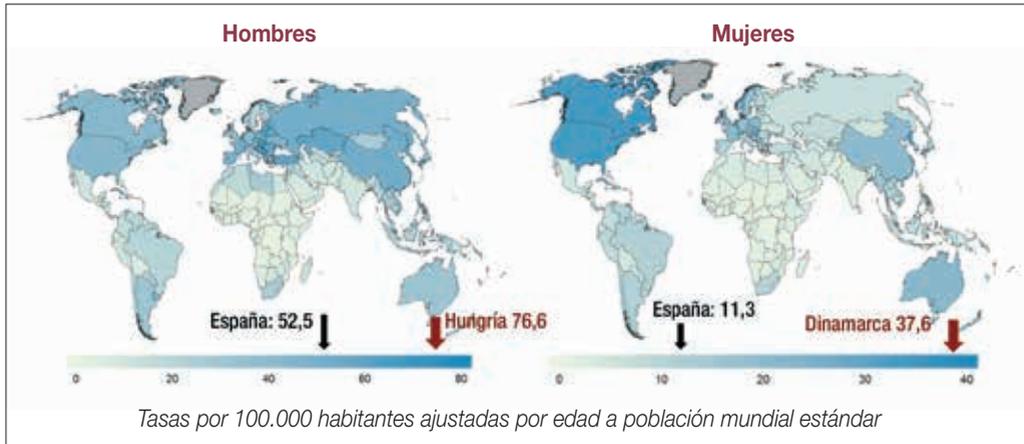
evolución de su exposición a los agentes etiológicos, especialmente los hábitos de consumo de tabaco, pero también de la eficacia de medidas preventivas puestas anteriormente en marcha. Aspectos todos ellos imprescindibles ante una enfermedad como el CP, con una importante repercusión socio-sanitaria asociada<sup>(5)</sup> y unos índices de supervivencia realmente bajos.

### EPIDEMIOLOGÍA BÁSICA

#### Tasas de incidencia y mortalidad

Disponemos de datos de calidad, estimaciones sobre incidencia y mortalidad a nivel global procedentes tanto de la *International Agency for Research in Cancer* (IARC), institución perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, en su base de datos *Globocan* referida al año 2012<sup>(6)</sup> como de la colaboración internacional *Global Burden of Cancer* que recoge aspectos relacionados con diversos tumores para el año 2013<sup>(7)</sup>. Ambas fuentes, con una metodología de estudio similar, indican que el CP es, a nivel mundial, el tumor más frecuente y el que genera mayor mortalidad, con cifras estimadas para 2013 de 1,8 millones de nuevos casos (1.263.030 en hombres y 535.140 en mujeres) y 1,64 millones de fallecimientos (1.154.630 en hombres y 485.020 en mujeres) atribuibles a la enfermedad<sup>(7)</sup>.

En Europa, nuestro entorno socio-económico, se estimaron 3,45 millones de nuevos casos



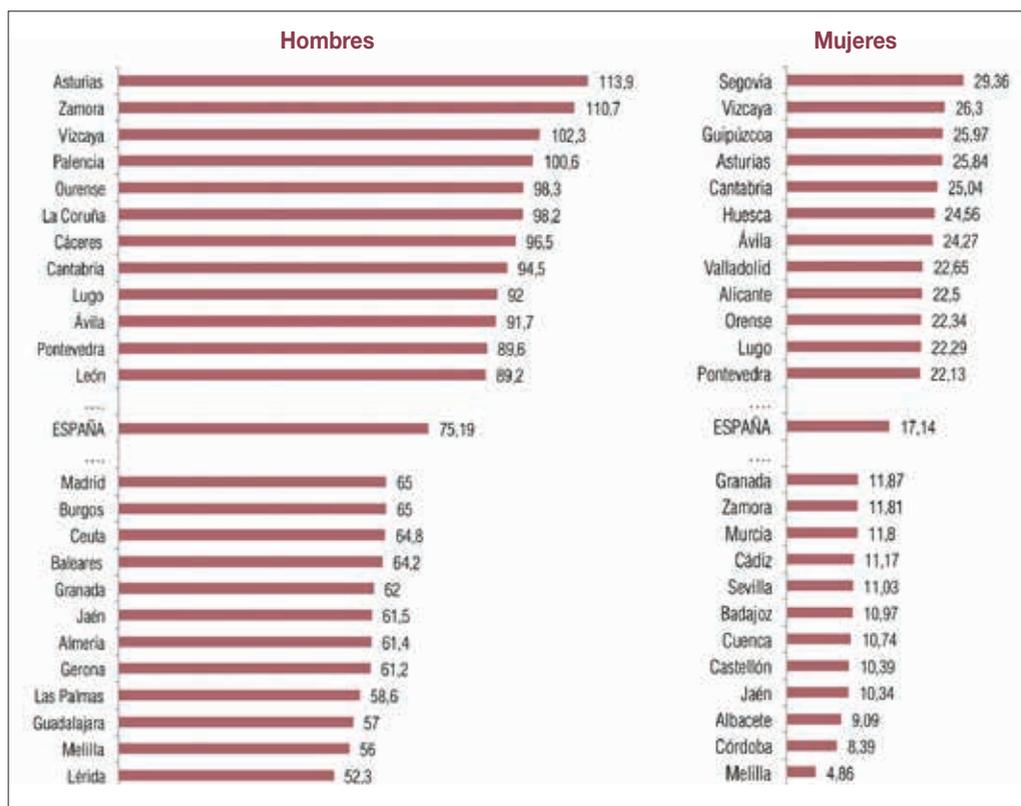
**FIGURA 1.** Comparación de las tasas de incidencia españolas, hombres y mujeres, con las de los países con valores más elevados. Globocan 2012<sup>6</sup>.

de cáncer para el año 2012<sup>(8)</sup>, constituyendo la mitad del total, en orden de frecuencia los originados en la mama, colon-recto, próstata y pulmón. Los fallecimientos por cáncer se estimaron en 1,75 millones, liderados por el CP (353.000) y seguidos por los originados en colon-recto (215.000), la mama (131.000) y el estómago (107.000). La previsión de mortalidad por cáncer para el año 2015 ha sido de 1.359.100 casos en un ámbito más restringido, la Unión Europea<sup>(9)</sup>, de nuevo con el CP como protagonista en el conjunto con 279.400. De estas muertes, 191.900 corresponderían a los hombres y 87.500 a las mujeres, cifra esta última muy próxima ya a los 90.800 fallecimientos calculados para el cáncer de mama<sup>(9)</sup>.

En el año 2013, en España, para el conjunto de la población, los tumores incidentes más frecuentes fueron, por este orden, el colo-rectal, de próstata, el de pulmón y el de la mama<sup>(7)</sup>. De acuerdo con los cálculos de la IARC, en 2012 el CP fue en los varones españoles el segundo tumor en incidencia (21.780 casos) tras el de próstata (27.853 nuevos casos), pero el primero en mortalidad con 17.430 fallecimientos, seguido del colo-rectal que dio lugar a 8.742 muertes<sup>(6)</sup>. En las mujeres españolas el CP ocupaba el cuarto puesto en incidencia con 4.935 casos (tras la mama, colo-rectal y útero) pero ya el ter-

ceros en mortalidad con 3.688 (tras el colo-rectal y mama)<sup>(6)</sup>. En ese año 2012 las tasas de incidencia y mortalidad, en los hombres españoles, ajustadas por edad a población mundial estándar eran 52,5 por cien mil y 40,3 por cien mil respectivamente, ocupando el vigésimo puesto entre todos los países del mundo<sup>(6)</sup>, cifras que se hallaban entonces lideradas por los varones de Hungría (Fig. 1). Entre las mujeres españolas las respectivas tasas de incidencia y mortalidad ajustadas a dicha población mundial eran 11,3 y 8 por cien mil, valores aún inferiores a las medias encontradas en las mujeres europeas de los países del sur situadas las de incidencia en 12,8 y en 10 por cien mil las de mortalidad. Las más altas correspondían a las danesas (Fig. 1)<sup>(6)</sup>.

Las tasas de incidencia presentadas en Globocan 2012 constituyen una extrapolación para España de los datos aportados por 12 registros de tumores provinciales o regionales con calidad reconocida por la IARC (Albacete, Asturias, Canarias, Cuenca, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona, País Vasco y Zaragoza) que cubrían para el estudio de ese año un 21% de la población española<sup>(6)</sup>. Los datos de mortalidad proceden en última instancia de la información recogida por el Instituto Nacional de Estadística (INE), cuya fortaleza radica en su disponibilidad anual desde hace décadas y



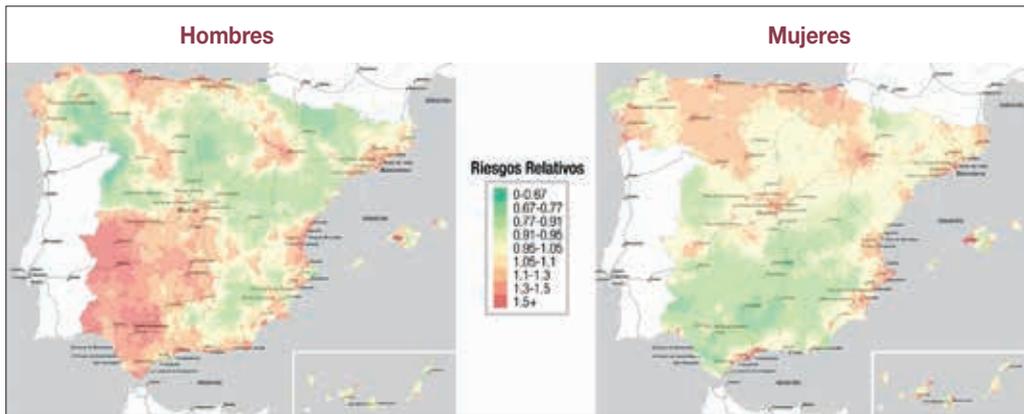
**FIGURA 2.** Tasas brutas (crudas) de mortalidad de las provincias españolas con valores extremos en ambos sexos. (Fuente: [www.isciii.es](http://www.isciii.es))<sup>11</sup>.

contar, asimismo, con una cobertura nacional. Ambas tasas tienen, por lo general, una evolución paralela, no muy diferente entre sí en el CP debido a su mal pronóstico, aportan información complementaria, empleándose una u otra según se precise.

Las cifras más recientes de mortalidad publicadas por el INE confirman que en el año 2014 el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón continuaba siendo el responsable del mayor número de fallecimientos, en concreto 21.270, un 19,28% de todas las muertes por tumores, 17.212 en hombres, un 25,58% del total tumoral en el colectivo y 4.058 en mujeres, un 9,4% de sus fallecimientos por tumores<sup>(10)</sup>. Señalemos como referencia que en el mismo año, a nivel nacional se produjeron 15.476 muertes por cáncer de colon/recto/ano (9.260 en hombres

y 6.216 en mujeres), 6.325 por cáncer de mama (6.231 en mujeres y 94 en hombres), siendo 5.863 las causadas por el cáncer de próstata<sup>(10)</sup>.

También disponemos de información oficial, del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), sobre los casos y tasas de mortalidad, brutas y ajustadas, de cada provincia españolas referidos al año 2014<sup>(11)</sup>. En los hombres las tasas brutas, las reales, más altas se encontraron en Asturias, Zamora y Vizcaya (113,96, 110,74 y 102,31 casos por cada 100.000 varones respectivamente) y las más bajas en Lérida, Melilla y Guadalajara (52,26, 56,03 y 57,04 por 100.000 respectivamente) hallándose la media española en 75,19 casos por cada 100.000 hombres (Fig. 2). En las mujeres las cifras son de una magnitud claramente menor, apreciándose las tasas brutas más elevadas en Segovia, Vizcaya



**FIGURA 3.** Distribución municipal de la mortalidad por cáncer de pulmón en España. Período 2004–2008. Riesgos relativos. (Fuente: [www.isciii.es](http://www.isciii.es))<sup>11</sup>.

y Guipúzcoa (29,36, 26,3 y 25,97 casos por cada 100.000 mujeres respectivamente) y las más bajas en Melilla, Córdoba y Albacete (4,86, 8,39 y 9,09 casos por cien mil respectivamente) siendo la media española de 17,14 casos por cada 100.000 mujeres (Fig. 2).

A un nivel más detallado, municipal, también se ha presentado información por parte de autores vinculados al ISCIII<sup>(12)</sup> y en la propia institución<sup>(11)</sup> sobre la mortalidad ocasionada por diferentes tumores y en distintos quinquenios: 1989-93, 1994-98, 1999-03 y 2004-08. En el correspondiente al último de ellos, para el CP en los hombres españoles se aprecian los riesgos relativos más elevados en el cuadrante sur-oeste peninsular (Extremadura y oeste de Andalucía) y zonas costeras del norte y del arco mediterráneo (Fig. 3)<sup>(11)</sup>. En los mismos años 2004-2008 los mayores riesgos relativos de mortalidad en las mujeres se apreciaron también en algunas zonas costeras del norte, del Mediterráneo y zonas concretas del interior (Fig. 3)<sup>(11)</sup>.

### Tendencias

El inicio y evolución posterior del CP en todo el mundo se ha relacionado estrechamente con los hábitos de consumo de tabaco<sup>(13,14)</sup>, apreciándose que, en general, las curvas de mortalidad por CP tienen una representación paralela a las del tabaquismo con un retraso que

se ha cuantificado en aproximadamente 20-30 años en países como Estados Unidos<sup>(3)</sup> y algo mayor en España (35 años) cuando se ha tenido en cuenta la prevalencia del tabaquismo y la tasa de mortalidad ajustadas por edad a la población europea para personas entre 35 y 69 años<sup>(15)</sup>. En nuestro país contamos con información sobre consumo de tabaco en la población recogida de manera uniforme desde 1987, aunque en intervalos de tiempo no homogéneos, mediante las Encuestas Nacionales de Salud (ENS)<sup>(16)</sup>. Los datos de prevalencia anteriores a las ENS proceden de modelos de reconstrucción basados en diversos estudios, pero no se han obtenido, por tanto, de manera directa como en las encuestas.

De acuerdo con ello, en los hombres españoles se produjo un ascenso del consumo a partir de mediados de los años 40 del pasado siglo, llegando a sus cotas más altas entre mediados de los 70 y los primeros años 80, reduciéndose posteriormente<sup>(15,17)</sup>. Esto dio lugar a un ascenso importante de las tasas brutas de mortalidad, progresivo hasta mediados de los 90, y después más lentamente hasta el máximo de 82,29 casos por cien mil habitantes en 2001. A partir de esta fecha se ha producido una ligera disminución de dichas tasas de mortalidad<sup>(18)</sup>, siendo la última disponible, la de 2014 de 75,19 casos por cien mil (Fig. 4). En base a estas tasas brutas de mortalidad se ha cuantificado el porcentaje

anual de cambio en diferentes periodos con los siguientes resultados, 1980-1992: más 4,6%; 1992-2001: más 1,5% y 2001-2013: menos 0,56%<sup>(19)</sup>.

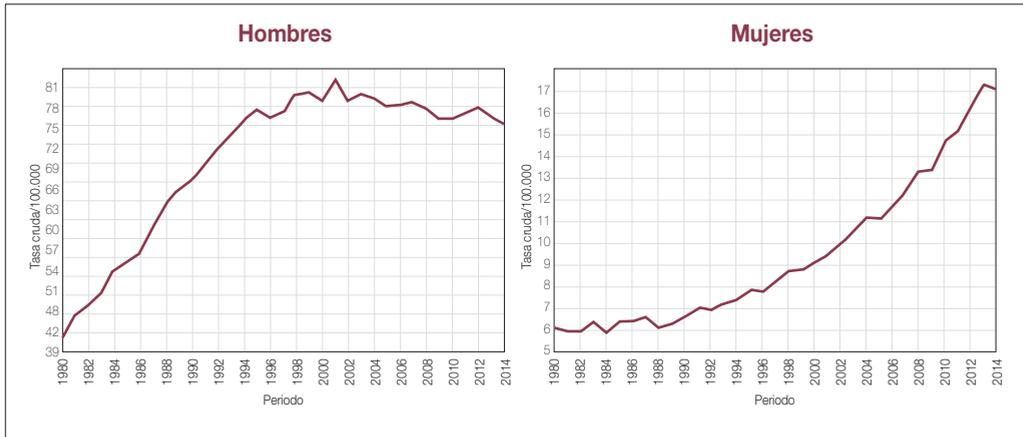
La curva que representa la tendencia de fallecimientos absolutos en varones por cáncer de pulmón ha ido prácticamente en paralelo a la de las tasas brutas hasta los primeros años de la década de los 2000, pero a partir de entonces no ha seguido la tendencia de discreta disminución que se aprecia en las tasas brutas, ya que si en 2001 el número de fallecimientos era de 16.218, en 2012 era de 17.654<sup>(18)</sup>. Solo después de esta fecha ha comenzado a reducirse la cifra hasta 17.173 muertes en 2014, el último año disponible en esta base de datos<sup>(18)</sup>. Tal discordancia entre tasas y fallecimientos probablemente se explique por la llegada a nuestro país, en aquellos años, de un importante número de inmigrantes en busca de empleo, con una edad media, por tanto, inferior a la de la población autóctona, que supusieron alrededor de un 10% de la población española al final de esa década<sup>(20)</sup>. Así, en el cálculo de las tasas aumenta claramente la población del país, el denominador, y no el numerador ya que los casos de CP suelen surgir con mayor frecuencia en edades más avanzadas.

Un estudio basado en la información de incidencia de los registros de Zaragoza, Navarra, Tarragona, Asturias, Murcia, Granada, País Vasco, Mallorca, Gerona, Albacete, Canarias, La Rioja y Cuenca (años 1975 a 2004), junto a las cifras de mortalidad nacionales recogidas en el Instituto Nacional de Estadística (años 2001 a 2007), aporta datos interesantes sobre la evolución del CP en España en este período<sup>(21)</sup>. En los hombres las tasas de incidencia ajustadas a la población europea estándar pasaron de 44,4 por cien mil, años 1975-79, a 63,1 por cien mil, años 1980-84, a 71,5, años 1985-89, hasta los 76,4 por cien mil entre 1990-94, llegando al máximo en el período 1995-99 con 76,5 casos por cien mil. En el siguiente quinquenio 2000-2004 bajaron discretamente, hasta los 74,8 casos por cien mil<sup>(21)</sup>. Estas cifras, con las tasas

de incidencia ajustadas a la población europea dibujan, en el mismo intervalo de tiempo, una curva bastante similar a la de la figura 4 que representa tasas brutas de mortalidad. Entre los años 2001 y 2007 las tasas de mortalidad han disminuido cada año, por término medio, un moderado menos 1,3% (porcentaje anual de cambio), también en línea con lo apreciado en la figura 4. Sin embargo, el CP sigue manteniendo unas tasas de mortalidad en los hombres muy superiores a las que vienen presentando otros tumores a lo largo del tiempo<sup>(22)</sup>.

Las mujeres españolas incrementaron notablemente el consumo de tabaco a partir de la década de los años 60, llegando a su máximo en los primeros años 2000, con descenso posterior, aunque la prevalencia de fumadoras siempre ha sido claramente inferior a la encontrada en los hombres<sup>(15-17)</sup>. Las tasas crudas de mortalidad habían permanecido estables, en cifras bajas hasta el año 1990, 6.66 por cien mil entonces, pero a partir de esa fecha se comprueba un incremento claro que las lleva hasta 17,14 por cien mil en el año 2014 (Fig. 4)<sup>(18)</sup>. Como vemos se multiplica la cifra de los primeros años 90 pero aún se encuentra en una magnitud muy inferior a la observada en los varones españoles. Los porcentajes anuales de cambio de las tasas brutas de mortalidad también resultan ilustrativos. Si entre 1980 y 1989 era de más 0.65%, entre 1989 y 2000 pasó a más 3,11% y entre 2000 y 2013 a más 4,87%<sup>(19)</sup>. Las cifras absolutas de fallecimientos experimentan, asimismo, un ascenso importante y en este caso similar a la de las tasas: en 1990 eran 1.319 y en 2014 eran 4.047 las defunciones observadas por cáncer de pulmón en las mujeres españolas<sup>(18)</sup>.

En el estudio de registros españoles<sup>(21)</sup> las tasas de incidencia ajustadas a población europea se hallaban en las mujeres en 4,8 por cien mil en el período 1975-79, en 5,4 por cien mil en 1980-84, de nuevo 4,8 por cien mil en 1985-1989, comenzando el ascenso entre 1990 y 1994 con 5,8 por cien mil, seguido de 7,4 por cien mil en 1995-99 y 9,7 por cien mil entre 2000 y 2004. La curva dibujada por estas cifras



**FIGURA 4.** Tasas brutas (crudas) de mortalidad en hombres y mujeres españoles. Periodo 1980-2014. (Fuente: [www.isciii.es](http://www.isciii.es))<sup>18</sup>.

es muy similar a la que ofrecen, en el mismo período, las tasas brutas de mortalidad en las mujeres españolas representadas en la figura 4. Los datos de mortalidad recogidos entre los años 2001 y 2007 indican un porcentaje anual de cambio de más 3,5% en este tiempo<sup>(21)</sup>. La realidad es que el CP en las mujeres es el tumor que presenta en años pasados un mayor incremento en sus tasas de mortalidad, frente a las claramente descendentes del de mama e incluso el colo-rectal<sup>(22)</sup>.

Como era de esperar, en consonancia con los cambios epidemiológicos descritos se aprecian cambios en aspectos asistenciales relevantes. En un estudio realizado sobre la incidencia de las hospitalizaciones por cáncer de pulmón en España a lo largo del periodo 2001-2011<sup>(23)</sup> la tasa global de ingresos entre estos años aumentó significativamente desde 61,18 hasta 65,08 por cien mil habitantes, apreciándose un descenso progresivo en los hombres menores de 70 años, estabilidad en los que tenían entre 70 y 79 años y un discreto ascenso en los de 80 y más años. En las mujeres se aprecia un aumento de los ingresos en todos los grupos de edad entre estos años 2001 a 2011, aunque con unas tasas muy inferiores a las de los varones<sup>(23)</sup>. En este trabajo se analizan otros aspectos demográficos, clínicos y de costes que son reflejo de la infor-

mación y previsiones que vienen aportando los grandes estudios epidemiológicos publicados.

A nivel de la Unión Europea las tasas de mortalidad por CP en los hombres, siempre claramente superiores a las de los restantes tumores, también han seguido una curva ascendente, prácticamente hasta los últimos años de la década de los 80, observándose a partir de entonces una caída con pendiente acusada<sup>(9)</sup>. El momento de máxima mortalidad ha tenido lugar para el conjunto de países, por tanto, alrededor de 10 años antes que en España, consecuencia también de la historia de consumo de tabaco. De hecho, países como Reino Unido, Holanda o Suiza en cuyos varones se redujo la prevalencia del tabaquismo antes que en el nuestro, presentan curvas de mortalidad descendentes al menos desde el año 80<sup>(24,25)</sup>. Entre las mujeres europeas las tasas medias de mortalidad por CP se hallan en ascenso claro desde al menos los años 70, especialmente en las de países como Dinamarca, Suecia o Reino Unido<sup>(24,25)</sup>. Por tanto con varias décadas de anticipación con respecto a las españolas<sup>(9)</sup>.

Muy similares a las descritas previamente son las tendencias apreciadas en las tasas de incidencia y mortalidad por CP observadas en hombres y mujeres del conjunto español que se reflejan en el proyecto Globocan 2012 de la

IARC<sup>(6)</sup>. Dichas tasas, ajustadas por edad a la población mundial estándar, quedan representadas junto a las de otros países del mundo con las que pueden ser comparadas. En un reciente trabajo publicado por autores vinculados al Observatorio Europeo del Cáncer, en el seno de la IARC, se aporta información, no estimaciones, obtenida entre 1988 y 2010 por registros de tumores de diversos países europeos y se analiza la referente a los tumores relacionados con el consumo de tabaco<sup>(26)</sup>. En España los datos fueron aportados por los registros de Granada, Murcia, Navarra y Tarragona, dando por tanto cobertura al 7,7% de nuestros habitantes en el periodo 1988-2005. En los hombres las tasas de incidencia (ajustadas por edad a la población europea) de los años más recientes, muestran una tendencia descendente clara en casi todos los países estudiados excepto en Bulgaria, donde ascienden y en España donde se hallan estables. Se cuantifica en nuestro país un porcentaje anual de cambio próximo al menos 2% en el rango de edad de 35 a 64 años y cerca del cero pero ligeramente positivo en el grupo con edades entre 65 y 74 años<sup>(26)</sup>. En las mujeres las tasas de incidencia de la inmensa mayoría de los países, incluidas las españolas, presentan un ascenso claro. El porcentaje anual de cambio en las españolas se halla muy cercano al 5%, ligeramente por encima en el grupo de edad entre 35 y 64 años y ligeramente por debajo en el grupo de 65 a 74 años<sup>(26)</sup>.

Estudios publicados en diferentes comunidades o localidades españolas en ambos sexos y distintos períodos de seguimiento, proporcionan resultados sobre las tendencias del CP, con diferencias no excesivamente importantes entre sí, ni con los presentados previamente para el conjunto del país. Disponemos, por ejemplo, de información sobre Andalucía, datos de incidencia<sup>(27)</sup> y mortalidad<sup>(28-30)</sup>, de Aragón, sobre mortalidad<sup>(31)</sup>, de Cataluña, sobre incidencia y mortalidad<sup>(32)</sup> o Castilla y León, con datos de incidencia<sup>(33-35)</sup>.

Se ha elaborado la tabla 1 para conocer las provincias que han venido ocupando los

puestos con mayores y menores tasas brutas de mortalidad en los últimos años<sup>(11)</sup>. Resulta llamativo el caso de Asturias que a lo largo de los 6 años aparece entre las 3 provincias con tasas más altas en los hombres y en 5 de los 6 años también en las mujeres. Y el de Melilla en el extremo opuesto, ya que consta entre las que presentan tasas más bajas en 4 de estos años en los varones y en 3 de los 6 años en las mujeres.

## Previsiones

Varios son los factores que pueden conjugarse, aunque es difícil calcular el peso atribuible a cada uno de ellos, e influir en las tendencias futuras que puede presentar en España el CP.

- a) La mayor edad de la población favorecerá el aumento de casos de CP. Este tumor presenta tasas más altas en los ancianos y se viene constatando que cada vez son mayores las edades a las que se diagnostica<sup>(34)</sup> y fallecen las personas por el tumor: si en 2002 los varones fallecían con una media de 69,16 años, en 2012 lo hacían ya con 70,65<sup>(18)</sup>. Además, la proporción de personas que contarán con 65 y más años en nuestro país se encuentra en continuo ascenso, con previsiones de alcanzar en torno al 20% en 2021, al 24% en 2031, al 29% en 2041 y al 32% en 2049<sup>(36)</sup>.
- b) La disminución observada en el consumo de tabaco tiende a reducir el número de casos. Los hombres españoles comenzaron a limitar el tabaquismo en los primeros años de la década de los 80<sup>(15,17)</sup> y esto podría estar ya influyendo, a juzgar por el período de 20-30 años apreciado entre el descenso del consumo y reducción de mortalidad por CP comprobado en otros países en los que los hábitos del consumo de tabaco precedieron varias décadas a los del nuestro<sup>(37)</sup>. Las mujeres españolas redujeron el tabaquismo a partir de los primeros años 2000<sup>(15,17)</sup> por lo que en ellas este factor aún no ha de afectar a la mortalidad por CP.
- c) Las características y evolución de la población española. Hemos comentado la in-

**TABLA 1.** Provincias españolas que poseen las tasas brutas de mortalidad más elevadas y las más bajas entre los años 2009 y 2014. Instituto de Salud Carlos III<sup>11</sup>.

		2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>HOMBRES</b>							
Tasas altas	1 <sup>a</sup>	Cáceres	Asturias	Asturias	Cáceres	Cáceres	Asturias
	2 <sup>a</sup>	Badajoz	Cáceres	Orense	Asturias	Asturias	Zamora
	3 <sup>a</sup>	Asturias	Lugo	Zamora	Lugo	León	Vizcaya
Tasas bajas	1 <sup>a</sup>	Melilla	Melilla	Melilla	Guadalajara	Melilla	Lérida
	2 <sup>a</sup>	Guadalajara	Albacete	Ceuta	Segovia	Almería	Melilla
	3 <sup>a</sup>	Las Palmas	Almería	Gerona	Las Palmas	Guadalajara	Guadalajara
<b>MUJERES</b>							
Tasas altas	1 <sup>a</sup>	Guipúzcoa	Asturias	Zamora	Orense	Orense	Segovia
	2 <sup>a</sup>	Lugo	Vizcaya	Vizcaya	Asturias	Asturias	Vizcaya
	3 <sup>a</sup>	Asturias	Guipúzcoa	Asturias	Lugo	Guipúzcoa	Guipúzcoa
Tasas bajas	1 <sup>a</sup>	Melilla	Melilla	Albacete	Murcia	Cuenca	Melilla
	2 <sup>a</sup>	Huesca	Soria	Cuenca	La Rioja	Jaén	Córdoba
	3 <sup>a</sup>	Teruel	Burgos	Ceuta	Huelva	Ceuta	Albacete

fluencia que puede haber tenido el aumento de población inmigrante y relativamente joven. De cara al futuro, su repercusión en las tendencias del CP en España dependerá de si se producen fenómenos de salidas o llegadas significativas.

De acuerdo con los comentarios previos y los cálculos realizados en algunas comunidades autónomas o a nivel nacional, tanto para casos nuevos, fallecimientos por el tumor o tasas<sup>(6,38,39)</sup>, se espera que el CP siga aumentando en las mujeres españolas, al menos, los próximos 10-15 años. Esto se vería apoyado por el claro crecimiento de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad observado en las mujeres relativamente jóvenes<sup>(28,39)</sup>. En los varones la previsión es menos clara, las tasas de mortalidad en jóvenes, las que anticipan tendencias futuras, están disminuyendo. Los porcentajes anuales de cambio de las tasas es-

pecíficas de mortalidad entre los años 2003 y 2013, en los menores de 45 años tenían un valor de menos 7,29% y de menos 4,39% entre 45 y 54 años<sup>(19)</sup>. También disminuye el consumo de tabaco, pero la población española envejece y es difícil prever tanto el impacto de la inmigración como el peso exacto que van a tener cada uno de estos factores. Los estudios disponibles coinciden en que la tendencia a la disminución de las tasas apreciada en los últimos años puede mantenerse pero, quizá también el ascenso de las cifras absolutas de casos nuevos o fallecimientos por CP<sup>(6,31,39)</sup>.

## **SUPERVIVENCIA**

Disponemos de información relevante y reciente sobre supervivencia tumoral procedente

de dos grandes proyectos cooperativos de registros de tumores realizados con una metodología muy similar. El proyecto Eurocare se halla en su quinta edición y aporta información sobre 29 países europeos recogida entre los años 1999 a 2007<sup>(40,41)</sup>, y el proyecto Concord, actualmente en su segunda edición, proporciona información sobre 67 países del mundo obtenida por sus registros de tumores entre los años 1995 y 2009<sup>(42)</sup>. En ambos se pone de manifiesto el mal pronóstico del CP, cuyas cifras de supervivencia relativa a 5 años solamente superan a las de los tumores de esófago, hígado, pleura y páncreas<sup>(40)</sup>.

La media de la supervivencia relativa, estandarizada por edad, del CP en los países europeos era del 39% al año del diagnóstico y del 13% a los 5 años del diagnóstico<sup>(40,41)</sup>. En el proyecto Concord 2 nos indican que la supervivencia por CP es baja, en el rango del 10 al 20% en la mayoría de los países<sup>(42)</sup>. Cuando se considera la información más sólida aportada entre los años 2005 y 2009 solo hay dos países, Japón e Israel, que superan el 20% y cuatro con menos del 10%: Bulgaria, Lituania, Mongolia y Tailandia<sup>(42)</sup>.

Eurocare-5 indica para España en el periodo completo de estudio una supervivencia relativa a un año del 37,7% y del 10,7% a los 5 años<sup>(41)</sup>. El proyecto Concord 2 constata que a los 5 años la supervivencia relativa en el período 1995-99 fue del 10,2%, entre 2000 y 2004 del 11,5% y entre 2005 y 2009 del 12,6%<sup>(42)</sup>, con los que habríamos mejorado el 1,4% a lo largo de estos 15 años de estudio. Tengamos presente que hacemos referencia a cifras medias, ya que cada registro de tumores en cada período de estudio aporta su información. En un trabajo español con pacientes incluidos entre 1995 y 1999, seguidos hasta 2004, la supervivencia a los 5 años (relativa y ajustada) fue en el registro del País Vasco del 11,7%, en el de Navarra del 12,4%, en el de Gerona del 9,4%, en el de Tarragona del 9%, en el de Albacete del 8,9%, en el de Murcia del 10,6% y en el de Granada del 6,1% con un valor medio, atribuido al conjunto de

España del 10,3%<sup>(43)</sup>. Algunos estudios hallan valores de supervivencia en nuestro país discretamente mejores en mujeres que en hombres<sup>(44)</sup> pero no siempre alcanzan diferencias con significación estadística<sup>(45)</sup>.

## CONCLUSIONES

La información epidemiológica resulta fundamental para conocer la verdadera magnitud del problema que supone el CP y planificar adecuadamente los recursos necesarios para atender a nuestros pacientes en diferentes ámbitos. Entre los distintos tumores, este sigue siendo el que ocasiona una mayor mortalidad en España. Las tasas se están estabilizando en los últimos años en los hombres, no tanto las cifras absolutas de mortalidad, y entre las mujeres se observa un claro aumento de cifras y tasas, aunque aún se encuentran en una magnitud claramente inferior a las observadas en los hombres.

Sigue siendo imprescindible actuar sobre los factores de riesgo, especialmente sobre el consumo de tabaco, si queremos lograr una reducción real de casos y tasas en la población. Evitar en lo posible la aparición de nuevos pacientes es muy importante ya que, como hemos visto, las cifras de supervivencia son realmente bajas y apenas están mejorando.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Abejón E, Rejas-Gutiérrez J, Criado-Espejel P, Campo-Ortega EP, Breñas-Villalón MT, Martín-Sobrino N. Impacto del consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145: 520-5.
2. López MJ, Pérez-Ríos M, Schiaffino A, Fernández E. Mortality Attributable to Secondhand Smoke Exposure in Spain (2011). *Nicotine Tob Res*. 2016; 18: 1307-10.
3. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diag-

- nosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): 1S-29S.
4. Gènova-Maleras R, Catalá-López F, de Larrea-Baz NF, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C. The burden of premature mortality in Spain using standard expected years of life lost: a population-based study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 787.
  5. Tsilidis KK, Papadimitriou N, Capothanassi D, Bamia C, Benetou V, Jenab M, et al. Burden of cancer in a large consortium of prospective cohorts in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(10). pii: djw127. doi: 10.1093/jnci/djw127 [En prensa].
  6. International Agency for Research in Cancer (IARC). Research Cancer Statistics Resources. Databases. Globocan 2012. Disponible en: <http://www.iarc.fr>
  7. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015; 1: 505-27
  8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1374-403.
  9. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol*. 2015; 26: 779-86.
  10. Instituto Nacional de Estadística (INE). INEbase. Sociedad. Salud. Defunciones según la causa de muerte. Año 2014. Disponible en: <http://www.ine.es>
  11. Instituto de Salud Carlos III. Servicios Científico-Técnicos. Epidemiología. Ariadna. Mortalidad por cáncer y otras causas. Disponible en: <http://www.isciii.es>
  12. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R, et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2014; 14: 535.
  13. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: Systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest*. 2016; 150: 164-79.
  14. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013; 368: 351-64.
  15. Bilal U, Fernández E, Beltran P, Navas-Acien A, Bolumar F, Franco M. Validation of a method for reconstructing historical rates of smoking prevalence. *Am J Epidemiol*. 2014; 179: 15-9.
  16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sanidad Portal estadístico del SNS. Sistema de Información Sanitaria. Salud y estilos de vida. Encuesta Nacional de Salud de España. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es>
  17. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JR, Borràs JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120: 14-6.
  18. Instituto de Salud Carlos III. Servicios Científico-Técnicos. Epidemiología. Raziol. Mortalidad por cáncer y otras causas. Disponible en: <http://www.isciii.es>
  19. Martín-Sánchez JC, Clèries R, Lidón-Moyano C, González-de Paz L, Martínez-Sánchez JM. Diferencias entre hombres y mujeres en la tendencia temporal de la mortalidad por cáncer de pulmón en España (1980-2013). *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 316-20.
  20. Arroyo Pérez A, Bermúdez Parrado S, Romero Valiente JM, Hernández Rodríguez JA, Planelles Romero J. Una aproximación demográfica a la población extranjera en España. Documentos del Observatorio Permanente de la Inmigración. Disponible en: [http://extranjeros.empleo.gob.es/es/ObservatorioPermanenteInmigracion/Publicaciones/fichas/archivos/OPI\\_29.pdf](http://extranjeros.empleo.gob.es/es/ObservatorioPermanenteInmigracion/Publicaciones/fichas/archivos/OPI_29.pdf)
  21. Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C. Lung Cancer Working Group. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 3): 52-60.
  22. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 3): 14-20.
  23. Palacio Nebreda MM, de Miguel-Diez J, Villegas Fernández FR, Segura Frago A, Rodríguez Calderón JL, Martínez Hernández D. Tendencias en la incidencia de hospitalizaciones por cáncer de pulmón en España entre 2001 y 2011. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 411-9.

24. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2657-71.
25. 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; 40: 96-125.
26. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1144-63.
27. Linares I, Molina-Portillo E, Expósito J, Baeyens JA, Suárez C, Sánchez MJ. Trends in lung cancer incidence by histologic subtype in the south of Spain, 1985-2012: a population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2016; 18: 489-96.
28. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Calero C. The lung cancer epidemic in Spanish women: an analysis of mortality rates over a 37-year period. *J Thorac Dis*. 2014; 6: 1668-73.
29. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E, Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 70-4
30. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortés JM, Blanco-Reina E. Age-period-cohort effect on lung cancer mortality in southern Spain. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 22: 549-57.
31. Bernal M, Souza DLB, Gómez FJ, Gómez GJ. Proyecciones del cáncer de pulmón en Aragón (España). *Semergen*. 2013; 39: 191-6.
32. Clèries R, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16: 18-28.
33. Hernández Hernández JR, Heras Gómez F, Cor-dovilla Pérez MR, Antolín García T, Bollo de Miguel E y Grupo de Estudio CB 07-SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León y Cantabria durante el año 2007. Estudio de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 7-14.
34. Hernández-Hernández JR, Moreno de Vega-Herrero MB, Iglesias-Heras M, García-García R, Hernández-Terciado F, Celdrán-Gil J. Cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Tasas de incidencia, epidemiología del año 2012 y tendencias en los últimos 20 años. *Semergen*. 2015; 4: 362-9
35. Molina AJ, García-Martínez L, Zapata-Alvarado J, Alonso-Orcajo N, Fernández-Villa T, Martín V. Tendencia de la incidencia de cáncer de pulmón en el Área de Salud de León (1996-2010). *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 53-5
36. Abellán García A, Ayala García A. Un perfil de las personas mayores en España, 2012. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Portal Mayores, nº 131. [Fecha de publicación: 1/06/2012]. Disponible en: <http://www.im-sersomayores.csic.es/documentos/documentos/pm-indicadoresbasicos12.pdf>
37. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003; 41: 245-58.
38. Clèries R, Buxó M, Martínez JM, Espinàs JA, Dyba T, Borràs JM. Contribution of changes in demography and in the risk factors to the predicted pattern of cancer mortality among Spanish women by 2022. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40: 113-8.
39. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Jara-Palomares L, Otero R, Vigil E. Lung cancer mortality in Spain: estimating the future burden to the year 2028. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: 1117-21.
40. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 23-34.
41. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; 51, 2242-53.
42. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015; 385: 977-1010.
43. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, et al. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl 3): 21-9.
44. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE-3: sur-

- vival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol.* 2003; 14 (Suppl 5): v61-118.
45. Parente Lamelas I, Abal Arca J, García García MJ, García Pazos JM, Acuña Fernández A, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 61-5.

# Diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. El futuro del cribado

## 2

M.T. Pérez Warnisher, E. Cabezas Pastor, L.M. Seijo

### INTRODUCCIÓN Y EVIDENCIA A FAVOR DEL CRIBADO

El cáncer de pulmón continúa siendo un problema de salud pública de primer orden a pesar de las campañas de deshabituación tabáquica emprendidas y la prohibición del consumo de tabaco en lugares públicos. Se trata de la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo, especialmente en hombres, y cada vez más frecuente en mujeres con una supervivencia a los 5 años en Europa inferior al 15%<sup>1</sup>. Por desgracia, para el cribado de cáncer de pulmón no basta con una radiografía de tórax convencional. Esto ha quedado demostrado por múltiples ensayos clínicos realizados en los años setenta y ochenta y sobre todo por el más reciente conocido como PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer randomized study*)<sup>2-4</sup>. En el PLCO la incidencia acumulada de cáncer de pulmón tras 13 años de seguimiento fue de 20,1 cánceres por cada 10.000 personas-año en el grupo de cribado con radiografía y 19,2 en el grupo control. Solo el 32% de los cánceres de pulmón detectados por radiografía de tórax se diagnosticaron en estadio I y la mortalidad fue similar en ambos grupos, con 1.213 fallecimientos en el grupo de cribado y 1.230 en el grupo control. La histología de los tumores detectados y su estadio en el momento del diagnóstico también fueron similares en ambos grupos<sup>4</sup>.

La aparición en escena del cribado utilizando la tomografía axial computarizada de baja dosis (TCBD) supone un claro cambio de tendencia<sup>5</sup>. El estudio pionero conocido como *Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP), cuyos resultados fueron publicados a finales del siglo pasado, demostró que la inmensa mayoría de los cánceres detectados mediante TCBD son potencialmente reseables<sup>5</sup>. Los resultados de iniciativas posteriores como el *International Early Lung Cancer Action Program* (IELCAP), el estudio aleatorizado del NCI norteamericano conocido como el *National Lung Screening Trial* (NLST), o el estudio belga-holandés NELSON destacan por su valiosa aportación al conocimiento del cribado de cáncer de pulmón por TCBD<sup>6-8</sup>.

El *National Lung Screening Trial* (NLST) fue un ensayo aleatorizado y controlado en el que participaron 53.454 personas con edades comprendidas entre los 55 y 74 años y un hábito tabáquico acumulado de al menos 30 paquetes-año<sup>6</sup>. El estudio se llevó a cabo en 33 centros de excelencia de los EEUU y sus resultados fueron publicados en 2011. El NLST comparó el cribado anual durante 3 años usando TCBD con la radiografía de tórax en un grupo control. El seguimiento prolongado de ambos grupos permitió demostrar que el cribado por TCBD reduce la mortalidad por cáncer de pulmón y que su impacto es de tal magnitud que también reduce la mortalidad global. El entusiasmo generado por estos resultados tan prometedores se ha visto mitigado por el hallazgo de abundantes falsos

positivos en relación con el cribado (hasta un 27% de las TCBD hallaron nódulos de  $\geq 4$  mm de diámetro) y la existencia, habitual en otros programas de cribado, del sobrediagnóstico<sup>9</sup>. No obstante, y a pesar de las reticencias generadas por el miedo a la radiación, el coste, los falsos positivos y el sobrediagnóstico, el cribado por TCBD en los EEUU ya es una realidad con más de 900 centros acreditados para iniciar programas de cribado<sup>10</sup>.

En Europa seguimos esperando los resultados del estudio NELSON (*Nederlands-Leuven Longkanker Screenings ONderzoek*), un ensayo clínico aleatorizado y controlado que comenzó a reclutar sujetos sanos en el año 2003<sup>7</sup>. A diferencia del NLST, el NELSON no incluyó una radiografía de tórax en el grupo control, el tamaño de los nódulos dio paso a la volumetría, y el intervalo de cribado dependía de los hallazgos de las rondas iniciales. En el NELSON participaron más de 15.000 sujetos sanos, de los que 7.557 fueron asignados al grupo de cribado por TCBD. El seguimiento con TCBD se realizó al año, a los dos años y a los cuatro años, prolongándose el intervalo del mismo en función de los hallazgos de la TCBD basal. La tasa de estudios con hallazgos positivos fue del 2,6% y 1,8% en las primeras dos rondas de cribado. Veinte cánceres de pulmón fueron detectados en los 2 años posteriores de seguimiento entre los 7.361 pacientes con TCBD basal anodina<sup>11</sup>. Los resultados preliminares del NELSON confirman el valor de la TCBD como herramienta de cribado y sugieren que el análisis volumétrico de los nódulos aporta un alto valor predictivo negativo reduciendo la alarmante tasa de falsos positivos del NLST<sup>12</sup>.

Mención aparte merece la experiencia acumulada por la cohorte internacional pionera en el cribado de cáncer de pulmón, conocida como IELCAP. Esta cohorte en la que participan más de 60 centros de todo el mundo, incluyendo tres centros españoles, y que atesora más de 15 años de experiencia en cribado con más de 70.000 individuos reclutados, publicó sus resultados preliminares en 2006<sup>8</sup>. Tras la inclusión

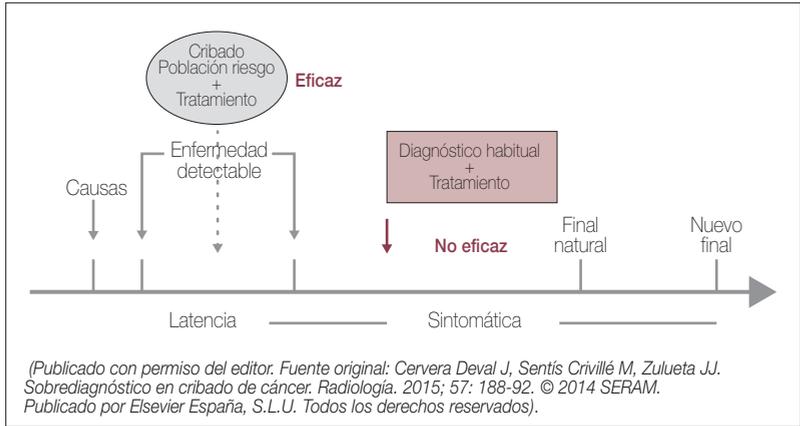
de unos 30.000 sujetos, un 85% de los casi 500 cánceres detectados por TCBD anual se encontraban en estadio I. La supervivencia a largo plazo se mantiene hasta la fecha en torno al 80%, y es especialmente favorable en aquellos operados al mes del diagnóstico. Las tasas de curación y supervivencia a los 10 años siguen siendo muy elevadas.

Finalmente, se han publicado recientemente los resultados del DLCST (*Danish Lung Cancer Screening Study*)<sup>13</sup>. El estudio danés no fue capaz de demostrar un beneficio del cribado por TCBD aunque el análisis de subgrupos confirmó su utilidad en sujetos de alto riesgo con EPOC, más exposición tabáquica ( $>35$  paquetes-año), y edad más avanzada. En el DLCST se detectaron casi el doble de tumores, sobre todo adenocarcinomas, en el grupo de cribado comparado con el grupo control (100 vs 53). Además, 30 de los tumores en el grupo de TCBD fueron diagnosticados de forma convencional tras concluir las rondas de cribado previstas. Por lo tanto, la interpretación de los resultados puede verse sesgada por el gran número de cánceres detectados fuera de protocolo y una aparente elevada tasa de sobrediagnóstico en la población estudiada.

## BREVE RESUMEN DE LAS CRÍTICAS PRINCIPALES AL CRIBADO

Las principales críticas al cribado se basan en cuatro pilares fundamentales: los riesgos de la radiación, el sobrediagnóstico, los falsos positivos y la viabilidad logística y económica de su implantación a gran escala. Se resumen a continuación las tres primeras y se dedica un apartado adicional a la última por tratarse de la más relevante en nuestro medio.

Una de las mayores preocupaciones relacionadas con el futuro del cribado es el riesgo asociado a la radiación ionizante. Algunos autores calculan que la radiación médica relacionada con las técnicas de imagen convencionales con-



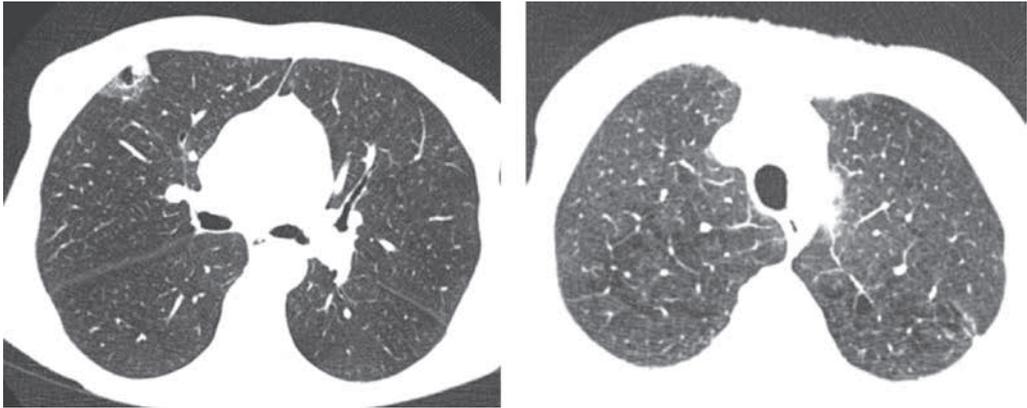
**FIGURA 1.** El cribado debe ser eficaz en la fase de latencia de la enfermedad, antes de que sea sintomática, con la finalidad de disminuir la mortalidad específica.

tribuye a la aparición de hasta 4.100 cánceres anuales<sup>14</sup>. Otros calculan que el riesgo es elevado y estiman en 2.500 TC las necesarias para provocar un cáncer<sup>15</sup>. Se trataría en todo caso de un riesgo considerable pero inferior al beneficio del cribado, según la ACCP norteamericana<sup>15</sup>. La postura oficial de la Asociación Americana de Físicos en Medicina es contraria a estos cálculos y contundente al respecto<sup>16</sup>. Esta sociedad asegura que el verdadero riesgo es bajo o inexistente para dosis inferiores a los 50-100 mSv, y que cualquier predicción relacionada con la hipotética incidencia de cáncer o muertes atribuidas a dosis tan bajas es pura especulación. Es importante recordar que las estimaciones del riesgo atribuible a la radiación médica se basan a menudo en el consenso BEIR VII (*Biologic Effects of Ionizing Radiation* VII) y sus conclusiones derivadas de la experiencia nuclear en Hiroshima y Nagasaki, cálculos matemáticos discordantes (EAR y ERR) basados en fórmulas subjetivas e hipótesis de riesgo carentes de umbral<sup>17</sup>. El estudio INWORKS publicó recientemente sus resultados investigando el riesgo de cáncer en trabajadores expuestos a radiación ocupacional. Los autores demostraron que el riesgo asociado a dosis acumuladas por debajo de los 100 mGy (1 mGy = 1 mSv) es testimonial<sup>18</sup>.

La mayoría de los estudios mencionados en esta monográfica, incluyendo el NLST, NELSON y la cohorte IELCAP limitaron el cribado a 3 rondas con TCBD, mientras que las reco-

mendaciones actuales de diversas sociedades científicas recomiendan cribado indefinido o hasta cumplir los 80 años<sup>15,19-23</sup>. El riesgo acumulado para la salud de un individuo expuesto a un número indeterminado de TCBDs es incierto, pero probablemente muy bajo o inexistente. Cabe destacar que la dosis de una TAC convencional supera con creces la dosis de la TCBD (1-2 mSv) y esta a su vez continúa disminuyendo progresivamente hasta alcanzar valores muy inferiores al mSv en muchos centros. Además, hay que recordar que la radiación ambiental que nos rodea a menudo supera los 2-3 mSv anuales, lo cual equivale a 1-3 TCBD<sup>24</sup>. Por este motivo, es poco probable que la participación en un programa de cribado suponga un riesgo importante de desarrollar cáncer de pulmón<sup>25</sup>.

Una preocupación común a los programas de cribado es el sobrediagnóstico<sup>26</sup>. Se trata de tumores que habrían pasado desapercibidos de no ser por la participación del paciente en un programa de detección precoz. Se consideran sobrediagnosticados tanto los tumores que por su lento crecimiento o insignificancia clínica no suponen un riesgo vital para el paciente como aquellos que a pesar de ser malignos no influyen en la causa de la muerte (p.ej., un infarto de miocardio). El sobrediagnóstico introduce un sesgo propio del cribado que dificulta la interpretación de sus resultados y sobrevalora su eficacia. Por un lado, el paciente diagnosticado de un tumor asintomático que fallece a



**FIGURA 2.** Cáncer de pulmón detectado por TCBD en un programa de cribado. Como es habitual, a menudo coexisten el enfisema, antecedentes familiares, y el cáncer en el mismo paciente.

consecuencia de otra patología podría haberse ahorrado la preocupación relacionada con el diagnóstico oncológico e incluso las técnicas y/o tratamientos motivados por el cribado. Lo mismo podría decirse de un tumor poco agresivo diagnosticado en este contexto, con el agravante de que los buenos resultados de supervivencia se atribuirán erróneamente al cribado en vez de al comportamiento indolente del propio tumor.

El fracaso de la radiografía de tórax como herramienta de cribado ha sido atribuido por varios autores al sobrediagnóstico. De esta forma se pretende justificar el exceso de cánceres detectado en los grupos de cribado de varios ensayos clínicos controlados como el *Mayo Lung Project* (MLP), su contemporáneo checo, e incluso el NLST<sup>9,27,28</sup>. Llama la atención en este sentido que estudios similares al MLP, como el PLCO, y que utilizaron la misma herramienta de cribado encontraron la misma tasa de sobrediagnóstico. El exceso de cánceres en el grupo de cribado del PLCO durante los 4 años iniciales del estudio fue de 79 (583 vs 504)<sup>4</sup>. Un análisis reciente de la incidencia de cáncer en el MLP también confirmó el exceso de cáncer en el grupo de intervención aportando cifras similares a las del PLCO (585 vs 500)<sup>27</sup>. Tomados en su conjunto, estos datos situarían la tasa de sobrediagnóstico con radiografía de tórax en torno al 14%, siempre y cuando se

considere esta explicación como la única válida para justificar el exceso de cánceres detectados por cribado. Sin embargo, el sobrediagnóstico no es la única explicación plausible. Errores metodológicos como los incurridos por el MLP o un seguimiento insuficiente podrían justificar al menos una parte de los mismos<sup>29</sup>. Por ejemplo, a pesar del aparente exceso de cánceres detectados por cribado durante los primeros cuatro años de seguimiento en el PLCO, el número total de cánceres de pulmón diagnosticados en la rama de cribado fue casi idéntica a la del grupo control tras 13 años de seguimiento (1.696 vs 1.620). En cuanto al cribado con TCBD, también se detecta un exceso de cánceres. Según los autores del NLST usar la TCBD como herramienta de cribado supone una tasa de sobrediagnóstico del 18%<sup>9</sup>. No obstante, la mayoría de estos casos son adenocarcinomas de crecimiento lepidico. Para el resto de estirpes histológicas, el modelo matemático utilizado por Patz y colaboradores proporcionó una tasa de sobrediagnóstico mucho más favorable (3%). Los resultados del DLCST resultan inquietantes, ya que ese estudio encontró casi el doble de tumores en el grupo de cribado. Nuevamente el diagnóstico de múltiples adenocarcinomas de crecimiento lento en el grupo de cribado apunta a una elevada tasa de sobrediagnóstico en la población estudiada<sup>13</sup>. La prevalencia de este

tipo de tumores es baja en general pero podría aumentar como consecuencia de la implantación de programas de cribado a gran escala.

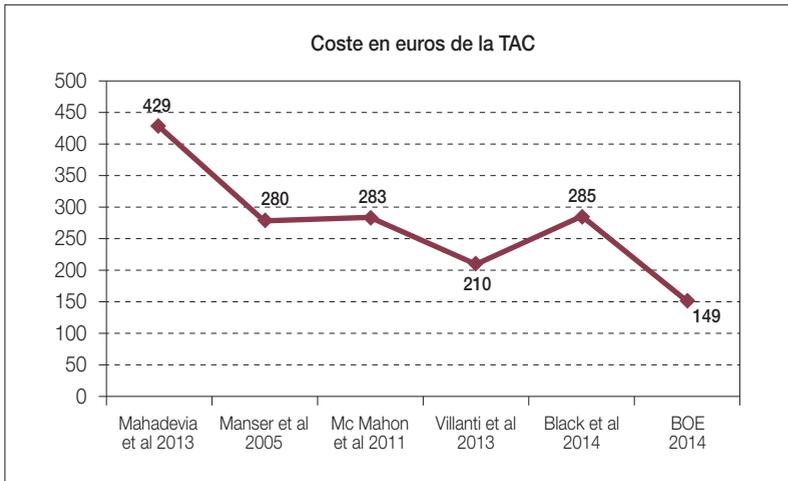
Finalmente, el futuro del cribado también depende de la tasa de falsos positivos. Estos hallazgos no aportan beneficio alguno al paciente, generan ansiedad y aumentan tanto los costes como los índices de morbi-mortalidad en sujetos asintomáticos. Como ya se ha comentado anteriormente, un 24,2% de las TCBD del NLST fueron consideradas positivas. La inmensa mayoría de estos hallazgos, generalmente nódulos de  $\geq 4$  mm de diámetro, fueron falsos positivos (96,4%)<sup>6</sup>. Afortunadamente, el estudio NELSON ha demostrado que el uso de un umbral de positividad más restrictivo puede reducir drásticamente la tasa de falsos positivos hasta alcanzar el 1,7% del total de exploraciones realizadas<sup>11</sup>. La volumetría y el seguimiento con TCBD a corto plazo parecen ser claves en este aspecto, evitando la realización de pruebas invasivas innecesarias y mitigando la ansiedad generada por un hallazgo insignificante en la TCBD de cribado. De todas formas, los autores de un estudio reciente vinculado al NLST concluyeron que no había diferencias significativas ni en la calidad de vida ni en el grado de ansiedad de los pacientes con falsos positivos<sup>30</sup>.

## RETOS PARA LA IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO A GRAN ESCALA Y SU COSTE-EFECTIVIDAD

Hasta hace poco y más si cabe tras los malos resultados del PLCO, la inmensa mayoría de las sociedades científicas y administraciones de nuestro entorno no recomendaban el cribado del cáncer de pulmón usando la radiografía convencional. Sin embargo, los excelentes resultados cosechados por el NLST estadounidense han motivado un cambio de tendencia. Por este motivo, resulta imprescindible plantearse la implantación a gran escala de programas de cribado con TCBD y su viabilidad. El estudio

económico se hace más necesario si cabe, en un sistema de sanidad pública como el nuestro en el que los recursos son limitados y es preceptivo hacer un uso racional de los mismos.

Para comprender el análisis económico de un acto o prestación sanitaria es fundamental familiarizarse con ciertos conceptos que aunque se alejan de la práctica clínica habitual, son fundamentales a la hora de poder entablar un diálogo sincero y constructivo con las administraciones y el público en general acerca del beneficio del cribado. En este contexto se menciona con frecuencia el año de vida ajustado por calidad (AVAC), más conocido por sus siglas en inglés como QALY (*quality adjusted life year*). El AVAC matiza la supervivencia vinculándola a la calidad de vida. Vivir un año adicional con una calidad de vida óptima tras una intervención médica se considera un AVAC o QALY. Lógicamente y dependiendo de la situación global del paciente tras una intervención destinada a mejorar su supervivencia, si la calidad de vida es mediocre o incluso mala, la medición se resiente. Aunque formalmente no se ha establecido ningún límite de gasto concreto por AVAC, se ha considerado el límite de los \$50.000 como baremo histórico de referencia en los EEUU, aunque actualizaciones recientes recomiendan fijar el umbral de coste-efectividad en \$100.000-150.000 por AVAC en ese país<sup>31</sup>. En Gran Bretaña, se considera que las intervenciones que cuestan < £20.000 por AVAC son coste-eficaces, siendo aceptables algunas que se mantienen por debajo de las £30.000, siempre y cuando cumplan ciertas condiciones. Estas cifras fueron establecidas por NICE (*National Institute for Health Care Excellence*), una organización creada en 1999 en Gran Bretaña para reducir la variabilidad en la disponibilidad y calidad de las prestaciones ofrecidas por el sistema nacional de salud británico<sup>32</sup>. En nuestro país se ha generalizado la cifra de €30.000 por AVAC, aunque no existe una recomendación oficial al respecto, mientras que la organización mundial de la salud ha recomendado en el pasado ajustar el coste de un AVAC al producto interior bruto *per capita*<sup>33</sup>.

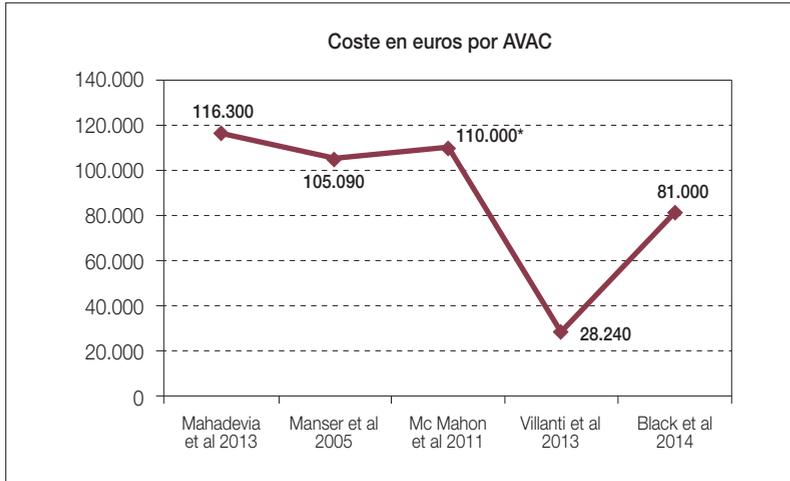


**FIGURA 3.** Coste en euros por TAC según diversos estudios.

Existen varios trabajos publicados que han estimado el coste por AVAC del cribado de cáncer de pulmón utilizando la TCBD. Hay que tener en cuenta que aunque la TC es una intervención cara y el número potencial de candidatos a cribar es importante, el cáncer de pulmón y su tratamiento impactan de forma dramática en la supervivencia y calidad de vida del que lo padece. Los datos del estudio NLST han sido objeto de análisis reciente. Se calcula que el cribado con TCBD supone un incremento del coste de \$1.631 vinculado a una ganancia de 0,0316 años por persona y de 0,0201 años de vida ajustados por calidad. Esto se traduce en un incremento de la relación coste/efectividad de \$52.000 y de \$81.000 por AVAC en los EEUU<sup>34</sup>. Sin embargo, este cálculo se basa en el supuesto de que todo el exceso de cánceres de pulmón detectados por cribado en comparación con los detectados de forma convencional suponen un sobrediagnóstico, hecho más que discutible si nos atenemos a la evidencia epidemiológica y la evolución natural del cáncer de pulmón. Ajustando la tasa de sobrediagnóstico a un 50% en el NLST, la relación coste-beneficio mejora sensiblemente reduciéndose el gasto por AVAC a \$55.000, una cifra considerada aceptable en los EEUU<sup>35,36</sup>. Otros estudios ofrecen resultados más favorables al cribado. Por ejemplo, un estudio estadounidense calculó el

coste de un programa de cribado para pacientes asegurados por el gobierno federal y su programa Medicare mediante un modelo matemático. El coste anual de cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD para mayores de 65 años en los EEUU ascendería a \$241 por individuo, lo que supondría un incremento del gasto mensual de \$1 por asegurado y \$19.000 por año de vida ganado. De este modo el cribado de CP podría considerarse una intervención muy coste-efectiva, superando a la de otros programas de cribado como el de colon o mama<sup>37</sup>. En nuestro país, sin ir más lejos, se calcula que el coste por AVAC atribuible al cribado de cáncer de mama para mujeres de entre 50 y 70 años de edad es de €53.984<sup>38</sup>.

Por desgracia, existe una gran disparidad entre los diferentes análisis económicos. Con frecuencia estos análisis emplean metodologías dispares y a menudo discrepan en el valor de las prestaciones sanitarias<sup>39</sup>. Por ejemplo, Black utiliza cifras de Medicare de 2009 en su análisis publicado en 2015 sin justificar su proceder. Esta elección no es cuestión baladí puesto que el coste por TCBD en 2014 (\$178) fue muy inferior al de 2009 (\$285). Como el gasto que supone el cribado depende en gran medida del coste de la TC (aproximadamente un 75% del total), es evidente que optar por una cifra más elevada perjudica al cribado<sup>40</sup>.



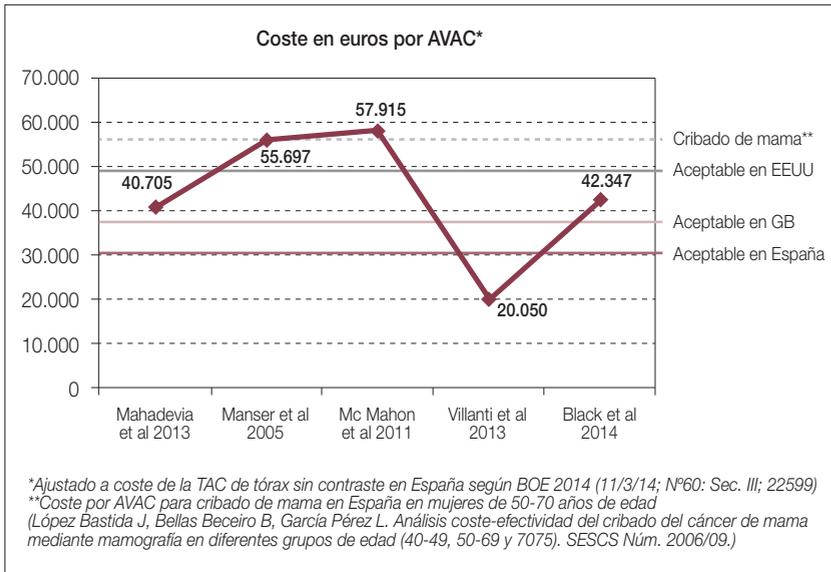
**FIGURA 4.** Coste en euros por AVAC según diversos estudios.

Según Goulart y colaboradores la implantación a gran escala del cribado de cáncer de pulmón con TCBD en los EEUU supondría un desembolso de \$1.300-1.900 millones anuales<sup>41</sup>. Este estudio utilizó datos del censo de 2009, una prevalencia de tabaquismo estimada basada en estudios epidemiológicos nacionales y datos aportados por el *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), así como costes por prestación obtenidos de las aseguradoras federal y estatal conocidas como *Medicare* y *Medicaid*. La estimación de los gastos sanitarios incluyó el coste de las pruebas de imagen, las intervenciones diagnósticas, y los tratamientos de cáncer de pulmón teóricamente necesarios asumiendo una adherencia al cribado de entre 50 y 75% similar a los programas de cribado ya establecidos<sup>42</sup>. Nuevamente, la asignación de un coste desproporcionado a la TCBD (\$527) condiciona en gran medida los resultados de este análisis.

Los investigadores de otro estudio reciente calcularon que si se cribara a todos los ciudadanos censados en EEUU que cumplen los criterios de inclusión del NLST, el país se ahorraría \$1.300 millones anuales en tratamientos para el cáncer de pulmón<sup>43</sup>. Teniendo en cuenta este ahorro, el coste por AVAC se situaría en torno a los \$35.000. En Canadá se calcula que el gasto ocasionado por el cribado sumado al coste de los tratamientos realizados con intención curativa

probablemente sea inferior al coste medio actual de tratar a los pacientes con estadios avanzados de cáncer de pulmón sin apenas opciones de curación<sup>44</sup>. En Europa, donde los costes sanitarios son muy inferiores a los de Norteamérica, la relación coste/efectividad es más favorable que en EE.UU, si bien el coste considerado razonable por AVAC también es muy inferior. El *UK Lung Cancer Screening RCT Pilot Trial*, un estudio piloto británico, demostró que el coste por AVAC atribuible al cribado poblacional podría ser de £8.466, el equivalente a unos €12.000<sup>45</sup>. En nuestro país, el coste de una TC de tórax sin contraste no supera los €150 según el boletín oficial del estado de marzo de 2014<sup>46</sup>. Esta cifra es mucho más favorable que la citada por investigadores de los EEUU e incluso por publicaciones de nuestro entorno<sup>47</sup>. Pero el coste real de una TCBD en España probablemente sea muy inferior al de las cifras oficiales, ya que otras fuentes sitúan el coste actual por debajo de los €50<sup>48</sup>.

Un elemento esencial a tener en cuenta en cualquier estimación de gasto es el impacto que puede tener la deshabituación tabáquica en la relación coste-beneficio del cribado. Un estudio recientemente publicado por Villanti mostró el beneficio de incorporar intervenciones para dejar de fumar al cribado con TCBD utilizando un modelo actuarial. En un análisis de coste-utilidad, los autores evaluaron una cohorte hi-



**FIGURA 5.** Coste en euros por AVAC ajustado al coste por TCBD en España.

potética de 18 millones de adultos con edades comprendidas entre los 50 y 64 años y un consumo acumulado de 30 paquetes-año similar a la del NLST. Se calculó la coste/efectividad del cribado anual con TCBD a lo largo de un período de 15 años con y sin la intervención antitabaco. Según los autores, la incorporación de un programa de deshabituación tabáquica al cribado supondría una reducción del gasto por AVAC de los \$28.240 a \$16.198<sup>49</sup>.

Otro elemento a tener en cuenta son los criterios de selección. Se ha demostrado que el riesgo de CP aumenta con la edad del fumador, haciendo más rentable el cribado en sujetos de mayor edad. Cribar a mayores de 65 años supondría reducir el número de cribajes por cáncer detectado de los 365 a 245 con el consiguiente ahorro en gasto<sup>50</sup>. Lógicamente todo ahorro en este sentido supondría una merma en la detección de cánceres de pulmón potencialmente curables en pacientes más jóvenes. Otra manera potencial de limitar el gasto sería centrarse en pacientes con factores de riesgo adicionales como el enfisema detectado por TAC o alteraciones funcionales compatibles con EPOC, ya que el cribado les beneficia sobremanera<sup>51</sup>. También parece ser más coste-eficaz

el cribado del cáncer de pulmón en las mujeres en comparación con los hombres<sup>34</sup>.

Finalmente, es fundamental recordar que el análisis de coste/efectividad del NLST depende de algunos supuestos que no se pueden trasladar a nuestro entorno sanitario, como el ya mencionado coste de realizar el escáner, pero también la supervivencia por estadio y los gastos relacionados con el tratamiento quirúrgico y su morbimortalidad. Además, podemos caer en el error de pensar que los resultados del NLST son los mejores posibles cuando es evidente que el beneficio obtenido se limita a tres únicas rondas de cribado, pudiendo ser muy superior si se prolonga hasta los 80 años de edad.

## LOGÍSTICA DE LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL EN ESPAÑA

La sociedad europea de respiratorio (ERS) publicó recientemente sus recomendaciones relativas al cribado de cáncer de pulmón con TCBD en las que propone ceñirse a los criterios de inclusión del NLST<sup>20</sup>. Aunque resulta complicado

calcular cuántos individuos de nuestro entorno cumplen los criterios propuestos por la ERS, podemos basarnos en los hallazgos de dos estudios de nuestro país, IBERPOC y EPISCAN, para teorizar sobre el cribado poblacional a gran escala en España<sup>52,53</sup>. Según datos del IBERPOC, el 13,8% de los españoles con edades comprendidas entre los 50 y 80 años cumplen los criterios de tabaquismo del NLST (IPA  $\geq$  30) o, lo que es lo mismo, más de un millón y medio de individuos según el censo de 2016<sup>54</sup>. Todos ellos serían candidatos potenciales al cribado poblacional. A este dato habría que restarle el número indeterminado de sujetos que llevan más de 15 años sin fumar, además de aquellos cuya situación funcional o comorbilidades serían factores de exclusión para su participación en un programa de cribado. Si además contamos con un 50% de adherencia a las recomendaciones oficiales, la cifra real de sujetos aptos e interesados sería de medio millón, aproximadamente. Asumiendo que entre un 10 y un 15% de los sujetos precisarían una TCBD de intervalo en base a los hallazgos de la TCBD anual, habría que contar con los recursos y fondos necesarios para realizar más de 550.000 TCBD anuales en toda España. Esta cifra equivale al total de TCs realizadas anualmente por el conjunto de hospitales integrados en el Servicio Madrileño de Salud (556.687 exploraciones en 2015)<sup>55</sup>. Pero las recomendaciones de la ERS van más allá, proponiendo que sean los hospitales con equipos multidisciplinares expertos en el manejo del nódulo pulmonar y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón los encargados de poner en práctica el cribado. En nuestro país encajan en esta definición 78 centros hospitalarios de la red pública<sup>56</sup>. Esto supondría un sobreesfuerzo de más de 7.000 TCBDs por centro y año y un coste adicional de €120 millones asumiendo que el 75% del coste de un programa de cribado son las TCBD y que cada exploración en nuestro país puede costar €150. Es evidente que el problema es más de logística que de coste, puesto que es poco probable que la red actual de centros pueda asumir tal sobrecarga de exploraciones radiológicas.

Sin embargo, existe la posibilidad de limitar el cribado a los pacientes de alto riesgo. Por ejemplo, en nuestro centro ofrecemos cribado protocolizado a los pacientes que acuden a la consulta de Neumología, que cumplen criterios de edad y tabaquismo y tienen enfisema o EPOC. El uso de criterios de inclusión más restrictivos podría reducir el número de TCBD a menos de 3.000 por centro y año si nos atenemos a los datos de prevalencia de EPOC del estudio EPISCAN. Esto supondría un aumento asumible del 5-10% de la actividad de los hospitales de alta complejidad integrados en la red pública que en la actualidad realizan un promedio de 30-50.000 TACs anuales.

## CONCLUSIÓN

El cribado del cáncer de pulmón mediante TCBD ya es una realidad en los EEUU. Ha llegado el momento de plantear su implantación en nuestro país teniendo en cuenta la peculiaridad de nuestro Sistema Nacional de Salud, sus virtudes y limitaciones. Si bien es cierto que se trata más de un problema de logística que de dinero, el cribado poblacional podría ser viable en nuestro país si ajustamos los criterios de inclusión y combinamos el cribado con programas de deshabituación tabáquica capaces de hacerlo más rentable y eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. (2004). Public Health Resources. Paper 256.
2. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer*. 1993; 72: 1573-80.
3. Strauss, GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest*. 1997; 111: 754-68.

4. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011; 306: 1865-73.
5. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999; 354: 99-105.
6. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Eng J Med*. 2011; 365: 395-409.
7. Iersel CA, Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer*. 2007; 120: 868-74.
8. Henschke CI, Yankelevitz DF, McCauley DI, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1763-71.
9. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 269-74.
10. www.ACR.org. ACR Updates LDCT Lung Cancer Screening FAQs.
11. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2221-9.
12. Zhao YR, Xie X, de Koning H, Mali WP, Oudkerk RV. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011; 11: S79-S84.
13. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 542-51.
14. Pajares MJ, Zudaire I, Lozano MD, et al. Molecular profiling of computed tomography screen-detected lung nodules shows multiple malignant features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 373-380.
15. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich ND, Bach P. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013; 143: e78S-e92S.
16. American Association of Physicists in Medicine. AAPM Position Statement on Radiation Risks from Medical Imaging Procedures. College Park, MD: AAPM; 2011. Policy PP25-A.
17. Hendee WR, O'Connor MK. Radiation risks of medical imaging: Separating fact from fantasy. *Radiology*. 2012; 264: 312-21.
18. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) *BMJ*. 2015; 351: h535.
19. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 330-8.
20. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J*. 2015; 46: 28-39.
21. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144: 33-8.
22. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 240-65.
23. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 107-17.
24. Thorne MC. Background radiation: natural and man-made. *J Radiol Prot*. 2003; 23: 29-42.
25. Berrington de González A, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2071-7.
26. Cervera J, Sentís Crivillé M, Zulueta JJ. Sobrediagnóstico en cribado de cáncer. *Radiología* 2015; 57: 188-92.
27. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 1308-16.
28. Kubík A, Polák J. Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer*. 1986; 57: 2427-37.
29. Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Rotolo N, Imperatori A. Volunteer effect and compromised randomization in the Mayo Project of screening for lung cancer. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26: 79-80.
30. Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant

- health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*. 2014; 120: 3401-9.
31. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014; 371: 796-7.
  32. Soares MO. Is the QALY blind, deaf and dumb to equity? NICE's considerations over equity. *Br Med Bull*. 2012; 101: 17-31.
  33. García-Lorenzo B, Vallejo-Torres L, Trujillo-Martín MM, Perestelo-Pérez L, Valcárcel-Nazco C, Serrano Aguilar P. Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Pública*. 2015; 89: 537-44.
  34. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1793-802.
  35. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer in the National Lung Screening Trial: a cost-effectiveness analysis. *J Thorac Imaging*. 2015; 30: 79-87.
  36. Braithwaite RS, Meltzer DO, King JT Jr, et al. What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Med Care*. 2008; 46: 349-56.
  37. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: An actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014; 7: 272-82.
  38. López Bastida J, Bellas Beceiro B, García Pérez L. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad (40-49, 50-69 y 7075). *SESCS Núm*. 2006/09.
  39. Pyenson B, Dieguez G. Reflections on the favorable cost-benefit of lung cancer screening. *Ann Transl Med*. 2016; 4: 155.
  40. Mauchley DC, Mitchell JD. Current estimate of costs of lung cancer screening in the United States. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25: 205-15.
  41. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 267-75.
  42. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: In Brief. Hyattsville, MD. 2016.
  43. Mauchley DC, Mitchell JD. Current estimate of costs of lung cancer screening in the United States. *Thorac Surg Clin*. 2015; 25: 205-15.
  44. Cressman S, Lam S, Tammemagi MC, et al. Resource utilization and costs during the initial years of lung cancer screening with computed tomography in Canada. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 1449-58.
  45. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. 2016; 71: 161-70.
  46. B.O.E. 2014.
  47. Ruano-Ravina A, Pérez Ríos M, Fernández-Villar A. Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 158-65.
  48. <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/ordenpreciospublicos/default.asp>.
  49. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013; 8: e71379.
  50. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, et al. National lung screening trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014; 161: 627-33.
  51. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 285-91.
  52. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000; 118: 981-9.
  53. Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, et al. Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 522-30.
  54. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y datos demográficos: <http://www.ine.es>.
  55. <http://observatorioresultados.sanidadmadrid.org/HospitalesResultados.aspx>.
  56. Catálogo Nacional de Hospitales 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



# Propuestas para la nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón y clasificación anatomopatológica

3

R. Rami Porta, F. Pérez Ochoa, G. González Pont

## INTRODUCCIÓN

En los últimos cinco años se han producido una serie de innovaciones en la clasificación de extensión anatómica y en la clasificación anatomopatológica del cáncer de pulmón que no solo tienen interés taxonómico, sino relevancia práctica en la actividad clínica habitual. Por segunda ocasión consecutiva, la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) se ha encargado de revisar la clasificación de extensión anatómica del cáncer de pulmón, basada en las características del tumor primario (T), de los ganglios linfáticos (N) y de las metástasis (M)<sup>1</sup>. Al mismo tiempo, la IASLC, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) propusieron una nueva clasificación del adenocarcinoma pulmonar<sup>2</sup> y esta innovación, junto a otras, se ha incluido en la edición del año 2015 del libro de la Organización Mundial de la Salud sobre las características anatomopatológicas del cáncer de pulmón, de la pleura, del timo y del corazón<sup>3</sup>.

## OCTAVA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM

En el momento de la redacción de este capítulo, los trabajos originales que respaldan las propuestas para realizar cambios en la séptima edición de la clasificación TNM ya están publi-

cados y presentados a la *Union for International Cancer Control* (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), agencias que se encargan de la revisión de la clasificación. Ambas publican manuales con las clasificaciones TNM de los tumores malignos y ambas han aceptado los cambios propuestos por la IASLC. Sin embargo, sus manuales aparecerán en una fecha posterior a la publicación de esta monografía, por lo que no se puede tener la seguridad absoluta de que las propuestas queden reflejadas en su totalidad, aunque, hasta el momento, no se ha presentado objeción alguna. La 8ª edición de la clasificación TNM entrará en vigor el día 1 de enero de 2017.

## La nueva base de datos

La base de datos de la IASLC utilizada para informar la octava edición de la clasificación TNM contiene datos de un total de 94.708 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón entre 1999 y 2010, procedentes de 35 bases de datos de 16 países de 5 continentes: 46.560 de Europa, 41.705 de Asia, 4.660 de América del Norte, 1.593 de Australia y 190 de América del Sur. Tras las exclusiones por datos incompletos, tipo histológico diferente, diagnóstico fuera de plazo, etc., 77.156 pacientes quedaron como evaluables (70.967 con carcinoma no microcítico y 6.189 con carcinoma microcítico). Los datos de 3.905 pacientes se registraron prospectivamente; su riqueza y calidad sirvieron para poder analizar el componente M de la clasificación por tener el detalle del número y localización de las metástasis. La mayoría de

los pacientes registrados (85%) recibieron tratamiento quirúrgico solo o en combinación. Este alto porcentaje no refleja la práctica clínica habitual, sino que viene condicionado por el tipo de bases de datos enviadas a la IASLC<sup>4</sup>.

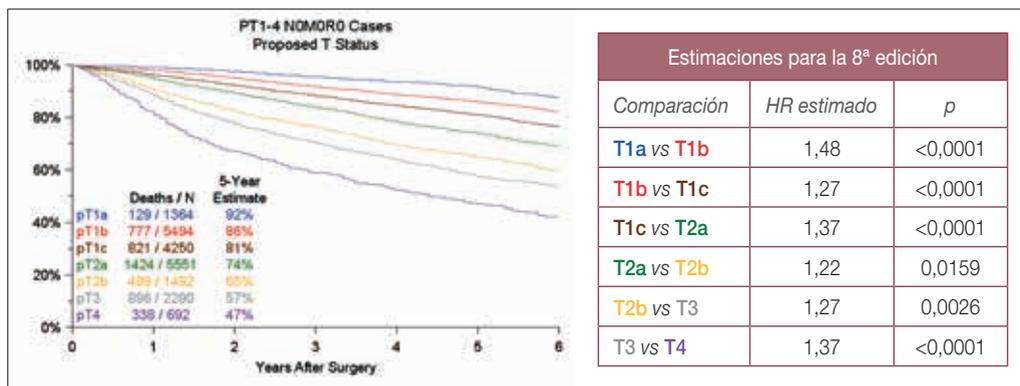
### El componente T

La extensión anatómica del tumor primario viene determinada por su tamaño, por su localización endobronquial y por las estructuras anatómicas que invade. Es el componente que tiene más descriptores y el más complejo de analizar. Para la octava edición de la clasificación, se ha analizado el pronóstico de cada descriptor por separado con la finalidad de ver si estaba bien asignado a su categoría T actual. El análisis de la supervivencia se ha realizado en cinco poblaciones de pacientes diferentes. Entre los pacientes sometidos a resección pulmonar, hay tres poblaciones con distintos tumores con estadificación patológica: T1-4 N0 M0 completamente resecaos (R0), T1-4 cualquier N M0 (R0), T1-4 cualquier N M0 cualquier R (R0, R1 –tumor residual microscópico– y R2 –tumor residual macroscópico). Entre los pacientes con tumores con clasificación clínica, hay dos posibles poblaciones: T1-4 N0 M0 y T1-4 cualquier N M0. Se realizaron análisis uni y multivariantes ajustados por tipo histológico, región geográfica de origen de los pacientes, edad y sexo. De estos análisis se derivaron cientos de gráficas de supervivencia, pero los resultados principales se pueden resumir así: a) el límite de los 3 cm de tamaño tumoral sigue separando los tumores T1 de los T2; b) el tamaño tumoral tiene mayor impacto pronóstico que el descrito en ediciones previas; c) el tamaño tumoral puede ser un descriptor en todas las categorías T, desde T1 a T4; d) se ha confirmado la validez de la definición de invasión de la pleura visceral propuesta para la séptima edición (infiltración de la capa elástica, aunque no se llegue a la superficie pleural [PL1] e infiltración de la superficie pleural [PL2]); e) el pronóstico de los tumores clasificados por su extensión endobronquial a menos de 2 cm de la carina, pero sin invasión de la carina, es similar

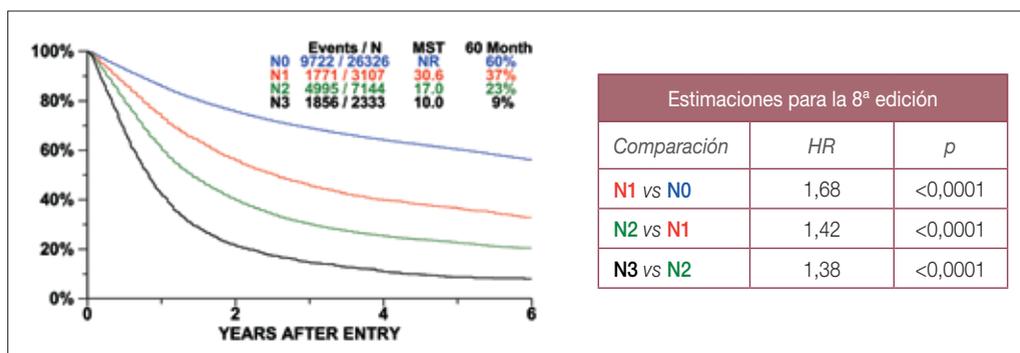
al de los tumores localizados a más de 2 cm de la carina; f) el pronóstico de los tumores clasificados por ocasionar una atelectasia o neumonitis de todo el pulmón es similar al de aquellos que provocan atelectasia o neumonitis parcial; g) el pronóstico de los tumores con invasión diafragmática es similar al de los tumores T4; y h) la invasión de la pleura mediastínica, que es un descriptor T3, casi nunca se utiliza. A la vista de estos resultados, los cambios recomendados para la 8ª edición son los siguientes: a) subdividir la categoría T1 en T1a ( $\leq 1$  cm), T1b ( $> 1$  cm a  $\leq 2$  cm) y T1c ( $> 2$  cm a  $\leq 3$  cm); b) subdividir la categoría T2 en T2a ( $> 3$  cm a  $\leq 4$  cm) y T2b ( $> 4$  cm a  $\leq 5$  cm); c) reclasificar como T3 los tumores  $> 5$  cm a  $\leq 7$  cm; d) reclasificar como T4 los tumores  $> 7$  cm; e) reclasificar como T2 los tumores con localización endobronquial a menos de 2 cm de la carina, pero sin invasión de la misma; f) reclasificar como T2 los tumores con atelectasia/pneumonitis de todo el pulmón; g) reclasificar como T4 los tumores con invasión del diafragma; y h) eliminar como descriptor la invasión de la pleura mediastínica. Cuando se reanaliza la supervivencia por las categorías T resultantes de los cambios propuestos, se ve claramente en la figura 1 cómo se han formado siete grupos de tumores definidos por sus descriptores T, con diferencias de supervivencia estadísticamente significativas. Además, con tan solo el paso de tumores  $> 7$  cm y aquellos con invasión del diafragma de la categoría T3 a la T4, se ha conseguido una clara diferencia pronóstica entre las categorías T3 y T4, que no se daba en clasificaciones previas<sup>5</sup>.

### El componente N

La presencia o ausencia de invasión ganglionar marcará el pronóstico en ausencia de metástasis. Ese componente solamente tiene 5 categorías. Sin embargo, esta relativa facilidad en su definición se ve complicada por la diversidad de métodos de estudio disponibles, su diferente grado de certeza y su utilización heterogénea: imagen anatómica y metabólica, endoscopias con punciones, técnicas quirúrgicas de exploración del mediastino y las diversas



**FIGURA 1.** Supervivencia de las nuevas categorías T patológicas propuestas para la 8ª edición de la clasificación TNM y su comparación estadística. (Reproducida, traducida y adaptada de Rami-Porta R, et al. *The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer.* *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 990-1003. Con permiso de los editores).

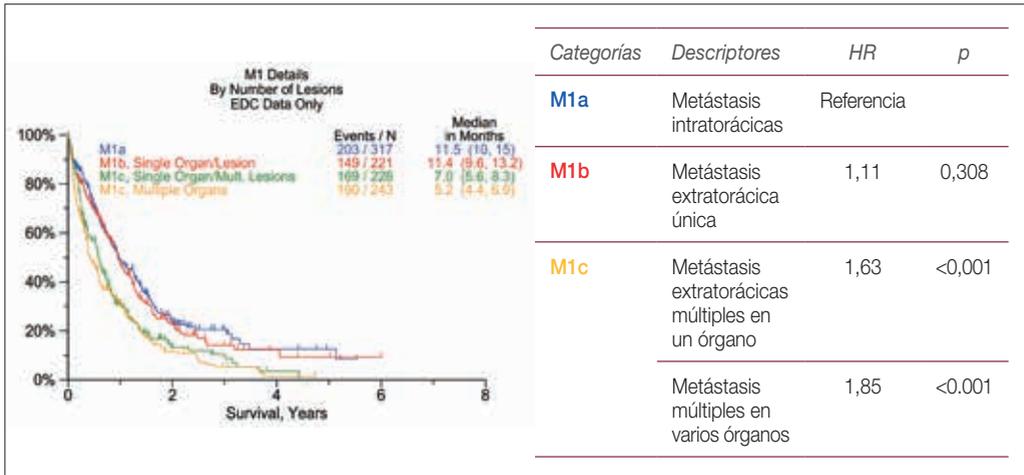


**FIGURA 2.** Supervivencia de las categorías N clínicas basadas en los análisis de la base de datos para la 8ª edición de la clasificación TNM y su comparación estadística. (Reproducida, traducida y adaptada de Asamura H, et al. *The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer.* *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675-84. Con permiso de los editores).

modalidades de evaluación ganglionar en el momento de la resección pulmonar. Con la base de datos utilizada, se han vuelto a validar las categorías N actuales. Sus curvas de supervivencia se separan claramente tanto en los pacientes con tumores con clasificación clínica como patológica, y las diferencias de supervivencia son estadísticamente significativas. La figura 2 muestra la supervivencia para los tumores con clasificación clínica y sus comparaciones. Por tanto, no hay razón alguna para modificarlas<sup>6</sup>.

Al igual que se hizo en la 7ª edición con las zonas ganglionares<sup>7</sup>, para la 8ª edición se

ha analizado el impacto de la cuantificación de la enfermedad ganglionar atendiendo al número de estaciones ganglionares invadidas en la estadificación patológica tras resección pulmonar y linfadenectomía. Hay cinco grupos posibles: N1 con estación única, N1 con múltiples estaciones, N2 con estación única y sin N1, N2 con estación única y con N1, y N2 con múltiples estaciones. Sin embargo, solamente hay cuatro grupos pronósticos, ya que los tumores N1 con múltiples estaciones y los N2 con estación única y sin N1 tienen similar pronóstico. En todas las demás comparaciones,



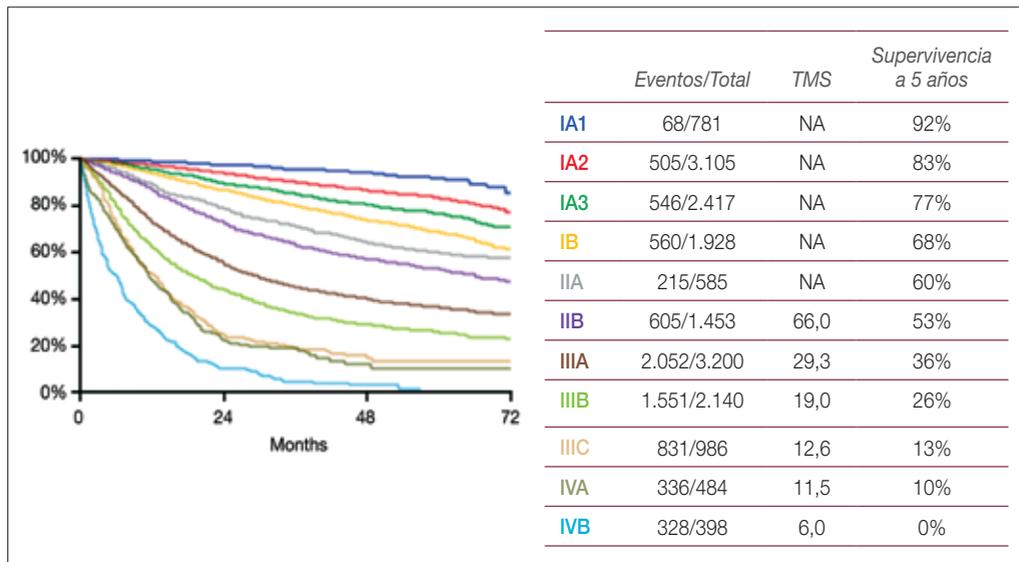
**FIGURA 3.** Supervivencia de las diferentes categorías M clínicas propuestas para la 8ª edición de la clasificación TNM y su comparación estadística. (Reproducida, traducida y adaptada de Eberhardt WEE, et al. *The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the M descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer.* J Thorac Oncol. 2015; 10: 1515-22. Con permiso de los editores).

las diferencias son significativas, empeorando el pronóstico a medida que se incrementa el número de estaciones ganglionares invadidas. A la vista de estos resultados, se podría pensar en subdividir las categorías N según el número de estaciones ganglionares invadidas. El problema surge cuando se quiere analizar su pronóstico basado en la estadificación clínica. Entonces, no hay una buena correlación, ya que la clasificación clínica no es tan certera como la patológica en la determinación del número de estaciones ganglionares invadidas. Sin embargo, el conocimiento de estas diferencias pronósticas es clínicamente útil ya que permite refinar el pronóstico postoperatorio de los pacientes en quienes se ha practicado una resección pulmonar y presentan afectación ganglionar<sup>6</sup>.

**El componente M**

El análisis de los descriptores M ha sido posible gracias a los casi 4.000 pacientes cuyos datos se registraron de forma prospectiva. Para estos análisis se han excluido los pacientes sometidos a resección de sus metástasis. Lo primero que se ha podido confirmar es la validez de los descriptores M1a propuestos en la 7ª edición. Todos tienen

un pronóstico similar. Al analizar el pronóstico de las metástasis extratorácicas, se ha visto que tiene más impacto su número que su localización. A excepción de las metástasis suprarrenales únicas, que tienden a tener un peor pronóstico en esta serie comparadas con otras localizaciones únicas, las demás localizaciones estudiadas (hueso, cerebro, ganglios, piel, peritoneo e hígado) se comportan de forma similar cuando son múltiples. La localización extratorácica única tiene un pronóstico similar al de las metástasis intratorácicas (M1a), significativamente mejor que las metástasis extratorácicas múltiples bien en un solo órgano o en varios. Por tanto, la recomendación para la 8ª edición es mantener la categoría M1a tal como está, redefinir la M1b para las metástasis extratorácicas únicas y crear la categoría M1c para las metástasis extratorácicas múltiples en uno o en varios órganos<sup>8</sup>. Aunque su pronóstico es similar, tiene sentido mantener las categorías M1a y M1b separadas, ya que implican regiones anatómicas diferentes y un manejo diagnóstico y terapéutico también diferente. La figura 3 muestra las curvas de supervivencias para las categorías del componente M clínico y su comparación estadística.



**FIGURA 4.** Supervivencia de los nuevos estadios clínicos propuestos para la 8ª edición de la clasificación TNM. Todas las comparaciones son estadísticamente significativas excepto la comparación del estadio IIIC con IVA. TMS: tiempo mediano de supervivencia; NA: no alcanzado. (Reproducida, traducida y adaptada de Goldstraw P, et al. *The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the stage grouping in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2016; 11: 39-51. Con permiso de los editores.*)

### La agrupación por estadios

La tabla 1 muestra la propuesta para la 8ª edición de la clasificación TNM y la tabla 2, la agrupación por estadios<sup>1</sup>. En esta última, las innovaciones más notorias son la subdivisión del estadio IA en IA1, IA2 y IA3 para acomodar las nuevas categorías T1a, T1b y T1c sin afectación ganglionar ni metastática; la reducción del estadio IB a aquellos tumores T2aN0M0; la agrupación de todos los tumores N1M0 en el estadio IIB, excepto los T3 y T4 que pasan al estadio IIIA; la incorporación de los tumores T3N2M0 al estadio IIIB; la creación del estadio IIIC para los tumores T3 y T4 N3 M0; y la división del estadio IV en IVA, para los tumores M1a y M1b, y IVB, para los M1c. La figura 4 muestra la supervivencia por estadios clínicos. Todas las comparaciones entre estadios son estadísticamente significativas excepto la comparación entre estadio IIIC y IVA. Sin embargo, es razonable mantener estas dos formas de extensión tumoral (loco-regional en el estadio IIIC y a

distancia en el estadio IVA) pues representan diferentes aspectos de la extensión anatómica y distinto manejo<sup>1</sup>.

### Recomendaciones adicionales

#### Carcinoma microcítico

Al igual que en la 7ª edición, la aplicabilidad de la clasificación TNM también se ha estudiado en el carcinoma microcítico. Se ha confirmado su valor pronóstico, tanto en la clasificación clínica como patológica. La recomendación es que se utilice en lugar de la clasificación dicotómica tradicional ‘enfermedad limitada y enfermedad extendida’, ya que permite refinar el pronóstico de la enfermedad y estratificar los tumores en futuros ensayos clínicos<sup>9</sup>.

#### Codificación de los nuevos tipos de adenocarcinomas

Para la codificación del adenocarcinoma *in situ*, se ha propuesto Tis (AIS) para diferenciarlo del carcinoma escamoso *in situ*: Tis (SCIS)<sup>10</sup>.

**TABLA 1.** Categorías y descriptores T, N y M propuestos para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.*T: tumor primario*

Tx	El tumor primario no se puede evaluar o se ha demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero sin visualizarse por pruebas de imagen o broncoscopia
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis(AIS)	<b>Adenocarcinoma <i>in situ</i></b>
Tis(SCIS)	Carcinoma escamoso <i>in situ</i>
T1	Tumor $\leq 3$ cm en su dimensión mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (esto es, no se encuentra en el bronquio principal) <sup>a</sup>
T1mi	<b>Adenocarcinoma mínimamente invasivo<sup>b</sup></b>
T1a	<b>Tumor <math>\leq 1</math> cm en su dimensión mayor<sup>a</sup></b>
T1b	<b>Tumor <math>&gt; 1</math> cm pero <math>\leq 2</math> cm en su dimensión mayor<sup>a</sup></b>
T1c	<b>Tumor <math>&gt; 2</math> cm pero <math>\leq 3</math> cm en su dimensión mayor<sup>a</sup></b>
T2	<b>Tumor <math>&gt; 3</math> cm pero <math>\leq 5</math> cm en su dimensión mayor</b> o tumor con cualquiera de las siguientes características <sup>c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• invade el bronquio principal a cualquier distancia de la carina, pero sin invadir la misma</li> <li>• invade la pleura visceral</li> <li>• se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar afectando a parte o a todo el pulmón</li> </ul>
T2a	<b>Tumor <math>&gt; 3</math> cm pero <math>\leq 4</math> cm en su dimensión mayor</b>
T2b	<b>Tumor <math>&gt; 4</math> cm pero <math>\leq 5</math> cm en su dimensión mayor</b>
T3	<b>Tumor <math>&gt; 5</math> cm pero <math>\leq 7</math> cm en su dimensión mayor</b> o asociado con nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo que el tumor primario o que directamente invade cualquiera de las estructuras siguientes: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y los tumores del surco superior), nervio frénico y pericardio parietal
T4	<b>Tumor <math>&gt; 7</math> cm en su dimensión mayor</b> o asociado con nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario o que invade cualquiera de las estructuras siguientes: <b>diafragma</b> , mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina

*N: ganglios regionales*

Nx	Los ganglios regionales no se pueden valorar
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales
N1	Hay metástasis en ganglios peribronquiales, hilares y/o intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo su afectación por extensión directa
N2	Hay metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en ganglios subcarínicos
N3	Hay metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales o escalénicos o supraclaviculares ipsi y contralaterales

.../...

**TABLA 1.** (Continuación) Categorías y descriptores T, N y M propuestos para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.*M: metástasis distantes*

M0	No hay metástasis distantes
M1	Hay metástasis distantes
M1a	Nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulo(s) pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno <sup>d</sup>
M1b	<b>Metástasis extratorácica única<sup>e</sup></b>
M1c	<b>Metástasis extratorácicas múltiples en uno o en varios órganos</b>

*Nota:* las innovaciones en esta 8ª edición se resaltan en **negrita**.

<sup>a</sup> El infrecuente tumor de cualquier tamaño que se extiende superficialmente que tiene su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximalmente al bronquio principal, también se clasifica como T1a.

<sup>b</sup> Adenocarcinoma solitario,  $\leq 3$  cm con patrón predominantemente lepidíco y  $\leq 5$  mm de invasión en cualquier foco.

<sup>c</sup> Los tumores T2 con estas características se clasifican como T2a si son  $\leq 4$  cm en su dimensión mayor o si el tamaño no se puede determinar; y T2b si son  $> 4$  cm pero  $\leq 5$  cm en su dimensión mayor.

<sup>d</sup> La mayoría de derrames pleurales (pericárdicos) con cáncer de pulmón se deben al tumor. En algunos pocos pacientes, sin embargo, múltiples exámenes microscópicos del líquido pleural (pericárdico) son negativos para tumor y el líquido no es sanguinolento y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame debe excluirse como descriptor de la estadificación.

<sup>e</sup> Esto incluye la invasión de un ganglio linfático distante (no regional).

### Medida del tamaño tumoral en tumores parcialmente sólidos

Se adopta la recomendación, usada hasta ahora solamente para los carcinomas de mama, de considerar el tamaño de la parte sólida por técnicas de imagen y el del componente invasivo en el estudio anatomopatológico para la determinación de la categoría T. Hay evidencia creciente y sólida que indica que el pronóstico lo da el componente sólido/invasivo del tumor<sup>10</sup>.

### Clasificación del cáncer de pulmón con múltiples lesiones

El texto de las normas vigentes para la clasificación de tumores que se presentan con múltiples lesiones es ambigua y se presta a diferentes interpretaciones. En un intento de clarificar y homogeneizar su clasificación, se han definido por el patrón de enfermedad en cuatro tipos: tumores primarios múltiples; nódulos tumorales separados; adenocarcinomas con apariencia de vidrio esmerilado en las pruebas de imagen y características lepidícas en el estudio anatomopatológico; y adenocarcinoma con patrón neumónico<sup>11</sup>.

Las recomendaciones para estos cuatro tipos de tumores son las siguientes:

- Para tumores primarios sincrónicos: un TNM diferente para cada tumor<sup>12</sup>.
- Para tumores con uno o varios nódulos tumorales separados, se recomienda clasificar como T3 si el nódulo o los nódulos están en el mismo lóbulo que el tumor primario; T4 si están en otro lóbulo ipsilateral; y M1a si se encuentran en el pulmón contralateral<sup>13</sup>.
- Para los tumores que se presentan en forma de múltiples nódulos con patrón en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada o con patrón lepidíco en el estudio anatomopatológico, se recomienda un único TNM, codificando la T del nódulo mayor ya añadiendo entre paréntesis el número de nódulos o 'm' para indicar la presencia de tumores múltiples y una N y M global para todos<sup>14</sup>.
- Para los tumores con patrón neumónico, la recomendación es utilizar la regla T3, T4 y M1a, dependiendo de la localización lobar del tumor, como la clasificación de los nódulos tumorales separados<sup>14</sup>.

**TABLA 2.** Propuesta de agrupación por estadios para la 8ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
<b>IA1</b>	<b>T1mi</b> <b>T1a</b>	<b>N0</b> <b>N0</b>	<b>M0</b> <b>M0</b>
<b>IA2</b>	<b>T1b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>IA3</b>	<b>T1c</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
<b>IIB</b>	<b>T1a</b> <b>T1b</b> <b>T1c</b> <b>T2a</b> T2b T3	<b>N1</b> <b>N1</b> <b>N1</b> <b>N1</b> N1 N0	<b>M0</b> <b>M0</b> <b>M0</b> <b>M0</b> M0 M0
<b>IIIA</b>	<b>T1a</b> <b>T1b</b> <b>T1c</b> T2a T2b T3 T4 T4	<b>N2</b> <b>N2</b> <b>N2</b> N2 N2 N1 N0 N1	<b>M0</b> <b>M0</b> <b>M0</b> M0 M0 M0 M0 M0
<b>IIIB</b>	T1a T1b T1c T2a T2b <b>T3</b> T4	N3 N3 N3 N3 N3 <b>N2</b> N2	M0 M0 M0 M0 M0 <b>M0</b> M0
<b>IIIC</b>	<b>T3</b> <b>T4</b>	<b>N3</b> <b>N3</b>	<b>M0</b> <b>M0</b>
<b>IVA</b>	Cualquier T Cualquier T	Cualquier N Cualquier N	<b>M1a</b> <b>M1b</b>
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	<b>M1c</b>

*Nota: las innovaciones en esta 8ª edición se resaltan en **negrita**.*

## INNOVACIONES EN LA CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

El estudio del cáncer de pulmón y su clasificación anatomopatológica se encuentran en constante cambio. Sin duda alguna, una de las innovaciones más importantes con respecto a la clasificación anatomopatológica de las lesiones pulmonares es la nueva clasificación de tumores del pulmón, pleura, timo y corazón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en el 2015, en la que se presentan cambios muy significativos de interés tanto clínico como anatomopatológico con respecto a la clasificación del 2004. Entre estos cambios se encuentran, por ejemplo, la clasificación por subtipos histológicos en el adenocarcinoma, el diagnóstico y terminología en biopsias pequeñas y extensiones citológicas, así como la incorporación de la inmunohistoquímica en el diagnóstico y clasificación del cáncer de pulmón. Otros aspectos importantes que se han desarrollado en esos últimos años son el concepto de “extensión del tumor a través de los espacios aéreos” (STAS, del inglés, *spread through air spaces*), que, si se encuentra presente, tiene importancia en la supervivencia global del paciente; el uso de nuevas tecnologías como la “*Next Generation Sequencing*” (NGS), que se está enfocando a conocer nuevas alteraciones moleculares y con ello implementar nuevos medicamentos para realizar tratamientos personalizados, sin olvidarnos de los ya existentes y vigentes como las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés, *epidermal growth factor receptor*) y los reordenamientos en la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, del inglés, *anaplastic lymphoma kinase*); por último, la introducción del ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1, del inglés, *programmed death ligand 1*) en trabajos de investigación está dejando resultados prometedores con respecto a una nueva terapia de tratamiento dirigido.

## **Clasificación histológica de los tumores de pulmón de la OMS 2015**

La clasificación histológica de la OMS para los tumores de pulmón se presenta en la tabla 3<sup>15</sup>. Existen cambios significativos en la nueva clasificación con respecto a la previa del año 2004, en parte debido a los grandes avances en la genética y en la terapia ahora existentes para el tratamiento del cáncer pulmonar. Esta nueva clasificación surge de las modificaciones propuestas por la IASLC/ATS/ERS y publicadas en 2011<sup>2</sup>.

### **Subclasificación histológica del adenocarcinoma de pulmón**

El adenocarcinoma sigue siendo el tipo histológico más común de cáncer de pulmón. Es por ello que la clasificación propuesta está basada en una aproximación multidisciplinaria para su diagnóstico. Incorpora cuestiones clínicas, moleculares, radiológicas y quirúrgicas, pero está basada mayoritariamente en el estudio histológico y su subclasificación, todo ello con la intención de tener un criterio universalmente aceptado para los subtipos de adenocarcinoma, siempre enfocados en obtener una mejor correlación entre el subtipo y el pronóstico de la enfermedad<sup>15</sup>.

#### **1. Lesiones preinvasivas**

La primera modificación de importancia es la eliminación del carcinoma bronquioloalveolar, la introducción del adenocarcinoma in situ (AIS) y su subclasificación en no mucinoso, mucinoso y mixto mucinoso/no mucinoso. En este nuevo grupo se clasifican aquellos adenocarcinomas menores de 3 cm con crecimiento puramente lepidico, que se presentan como lesión única, sin patrón de adenocarcinoma invasivo, sin extensión por los espacios aéreos, mayoritariamente no mucinosos y sin atipia nuclear. Existen muchos estudios que han demostrado que pacientes con este tipo de tumor pueden llegar a un 100% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años<sup>2,15</sup>.

#### **2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo**

Por definición, se trata de una lesión con las mismas características del AIS pero en la

que: 1) existe evidencia histológica de invasión menor o igual a 5 mm en su dimensión mayor, considerándose como invasión cualquier subtipo de adenocarcinoma presente en el tejido siempre y cuando no sea el lepidico; 2) presenta invasión por células tumorales del estroma miofibroblástico. Se ha documentado también en este tipo de carcinoma una supervivencia del 100% a 5 años<sup>15</sup>.

#### **3. Subclasificación por patrones en el adenocarcinoma invasivo**

El adenocarcinoma invasivo representa más del 70-90% de las resecciones pulmonares. Uno de los aspectos más importantes de esta clasificación pretende acercarse de una manera práctica a la subclasificación de este tipo de neoplasia, ya que el adenocarcinoma de pulmón se compone de una combinación heterogénea y compleja de subtipos histológicos. La nueva clasificación de 2015 recomienda una cuantificación en incrementos del 5% incorporando todos los subtipos que existen en la pieza de resección (lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido) y se elimina el término "predominante" propuesto en la reunión de consenso del 2011. Sin embargo, la clasificación de la OMS del 2015 sigue recomendando finalizar el diagnóstico con el subtipo predominante. Esta subclasificación tiene importancia clínica, ya que, por mencionar un ejemplo, el adenocarcinoma micropapilar, aun siendo un componente minoritario, que no estaba incluido en clasificaciones previas, representa un peor pronóstico clínico<sup>2,15</sup>.

#### **Diagnóstico y terminología en biopsias pequeñas y extensiones citológicas**

Los nuevos criterios para diagnóstico del cáncer de pulmón en biopsias pequeñas y citologías son de suma importancia debido a que dos tercios de los pacientes con cáncer de pulmón presentan estadios avanzados y su diagnóstico se realiza en biopsias pequeñas o estudios citológicos. Estas biopsias de apenas algunos milímetros de tejido deben ser procesadas con mucho cuidado, ya que no solo será necesari-

**TABLA 3.** Clasificación histológica de los tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud 2015.

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>1.</b> Adenocarcinoma</p> <p>1.1. Lepídico</p> <p>1.2. Acinar</p> <p>1.3. Papilar</p> <p>1.4. Micropapilar</p> <p>1.5. Sólido</p> <p>1.6. Invasivo</p> <p>1.6.1. Mucinoso</p> <p>1.6.2. Mixto, mucinoso-no mucinoso</p> <p>1.8. Coloide</p> <p>1.9. Fetal</p> <p>1.10. Entérico</p> <p>1.11. Mínimamente invasivo</p> <p>1.11.1. No mucinoso</p> <p>1.11.2. Mucinoso</p> <p>1.12. Lesiones preinvasivas</p> <p>1.12.1. Hiperplasia adenomatosa atípica</p> <p>1.12.2. Adenocarcinoma <i>in situ</i></p> <p>1.12.2.1. No mucinoso</p> <p>1.12.2.2. Mucinoso</p> <p><b>2.</b> Carcinoma escamoso</p> <p>2.1. Queratinizante</p> <p>2.2. No queratinizante</p> <p>2.3. Basaloide</p> <p>2.4. Lesión preinvasiva</p> <p>2.4.1. Carcinoma escamoso <i>in situ</i></p> <p><b>3.</b> Tumores neuroendocrinos</p> <p>3.1. Carcinoma de célula pequeña</p> <p>3.1.1. Carcinoma de célula pequeña combinado</p> <p>3.2. Carcinoma neuroendocrino de célula grande</p> <p>3.2.1. Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado</p> <p>3.3. Tumor carcinoide</p> <p>3.3.1. Típico</p> <p>3.3.2. Atípico</p> <p>3.4. Lesión pre-invasiva</p> <p>3.4.1. Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas</p> <p><b>4.</b> Carcinoma de célula grande</p> <p><b>5.</b> Carcinoma adenoescamoso</p> <p><b>6.</b> Carcinoma pleomórfico</p> <p><b>7.</b> Carcinoma de células fusiformes</p> <p><b>8.</b> Carcinomas de células gigantes</p> <p><b>9.</b> Carcinosarcoma</p> <p><b>10.</b> Blastoma pulmonar</p> <p><b>11.</b> Carcinomas inclasificables y otros</p> <p>11.1. Carcinoma linfopitelioma-<i>like</i></p> <p>11.2. Carcinoma NUT</p> | <p><b>12.</b> Tumor tipo glándula salival</p> <p>12.1. Carcinoma mucoepidermoide</p> <p>12.2. Carcinoma adenoide quístico</p> <p>12.3. Carcinoma epitelial-mioepitelial</p> <p>12.4. Adenoma pleomórfico</p> <p><b>13.</b> Papilomas</p> <p>13.1. De células escamosas</p> <p>13.1.1. Exofítico</p> <p>13.1.2. Invertido</p> <p><b>14.</b> Adenomas</p> <p>14.1. Neumocitoma esclerosante</p> <p>14.2. Adenoma alveolar</p> <p>14.3. Adenoma papilar</p> <p>14.4. Cistoadenoma mucinoso</p> <p>14.5. Adenoma de glándula mucosa</p> <p><b>15.</b> Tumores mesenquimales</p> <p>15.1. Hamartoma pulmonar</p> <p>15.2. Condroma</p> <p>15.3. Tumores PEComatosos</p> <p>15.3.1. Linfangioleiomiomatosis</p> <p>15.3.2. PEComa benigno</p> <p>15.3.2.1. Tumor de células claras</p> <p>15.3.3. PEComa maligno</p> <p>15.4. Tumor congénito peribronquial miofibroblástico.</p> <p>15.5. Linfangiomatosis difusa pulmonar</p> <p>15.6. Tumor miofibroblástico inflamatorio</p> <p>15.7. Hemangioendoteloma epitelioide</p> <p>15.8. Blastoma pleuropulmonar</p> <p>15.9. Sarcoma sinovial</p> <p>15.10. Sarcoma intimal de la arteria pulmonar</p> <p>15.11. Sarcoma pulmonar mixoide con translocación de EWSR1-CREB1</p> <p>15.12. Tumores mioepiteliales</p> <p>15.12.1. Mioepitelioma</p> <p>15.12.2. Carcinoma mioepitelial</p> <p><b>16.</b> Tumores linfohistiocíticos</p> <p>16.1. Linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT)</p> <p>16.2. Linfoma B difuso de células grandes</p> <p>16.3. Granulomatosis linfomatoide</p> <p>16.4. Linfoma B de células grandes intravascular</p> <p>16.5. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar</p> <p>16.6. Enfermedad de Erdheim-Chester</p> <p><b>17.</b> Tumores de origen ectópico</p> <p>17.1. Tumores de células germinales</p> <p>17.1.1. Teratoma maduro</p> <p>17.1.2. Teratoma inmaduro</p> <p>17.2. Timoma intrapulmonar</p> <p>17.3. Melanoma</p> <p>17.4. Meningioma, NOS</p> <p><b>18.</b> Tumores metastáticos</p> |
|--|---|

**TABLA 4.** Criterios terminológicos en el diagnóstico de adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de célula no pequeña, en biopsias pequeñas y muestras citológicas en comparación con piezas de resección.

<i>Nueva terminología en biopsia pequeña o muestras citológicas</i>	<i>Morfología / Tinciones</i>	<i>Clasificación de la OMS 2015 en piezas de resección</i>
ADK (describir patrones presentes) ADK con patrón lepidico (si es único agregar nota: no se puede excluir un componente invasivo) ADK invasivo mucinoso (describir los patrones presentes) ADK con características coloides ADK con características fetales ADK con características entéricas NSCC, a favor de ADK	Morfología de ADK con patrones claramente presentes     No se observa patrón morfológico de ADK pero IHQ apoya el diagnóstico	ADK predominantemente de patrón: lepidico, acinar, papilar, sólido y micropapilar ADK mínimamente invasivo, ADK <i>in situ</i> o ADK invasivo con componente lepidico ADK invasivo mucinoso ADK coloides ADK fetal ADK entérico ADK (el patrón sólido puede ser solo un componente del tumor)
CE  NSCC, a favor de CE	Patrón morfológico de CE claramente presente. No se observa patrón morfológico de CE pero IHQ apoya el diagnóstico	CE  CE
NSCC, NOS	No se observa patrón morfológico de ADK, CE o NE, sin IHQ concluyente	Carcinoma de célula grande

*ADK: adenocarcinoma. CE: carcinoma escamoso. OMS: Organización Mundial de la Salud. IHQ: inmunohistoquímica. NE: neuroendocrino. NSCC: carcinoma de célula no pequeña.*

rio llegar a un diagnóstico histológico con el uso o no de técnicas de inmunohistoquímica, sino que además será necesaria la preservación de la mayor cantidad de tejido posible para la realización de estudios moleculares. La nueva terminología se resume en la tabla 4<sup>15</sup>.

### Uso de técnicas de inmunohistoquímica para la clasificación de los tumores

El uso de técnicas de inmunohistoquímica fue introducido en la clasificación de 1999 y en la del 2004 solo se limitaba al diagnóstico de carcinomas neuroendocrinos de célula grande, carcinomas sarcomatoides y en el diagnóstico diferencial de carcinoma con sarcoma. Actualmente se aconseja su uso debido a los avances en el tratamiento del paciente<sup>15</sup>. Los marcadores aceptados para la identificación de adenocarcinoma son el factor de transcripción

tiroideo 1 (TTF-1)<sup>16</sup> y napsina-A<sup>17</sup>. Ambos presentan aproximadamente un 80% de sensibilidad. En referencia al carcinoma escamoso, el p40 es el marcador de diferenciación escamosa más sensible y específico<sup>18</sup>.

### Inmunohistoquímica en biopsias pequeñas o citologías

En la clasificación de 2015 se recomienda la realización de inmunohistoquímica siempre que sea posible en biopsias pequeñas o citologías en el contexto de un tumor pobremente diferenciado, que por características histológicas no permita su diferenciación. En ellos se recomienda la utilización de un estudio inmunohistoquímico limitado para la preservación de la mayor cantidad de tejido posible para posibles futuros estudios genéticos. La mayoría de los tumores se pueden clasificar con un único marcador de

adenocarcinoma como el TTF1 o la mucina y un único marcador de carcinoma escamoso como el p40 o el p63. En este sentido, el estudio inmunohistoquímico en biopsias pequeñas y muestras citológicas disminuye hasta en un 90% de los casos el diagnóstico de carcinoma de célula no pequeña, sin otra especificación, favoreciendo de esta manera el tratamiento individualizado y el posible beneficio de fármacos específicos en neoplasias pulmonares, principalmente en adenocarcinomas que presenten mutaciones o translocaciones genéticas<sup>15</sup>.

### **Inmunohistoquímica en piezas de resección quirúrgica**

En piezas de resección se recomienda el estudio de inmunohistoquímica para el diagnóstico de adenocarcinoma sólido, carcinoma escamoso no queratinizante, carcinoma de célula grande, tumores neuroendocrinos y carcinomas sarcomatoides<sup>15</sup>.

### **Extensión del tumor a través de los espacios aéreos**

Hasta ahora, la invasión del adenocarcinoma de pulmón se define tradicionalmente como la presencia de patrón de crecimiento no lepidico (acinar, papilar, sólido o micropapilar), infiltración del estroma o infiltración de vasos o estructuras como la pleura visceral. Se ha prestado muy poca atención a la propagación STAS. Esta propagación se define como la presencia de células tumorales dentro de los espacios aéreos del parénquima pulmonar más allá del margen del tumor principal, tomando como margen la superficie lisa del tumor que se puede reconocer fácilmente en el estudio macroscópico o al microscopio con objetivos de bajo aumento. Imaginando una línea del margen tumoral, todo lo que sobresalga de esa línea se considera STAS. Es importante distinguir las células tumorales de STAS de macrófagos intraalveolares y otros tipos celulares que pueden estar presentes en los espacios aéreos. La presencia de STAS ha demostrado ser un factor pronóstico significativo para recidiva tanto distante como loco-

regional en aquellos pacientes con resecciones limitadas. Por tanto, se propone que STAS sea reconocido como un patrón de invasión en el adenocarcinoma de pulmón<sup>19</sup>.

### **“Next Generation Sequencing” y el cáncer de pulmón**

La aplicación clínica de las tecnologías NGS ha ofrecido una comprensión más completa del perfil mutacional de muestras tumorales. Se están realizando estudios para evaluar la factibilidad del NGS en el análisis de la mutación de los genes en el cáncer de pulmón con resultados muy prometedores, presentando ventajas técnicas significativas sobre los ensayos de Sanger y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, destacando su potencial como diagnóstico molecular en el entorno clínico<sup>20</sup>. Otros estudios empiezan a utilizar la NGS en aquellos casos en los que no existe diferenciación histológica ni inmunohistoquímica para clasificar un tumor pulmonar y por lo tanto el diagnóstico histológico sería de carcinoma de célula grande tratándose de piezas de resección o de carcinoma de célula no pequeña en biopsias pequeñas o muestras citológicas. Utilizando la NGS en aquellos casos que por estudio histológico convencional e inmunohistoquímico no se ha podido clasificar la neoplasia, se buscan mutaciones que se han asociado a adenocarcinoma como, por ejemplo, KRAS, o EGFR en E709K y/o G719C, que favorecerían su diagnóstico; o en carcinoma escamoso en caso de negatividad para KRAS, EGFR y que presenten mutaciones en TP53, PIK3CA y CDKN2A<sup>21</sup>. Sin embargo, su utilización aún no está propuesta para este fin.

### **Importancia de la histología y la genética**

En los últimos 10 años, ha cobrado una importancia significativa la clasificación histológica y genética de los tumores de pulmón. El descubrimiento y aprobación de fármacos para casos específicos, como el pemetrexed, que es efectivo en pacientes con adenocarcinoma avanzado; el bevacizumab, que es útil,

pero que está contraindicado en pacientes con carcinoma escamoso; y el nivolumab, que se ha aprobado para su uso en pacientes en el que el receptor de muerte programada (PD-1) pueda ser inhibido. Estos hallazgos han obligado a los patólogos a cambiar su forma de trabajar y realizar, siempre que sea posible, la distinción entre carcinoma escamoso y adenocarcinoma, ya que en este último se ha observado mayor cantidad de mutaciones del EGFR y reordenamientos en la ALK. Debido a las implicaciones terapéuticas, ahora se recomienda la realización de estudios de mutación de EGFR y reordenamiento de la ALK en tumores clasificados como adenocarcinoma y en aquellos casos en el que no se puede descartar un componente de adenocarcinoma<sup>15</sup>.

### Ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1) y el cáncer de pulmón

El éxito de la terapia con inhibidores de control inmunitario en el cáncer de pulmón, tanto en carcinoma escamoso como en carcinoma de célula no pequeña, ha llevado a la *Food and Drug Administration*, de los Estados Unidos, a la aprobación de dos fármacos que se pueden prescribir después de un estudio inmunohistoquímico del ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-L1). Estos medicamentos son el nivolumab y el pembrolizumab, ambos anticuerpos dirigidos contra PD-1 sin activarlo<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONES

Las innovaciones en la clasificación de extensión anatómica del cáncer de pulmón permiten una indicación pronóstica más precisa y una mejor estatificación de los tumores, que será de utilidad en futuros ensayos clínicos, tanto de tumores iniciales como avanzados. Por otra parte, las innovaciones en la clasificación anatomopatológica, sobre todo las nuevas formas de

adenocarcinoma, pero también las indicaciones de las pruebas inmunohistoquímicas y genéticas, y la evidencia de la posible extensión del adenocarcinoma a través de los espacios aéreos favorecerán el diagnóstico de los carcinomas de pulmón, así como su mejor comprensión, y facilitarán el enfoque terapéutico en aquellos pacientes con tumores cuyos marcadores tumorales pueden ser predictivos de respuesta a fármacos específicos para mutaciones concretas. Por todo ello, la nueva clasificación TNM y la nueva clasificación anatomopatológica del cáncer de pulmón deben implementarse en la práctica clínica habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the stage grouping in the forthcoming (8<sup>th</sup>) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39-51.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The New IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol.* 2011; 6: 244-85.
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
4. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 1618-24.
5. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 990-1003.
6. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the N descriptors in the forthcoming 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1675-84.

7. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classifications for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 603-12.
8. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the M descriptors in the forthcoming 8<sup>th</sup> edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1515-22.
9. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 300-11.
10. Travis WD, Asamura H, Bankier A, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 1204-23.
11. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC lung cancer staging project: summary of proposals for revisions of the classification of lung cancers with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 639-50.
12. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC lung cancer staging project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancers from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 651-65.
13. Detterbeck FC, Bolejack V, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: background data and proposals for the classification of lung cancer with separate tumor nodules in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 681-92.
14. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, et al. The IASLC lung cancer staging project: background data and proposals for the application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic-type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 666-80.
15. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, 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: 1243-60.
16. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 411-4.
17. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, et al. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. *Arc Pathol Lab Med.* 2012; 136: 163-71.
18. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, et al. p40 ( $\Delta$ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012; 25: 405-15.
19. Kadota K, Nitadori J, Sima CS, et al. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 806-14.
20. Gao J, Wu H, Shi X, et al. Comparison of Next-Generation Sequencing, quantitative PCR, and Sanger sequencing for mutation profiling of EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF in clinical lung tumors. *Clin Lab.* 2016; 62: 689-96.
21. Driver B, Portier B, Mody D, et al. Next-Generation Sequencing of a cohort of pulmonary large cell carcinomas reclassified by World Health Organization 2015 criteria. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 312-6.
22. Borczuk A, Allen T. PD-L1 and lung cancer. The era of precision-ish medicine? *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 351-4.

# Biología molecular en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de pulmón

4

L. Millares Costas, E. Monsó Molas

## MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE PULMÓN

El diagnóstico del cáncer de pulmón (CP) se basó en el siglo XX fundamentalmente en el análisis con el microscopio óptico de tinciones de hematoxilina-eosina, complementado con la identificación de mucinas. La inmunohistoquímica (IHQ) no se introdujo en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta 1999 y, hasta su actualización en 2004, la IHQ para el diagnóstico del CP estaba limitada a los carcinomas neuroendocrinos de célula grande, el carcinoma sarcomatoide y el diagnóstico diferencial de carcinoma con mesotelioma maligno. En la actualidad, la nueva clasificación de la OMS, publicada en 2015, recomienda el uso de la IHQ no solo en las biopsias o citologías, sino también en los tumores resecaados, sobre todo en el caso de adenocarcinomas sólidos, carcinomas escamosos no queratinizados, carcinoma de célula grande, tumores neuroendocrinos y carcinomas sarcomatoides, para mejorar la clasificación de los mismos<sup>1</sup>.

Debido a que el 70% de los pacientes con CP no son candidatos a resección quirúrgica por presentar enfermedad avanzada, las biopsias, independientemente de la técnica que se

utilice para obtenerlas, y las citologías, son las únicas muestras de las que se dispone para el diagnóstico en estos pacientes. Debido a las implicaciones terapéuticas derivadas del diagnóstico histológico, se ha publicado un criterio estandarizado y diseñado específicamente para el diagnóstico del CP en este tipo de muestras<sup>2</sup>. Así, según la nueva clasificación de la OMS, los tumores que tienen características morfológicas claras de adenocarcinoma (ADC) o de carcinoma de células escamosas (*squamous cell carcinoma*, SCC) se pueden diagnosticar como ADC y SCC sin IHQ, excepto en los casos en que se opta por determinar un marcador epitelial que identifica el neumocito, como es el factor de transcripción nuclear tiroideo 1 (TTF-1), para diferenciar un ADC primario de una metastásis de ADC. En el caso de tumores pobremente diferenciados, que no muestran características diferenciales claras por microscopio, la recomendación es realizar IHQ para realizar un diagnóstico preciso y conservar la mayor cantidad de tejido posible para una identificación posterior de los marcadores moleculares recientemente introducidos en la práctica asistencial, si ello fuera necesario. Este cambio en el planteamiento diagnóstico ha conllevado el requerimiento de aumentar el volumen de material obtenido en los casos de biopsias, por lo que las guías actuales de endoscopia respiratoria recomiendan obtener un mínimo de 4 biopsias en los tumores bronquiales visibles<sup>3</sup>

cuando hasta entonces 3 muestras se consideraban suficientes.

Los marcadores aceptados para la identificación de ADC son TTF-1 y Napsina-A<sup>4</sup>, ambos con una sensibilidad por encima del 80%. Para la identificación de SCC, p40 es el marcador más sensible y específico<sup>5</sup>, por encima de otros anticuerpos previamente recomendados, como la citoqueratina 5/6 y el p63<sup>6</sup>. Los carcinomas no célula pequeña (NSCC) que no muestran una morfología ni marcadores IHQ claros de ADC o SCC, se consideran NSCC-NOS (*not otherwise specified*, indiferenciado). Así, cuando los NSCC aparecen positivos para marcadores de neumocito, como el TTF-1, se clasificarán como NSCC, considerándolos probables ADC, y si la positividad es para marcadores de SCC, como p40, se valorarían como probables SCC. De esta manera, se evita el diagnóstico de NSCC-NOS en un 90% de los casos estudiados.

La recomendación de la clasificación vigente, en lo que hace a la IHQ, es que cuando esta sea necesaria para el diagnóstico se deberá usar al menos un anticuerpo de diferenciación escamosa o glandular, pero no más de dos anticuerpos en cada caso, como son TTF-1 y p40. Si hay reacción positiva para TTF-1 en una población de células tumorales y otra población es positiva para marcadores escamosos, en el mismo tumor, el diagnóstico más probable es el de carcinoma adenoescamoso, aunque su establecimiento con certeza requiere de la disponibilidad de una muestra de resección quirúrgica<sup>1</sup>.

El diagnóstico de ADC *in situ* (AIS), ADC mínimamente invasivo (MIA), carcinoma de células grandes y carcinoma pleomórfico no se puede hacer en biopsias o citologías, se requieren muestras de resección quirúrgica. En el caso de los tumores neuroendocrinos de pulmón (*lung cancer neuroendocrine carcinoma*, LCNEC), aparte de presentar la morfología característica, el diagnóstico ha de hacerse con los marcadores neuroendocrinos (CD56, cromogranina y/o sinaptofisina), tanto en tumores resecados como en biopsias.

En el caso de tumores resecados, la clasificación de la OMS de 2015 establece que los tumores previamente clasificados como carcinomas de células grandes, pero con expresión de TTF-1 y/o Napsina A, se deberán clasificar como ADC sólidos, incluso en ausencia de mucinas<sup>1</sup>.

En el caso de SCC sin queratinización clara, se requiere de una IHQ positiva para p40 o p63 en el tumor resecado para diagnosticar un carcinoma de células escamosas no queratinizado. En el caso de los tumores basaloideos, gracias a la biología molecular, se ha visto que el patrón de expresión es similar al de los carcinomas de células escamosas<sup>7</sup>, por lo que se consideran un subtipo de estos tumores. Así, los carcinomas de células escamosas se clasifican en los subtipos queratinizado, no queratinizado y basaloide.

En lo que hace a los carcinomas de células grandes, estudios genéticos e inmunohistoquímicos indican que estos tumores son realmente un grupo heterogéneo de tumores con diferenciación de ADC, SCC o un inmunofenotipo o genotipo nulo. Los carcinomas pobremente diferenciados son considerados como inmunofenotípicamente nulos siempre que no presentan una expresión clara de los marcadores de neumocito (TTF-1), escamoso (p40) o neuroendocrino (cromogranina, sinaptofisina y CD56).

Los LCNEC en la clasificación de 2015 se agrupan junto a los carcinomas de células pequeñas (SCLC). Así quedan en el mismo grupo, SCLC, LCNEC y el tumor carcinoide, a pesar de las diferencias clínicas, epidemiológicas, histológicas y genéticas entre este último y los dos previos<sup>8</sup>. La IHQ también es de gran ayuda para clasificar los LCNEC, dado que ki-67 permite separar SCLC y LCNEC del tumor carcinoide.

Otro tipo tumoral en el que es necesaria la biología molecular para el diagnóstico son los carcinomas NUT. Estos carcinomas pobremente diferenciados se caracterizan por la reorganización del gen NUT (NUTM1), situado en el cromosoma 15q14, y otros genes, mayoritariamente el gen *BRD4*, situado en el cromosoma

19p13.1 (70%), el gen *BRD3*, situado en el cromosoma 9q34.2 (6%), u otros genes aún no identificados (24%)<sup>9</sup>.

## MARCADORES MOLECULARES DIAGNÓSTICOS

Al ser la patogénesis del CP insuficientemente conocida, no se dispone de marcadores de diagnóstico temprano suficientemente validados en series clínicas. La supervivencia a los 5 años para los pacientes con enfermedad avanzada es de menos del 10% pero alcanza el 80% cuando los pacientes son detectados en estadio inicial. Por lo tanto, hay una necesidad evidente de conseguir marcadores tanto de cribado como para el proceso diagnóstico del cáncer inicial, con el objetivo de mejorar la supervivencia<sup>10</sup>. Se estima que se necesitan más de 10 anomalías genéticas para que el CP se manifieste clínicamente y, de acuerdo con los estudios de los que se dispone, el CP evoluciona durante 10-30 años antes de que presente síntomas clínicos<sup>11,12</sup>. Este periodo de latencia es una buena oportunidad para el cribado, para identificar los pacientes con enfermedad aún asintomática, o incluso pacientes con riesgo alto de desarrollar un CP en el futuro, que requieran un seguimiento estrecho<sup>12</sup>. Así, un buen biomarcador para diagnóstico inicial será una molécula que identifique un proceso fisiopatológico que conlleve el reconocer una situación clínica en la que pueda alcanzarse una respuesta favorable por medio de una intervención diagnóstica o un tratamiento aplicados precozmente. El biomarcador ideal debe ser útil para diferentes objetivos (diagnóstico, pronóstico, predicción de respuesta al tratamiento), fácil de obtener, no muy caro, no-invasivo, preciso y mostrar una alta sensibilidad y especificidad<sup>13</sup>. Además, debe evidenciar clara superioridad a los métodos tradicionales de diagnóstico y estadificación<sup>12</sup>.

En el ámbito clínico, en la práctica habitual se usa la tomografía computarizada (TC) para

el diagnóstico del CP<sup>14</sup> y, aunque este método ha mejorado su sensibilidad, la especificidad del mismo es baja y comporta un riesgo asociado a la radiación. La TC identifica como lesiones sospechosas nódulos benignos que requieren de biopsia para confirmación de su anatomía patológica, a la par de tumores malignos en fase avanzada que ya presentan una diseminación a distancia, sin diferenciarlos. En este contexto el uso de biomarcadores para discriminar los nódulos benignos de los malignos y facilitar el diagnóstico de CP es especialmente necesario<sup>12</sup>. Aunque algunos biomarcadores han mostrado algunos resultados interesantes, no se han incluido aún en estudios prospectivos que validen los resultados obtenidos en poblaciones diana claramente definidas, lo que es imprescindible antes de su recomendación en el ámbito clínico, por lo que hoy en día se considera que los biomarcadores de los que se dispone aún no ofrecen suficiente precisión para diferenciar los nódulos malignos de los benignos en la práctica asistencial<sup>15</sup>.

Shen y cols.<sup>16</sup> han realizado un estudio transversal sobre la utilidad diagnóstica de los microRNAs en plasma en 156 pacientes con nódulos solitarios de pulmón, y han identificado un panel de 3 miRNAs (miR-21, miR-210 y miR-486-5p) capaz de diferenciar entre nódulos benignos y malignos, que alcanzó una sensibilidad del 75% y una especificidad del 85% (ROC AUC 0,86) en la diferenciación entre pacientes con nódulos malignos y benignos. Wang y cols.<sup>17</sup> también han descrito un panel de 5 miRNAs para el diagnóstico del CP. En su cohorte de validación con pacientes asiáticos estos 5 miRNAs (miR-483-5p, miR-193a-3p, miR-214, miR-25, miR-7) identificaron los pacientes con NSCLC, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 68%. Este panel se ha validado también en una cohorte de pacientes norteamericanos, en los que alcanzó una sensibilidad y una especificidad del 95% discriminando los pacientes con CP de los pacientes con nódulos benignos.

Daly y cols.<sup>18</sup> han evaluado un panel de 7 biomarcadores (interleuquina (IL) 6, IL-10,

IL-1ra, sIL-2R $\alpha$ , factor derivado del estroma-1  $\alpha$ + $\beta$ , TNF- $\alpha$  y proteína inflamatoria de macrófagos-1 $\alpha$ ), incluyendo en su estudio una cohorte de validación de 81 pacientes, 61 con nódulos benignos y 20 con nódulos malignos. Este grupo investigador alcanzó con este panel una sensibilidad del 95% y un valor predictivo negativo del 93,8% para el diagnóstico de la malignidad, aunque la especificidad de la prueba era baja. Higgins y cols.<sup>19</sup> evaluaron la proteína de matriz celular Ciz1 como biomarcador circulante para la detección de CP estadio I. En una cohorte de validación en la que había individuos con CP estadio I, pacientes con nódulos pulmonares benignos, pacientes con enfermedad inflamatoria pulmonar y sujetos control fumadores, el test obtuvo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 74%. Sin embargo, el método de detección de la proteína fue *Western Blot*, lo que no es fácilmente aplicable fuera de un laboratorio de investigación, por lo que la aplicabilidad de esta aproximación exige del desarrollo de otras tecnologías para su detección, susceptibles de un uso clínico, y la validación de las mismas.

Jin y cols.<sup>10</sup> en un estudio de proteómica efectuaron un cribaje de proteínas candidatas para la detección de CP en una cohorte con 6 controles sanos, 6 pacientes con nódulos benignos y 13 pacientes con NSCLC, y validaron 4 de las proteínas identificadas como susceptibles de conformar un test diagnóstico útil en una cohorte con 19 controles sanos, 25 pacientes con nódulos benignos y 60 pacientes con NSCLC. De las 4 proteínas, alfa-1-antiquimiotripsina (AACT) fue la que mostró un mejor comportamiento, con un AUC de 0,826. La detección de esta proteína acetilada en el grupo amino de la glucosamina terminal, mediante ELISA, diferencia los pacientes con CP estadio I de los pacientes con nódulos benignos, con una sensibilidad de 90,9 % y una especificidad del 93,8%.

El perfil metabólico del suero de pacientes con NSCLC en estadio inicial y avanzado, controles sanos y pacientes con nódulos benignos también ha sido examinado, y la combi-

nación de 5 metabolitos definidos a partir de un modelo de regresión logística ha permitido diferenciar entre los pacientes con NSCLC, sujetos controles sanos e individuos con nódulos benignos, con una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 77,5%<sup>20</sup>.

Tres estudios han evaluado paneles de autoanticuerpos circulantes en la predicción del CP. En todos ellos se ha evaluado un test ya comercial denominado EarlyCDT-Lung, que se describe como una herramienta que permite estratificar los pacientes con nódulos pulmonares. En un primer trabajo Boyle y cols. usaron este panel en tres cohortes de pacientes con diagnóstico reciente de CP y una población control apareada, y obtuvieron sensibilidades del 36-39% y especificidades del 89-91%. En un estudio de Lam y cols.<sup>21</sup>, se aplicó el mismo test en 4 cohortes de pacientes, comparadas en tres casos con población control equivalente en edad, sexo y hábito tabáquico. Los resultados fueron similares a los obtenidos en el primer estudio, con sensibilidades del 34-43% y especificidades del 87-89%. Un tercer estudio incluyó un séptimo autoanticuerpo al panel, y analizó su utilidad en la práctica clínica habitual en 1.613 pacientes norteamericanos. La sensibilidad y especificidad del test para la detección de CP fue del 37% y 91%, respectivamente, y un test positivo aumentó 5,4 veces la probabilidad de CP<sup>22</sup>. Aunque los resultados de estos tres estudios son muy coherentes entre sí, no existen aún trabajos que hayan analizado el uso de este test prospectivamente en cohortes asistenciales de pacientes con nódulos pulmonares inespecíficos, por lo que se desconoce la capacidad de la prueba para discriminar entre nódulos positivos y negativos.

En un trabajo de Molina y cols.<sup>23</sup> se evaluó un panel de 6 marcadores tumorales clásicos (antígeno carcinoembrionario, CEA; antígeno de carbohidrato 15.3, CA15.3; antígeno de carcinoma de células escamosas, SCC; fragmento de la citoqueratina 19, CYFRA 21-1; enolasa neuroespecífica, NSE; péptido liberador de progastina, ProGRP) y se encontró que la

combinación de los 6 marcadores mejoran la precisión del diagnóstico clínico de CP.

Un estudio reciente de Silvestri y cols.<sup>24</sup> implica una mayor trascendencia para la práctica clínica. En su estudio los autores demuestran en dos cohortes de validación (AEGIS-1 de 298 pacientes y AEGIS-2 de 341 pacientes) que el panel de expresión génica en células epiteliales bronquiales normales obtenidas por broncoscopia tiene una sensibilidad cercana al 90% con una especificidad del 47% para el diagnóstico de CP. Además, la combinación de este panel de expresión junto a los resultados en la broncoscopia aumenta la sensibilidad del examen por encima del 95%.

## MARCADORES PREDICTIVOS PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los marcadores pronósticos hacen referencia a un factor o combinación de factores que pueden ser usados como indicadores de la agresividad del tumor y como predictores de la historia natural de la enfermedad, permitiendo una mejor estratificación del paciente en el momento del diagnóstico, y ubicándolo en diferentes grupos de riesgo en relación con un determinado desenlace en ausencia de tratamiento<sup>25</sup>.

El descubrimiento a principios de este siglo de las mutaciones impulsoras (*driver mutations*) promovió la aparición de tratamientos personalizados para los pacientes con CP y ha enfatizado el valor predictivo de los marcadores moleculares. Así, se incorporó la caracterización molecular a la previamente existente radiológica, morfológica e inmunohistológica, facilitando la aparición de opciones terapéuticas<sup>26</sup>. Los marcadores para la selección del tratamiento hacen referencia a estas mutaciones, que normalmente tienen un papel importante en la proliferación y supervivencia de las células tumorales y que están asociadas con la respuesta o resistencia a tratamientos específicos. Por tanto, estos marcadores permiten la selección de los

pacientes que pueden experimentar un mayor beneficio clínico con un tratamiento dirigido, evitando que el resto, en los que no se espera ningún beneficio, sufran toxicidades innecesarias. El uso de marcadores moleculares conlleva, así, el desarrollo de terapias personalizadas para el tratamiento del cáncer<sup>25,26</sup>.

El número de marcadores moleculares descubiertos en NSCLC está creciendo rápidamente, y ha conllevado a un cambio radical en las pautas de tratamiento, con la renovación de los algoritmos terapéuticos. En más del 60% de los casos de NSCLC, subtipo ADC, es posible identificar una mutación impulsora en un oncogén, más frecuentemente *KRAS* (25%), *EGFR* (17%) o *EML4-ALK* (8%). Otras mutaciones como *ROS1*, *cMET*, *BRAF* y *Her-2-neu* muestran frecuencias más bajas (<5%), y en un 30% de los casos de ADC el subtipo molecular no se conoce<sup>25</sup>. Así, una clasificación que incorpore el perfil molecular del tumor, especialmente en el ADC, se ha hecho esencial para seleccionar los pacientes adecuados en la utilización de las terapias farmacológicas de introducción más reciente, mejorando con ello su supervivencia y calidad de vida.

### Epidermal growth factor receptor (EGFR)

EGFR, también conocido como HER-1 o Erb1, es un receptor tirosina quinasa (RTK) codificado por el gen *EGFR*, localizado en el cromosoma 7 (7p11.2). Perteneció a la familia de los receptores tirosina quinasa *ErbB*, que incluye otros miembros como *HER-2/neu* (*ErbB2*), *HER-3* (*ErbB3*), y *HER-4* (*ErbB4*). EGFR se activa por la unión de su ligando específico al dominio externo del receptor o por activación propia. La unión a EGF, su ligando, induce la autofosforilación del dominio intracelular tirosina quinasa, y con ello la activación de dos de las vías metabólicas de señalización, RAS/RAF/ERK/MAPK y fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/AKT/mTOR, que regulan la proliferación celular, el crecimiento y la supervivencia<sup>27</sup>. La sobreexpresión y la liberación incrementada

de ligandos por parte de las células tumorales o por parte de células del microambiente tumoral conllevan una estimulación de estos receptores. La activación propia, por otra parte, puede ser debida a diferentes mecanismos genéticos, que conducen a una activación permanente de sus vías secundarias. La amplificación del gen que codifica los receptores provoca una sobreexpresión de dichos receptores, las mutaciones en el gen producen una alteración en el funcionamiento de estos receptores y las reordenaciones del gen, como son las translocaciones, pueden desencadenar la activación o inactivación de las moléculas reguladoras<sup>28</sup>.

Las mutaciones activadoras en el gen *EGFR* que aparecen en determinados pacientes con NSCLC son dianas moleculares bien establecidas desde 2004. En conjunto, un 15% de los ADC primarios presentan mutaciones en *EGFR*<sup>26</sup>. Estas mutaciones ocurren más frecuentemente en pacientes asiáticos que en caucásicos (30% vs 8%), son más habituales en no-fumadores que en fumadores (66% vs 22%), y en mujeres que en hombres (59% vs 26%)<sup>29,30</sup>. Su presencia se considera excluyente con las mutaciones en *KRAS* y las translocaciones de *EML4-ALK*, ya que la coexistencia de estas mutaciones es muy excepcional.

Hay cuatro mutaciones especialmente importantes del *EGFR*, en los exones 18, 19, 20 y 21. Las mutaciones de *EGFR*, al aumentar la actividad tirosina-quinasa, llevan a una sobreactivación de las vías de señalización secuenciales, responsables de la capacidad proliferativa, la supervivencia y la diseminación metastásica de las células tumorales. Más del 80% de las mutaciones de *EGFR* son deleciones en el exón 19 (Del19) o mutaciones leucina-arginina en el codón 858 del exón 21 (L858R). En presencia de cualquiera de estas dos mutaciones se mejora la respuesta a los inhibidores tirosina quinasa (TKI), mientras que las mutaciones en los exones 18 y 20 no alcanzan el mismo nivel de respuesta<sup>31</sup>. Aparte de estas mutaciones conocidas, se estima que hay otras aún no descritas que también pueden afectar la respuesta a las TKI.

Los pacientes con estas mutaciones sensibilizantes de *EGFR* (Del19 y L858R) se benefician del tratamiento con TKI, comparado con la quimioterapia estándar, en cuanto al ratio de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida, y por eso se utilizan estos fármacos como primera línea de tratamiento en estos casos. En los ADC también pueden aparecer otras mutaciones en *EGFR*, como la T790M en el exón 20, responsable del 50% de las resistencias observadas a los TKI<sup>32</sup>. Los pacientes con mutaciones en el gen *KRAS* o en el gen *BRAF* también presentan una respuesta disminuida a TKIs, y por lo tanto es recomendable comprobar estas mutaciones en los pacientes antes de establecer un tratamiento, sobre todo *KRAS*, que es más frecuente que las mutaciones de *EGFR*, aunque la asociación de ambas mutaciones sea excepcional<sup>33</sup>.

Metodológicamente, las mutaciones de *EGFR* se analizan por PCR o secuenciación, que puede ser Sanger o de nueva generación. Con esta última es posible además detectar poblaciones celulares reducidas en las que exista la mutación, ya que es más sensible que la secuenciación Sanger. Una forma prometedora de detectar las mutaciones en *EGFR* es en biopsias líquidas, pero la sensibilidad y especificidad de esta tecnología requiere mejoras significativas antes de que pueda plantearse su uso clínico<sup>25,26</sup>.

### Reorganización del gen *Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)*

ALK es un receptor tirosina quinasa transmembrana expresado mayoritariamente en el intestino delgado, testículo y cerebro, pero no en el pulmón. Sin embargo, el gen de fusión con *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) EML4-ALK*, un oncogén impulsor potente que aparece por una translocación en el brazo corto del cromosoma 2, sí se observa en CP. El gen codifica una proteína receptora ALK reorganizada, caracterizada por una activación del dominio intracelular independiente de ligando y, por tanto, de las vías de señalización consecuentes, Ras/MAPK, PI3K/Akt y JACK/

STAT3, responsables de la transformación y proliferación de las células tumorales y de su supervivencia<sup>34</sup>. La reorganización *EML4-ALK* se ha descrito en un 3-8% de los pacientes con NSCLC, mayoritariamente en ADC, jóvenes y no fumadores<sup>35</sup>, y es normalmente excluyente con las mutaciones de *KRAS* y *EGFR*<sup>36</sup>. Aunque la fusión mejor conocida es la del gen *ALK-EML4*, de la que se han descrito 15 variantes, se conocen otras 20 fusiones del gen *ALK*, 3 de ellas ya detectadas en el NSCLC<sup>37</sup>.

Los tumores con translocaciones en el gen *ALK* son resistentes al tratamiento con TKI específicos de EGFR, pero se pueden tratar con los inhibidores de ALK. Metodológicamente, las reorganizaciones del gen *ALK* se detectan mediante *fluorescence in situ hybridization* (FISH), aunque el test diagnóstico aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) no produce resultados claramente negativos o positivos, lo que da pie a interpretaciones con un componente subjetivo propenso a error, que pueden llevar a terapias inadecuadas, especialmente considerando que los test actuales no detectan todas las posibles fusiones de *ALK* que pueden aparecer en NSCLC<sup>26</sup>.

### **C-Ros Oncogene 1 (ROS1)**

La fusión del gen *ROS1* se ha identificado como una mutación impulsora emergente en el CP. ROS1 es miembro de la familia de los receptores de insulina que controlan el ciclo celular y la proliferación mediante diferentes vías como STAT3 y PI3K/AKT/mTOR. La reorganización del gen *ROS1* puede ser con diferentes genes, como *CD74*, *SDC4* y *SLC34A2*, entre otros, y hace que se codifique una quinasa de fusión caracterizada por una actividad tirosina quinasa independiente de ligando, que a través de la activación de las vías MAP quinasa, STAT3 y PI3K, conduce a la proliferación celular y supervivencia<sup>38</sup>. Las reorganizaciones de *ROS1* se han detectado en un 2% de los pacientes con ADC y, al igual que en el caso de *ALK*, afectan mayoritariamente a pacientes jóvenes no fumadores. Las reorganizaciones de *ROS1*

aparecen raramente con otras mutaciones como *EGFR*, *ALK*, o *KRAS*, y forman un subgrupo diferente dentro de los pacientes con NSCLC con implicaciones importantes para el tratamiento con TKI, actualmente en estudio<sup>25,26,39</sup>.

### **V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)**

El gen *KRAS* codifica para una pequeña proteína guanosina trifosfatasa (GTPasa), que pertenece a la familia RAS. Esta proteína transforma las señales de crecimiento de diferentes receptores extracelulares tirosina quinasa, activando las vías de señalización RAF/MEK/ERK, y regulando con ello la proliferación celular y supervivencia<sup>40</sup>. Las mutaciones impulsoras de *KRAS* son las más frecuentes en NSCLC, y aparecen aproximadamente en un 30% de ADC y un 4% de SCC<sup>41</sup>. Estas mutaciones son normalmente excluyentes con las alteraciones en *EGFR* y *ALK*, y se observan más frecuentemente en pacientes caucásicos fumadores<sup>25</sup>. La mayoría de las mutaciones activadoras de *KRAS* en NSCLC se basan en la sustitución de un aminoácido en el codón 12, y en menor proporción en sustituciones en los codones 13 y 61. Varios estudios han demostrado que las mutaciones en *KRAS* reducen la eficacia de los TKI en pacientes con NSCLC en estadio avanzado con *EGFR* mutado<sup>42</sup>, por lo que su determinación tiene utilidad clínica en este sentido. Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia de *KRAS* en NSCLC, los intentos de utilizar *KRAS* como diana terapéutica no han reportado resultados positivos hasta el momento actual<sup>25</sup>.

### **V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (B-RAF)**

*B-RAF* es un protooncogén localizado en el cromosoma 7 (7q34), que codifica una proteína quinasa serina/treonina miembro de la subfamilia RAF, que interactúa directamente con RAS, y juega un papel importante en la vía MAPK<sup>43</sup>. Las mutaciones en *B-RAF* aparecen en el 2% de los ADC en estadio avanzado, pero son un evento raro en SCC. La mutación

V600E, que implica la sustitución de una valina por glutamato en el codón 600 del exón 15 lleva a una activación constitutiva en la vía de las MAPK, responsable de la proliferación y la supervivencia de las células tumorales, es más frecuente en mujeres no fumadoras. Las mutaciones no V600E representan un porcentaje cercano al 50% y aparecen casi exclusivamente en fumadores. Estas mutaciones aparecen equitativamente en hombres y mujeres y coexisten con mutaciones en *PIK3CA*, *EGFR*, *KRAS* y translocaciones de *ALK*. En los pacientes en los que se detectan mutaciones dobles la supervivencia es menor, en comparación con los pacientes que únicamente presentan una mutación en *BRAF*<sup>44</sup>.

### **c-mesenchymal-epithelial transition mitogen (cMET)**

El protooncogén *cMET* está localizado en el *locus* 31q del cromosoma 7. Codifica un receptor tirosina quinasa que, al unirse a su ligando natural HGF, puede activar hasta 5 vías de señalización diferentes, que incluyen MAPK, PI3K-Akt, STAT, NF- $\kappa$ B y quinasa de adhesión focal. Por estas vías regula la diferenciación, la proliferación y la supervivencia celular<sup>45</sup>. La amplificación de *cMET*, identificada por la existencia de una media de copias por encima de 5, se ha observado en más de un 10% de los pacientes con NSCLC que han sido tratados con una resección quirúrgica, pero usando un criterio más restrictivo, la amplificación aparece en menos del 4% de los casos<sup>46</sup>. Esta amplificación es también un mecanismo de resistencia a EGFR-TKI, que ha sido descrita en el 5-20% de los pacientes con NSCLC<sup>46</sup>. La sobreexpresión de *cMET* puede ser también por sobreexpresión post-transcripcional o por una mutación específica, como se ha observado en un número reducido de casos<sup>47</sup>.

### **Human epidermal growth factor 2 (HER2)**

HER2 es un receptor tirosina quinasa codificado por el gen *ERBB2*, parte de la familia de

receptores tirosina quinasa *HER/erbB*. El receptor se activa por una homo- o por una heterodimerización con otro receptor de esta familia, que incluye EGFR, y es capaz de transformar las señales proliferativas a través de las vías de señalización RAS/RAF/ERK/MAPK y PI3K/AKT/mTOR<sup>48</sup>. La sobreexpresión de HER2, evaluada por IHQ y la amplificación de *HER2*, evaluada por FISH, se ha demostrado en un 2-4% de pacientes con NSCLC<sup>49</sup>. Las mutaciones en el exón 20 de *ERBB2* han sido descritas en un 2-6% de los NSCLC, mayoritariamente en mujeres no-fumadoras con ADC, y son normalmente excluyentes con otras alteraciones oncogénicas<sup>50</sup>. El valor pronóstico de HER2, sin embargo, no ha sido claramente definido, por lo que es controvertido<sup>25</sup>.

### **Programmed cell death protein 1 (PD1) - PD1-ligand 1 (PDL1)**

La pareja receptor-ligando PD1-PDL1 es una vía de control inmune, que en células normales controla la homeostasis inmunitaria. Esta pareja puede aparecer inducida en células tumorales, lo que les permite evadir el ataque del sistema inmune. El tratamiento con anticuerpos monoclonales que bloquean esta vía alcanza respuestas de un 19-20% en NSCLC, en los casos en que PD1-PDL1 está inducida<sup>51</sup>.

## **BIOPSIAS LÍQUIDAS**

El reciente conocimiento del papel de todos los marcadores diagnósticos y pronósticos en el CP hace que el análisis molecular del tejido sea prácticamente obligatorio. Debido a las limitaciones de acceso a este tipo de tumores, la obtención de tejido para estos análisis puede ser compleja y, además, es una imagen solitaria que puede estar sujeta a sesgo debido a la heterogeneidad tumoral, de manera que el perfil de marcadores observado puede no ser representativo del conjunto del tumor<sup>13</sup>. El uso de las biopsias líquidas, obtenidas de muestras

de sangre o de otros fluidos, como herramienta diagnóstica, pronóstica y predictiva en el CP es una aproximación interesante, dada su naturaleza no-invasiva y al permitir una repetición fácil en diferentes momentos de la evolución del paciente. La biopsia líquida puede usarse para el diagnóstico precoz, para estimar el riesgo de progresión local o metástasis, para la estratificación del paciente y para la monitorización del tratamiento, al identificar dianas terapéuticas y mecanismos de resistencia<sup>52</sup>.

Además, la biopsia líquida permite abordar el problema de la heterogeneidad tumoral, que puede llegar a ser importante tanto en el diagnóstico como en la evolución del tumor, conocida la probabilidad de que las células tumorales puedan adquirir nuevas mutaciones con el tiempo, lo que implica que el tumor primario y las metástasis puedan ser molecularmente diferentes. Después del tratamiento los pacientes tienden a desarrollar resistencias, debido a la evolución clonal y a la selección de subgrupos de poblaciones celulares durante el tratamiento. La presión selectiva de la terapia favorece la proliferación de las células tumorales más agresivas, con una mayor probabilidad de crear metástasis a distancia. La interpretación actual de la evolución tumoral ha modificado la hipótesis previa de la progresión tumoral, que consideraba las células metastásicas clones celulares del tumor primario, con un comportamiento más agresivo. Con este nuevo planteamiento se justifica que tanto los tumores como las metástasis puedan ser considerados heterogéneos, justificando que las metástasis puedan considerarse como una enfermedad diferente. A la luz de esta nueva hipótesis, es importante reevaluar el genotipo tumoral a medida que la enfermedad progresa, para identificar la aparición de heterogeneidad en el patrón molecular tumoral. Sin embargo, realizar rebiopsias del tumor principal y sus metástasis no es siempre factible, y es aquí donde las biopsias líquidas pueden llegar a ser importantes, ya que permitirían una mejor monitorización de la enfermedad, en distintos momentos de su evolución,

proporcionando información crucial para el manejo del paciente.

Una biopsia líquida puede definirse como un biomarcador líquido que se pueda aislar fácilmente de diferentes fluidos corporales (sangre, saliva, orina, efusión pleural) y, del mismo modo que las biopsias de tejido, pueda ser representativa del tejido tumoral<sup>25</sup>. Las biopsias líquidas hacen referencia a las células tumorales circulantes (CTCs), el ADN circulante tumoral (ADNct) y los exosomas<sup>52</sup>.

Sin embargo, la introducción de la biopsia líquida en el ámbito clínico es aún muy limitada. Excepto en el caso del conteo de CTC con el sistema Veridex, ya aprobado por la FDA, no hay técnicas validadas para el análisis del ADNct ni de los exosomas. El significado clínico de las biopsias líquidas se está evaluando en varios ensayos clínicos en curso, y probablemente se convierta en un parámetro fundamental en el manejo clínico del CP, con lo que se introduciría en la práctica clínica, para promover los tratamientos personalizados.

### **Células tumorales circulantes (CTCs)**

Las CTCs están formadas por células que se liberan del tumor primario al torrente sanguíneo. Las células epiteliales de los tumores sólidos sufren cambios en su movilidad y capacidad invasiva con la transición epitelio-mesenquimal, lo que les permite penetrar el torrente sanguíneo, adherirse a las células endoteliales y provocar metástasis a distancia. El aislamiento y caracterización de las CTCs es importante, ya que puede permitir caracterizar el fenotipo y el contenido génico del tumor primario y de sus metástasis, así como monitorizar la enfermedad durante el tratamiento. La presencia de CTCs se ha demostrado en varios tumores sólidos<sup>53</sup>, y se ha asociado a un peor pronóstico en pacientes con NSCLC metastásico y en SCLC<sup>54</sup>. En NSCLC el recuento total de CTCs antes del inicio de la quimioterapia está asociado con el estadio, y también ha mostrado asociación con el tiempo libre de progresión y con la supervivencia global, con un pronóstico peor cuando el

número de CTC está por encima de 5 unidades en un volumen prefiado de sangre<sup>52,55</sup>.

### ADN circulante (ADNct)

El ADN circulante proviene tanto de células normales como de células tumorales. Mientras que el ADN liberado por células apoptóticas está uniformemente fragmentado en tamaños de 185-200 pb, el ADN liberado de células necróticas malignas varía en tamaño. Debido a que la fuente principal de ADN circulante en individuos sanos son las células apoptóticas, un dominio de fragmentos largos de ADN podría indicar la presencia de tumor, así como la presencia de mutaciones típicas tumorales en este material. Además, la cantidad de ADNct es más elevada en los pacientes con cáncer que en el sujeto sano y también en los pacientes con enfermedad avanzada. El ADNct se puede usar para la caracterización molecular del tumor, y puede dar información relacionada con los mecanismos de resistencia que provocan un fallo en el tratamiento. El análisis de ADNct, no obstante, requiere de tecnologías con alta sensibilidad, como son la secuenciación de nueva generación o la PCR digital, para poder identificar mutaciones puntuales entre miles de moléculas de ADN circulante<sup>25</sup>.

### Exosomas

Los exosomas son vesículas de pequeño tamaño con una membrana de origen endocítico. Tanto las células normales como las tumorales liberan exosomas, que están presentes en la sangre y otros fluidos corporales. Los exosomas juegan un papel en la comunicación célula-célula, mediante la activación directa de ligandos expresados en la superficie, o por medio de la transferencia de moléculas entre células. Se estima que pueden tener un papel dual en el cáncer, al manipular el ambiente local y el sistémico facilitando el crecimiento del cáncer y su diseminación, o al modular el sistema inmune para provocar o suprimir una respuesta antitumoral. Los exosomas son ricos en fragmentos de ADN, proteínas, mRNA y miRNA, donde, al

estar bien protegidos por la doble capa lipídica, pueden aislarse y analizarse fácilmente. Ya que los exosomas comunican señales entre células distantes, conforman un sistema de información basado en nanopartículas que se estima que puede ser importante en la aparición de metástasis. La comparación entre el perfil de miRNAs derivados de exosomas y derivados del tumor no han mostrado diferencias, y por tanto el perfil de miRNAs se puede realizar en ausencia de tejido tumoral, reflejando adecuadamente las características del tumor<sup>25</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015; 10: 1243-60.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 668-84.
3. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013; 68(Suppl 1): i1-44.
4. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM, Fukuoka J, Shen SS, Jagirdar J, Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma: evaluation of 1674 cases by tissue microarray. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 163-71.
5. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rehkman N. p40 ( $\Delta$ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2012; 25: 405-15.
6. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-

- small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2010; 5: 436-41.
7. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014; 20: 5777-86.
  8. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2015; 26: 1604-20.
  9. French CA. Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol*. 2010; 63: 492-6.
  10. Jin Y, Wang J, Ye X, et al. Identification of GlcNAcylated alpha-1-antichymotrypsin as an early biomarker in human non-small-cell lung cancer by quantitative proteomic analysis with two lectins. *Br J Cancer*. 2016; 114: 532-44.
  11. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1367-80.
  12. Sheervalilou R, Ansarin K, Fekri Aval S, et al. An update on sputum MicroRNAs in lung cancer diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2016; 44: 442-9.
  13. Taverna S, Giallombardo M, Gil-Bazo I, et al. Exosomes isolation and characterization in serum is feasible in non-small cell lung cancer patients: critical analysis of evidence and potential role in clinical practice. *Oncotarget*. 2016; 7: 28748-60.
  14. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365: 395-409.
  15. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015; 70(Suppl 2): ii1-54.
  16. Shen J, Liu Z, Todd NW, et al. Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers. *BMC Cancer*. 2011; 11: 374.
  17. Wang C, Ding M, Xia M, et al. A Five-miRNA Panel Identified From a Multicentric Case-control Study Serves as a Novel Diagnostic Tool for Ethnically Diverse Non-small-cell Lung Cancer Patients. *EBioMedicine*. 2015; 2: 1377-85.
  18. Daly S, Rinewalt D, Fhied C, et al. Development and validation of a plasma biomarker panel for discerning clinical significance of indeterminate pulmonary nodules. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013; 8: 31-6.
  19. Higgins G, Roper KM, Watson IJ, et al. Variant Ciz1 is a circulating biomarker for early-stage lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109: E3128-35.
  20. Puchades-Carrasco L, Jantus-Lewintre E, Pérez-Rambla C, et al. Serum metabolomic profiling facilitates the non-invasive identification of metabolic biomarkers associated with the onset and progression of non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016; 7: 12904-16.
  21. Lam S, Boyle P, Healey GF, et al. EarlyCDT-Lung: an immunobiomarker test as an aid to early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 2011; 4: 1126-34.
  22. Jett JR, Peek LJ, Fredericks L, Jewell W, Pingleton WW, Robertson JFR. Audit of the autoantibody test, EarlyCDT<sup>®</sup>-lung, in 1600 patients: an evaluation of its performance in routine clinical practice. *Lung Cancer Amst Neth*. 2014; 83: 51-5.
  23. Molina R, Marrades RM, Augé JM, et al. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 427-37.
  24. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al. A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 243-51.
  25. Passiglia F, Bronte G, Castiglia M, et al. Prognostic and predictive biomarkers for targeted therapy in NSCLC: for whom the bell tolls? *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15: 1553-66.
  26. Plönes T, Engel-Riedel W, Stoelben E, Limmroth C, Schildgen O, Schildgen V. Molecular pathology and personalized medicine: The dawn of a new era in companion diagnostics-practical considerations about companion diagnostics for non-small-cell-lung-cancer. *J Pers Med*. 2016; 6.
  27. Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol*. 2002; 29: 3-9.
  28. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F. Predictive value of EGFR and HER2 overexpression in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncogene*. 2009; 28(Suppl 1): S32-7.

29. Bell DW, Brannigan BW, Matsuo K, et al. Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008; 14: 4079-84.
30. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011; 29: 2066-70.
31. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008; 26: 2442-9.
32. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005; 37: 1315-6.
33. Garcia J, Riely GJ, Nafa K, Ladanyi M. KRAS mutational testing in the selection of patients for EGFR-targeted therapies. *Semin Diagn Pathol.* 2008; 25: 288-94.
34. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8: 11-23.
35. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009; 27: 4247-53.
36. Jürgens J, Engel-Riedel W, Prickartz A, et al. Combined point mutation in KRAS or EGFR genes and EML4-ALK translocation in lung cancer patients. *Future Oncol Lond Engl.* 2014; 10: 529-32.
37. Penzel R, Schirmacher P, Warth A. A novel EML4-ALK variant: exon 6 of EML4 fused to exon 19 of ALK. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2012; 7: 1198-9.
38. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012; 18: 4570-9.
39. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2385-94.
40. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res.* 1992; 52: 2665s-9s.
41. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2015; 10: 768-77.
42. Metro G, Chiari R, Duranti S, et al. Impact of specific mutant KRAS on clinical outcome of EGFR-TKI-treated advanced non-small cell lung cancer patients with an EGFR wild type genotype. *Lung Cancer Amst Neth.* 2012; 78: 81-86.
43. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-54.
44. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011; 29: 3574-9.
45. Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11: 834-48.
46. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009; 27: 1667-74.
47. Ma PC, Tretiakova MS, MacKinnon AC, et al. Expression and mutational analysis of MET in human solid cancers. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008; 47: 1025-37.
48. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 4995-5000.
49. Heinmöller P, Gross C, Beyser K, et al. HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2003; 9: 5238-43.
50. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013; 31: 1997-2003.
51. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16: 275-87.

52. Rolfo C, Castiglia M, Hong D, et al. Liquid biopsies in lung cancer: the new ambrosia of researchers. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1846: 539-46.
53. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2004; 10: 6897-904.
54. Hiltermann TJN, Pore MM, van den Berg A, et al. Circulating tumor cells in small-cell lung cancer: a predictive and prognostic factor. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012; 23: 2937-42.
55. Wang J, Huang J, Wang K, Xu J, Huang J, Zhang T. Prognostic significance of circulating tumor cells in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e78070.



# Estadificación mediastínica no invasiva e invasiva del cáncer de pulmón

5

*R. Cordovilla Pérez, M. Congregado Loscertales, F. Andreo García*

## INTRODUCCIÓN

La estadificación del mediastino en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) es crucial para determinar las opciones terapéuticas del paciente y estimar un pronóstico de su enfermedad. En ausencia de metástasis a distancia, la estadificación ganglionar es el factor pronóstico más importante. De ahí la necesidad de realizar una estadificación mediastínica precisa. Incluso se ha observado que la estrategia de estadificación influye en la supervivencia de los pacientes. Aquellos pacientes en los que se utiliza una estrategia de estadificación trimodal (TC, PET-TC y métodos invasivos) tienen mayor supervivencia que aquellos en los que se utiliza una estrategia bimodal (TC y PET-TC) o incluso única (TC)<sup>1</sup>.

Es deseable que el manejo inicial de un paciente con sospecha de cáncer de pulmón sea eficiente, rápido y accesible (centrado en el paciente), por lo que se recomienda realizar de forma concomitante el diagnóstico y la estadificación. Esto evita además procedimientos adicionales<sup>2</sup>, siendo preferible realizar la biopsia en el lugar que determina la estadificación más avanzada. La rapidez en la estadificación también es importante, ya que los resultados negativos conllevan un retraso en la instauración del tratamiento. Cuando el retraso es de 4 semanas la aparición de metástasis a distancia en TC o

PET-TC tiene lugar en el 3% de los pacientes, y si es de 8 semanas alcanza al 13% de los pacientes no tratados. Por ello, debe considerarse una nueva estadificación en aquellos pacientes en los que el retraso en la estadificación sea de 4 a 8 semanas desde el diagnóstico<sup>3</sup>. Además de esto, el manejo debe ser eficaz y seguro, lo cual se consigue con la adherencia a las guías de práctica clínica (GPC). Las GPC recomiendan como primera prueba en pacientes con sospecha de CPNCP y afectación mediastínica sin metástasis a distancia la toma de muestras de las adenopatías mediastínicas. La adherencia a las GPC supone un menor número de pruebas y una menor tasa de complicaciones<sup>2</sup>. Además, de los 7 indicadores de calidad de los procesos del cuidado del paciente con cáncer de pulmón, 4 están relacionados solo con la estadificación, e incluyen la estadificación del mediastino previa a la cirugía de resección curativa<sup>4</sup>.

## ESTADIFICACIÓN NO INVASIVA

### Tomografía computarizada de tórax

La TC de tórax y abdomen superior con contraste se recomienda en la etapa inicial del proceso de estadificación de todos los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón<sup>5,6</sup>. Proporciona información del tamaño de los ganglios y define claramente

los límites anatómicos de las estaciones ganglionares según el mapa ganglionar actual aceptado internacionalmente. El criterio más ampliamente utilizado para considerar un ganglio linfático aumentado de tamaño como patológico es un diámetro de su eje menor superior a 10 mm en una TC axial, aunque en la normativa SEPAR se definen como ganglios cuyo diámetro menor es mayor de 15 mm<sup>6</sup>. El término “mediastino normal” según los criterios de la TC se utiliza para definir la ausencia de ganglios linfáticos de tamaño patológico. En conjunto, la sensibilidad, valor predictivo positivo, especificidad y valor predictivo negativo de la TC para la identificación de las adenopatías mediastínicas metastásicas en estudios con una prevalencia de enfermedad ganglionar mediastínica del 30%, fueron 55%, 58%, 81% y 83% respectivamente<sup>7</sup>.

### Tomografía de emisión de positrones

La PET-TC, que integra en una única exploración las imágenes de ambos procedimientos, tiene una precisión mayor que la TC. Los ganglios con mayor captación de fluorodesoxiglucosa que las estructuras mediastínicas circundantes se consideran como positivos. Las guías clínicas recomiendan el uso de la PET-TC para la estadificación en los pacientes que son candidatos potenciales para un tratamiento radical (estadios clínicos IA-III A)<sup>5,6</sup>. La PET-TC sirve de guía tanto para la toma de muestras como para determinar los casos en que está indicado directamente el tratamiento quirúrgico.

En general, la sensibilidad y la especificidad de la PET-TC para identificar metástasis mediastínicas son aproximadamente del 62% y 90%, respectivamente<sup>7</sup>, sin embargo, es menos sensible para ganglios con diámetros entre 7 y 10 mm<sup>8</sup>.

La precisión de la PET-TC es insuficiente como para permitir el manejo sin una técnica de confirmación mediante la obtención de muestra citohistológica. Los resultados falsos positivos (20-25%) se pueden producir en procesos en los que hay un incremento de la

glicólisis (procesos inflamatorios, granulomatosis, antracosis, ganglios linfáticos reactivos y ganglios linfáticos que se han puncionado recientemente). Los falsos negativos de la PET-TC se producen cuando hay un deterioro del flujo sanguíneo que puede llevar a necrosis o en procesos con una baja actividad metabólica (carcinoides, adenocarcinomas). Por lo tanto, no es una exploración definitiva, y en ausencia de enfermedad metastásica extratorácica, una PET-TC que muestre hipermetabolismo en los ganglios del mediastino requiere confirmación<sup>5-7</sup>, y también en algunos casos de PET-TC negativa que se analizarán en el apartado de indicaciones de estadificación.

### Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) ha tenido dificultades para implementarse en el tórax, pero con la incorporación de nuevas secuencias está comenzando a convertirse en una alternativa cada vez más útil frente a las exploraciones radiológicas convencionales. En un metaanálisis reciente que incluyó 12 estudios con 1.122 pacientes y 4.302 ganglios linfáticos, las estimaciones para la sensibilidad, especificidad, y *odds ratios* diagnósticos en base a cada paciente fueron 0,87, 0,88 y 48,1, respectivamente<sup>9</sup>. El método de evaluación (cualitativa frente a cuantitativa) afecta al rendimiento diagnóstico. La RM con secuencias ponderadas en difusión (cuantitativa) es útil para distinguir nódulos pulmonares benignos y malignos y tiene una elevada sensibilidad y especificidad para la estadificación ganglionar, proporciona información funcional (es decir, la difusividad de las moléculas de agua) y puede destacar lesiones de celularidad elevada por todo el cuerpo.

La PET-RM de cuerpo entero es prometedora en cuanto a aportar información adicional por su mayor contraste de los tejidos blandos y mucha menor exposición a la radiación que la PET-TC. Es una técnica que ha llegado a ser viable con una rápida generación de imágenes y puede ser utilizada para la estadificación del cáncer.

## ESTADIFICACIÓN INVASIVA

Las guías clínicas recomiendan las técnicas de muestreo mediante punción de los ganglios mediastínicos como la primera exploración invasiva en pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón y sospecha de afectación ganglionar mediastínica sin metástasis a distancia.

### Secuencia de estadificación

Varias son las técnicas empleadas para la toma de muestras del mediastino. La técnica que debe elegirse es la más eficiente, la menos invasiva y la que tenga menos retraso en la práctica clínica diaria. Cada centro debe seleccionar la secuencia de pruebas que consigue que el tratamiento no se retrase<sup>6</sup> así como asegurar que haya tejido suficiente para realizar el diagnóstico, la estadificación y el análisis de las alteraciones genéticas<sup>5,6</sup>.

La prueba de elección inicial es la punción transbronquial guiada por ecografía endobronquial (PTB-EBUS) ya que su rentabilidad es comparable a la de la mediastinoscopia, e incluso superior cuando se combina con la ecoendoscopia (EBUS/EUS)<sup>5,6,10,11</sup>. Si las técnicas de punción son negativas se recomienda la confirmación mediante mediastinoscopia en casos de alta probabilidad post-test de malignidad<sup>12</sup>.

El EBUS permite el acceso a las mismas regiones ganglionares que la mediastinoscopia y además a las regiones hiliares e interlobares, sin embargo tampoco puede acceder a las estaciones 3a (prevascular), 5 (subaórtico), 6 (paraaórtico), 8 (paraesofágica) y 9 (ligamento pulmonar). Algunas de estas estaciones, como la 8 y la 9, pueden ser muestreadas mediante EUS, lo que hace a esta prueba complementaria al EBUS. Esta combinación de EBUS-EUS permite el acceso a la mayoría de las estaciones ganglionares y es más sensible en la detección de metástasis ganglionares que el EBUS solo (sensibilidad global de 0,86)<sup>13</sup>. Este aumento de sensibilidad de la prueba combinada depende

de la calidad del procedimiento pero llega a aumentar hasta más de un 10%<sup>11</sup>. Algunos autores sugieren la utilización del ecobroncoscopio a través del esófago (EUS-b) para muestrear las regiones 8 y 9<sup>14</sup>. Cuando se compara la tolerancia de ambas pruebas (EBUS *vs* EUS) se observa que el EUS se asocia con menor duración del procedimiento, menor dosis de sedantes y mayor satisfacción del operador, sin que haya diferencias en la tolerancia del paciente<sup>15</sup>. En cuanto a la seguridad, ambos tienen un perfil similar, con tasa de complicaciones graves muy baja (EBUS 1,4% y EUS 0,3%)<sup>16</sup>. Por lo tanto, no son técnicas competitivas sino complementarias. Por este motivo se recomienda que el broncoscopista se entrene en la realización del EUS-b con el fin de realizar una estadificación completa en una sola sesión<sup>11</sup>.

En cualquier caso, cuando se realizan EBUS y EUS se recomienda comenzar con el EBUS y si este es negativo realizar EUS. Cuando se comienza con el EUS, el añadir EBUS supone un incremento significativo de la sensibilidad y un cambio en la estadificación en el 48% de los pacientes, mientras que la adición de EUS al EBUS solo produce un cambio en el 7% de los pacientes y sin repercusión significativa en la sensibilidad<sup>17</sup>.

Una cuestión que no está resuelta aún es si esta estrategia de uso combinado de EBUS y EUS o EUS-b debe ser utilizada de forma sistemática en todos los pacientes y en todas las regiones accesibles a ambos procedimientos o si debe ser utilizado de forma seleccionada solo en aquellos casos con adenopatías inaccesibles o de difícil acceso al EBUS. Por otro lado, en pacientes con mediastino normal (PET-TC negativo), es muy rara la afectación de las regiones 8 y 9 sin afectación de las estaciones mediastínicas superiores (2,4 o 7)<sup>18</sup>, por lo que la realización de EUS de rutina añadido al EBUS podría no estar justificada. Sin embargo, la rentabilidad de la prueba combinada en este grupo de pacientes es superior a la del EBUS solo<sup>19</sup>, por lo que algunos autores recomiendan su uso de forma sistemática.

El papel de la mediastinoscopia en la estadificación ha cambiado desde la introducción del EBUS. El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) considera aceptable en la linfadenectomía de la resección quirúrgica, un porcentaje de afectación ganglionar mediastínica no esperada menor del 10%<sup>10</sup>. Un metaanálisis recientemente publicado<sup>13</sup> que incluye estudios de EBUS-EUS hasta el 2011, reporta una probabilidad post-test del 15%, lo que implica que la probabilidad que tiene un paciente de tener afectación mediastínica después de un procedimiento negativo no es lo suficientemente baja como para someterse directamente a una cirugía. Estudios posteriores al 2011 reportan una probabilidad post-test del 10%. En el estudio ASTER (pacientes con cáncer de pulmón estadio III, prevalencia de enfermedad mediastínica del 63% y con mediastino anormal por TC o PET-TC)<sup>20</sup> la probabilidad post-test de un EBUS-EUS negativo fue del 20%, la cual disminuyó a un 5% al añadir una mediastinoscopia cervical. En pacientes con mediastino normal, los datos del estudio ASTER no fueron claros por el escaso número de pacientes. Hay otros estudios con mediastino normal donde la sensibilidad del EBUS/EUS no mejora al añadir la mediastinoscopia cervical, por lo que probablemente en este grupo de pacientes no sea necesaria antes de la resección<sup>21</sup>.

Por lo tanto, las técnicas quirúrgicas deben utilizarse cuando hay sospecha alta de afectación mediastínica (PET-TC positivo) y las técnicas de punción son negativas excepto cuando la probabilidad post-test sea inferior al 10%. Sin embargo, las técnicas quirúrgicas son de primera elección en casos de tumores izquierdos con afectación de la estación 5 y 6, ya que estas no suelen ser accesibles al EBUS/EUS.

### Indicaciones de estadificación

Hay varias GPC que describen las indicaciones de estadificación del cáncer de pulmón. Las guías americanas (ACCP) publicadas en el 2013 distinguen cuatro grupos de pacientes tras la realización de las técnicas de imagen<sup>7</sup>:

- Grupo A: pacientes con extensa infiltración tumoral del mediastino. Estos pacientes solo precisan diagnóstico de la enfermedad y no precisan estadificación del mediastino.
- Grupo B: pacientes con adenopatías mediastínicas patológicas por TC tórax o PET-TC que precisan confirmación previamente a una cirugía de resección curativa.
- Grupo C: pacientes con mediastino normal con un tumor central (en el tercio proximal del hemitórax) o sospecha de N1 por PET-TC. Estos pacientes tienen riesgo de afectación N2/N3 del 20-25%, por lo que requieren confirmación previa a la cirugía.
- Grupo D: pacientes con mediastino normal y tumor periférico. No precisan estadificación previa del mediastino excepto aquellos pacientes no candidatos a la cirugía y candidatos a radioterapia estereotáxica para descartar afectación hilar.

Las guías de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS), junto con la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) y la Sociedad Europea de Neumología (ERS), así como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), recomiendan también la estadificación invasiva en pacientes con tumor primario mayor de 3 cm, principalmente con SUV muy alto y en tumores de menor tamaño pero con bajo SUV, dada la alta probabilidad de enfermedad N2<sup>6,11</sup> (Fig. 1).

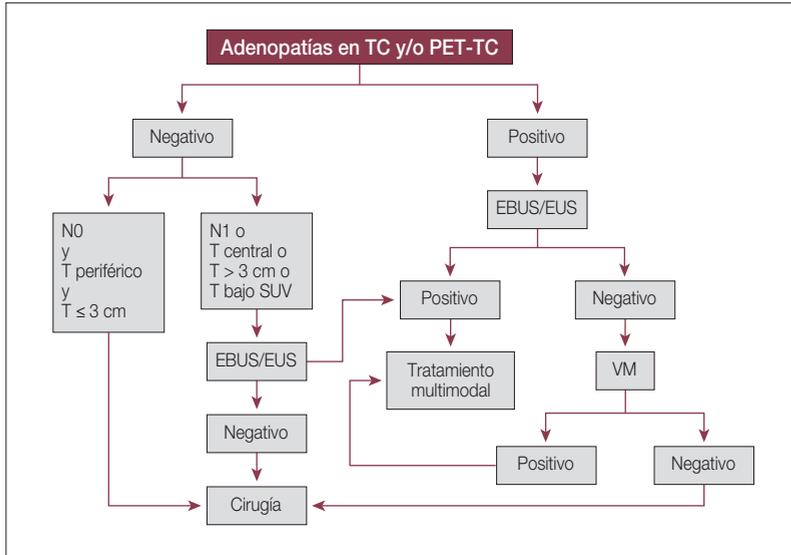
## Métodos de estadificación

### 1. Ecobroncoscopia

Es la prueba de elección en la estadificación del mediastino.

### Procedimiento y nuevas funciones del procesador

Para el abordaje de las adenopatías mediastínicas se utiliza el ecobroncoscopio sectorial, que es similar a un broncoscopio convencional pero que presenta en el extremo distal un transductor curvilíneo que permite visualizar las estructuras adyacentes a la vía aérea y que



**FIGURA 1.** Algoritmo de estadificación. (Modificado de: Murgu SD. *Chest*. 2015)<sup>35</sup>.

**TABLA 1.** Metaanálisis de EBUS.

	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	LR-
Adams et al. <i>Thorax</i> 2009	10	782	88%	0,12
Gu et al. <i>Eur J Cancer</i> 2009	11	1.299	93%	
Chandra et al. <i>Respir Care</i> 2012	14	1.658	92%	0,13
Dong et al. <i>Ann Thorac Surg</i> 2013	9	1.066	90%	

LR: cociente de probabilidades negativo.

permite la PTB con visión directa en tiempo real. La PTB-EBUS permite la estadificación de pacientes con CPNCP de forma mínimamente invasiva con una rentabilidad alta. Hay publicados 4 metaanálisis que demuestran una sensibilidad del 88 al 93% y un cociente de probabilidades negativo (LR negativa) de 0,12<sup>22-25</sup> (Tabla 1).

La presencia de ciertas características ultrasonográficas puede predecir la ausencia o la existencia de afectación tumoral. Sin embargo, la variabilidad interobservador es alta, por lo que solo el aspecto ecogénico no puede excluir la necesidad de obtención de tejido y se recomienda siempre la punción en todas aquellas

adenopatías mayores de 5 mm independientemente de sus características ecográficas<sup>26</sup>.

La elastografía y las imágenes de los patrones vasculares pueden ser capaces de mejorar aún más la sensibilidad en la detección de los ganglios linfáticos malignos<sup>27</sup>. El modo Doppler color y el modo H-FLOW (flujo de alta resolución) permiten la clasificación de los patrones de imágenes vasculares de los ganglios que son útiles para la predicción de afectación ganglionar metastásica. Además, la identificación de ganglios linfáticos hipervascularizados puede orientar al broncoscopista para evitar el uso de aspiración durante la punción o a utilizar una aguja de menor calibre para prevenir

**TABLA 2.** Publicaciones de elastografía en EBUS y EUS-b.

Año	Autor	Revista	Pacientes	Ganglios	Validez y seguridad
Feb 2013	Trosini V	Eur Respir J	10	13	NA
Jul 2014	Sivokozov IV	Vestn Rentgenol	3	8	NA
Oct 2014	Izumo T	Jpn J Clin Oncol	–	75	S100; E 92,3; VPP 94,6; VPN 100%
Feb 2015	Andreo F	Arch Bronconeumol	2	3	NA
Oct 2015	He HY	Chin Med J	40	68	S 88,1; E 80,8; VPP 88,1; VPN 80,8%
2015	Nakajima T	Respiration	21	49	S 81; E 85%
Nov 2015	Rozman A	Radiol Oncol	33	80	S 88,2; E 84,78; VPP 81,08; VPN 90,70%
Ene 2016	He H	Zhong Nan Da	40	–	S 85,7; E 76,9; VPP 85,7; VPN 76,9%

NA: no aplicable; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

una muestra hemática. La elastografía es una técnica de imagen que permite la evaluación de la rigidez relativa de un tejido mediante imágenes de color. Ya se ha utilizado ampliamente en estudios con EUS para diferenciar lesiones benignas de malignas, y recientemente se han empezado a publicar resultados en EBUS<sup>28-29</sup> (Tabla 2). Si bien en la era de los tratamientos dirigidos para el cáncer de pulmón la obtención de tejido sigue siendo necesaria, esta nueva técnica para estadificación ganglionar mediastínica podría ayudar en la localización de adenopatías que probablemente sean metastásicas (Fig. 2) y en la selección del área a puncionar.

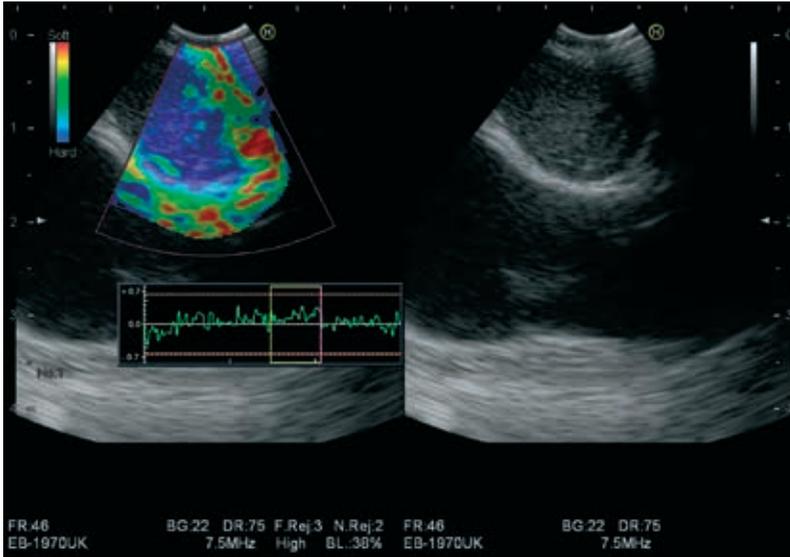
### Estrategia de estadificación

Con el fin de asegurar una buena técnica de estadificación mediante el procedimiento de PTB-EBUS, hay algunas consideraciones que se deben tener en cuenta:

1. **Tamaño ganglionar y número de pases:** se pueden visualizar y puncionar ganglios con un diámetro menor  $\geq$  a 5 mm y, en ausencia de evaluación citológica inmediata mediante patólogo en sala (ROSE), el número ópti-

mo de punciones es tres por ganglio<sup>30</sup>. Con ROSE no se requieren punciones adicionales si se demuestra la presencia de células malignas o tejido linfático en  $\geq$  1 aspirado por ganglio<sup>30</sup>, salvo que se trate de una adenopatía con alta sospecha de malignidad. También se requieren pases adicionales en adenopatías positivas con el fin de conseguir cantidad de tejido suficiente para el análisis de las alteraciones moleculares en los estadios y tipos histológicos en los que esté indicado<sup>30</sup>. Algunos autores han propuesto considerar negativo el resultado del EBUS en mediastino anormal (ganglios  $>$  1,5 cm y/o PET positiva) solo si, después de al menos tres punciones con presencia de linfocitos, no se observan células malignas<sup>6</sup>. Esta pauta, sin embargo, puede ser difícil de implementar en la práctica clínica en algunos casos de estadificación completa o sistemática, por la excesiva prolongación de la duración del procedimiento.

2. **Secuencia de muestreo:** es necesario realizar primero las punciones en la localización ganglionar que implicaría el estadio más avan-



**FIGURA 2.** Elastografía por ultrasonografía endobronquial de adenopatía 4R con área de color azul predominante. El resultado del examen anatomopatológico fue recidiva ganglionar de adenocarcinoma de pulmón

zado, por lo que se debe comenzar por las estaciones N3 seguidas por las N2 y las N1. Si ROSE muestra afectación tumoral, pueden no ser necesarias punciones adicionales en esa localización, a no ser que se requieran para otros estudios, y la toma de muestras en ganglios y estaciones adicionales podría evitarse, así como los errores en la estadificación por contaminación de la aguja.

3. **Minuciosidad del procedimiento:** F. Detterbeck y cols. propusieron un esquema de clasificación sobre la minuciosidad en la realización de las exploraciones de estadificación del mediastino basado en factores técnicos de cómo se ha realizado el procedimiento, para desarrollar criterios de prácticas de buena calidad en los pacientes con CPNCP<sup>31</sup>. Parece razonable extrapolar a las técnicas de estadificación mediante punción los datos de la estadificación quirúrgica preoperatoria y de la estadificación patológica intraoperatoria, que muestran una superioridad del muestreo sistemático de todos los ganglios accesibles *versus* al muestreo selectivo de los ganglios anormales. Por ejemplo, la tasa de falsos negativos en la mediastinoscopia está influenciada por la accesibilidad de los ganglios y por el número de estaciones mues-

treadas. Sin embargo, hay que considerar también que el beneficio de una estadificación completa puede tener los riesgos e inconvenientes prácticos de un procedimiento más largo. Se recomienda que al menos las estaciones mediastínicas 2, 4 y 7 deberían ser exploradas y muestreadas por EBUS si se identifican ganglios  $\geq 5$  mm de diámetro menor<sup>32</sup>. Se pueden obtener muestras representativas, es decir, con resultados citológicos diagnósticos de malignidad o valorables y negativos, de las regiones 4R, 4L y 7, en más del 80% de los pacientes que se estadifican con PTB-EBUS. Cuando el procedimiento alcanza este requisito el valor predictivo negativo es del 93,6%<sup>33</sup>.

También es importante ser extremadamente cuidadosos para no realizar una estadificación más avanzada en los casos de tumor primario de localización central, como se ha descrito en 4 casos (2%) de falsos positivos en la estación subcarinal mediante endosonografía<sup>19-34</sup>. También se debe extremar el cuidado en aquellas estaciones en que los límites vasculares de la ecoendoscopia no están claros, como es el caso de la línea paratraqueal izquierda o línea media oncológica del mediastino, que separa N2 de N3, y la estación 10L que está localizada en la

línea media del bronquio principal izquierdo, que puede interpretarse erróneamente como una estación 7<sup>34</sup>.

Se desconoce si el muestreo rutinario de los ganglios hiliares e interlobares (estaciones 10 y 11) contralaterales está justificado, por ejemplo en los casos en los que las estaciones mediastínicas contralaterales son negativas y el PET-TC es negativo<sup>35</sup>, dada la baja tasa de afectación ganglionar hilar contralateral<sup>36</sup>. Sin embargo, en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, en los que no se vaya a realizar una linfadenectomía interlobar e hilar, como en las resecciones sublobares, y en los candidatos a radioterapia o radiofrecuencia, los ganglios N1 deberían puncionarse rutinariamente con EBUS. En estos pacientes la afectación N1 hilar y/o interlobar puede cambiar la estrategia terapéutica o condicionar el campo de radiación en los estadios IIA, IIB y IIIA. En el estadio clínico IA, actualmente no se recomienda la estadificación invasiva preoperatoria, pero la estadificación con EBUS puede estar justificada en los candidatos a terapias no quirúrgicas (radioterapia) con intención curativa para confirmar enfermedad N0. También se justifica en general, en los pacientes con sospecha de neoplasia pulmonar en los que se realice EBUS para estadificación mediastínica y no se disponga de una confirmación diagnóstica preoperatoria.

## 2. Mediastinoscopia

La exploración quirúrgica del mediastino es una parte fundamental de la estadificación del CPNPC. Hay diferentes técnicas para la misma:

### Mediastinoscopia cervical estándar

Descrita por primera vez por Carlens en 1959, actualmente ha evolucionado a la video-mediastinoscopia, que incorpora una óptica y mejora la visualización del campo operatorio permitiendo una mayor precisión.

Aunque sigue siendo el *gold estándar* ante la sospecha de un N2, si previamente se realiza EUS o EBUS y no se obtiene la confirmación histológica suficiente como para iniciar trata-

miento de inducción o para la reevaluación tras este. Así, poco a poco se está relegando a casos difíciles o dudosos, de tal forma que tanto la *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) como el *American College of Thoracic Surgery* (ACTS) recomiendan la confirmación histológica mediante mediastinoscopia, solo si se obtienen resultados negativos por técnicas endoscópicas<sup>10,37</sup>.

Esta técnica permite la biopsia de las estaciones ganglionares 2R-L, 4R-L, 7 y 10R-L. Se pueden confirmar o descartar tanto afectaciones N1, N2 o incluso N3 si la biopsia es contralateral. La guía de la ESTS define que al menos se deben biopsiar los ganglios paratraqueales inferiores derechos e izquierdos y subcarinales para considerarse una mediastinoscopia óptima<sup>10</sup>.

Sus complicaciones intraoperatorias son raras (0,6-3,7%)<sup>38</sup>. Es frecuente la compresión de la arteria innominada que se resuelve con la recolocación del mediastinoscopio, pero la complicación más grave es la hemorragia de un gran vaso (0,4%), más frecuentemente la vena ácigos y la vena innominada que en ocasiones obliga a realizar un “*packing*” seguida de una esternotomía. Menos frecuente es la lesión del árbol bronquial (0,1%) que se puede suturar en el mismo campo operatorio o la lesión del nervio laríngeo recurrente. Otras complicaciones pueden ser el neumotórax, infección de herida quirúrgica, mediastinitis o perforación esofágica.

Las contraindicaciones para la realización de esta técnica son escasas: rigidez del cuello que no permita la introducción del mediastinoscopio, bocio de gran tamaño o alteraciones de la coagulación. Las intervenciones previas mediastínicas, el síndrome de la vena cava superior o ser portador de traqueostomía con laringectomía son contraindicaciones relativas<sup>39</sup>.

La sensibilidad de esta técnica oscila según series, entre el 72% y el 89%, la precisión del 81% con un VPN del 91%.

### Mediastinoscopia cervical extendida

La mediastinoscopia cervical extendida, técnica descrita por Specht en 1965<sup>40</sup>, emplea una incisión igual a la mediastinoscopia cervical



**FIGURA 3.** Posición de la óptica e instrumentación en VAMLA. (Foto cedida por el Dr. Call, Mutua de Terrassa, España).

estándar pero requiere la disección de la arteria innominada y de la arteria carótida izquierda. El mediastinoscopio se introduce entre el arco aórtico y la vena innominada izquierda, lo que permite biopsiar las estaciones ganglionares paraaórticas y subaórticas (estaciones 5 y 6) que mediante punción por técnicas endoscópicas resulta muy difícil.

Su principal indicación son los casos de carcinoma de pulmón izquierdo, sobre todo de lóbulo superior e hiliares, ya que metastatizan con más frecuencia en estas estaciones ganglionares<sup>41</sup>. Sus complicaciones alcanzan el 4%, destacando la parálisis del nervio frénico y la más grave, la lesión de grandes vasos. Según las distintas series, su sensibilidad oscila en 0,75-0,94, exactitud del 0,95 y VPN de 0,80-0,94. De todas formas es una técnica compleja y por eso no se ha extendido su uso, existiendo alternativas más fáciles, seguras y con mejores resultados, como la videotoroscopia izquierda.

### Linfadenectomía por videomediastinoscopia

La linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA) es una técnica que, mediante cirugía mínimamente invasiva, realiza una disección mediastínica con videomediastinoscopio alcanzando una máxima precisión y radicalidad igual que en un procedimiento abierto.

Es una técnica relativamente nueva, descrita por Hürtgen en 2002<sup>42</sup>. Mediante una incisión igual a la realizada en la mediastinoscopia convencional y empleando un videomediastinoscopio con dos valvas, que permite el trabajo bimanual (Fig. 3), consigue incrementar las opciones quirúrgicas. La disección mediante VAMLA incluye la resección en bloque del espacio pretraqueal, paratraqueal derecho, hiliar derecho y subcarinal, así como los compartimentos paratraqueales y traqueobronquiales izquierdos (2R-L, 4R-L, 7 y 8).

Su complicación más frecuente es la parálisis temporal del nervio recurrente izquierdo, seguidas del derrame pleural, el quilotórax y la mediastinitis. Sus contraindicaciones relativas son la presencia de ganglios silicóticos calcificados, la fibrosis mediastínica, el bocio intratorácico o la obesidad mórbida<sup>43</sup>.

En la estadificación del CPNCP obtiene una sensibilidad del 0,93 con una especificidad del 1 y un VPN del 0,9<sup>44</sup>.

### Linfadenectomía mediastínica extendida vía transcervical

La linfadenectomía mediastínica extendida vía transcervical (TEMLA) es una técnica que, junto con la anterior, pretende la extirpación de todos los ganglios linfáticos mediastínicos y del tejido adiposo circundante con el objetivo de

obtener una estadificación precisa. Fue descrita por Kuzdzal y Zielinski en 2005<sup>45</sup>, añadiendo un elevador esternal y un videomediastinoscopio. A través de una incisión de unos 5-8 cm en el cuello eleva el manubrio esternal con un separador creando un espacio en el que tras identificar los dos nervios recurrentes laríngeos se comienza la extirpación de todo el tejido linfático de los territorios 2R-L, 3A-P, 4R-L, 5, 6, 7 y 8.

La complicación más frecuente es la lesión del nervio recurrente laríngeo en el 2,3% de los pacientes, siendo permanente solo en el 0,8%<sup>46</sup> (13). La sensibilidad y especificidad de este técnica para la estadificación del CPNCP son excelentes con un 96,2% y del 100% respectivamente, y con un VPN del 99,6% y un VPP del 100%<sup>47</sup>.

La VAMLA y la TEMLA, también denominadas “supermediastinoscopias”, tienen la principal ventaja de que pueden extirpar todos los ganglios linfáticos junto con el tejido graso mediastínico aumentando el rendimiento diagnóstico si lo comparamos con la mediastinoscopia estándar. No hay mortalidad descrita en la VAMLA y la morbilidad es baja (2-3,5%), mientras que para la TEMLA hay descrita una mortalidad del 0,3% y una morbilidad del 6,6%<sup>47</sup>.

### 3. Videotoracosopia

La videotoracosopia exploradora (VTE)<sup>48</sup> o *Videothoracoscopic Operative Staging* (VOS)<sup>49</sup> es una técnica quirúrgica bimanual que permite el estudio y exéresis de todas las estaciones ganglionares mediastínicas (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9) aunque de un solo hemitórax (Fig. 4). Se ha demostrado que se puede realizar una linfadenectomía radical igual que a través de toracotomías. Sus únicos inconvenientes son la unilateralidad y la presencia de adherencias firmes que impidan la realización de la técnica. Es una de las técnicas más seguras y efectivas y en grupos donde no se deja drenaje pleural tras estos procedimientos, es considerado como cirugía mayor ambulatoria. Su uso en estadificación se



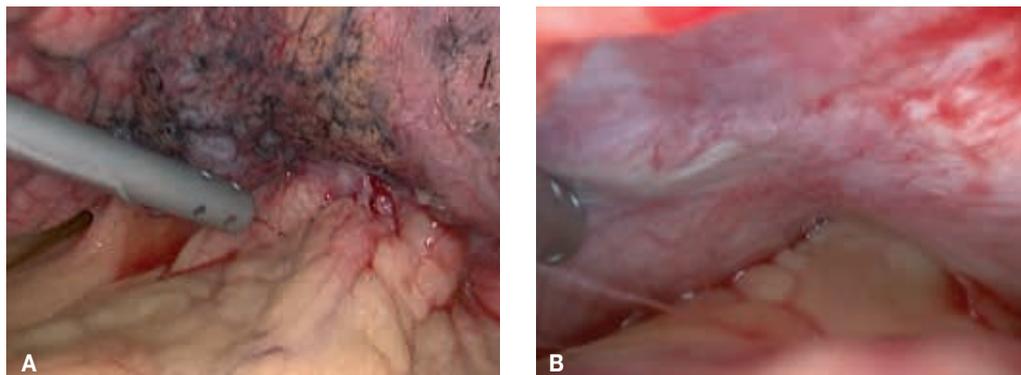
**FIGURA 4.** Discección de la estación 5 por videotoracosopia.

está extendiendo especialmente como complemento a la EBUS, EUS, videomediastinoscopia o VAMLA para el estudio de las estaciones 5 y 6 en carcinomas de lóbulo superior de pulmón izquierdo<sup>35</sup>. Esta técnica tiene una sensibilidad del 99% y consigue hasta un 97% de VPN<sup>37</sup>.

También resulta muy útil para la reestadificación<sup>50</sup> con una sensibilidad en los pacientes en los que se realizó una videotoracosopia efectiva (ausencia de estaciones ganglionares obliteradas) del 83%, un VPN del 64% y una especificidad del 100%.

### 4. Videopericardioscopia

Dentro de la estadificación mediastínica del CPNCP hay otro aspecto además de las metástasis ganglionares que es la infiltración mediastínica directa por el tumor. Es especialmente interesante en tumores hiliares donde la invasión de los vasos pulmonares intrapericárdicos marca la diferencia entre un T3 y un T4, es decir entre la resección pulmonar o el tratamiento paliativo. Para estas situaciones se ha descrito la videopericardioscopia como la técnica definitiva para confirmar o descartar la invasión de los vasos pulmonares intrapericárdicos (Fig. 5). Presenta unos resultados<sup>50</sup> con una sensibilidad del 83,7%, especificidad del 100% y un VPN del 91,7%, que posiblemente se podría mejorar aún más con el uso de un ecógrafo intrapericárdico.



**FIGURA 5.** A) Tumor hilar infiltrando el pericardio. B) Visión intrapericárdica de los vasos pulmonares. Se observa infiltración tumoral pericárdica, pero se aprecian las venas y la arteria pulmonar libre.

## BIBLIOGRAFÍA

- Farjah F, Flum DR, Ramsey SD, Heagerty PJ, Symons RG, Wood DE. Multi-modality mediastinal staging for lung cancer among medicare beneficiaries. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 355-63.
- Ost DE, Niu J, S Elting L, Buchholz TA, Giordano SH. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging and diagnosis. *Chest.* 2014;145: 331-45.
- Mohamed N. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 466-72.
- Mazzone PJ, Vachani A, Chang A, et al. Quality indicators for the evaluation of patients with lung cancer. *Chest.* 2014; 146: 659-69.
- Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (5 suppl): 7S-37S.
- Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MF, et al. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 454-65.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz AV, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 suppl): e211S-50S
- Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. 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.
- Peerlings J, Troost EG, Nelemans PJ, et al. The diagnostic value of MR imaging in determining the lymph node status of patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *RadioLOGY.* 2016 [En prensa].
- De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45: 787-98.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J.* 2015; 46: 40-60.
- Doooms C, Decaluwe H, De Leyn P. Mediastinal staging. *ERS Monograph.* 2015; 68: 159-66.
- Zhang H, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1860-7.
- Dhooira S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and safety of endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration in mediastinal lymph node sampling:

- Systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2015; 1040-50.
15. Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148: 1169-77.
  16. Von Barthel MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration*. 2014; 87: 343-51.
  17. Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, et al. EBUS-centred versus EUS centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2014; 69: 261-8.
  18. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97: 957-64.
  19. Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging: a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; 37: 1175-9.
  20. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304: 2245-52
  21. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal Staging of Lung Cancer: novel Concepts. *Lancet Oncol*. 2012; 13: e221-9.
  22. Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: A systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2012; 57: 384-91.
  23. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2009; 64: 757-62.
  24. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1389-96.
  25. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96: 1502-7.
  26. García-Olivé I, Radua J, Serra P, et al. Intra- and interobserver agreement among bronchial endosonographers for the description of intrathoracic lymph nodes. *Ultrasound Med Biol*. 2012; 38: 1163-8.
  27. Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 1009-14.
  28. Rozman A, Malovrh MM, Adamic K, Subic T, Kovac V, Flezar M. Endobronchial ultrasound elastography strain ratio for mediastinal lymph node diagnosis. *Radiol Oncol*. 2015; 49: 334-40.
  29. Andreo F, Centeno C, Sanz-Santos J, Barturen A, Hernández Gallego A, Ruiz-Manzano J. Initial experience with real-time elastography using an ultrasound bronchoscope for the evaluation of mediastinal lymph nodes. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: e8-11.
  30. Wahidi MM, Herth JF, Yasufuku K, et al. Technical aspects of endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest Guideline and Expert Panel Report*. *Chest*. 2016; 149: 816-35.
  31. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest*. 2010; 137: 436-42.
  32. Sanz-Santos J, Serra M, Gallego M, et al. Determinants of false-negative results in non-small-cell lung cancer staging by endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47: 642-7.
  33. Sanz-Santos J, Andreo F, Castellà E, et al. Representativeness of nodal sampling with endobronchial ultrasonography in non-small-cell lung cancer staging. *Ultrasound Med Biol*. 2012; 38: 62.
  34. Tournoy KG, Annema JT, Krasnik M, Herth FJ, van Meerbeeck JP. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node map definition in the seventh edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 1576-84.

35. Murgu SD. Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. *Chest*. 2015; 147: 1401-12.
36. Herth FJ. 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.
37. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin*. 2012; 22: 177-89.
38. Park BJ, Flores R, Downey RJ, et al. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 726-31.
39. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl): 157S-166S.
40. Witte B, Wolf M, Hillebrand H, et al. Extended cervical mediastinoscopy revisited. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013; 25: 1-6.
41. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41: 1043-6.
42. Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, et al. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)- technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21: 348-51.
43. Witte B, Hürtgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA). *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 367-9.
44. Zielinski M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin*. 2012; 22: 219-25.
45. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy- the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27: 384-90.
46. Yendamuri S, Demmy T. Is VAMLA/TEMLA the new standard of pre-resection staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 144: 14-7.
47. Zielinski M, Szlubowski A, Kołodziej M, et al. Comparison of endobronchial ultrasound and/or endoesophageal ultrasound with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy for staging and restaging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013; 8: 630-6.
48. Jaklitsch M, Gu L, Demmy T, et al. Prospective phase III trial of pre-resection thoracoscopic mediastinal restaging after neoadjuvant therapy for IIIA (N2) non-small cell lung cancer: results of CALCG Protocol 39803. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146: 9-16.
49. Vergani C, Varoli F, Despini L, et al. Routine surgical videothoracoscopy as the first step of the planned resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138: 1206-12.
50. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, et al. Usefulness of videothoracoscopic intrapericardial examination of pulmonary vessels to identify resectable clinical t4 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73: 1563-6.



# Evaluación anatómica y funcional de los pacientes con cáncer de pulmón subsidiarios de resección pulmonar

6

*F. Quero Valenzuela, I. Piedra Fernández, A. Cueto Ladrón de Guevara*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han producido importantes cambios en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón (CP). Se han producido cambios en la clasificación TNM, en los métodos de estadificación y también en el tratamiento con la llegada de las nuevas terapias diana y la generalización de las resecciones pulmonares mayores por videotoroscopia (VATS).

Pero también hemos asistido a cambios relevantes en la valoración de los candidatos a tratamiento quirúrgico por cáncer de pulmón. Las últimas guías de práctica clínica publicadas recomiendan incluir en la valoración inicial la medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y una valoración cardiológica en pacientes con factores de riesgo.

La selección funcional preoperatoria tiene como objetivo la identificación de pacientes con alto riesgo para desarrollar complicaciones postoperatorias o bien una limitación funcional significativa. Debemos estratificar, de una forma precisa, el riesgo postoperatorio, identificando los factores pronósticos que nos permitan elegir el tratamiento con mayor beneficio en términos de supervivencia y repercusión funcional.

## GENERALIDADES

La evaluación del estado clínico o *performance status* del paciente debe ser el primer paso a realizar. Debemos utilizar escalas como el índice de Karnofsky o ECOG, desaconsejándose la cirugía en pacientes con valores iguales o superiores a 2 cuando utilizamos esta última<sup>1,2</sup>. Otro aspecto relevante de la situación clínica del paciente es el estado nutricional, ya que sabemos que una mala situación nutricional aumenta el riesgo de infecciones, y puede interferir en la cicatrización de los tejidos. Se ha publicado que la presencia de niveles bajos de prealbúmina se asocia a una mayor tasa de complicaciones<sup>3</sup>.

Desde hace algunos años, se recomienda que las decisiones terapéuticas sobre los pacientes con cáncer de pulmón sean emitidas por un comité multidisciplinar, que ha de estar integrado por cirujanos torácicos, oncólogos y neumólogos. Sin embargo, será el cirujano torácico el encargado de tomar la responsabilidad última sobre la indicación o no de cirugía, apoyado en la información funcional y anatómica del paciente.

En nuestro medio, solo algunos hospitales disponen de unidades de cirugía torácica, por lo que los pacientes con diagnóstico de CP deberían ser remitidos a un centro de referencia para su valoración o mejor aún, programar

sesiones conjuntas mediante videoconferencia u otros medios.

Asimismo, también existen recomendaciones sobre que la resección quirúrgica se realice en centros con un gran volumen de pacientes, ya que existen estudios que señalan una menor mortalidad perioperatoria, e incluso se ha sugerido que este hecho podría repercutir en la supervivencia a largo plazo<sup>4</sup>. De todos modos, establecer una relación causal directa entre estos factores y los resultados (en términos de supervivencia), resulta extremadamente compleja y necesitaría de más estudios.

Otro aspecto general que debemos tener en cuenta en los pacientes que son evaluados para la realización de una cirugía pulmonar es el abandono del hábito tabáquico, ya que su permanencia aumenta significativamente el riesgo de complicaciones perioperatorias. Se recomienda dejar de fumar al menos 4 semanas antes de la cirugía<sup>1,5</sup>.

Sin lugar a dudas, desde hace unos años nuestras decisiones clínicas están fuertemente influenciadas por el envejecimiento de la población. Cada vez es más frecuente que debamos tomar decisiones terapéuticas sobre pacientes de edad avanzada por encima de los ochenta años. Aunque el factor "edad" ha sido considerado clásicamente como un predictor independiente de mortalidad, en los últimos años han aparecido numerosos trabajos que contradicen que la edad deba ser un factor excluyente para la cirugía. Birim y cols.<sup>6</sup> presentaron en una serie de 126 pacientes mayores de 70 años, con una mortalidad del 3,2%. Okami y cols.<sup>7</sup> publicaron una serie de 367 pacientes mayores de 80 años sometidos a una resección pulmonar por CP en estadio I. La mortalidad postoperatoria fue solamente del 1,4%, y se relacionó con la presencia de comorbilidad<sup>7</sup>.

En todos estos estudios, las tasas de mortalidad están directamente relacionadas con la comorbilidad ya que se asume que esta aumenta proporcionalmente con la edad del paciente. Por lo tanto, a mayor edad mayor probabilidad de padecer comorbilidad<sup>6,7</sup>. En la actualidad, la edad no debe ser la única razón para desestimar

una cirugía de resección pulmonar, sin tener en cuenta la presencia de comorbilidades graves.

## EVALUACIÓN ANATÓMICA

Ante un paciente con CP resecable debemos planificar de forma exhaustiva e individualizada el tipo de abordaje y resección quirúrgica necesaria en cada caso. Debemos contemplar siempre la posibilidad de realizar técnicas broncoangioplásticas que eviten la neumonectomía<sup>8,9</sup> y/o la realización de resecciones sublobares, o segmentectomías, en pacientes con reserva funcional comprometida<sup>10</sup>.

La mayor parte de los pacientes incluidos en estudios que analizan la función pulmonar tras una resección pulmonar fueron sometidos a una toracotomía. Existen pocos datos sobre la influencia del abordaje videotoracoscópico en la función respiratoria postoperatoria. En los últimos años, la generalización de la cirugía videotoracoscópica hace necesarios nuevos estudios que estimen la función pulmonar postoperatoria y su influencia en el riesgo de complicaciones. En una serie de 340 pacientes que se sometieron a resección pulmonar por toracotomía o videotoracoscopia, se demostró que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la DLCO predecían significativamente la morbilidad de los pacientes sometidos a una toracotomía, pero no en aquellos que se sometieron a una resección videotoracoscópica<sup>11</sup>. Estos hallazgos podrían ser debidos al menor dolor postoperatorio y a la menor disfunción en la mecánica ventilatoria<sup>12</sup>.

Otro aspecto que es necesario analizar es la localización que ocupan los tumores. Las neoplasias endobronquiales que producen una atelectasia lobar o pulmonar acarrean un deterioro de la función pulmonar postquirúrgica que suele ser menor al inicialmente estimado. Este efecto también podría ocurrir en pacientes con importantes zonas de enfisema donde la realización de una resección pulmonar en un parénquima

pulmonar poco funcionante, no solo no mermaría la función pulmonar a la larga, sino que incluso podría mejorarla al conseguir un efecto de reducción de volumen pulmonar<sup>13</sup>.

## ÍNDICES MULTIFACTORIALES DE RIESGO

Existen numerosas escalas multifactoriales para predecir el riesgo de mortalidad y morbilidad tras una intervención quirúrgica. Suelen tener en cuenta, además del tipo de cirugía, la edad y la presencia de comorbilidades.

Una de las más utilizadas es la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Se basa en la presencia de comorbilidades y predice una mayor tasa de complicaciones en los pacientes con puntuación más elevada<sup>14</sup>.

Existen otros sistemas más específicos en cirugía torácica como el EVAD (edad, FEV<sub>1</sub>, DLCO)<sup>15</sup> o el *Thoracic Surgery Scoring System THORACOSCORE* que es otra escala validada que estima el riesgo de muerte en el hospital después de una intervención de cirugía torácica, en función de la edad, el sexo, puntuación ASA, el carácter urgente o programado, diagnóstico maligno, neumonectomía y el número de comorbilidades<sup>16</sup>.

Otros sistemas como el índice Possum, Harpole o Charlson han sido modificados y adaptados a la cirugía torácica pero no han conseguido su implantación en la práctica clínica habitual<sup>17-19</sup>.

## EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR

La presencia de comorbilidad de tipo cardiovascular es muy frecuente en los pacientes candidatos a una resección pulmonar, al igual que la aparición de complicaciones cardiovasculares<sup>20</sup>. El riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas postoperatorias como arritmias, síndromes co-

ronarios, edema pulmonar o muerte por causa cardíaca, alcanza hasta el 3% de los pacientes después de una resección pulmonar<sup>20</sup>. Dentro de estas, destaca por su elevada frecuencia la fibrilación auricular postoperatoria, alcanzando el 12,6% de los pacientes sometidos a resección de pulmón por cáncer de pulmón<sup>21</sup>.

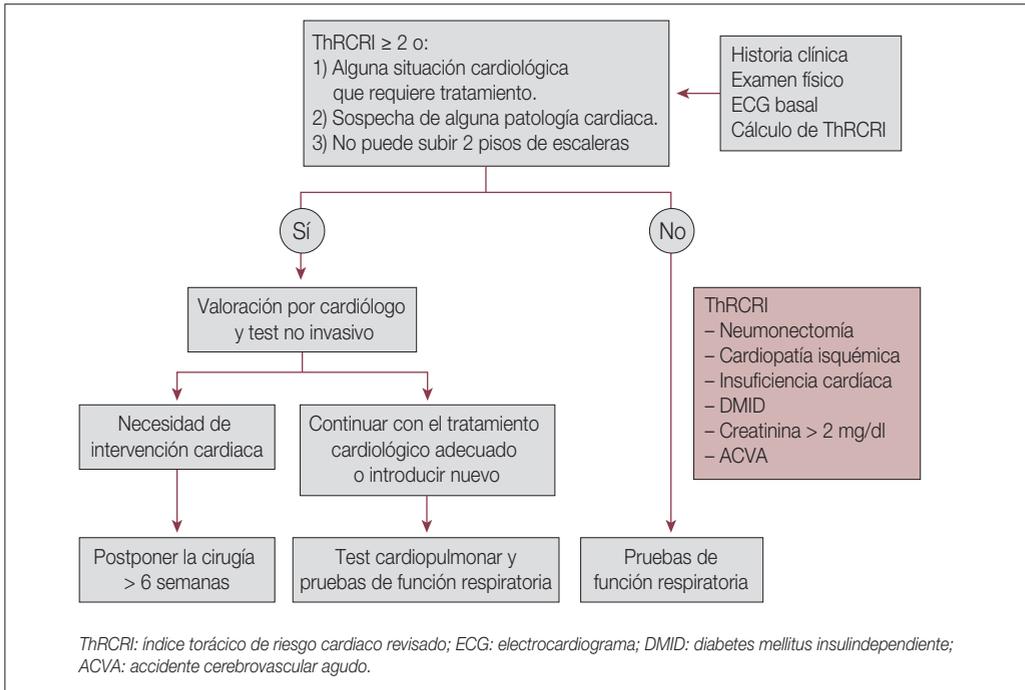
Las actuales guías de evaluación funcional previa a una resección de resección pulmonar<sup>1,4,22</sup>, proponen realizar una evaluación cardíaca cuando exista una cardiopatía conocida, una capacidad funcional cardíaca baja o bien la presencia de dos o más indicadores de riesgo cardiovascular.

La capacidad funcional cardíaca, de forma inicial se puede determinar utilizando una medida de equivalente metabólico (MET), donde un MET representa la demanda metabólica necesaria en reposo, subir dos pisos de escalera supondría 4 MET o realizar ejercicio intenso como el deporte requiere más de 10 MET<sup>22</sup>. Debemos clasificar como baja capacidad funcional cardíaca aquellos pacientes que no pueden subir dos pisos de escaleras (4 MET)<sup>21</sup>.

Por otra parte, aquellos pacientes con bajo riesgo cardíológico o con un tratamiento cardíológico optimizado y alta capacidad funcional cardíaca pueden continuar con la evaluación sin necesidad de más estudios<sup>5,22-24</sup>. En ocasiones, algunos pacientes pueden presentarse con un diagnóstico poco claro o sin seguimiento clínico, debemos en estos casos, establecer siempre un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo antes de plantear una resección pulmonar programada.

En la evaluación cardíológica, se recomienda el uso de escalas como el índice torácico de riesgo cardíaco revisado (ThRCRI), ya que se han mostrado como una herramienta eficaz en la selección de pacientes que necesitan un estudio preoperatorio especializado antes del procedimiento quirúrgico<sup>25</sup>.

El uso de índices de riesgo cardíaco ha sido avalado también por un grupo de trabajo de la *European Society Thoracic Surgery* (ESTS) y la *European Respiratory Society* (ERS), además de



**FIGURA 1.** Algoritmo sobre el riesgo cardiovascular de pacientes candidatos a una resección pulmonar. (Adaptado de: Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5 Suppl): e166S-90S).

la guía clínica de la *American College of Chest Physicians* proponiendo un algoritmo de evaluación del riesgo cardiológico. En este algoritmo se proponen como factores de riesgo cardíaco la necesidad de realizar una intervención mayor como la neumonectomía, la presencia de accidentes cerebrovasculares, la presencia de disfunción renal, insuficiencia cardíaca o isquemia coronaria<sup>1,5,22</sup> (Fig. 1).

## VALORACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA

Tras completar la evaluación general preoperatoria, los pacientes deben someterse a un estudio funcional respiratorio. Para poder definir y valorar la mejor opción de tratamiento de forma individualizada debemos realizar una

serie de procedimientos y cálculos, todos ellos destinados a tratar de estratificar a los pacientes en el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias.

### Volumen espiratorio forzado en el primer segundo FEV<sub>1</sub>

El FEV<sub>1</sub> ha sido el parámetro funcional más utilizado en la valoración preoperatoria de los pacientes candidatos a cirugía pulmonar. Actualmente su medición sigue siendo imprescindible y se sitúa, junto a la DLCO, en el primer escalón en la evaluación de pacientes candidatos a una resección pulmonar<sup>1,5,23</sup>.

Para una correcta evaluación espirométrica, el paciente debe encontrarse siempre en una situación de estabilidad clínica y con el máximo tratamiento médico<sup>26</sup>. En caso contrario debería repetirse pasadas dos semanas tras la optimización del mismo.

Aunque durante muchos años se han utilizado valores absolutos de FEV<sub>1</sub>, debemos insistir en la utilización de valores porcentuales ya que los valores absolutos podrían subestimar a pacientes de edad avanzada, de baja talla o género femenino<sup>2,26</sup>. Clásicamente se han utilizado como límites de la operabilidad el FEV<sub>1</sub> superior a 1,5 L para realizar una lobectomía y de 2 L para realizar una neumonectomía, con un aceptable grado de certeza, aunque como hemos comentado con anterioridad podría tener una mala correlación en algunos pacientes<sup>26</sup>.

Actualmente, también sabemos que no debemos utilizar el FEV<sub>1</sub> de forma aislada en la valoración funcional preoperatoria, en particular cuando se trata de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada o grave<sup>27</sup>. Esto se debe a que tiende a subestimar la pérdida funcional en la fase postoperatoria temprana y no ha demostrado ser un predictor fiable de complicaciones en pacientes con EPOC<sup>27-29</sup>.

Durante mucho tiempo se ha mantenido como límite inferior de la operabilidad una estimación de FEV<sub>1</sub> postoperatorio predicho (FEV<sub>1</sub> ppo) del 40%, actualmente algunos autores, argumentando las mejoras en las técnicas quirúrgicas y de los cuidados perioperatorios, han propuesto reducir el límite inferior del FEV<sub>1</sub> ppo hasta el 30%<sup>5</sup>.

Por otra parte, también debemos señalar que la gasometría arterial presenta un valor incierto como predictor de la operabilidad, ya que no se ha establecido un punto de corte definido para la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) ni de monóxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) que indique un riesgo excluyente fiable<sup>2</sup>. Por ello no debemos utilizar sus valores como única causa de exclusión de pacientes para cirugía.

### Difusión de monóxido de carbono

Hace cuatro décadas que se conoce la utilidad de la DLCO en la estratificación del riesgo de pacientes candidatos a una resección pulmonar<sup>30</sup>. Durante todos estos años, se han publicado numerosos estudios que señalan el valor de diferentes parámetros de la DLCO como

predictores independientes de la morbilidad y la mortalidad tras una resección pulmonar<sup>2,26,30</sup>.

La DLCO proporciona una medida del intercambio gaseoso que se produce a nivel alveolar. Existen diferentes métodos para el cálculo de la DLCO dentro de los cuales el más extendido y sencillo es el método por respiración única (*single breath*), DLCO/sb<sup>26</sup>.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono también es conocida como transferencia libre (TLCO) y está influenciada por los niveles de hemoglobina, por lo que debe ser corregida por este parámetro, denominándose entonces DLCOc. También debe ser normalizada por otras variables como edad, sexo y altura<sup>26</sup>. Al igual que ocurre con los valores espirométricos, se deben utilizar valores porcentuales de estos parámetros de la difusión DLCO% y calcular valores postoperatorios estimados con la ayuda de la gammagrafía pulmonar o el método anatómico para DLCO ppo o DLCO ppo %<sup>26</sup>.

La recomendación para la utilización de forma rutinaria de la DLCO se inicia a partir de 1988 tras la publicación de un artículo de Ferguson y cols.<sup>30</sup>, que encontraron una mayor morbilidad en pacientes con DLCO por debajo del 80% y una mortalidad más elevada en pacientes con valores inferiores al 60% de DLCO. También demostraron una mayor correlación de la DLCO% frente FEV<sub>1</sub> ppo en la mortalidad<sup>30</sup>.

Al igual que con el FEV<sub>1</sub> ppo, la guía de práctica clínica ERS/ESTS publicada en el año 2009 plantea como punto de corte más bajo del DLCO ppo el 30%, donde la probabilidad de desarrollar complicaciones postoperatorias es muy elevada<sup>5</sup>.

Otros autores han señalado el llamativo descenso que se produce en los valores de la DLCO entorno al 10-20% tras recibir quimioterapia preoperatoria sin modificación o incluso con mejora en los valores espiratorios<sup>31</sup>. Otro dato interesante es que la DLCO ha sido reflejada como un predictor de morbilidad y mortalidad también en pacientes sin enfermedad obstructiva crónica y por lo tanto, con niveles espirométricos normales<sup>29</sup>. Otros datos relevantes publicados recientemente son la diferencia entre

el valor predicho y el observado de la DLCO durante el período postoperatorio y la importancia pronóstica de la medición de la DLCO durante el ejercicio<sup>32</sup>.

Desde el año 2013, la guía de la *American College of Chest Physicians* recomienda el estudio inicial de DLCO<sup>1</sup>. Otra guía europea plantea igualmente la necesidad de incluir el estudio de DLCO desde el primer momento<sup>23</sup>.

## ESTIMACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA

Para estimar la función pulmonar postoperatoria es necesario realizar una serie de procedimientos y cálculos. Entre las herramientas disponibles para ello contamos con:

1. Cálculo anatómico.
2. Estudio de perfusión con radio-nucleótidos.
3. Otros métodos:
  - TC cuantificación pulmonar.
  - RM de perfusión dinámica.
  - Imagen de respuesta vibratoria VIR.

### 1. Cálculo anatómico

Se trata de un conjunto de técnicas sencillas que nos permiten realizar una serie de cálculos y que se consideran predictores aceptables de la función pulmonar tras la resección anatómica. Estos cálculos se realizan basándose en el número de segmentos o subsegmentos resecaados, estimando la función de los segmentos restantes<sup>33</sup>.

$$FEV_1 \text{ ppo} = FEV_1 \text{ pre} \times [(19 - n)/19]$$

Se ha visto que guardan una buena correlación ( $r = 0,88$ ) a los 6 meses postoperatorios con el  $FEV_1$  0,85, la DLCO 0,85 y el  $VO_2$  max 0,75. La principal limitación asienta en que se consideran cálculos menos exactos para la neumonectomía ( $r = 0,47-0,59$ )<sup>33,34</sup>.

La funcionalidad de los bronquios segmentarios se valora con el grado de obstrucción a ese nivel, detectado en broncoscopia (en obs-

trucción menor del 50% de la luz, se considera su segmento como funcionante; si la obstrucción está entre el 50 y el 75% de la luz, su segmento funciona en un 50%; finalmente, si la obstrucción es superior al 75%, el segmento se considera no funcionante).

$$FEV_1 \text{ ppo} = FEV_1 \text{ pre} \times [(19 - a) - b]/(19 - a)]$$

donde: 19= N° de segmentos pulmonares, a = n° de segmentos obstruidos a resecar y b = n° de segmentos ventilados a resecar.

Estas mismas fórmulas se aplican del mismo modo para el cálculo de DLCO ppo y  $VO_2$  max ppo<sup>2</sup>.

### 2. Pruebas de perfusión/ventilación pulmonar cuantificada

La gammagrafía de perfusión pulmonar nos proporciona imágenes bidimensionales del pulmón, que nos permite estimar la función pulmonar postoperatoria mediante la cuantificación de la perfusión por segmentos o lóbulos en cada pulmón<sup>35,36</sup>.

$$FEV_1 \text{ ppo} = FEV_1 \text{ pre} \times \text{fracción de perfusión del pulmón afecto} \times (\text{n}^\circ \text{ segmentos a resecar} / \text{n}^\circ \text{ segmentos del mismo pulmón})$$

Desde el punto de vista práctico, este procedimiento consiste en la administración de macroagregados de albúmina marcada con Tc 99, que van a quedar atrapados en la membrana alveolo-capilar y van a emitir rayos gamma. Existe una excelente correlación ( $r = 0,92$ ) con el  $FEV_1$  a los 6 meses<sup>36</sup>.

La gammagrafía de perfusión pulmonar alcanza su mayor utilidad en la valoración de la reserva pulmonar predicha en pacientes candidatos a una neumonectomía.

$$FEV_1 \text{ ppo} = FEV_1 \text{ pre} \times \text{fracción de perfusión del pulmón contralateral}$$

Por el contrario, cuenta con escasa utilidad en pacientes subsidiarios de una lobectomía,

debido a la dificultad de interpretar la contribución de cada lóbulo de forma individual a la función pulmonar global<sup>37</sup>.

### 3. Otros métodos

Existen otros métodos para la estimación de la función pulmonar postcirugía que, a pesar de su buena correlación, no han conseguido en el momento actual incorporarse a la práctica clínica diaria.

#### Tomografía computarizada de cuantificación pulmonar

Fue desarrollada en los años 90 y mejorada con los nuevos avances. Mediante sus imágenes podemos distinguir tres segmentos cuantitativos, basándose en los colores obtenidos, que van a hacer referencia a 3 patrones claramente diferenciables: blanco (enfisema), gris (normal) y negro (tumor o atelectasia)<sup>38</sup>. Guarda muy buena correlación y existen guías de práctica clínica que recomiendan su utilización si se dispone de ella<sup>23</sup>. Wu y cols. encontraron una correlación excelente con el FEV<sub>1</sub> (r= 0,93) así como con la estimación realizada con perfusión de radionucleótidos<sup>39</sup>.

$$\text{FEV}_1 \text{ ppo} = \text{preop FEV}_1 \times [1 - (\text{RFLV}/\text{TFLV})]$$

donde TLFV= volumen pulmonar funcional total y RLFV= volumen pulmonar funcional regional.

#### Resonancia magnética nuclear (RMN) de perfusión dinámica

La RMN de perfusión dinámica se considera un buen predictor de la función pulmonar postresección, encontrándose una correlación (r= 0,87) con el ppo FEV<sub>1</sub> en el estudio de Ohno y cols.<sup>40</sup>. Las principales limitaciones encontradas son la necesidad de personal experimentado y un *software* adecuado.

$$\text{FEV}_1 \text{ ppo (MRI)} = \text{FEV}_1 \text{ preop} \times [1 - (\text{porcentaje de perfusión de lóbulo o pulmón resecado}/100)]$$

#### Imágenes de respuesta vibratoria

Consiste en el empleo de transductores piezoeléctricos de ultrasonidos, que detectan turbulencias entre el parénquima y la vía aérea y se transmite hasta la piel<sup>41</sup>.

Muestra una correlación excelente de (r= 0,83) comparado con FEV<sub>1</sub> ppo y (r= 0,85) con la DLCO ppo. Su principal ventaja sería la no invasión, la sencillez y la ausencia de radiación respecto a la gammagrafía<sup>41,42</sup>.

## TEST DE ESFUERZO

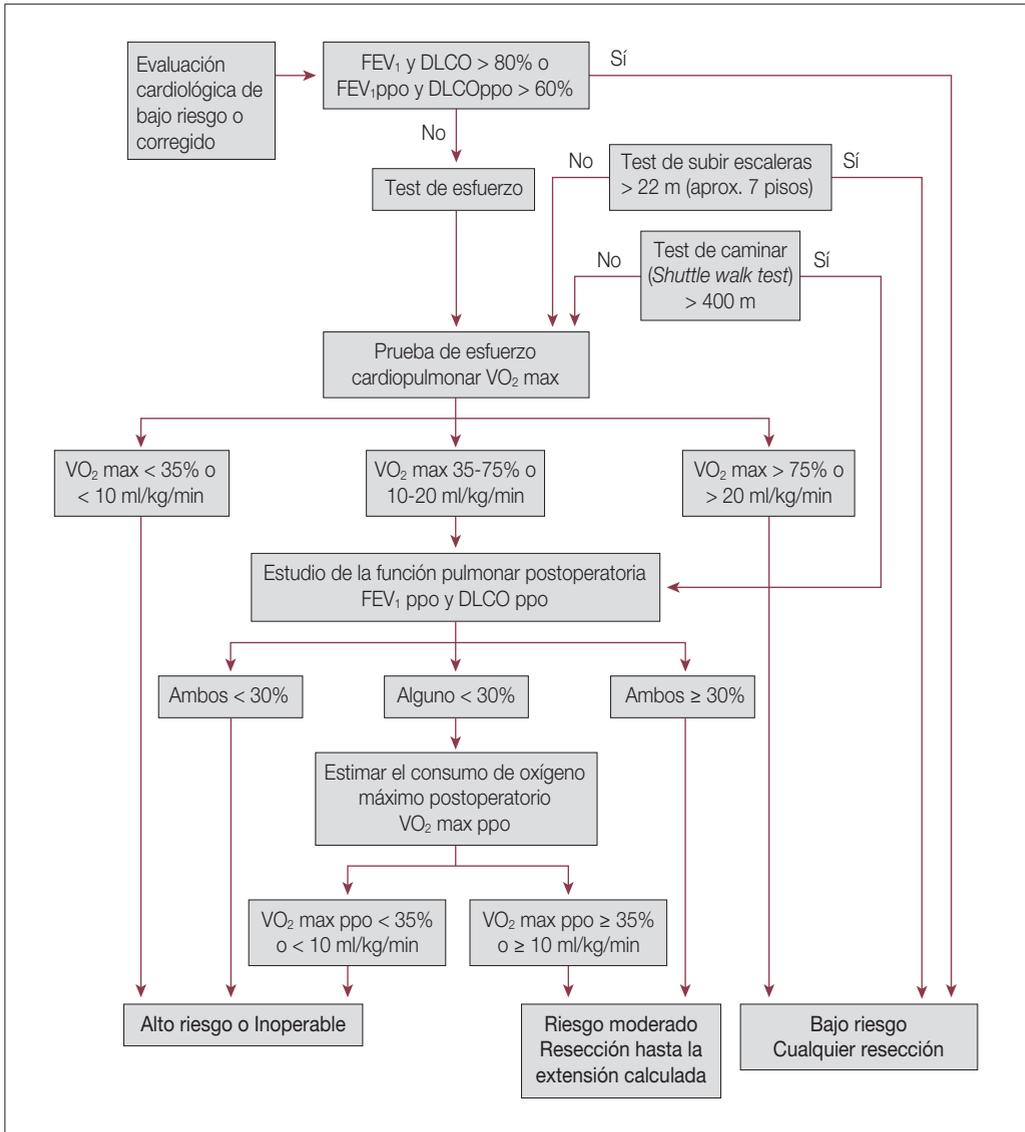
Los test de esfuerzo son una herramienta imprescindible en la evaluación funcional preoperatoria de pacientes cuando se encuentran disminuidos los parámetros iniciales de estudio FEV<sub>1</sub> y DLCO<sup>1,5,23</sup>. Su utilidad se basa en el aumento del consumo de oxígeno que se produce en el postoperatorio y aún más, cuando acontece algún tipo de complicación durante ese periodo<sup>5,22,23</sup>.

Los test de esfuerzo nos permiten evaluar la reserva aeróbica de los candidatos a una resección pulmonar<sup>43</sup>. También permiten evaluar la capacidad del sistema para el transporte de oxígeno y detectar posibles déficits que pueden predisponer al desarrollo de complicaciones postoperatorias. Solamente pacientes con movilidad reducida tendrían dificultad o imposibilidad para la realización de este tipo de pruebas.

Existen diferentes pruebas de esfuerzo, las más utilizadas se pueden agrupar en dos categorías: de alta tecnología (test de esfuerzo cardiopulmonar) y de baja tecnología (test de subir escaleras y test de caminar). Ambos tipos de pruebas no son excluyentes entre sí y podrían utilizarse de una forma complementaria en el estudio funcional de pacientes candidatos a una resección pulmonar<sup>5,23</sup>.

#### Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar constituye el mejor método para discriminar a pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones



**FIGURA 2.** Algoritmo de decisión en la valoración funcional. (Modificado de: Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J.* 1998; 11: 198-212).

o muerte tras una resección pulmonar<sup>43-45</sup>. El mayor problema para la utilización de esta prueba es su todavía baja disponibilidad, ya que permanece limitada a algunos hospitales generales.

Los más recientes algoritmos de decisión en la valoración funcional proponen su utilización, siempre que el paciente presente valores disminuidos del FEV<sub>1</sub> o la DLCO<sup>1,5,23</sup> (Fig. 2).

Este test de esfuerzo valora la reserva cardiorespiratoria del paciente, basándose en el esfuerzo realizado frente a un trabajo fijo o incremental, habitualmente en un cicloergómetro o cinta rodante. Permite conocer la capacidad aeróbica máxima con medición en forma directa del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max) y el intercambio de gases<sup>2,26</sup>.

Entre sus ventajas se encuentra el análisis de los factores limitantes a la capacidad de esfuerzo que permitiría su corrección cuando esta fuese posible. Se pueden identificar diferentes razones de un bajo  $\text{VO}_2$  max como una reserva cardíaca pobre, limitación en la ventilación u otras patologías pulmonares, problemas musculoesqueléticos, claudicación de miembros inferiores, pobre tolerancia al esfuerzo o descondicionamiento físico.

Los parámetros obtenidos en este procedimiento con un valor pronóstico son el  $\text{VO}_2$  máximo, medido en valor absoluto o porcentual y el  $\text{VO}_2$  max ajustado a la edad. Al igual que en el resto de valores funcionales podemos calcular valores postoperatorios llamándose entonces en  $\text{VO}_2$  max ppo<sup>2</sup>.

Es conocida la correlación entre el  $\text{VO}_2$  max y la probabilidad de desarrollar complicaciones y mortalidad tras una cirugía de resección pulmonar<sup>44,45</sup>. La mortalidad recogida alcanza el 8,3% en pacientes con valores de  $\text{VO}_2$  max 10-15 ml/kg y hasta un 26% de muertes en valores inferiores a 10 ml/kg/min<sup>44</sup>.

Aunque los valores y puntos de corte propuestos han variado de unos autores a otros, sabemos que valores absolutos de  $\text{VO}_2$  max superiores a 20 ml/kg/min o 75% del  $\text{VO}_2$  max acotan a pacientes con bajo riesgo y valores de  $\text{VO}_2$  max inferiores a 10 ml/kg/min o 35% del valor de referencia engloba pacientes de un riesgo muy elevado o inoperables<sup>5,23</sup>. En valores de  $\text{VO}_2$  max ppo que resulte superior al 35% o a 10 ml/kg/min permitirá la intervención hasta la extensión calculada<sup>5,23</sup>.

### Test de subir escaleras

El test de subir escaleras ha demostrado ser útil en la evaluación funcional preoperatoria del paciente candidato a resección pulmonar. Es un procedimiento sencillo, en el que se le indica al paciente que suba escaleras. Se ha visto que esta subida de escaleras guarda una importante correlación con la función cardiopulmonar<sup>46</sup>. Durante la prueba, se monitoriza la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca,

la duración del ejercicio y los tramos de escalera subidos.

Desde hace años, se acepta que los pacientes que eran capaces de subir 3 pisos podrían ser candidatos a una lobectomía, mientras que aquellos que lograban subir 5 pisos podrían ser candidatos incluso a la realización de una neumonectomía<sup>46,47</sup>.

Uno de los mayores problemas que nos enfrentamos a la hora de interpretar esta prueba es falta de estandarización en su realización. Puede haber claras diferencias en cuanto a la inclinación de la escalera, a la altura de los escalones y de los pisos, a la velocidad de la ascensión o incluso al uso de ayudas como apoyarse en la barandilla.

También existen diferencias en el modo de realización, ya que hay autores que solicitan al enfermo que suba el máximo número de escalones posibles, sin un ritmo definido, hasta que quede exhausto, y otros autores proponen subir un número prefijado de escalones en el menor tiempo posible<sup>47</sup>.

Se ha publicado como punto de corte el ascenso de 22 metros en el test de subir escaleras, lo que equivaldría a unos 7 pisos, como límite seguro en el que se toleraría hasta una neumonectomía<sup>46</sup>. Otro trabajo aportó que los pacientes incapaces de alcanzar al menos una altura de 12 metros en la prueba, deberían realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, debido a un mayor riesgo de muerte operatoria<sup>47</sup>. Otro factor asociado a la aparición de complicaciones son las desaturaciones superiores al 4% durante la realización de la prueba<sup>48</sup>.

El consenso ERS/ESTS establece que la prueba de subir escaleras puede ser utilizada como primera línea de cribado funcional para seleccionar a pacientes que pueden ser aceptados con seguridad para resección, o aquellos que necesitan una valoración funcional más precisa con una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, estableciendo un punto de corte en el ascenso de 22 metros<sup>5</sup>.

### Test de caminar

Estas pruebas permiten evaluar de forma global la función cardiopulmonar y musculoes-

quelética a una intensidad submáxima. Son test sencillos donde se mide la distancia máxima que un sujeto puede recorrer. Las más utilizadas son la prueba de caminar con carga progresiva (*shuttle walk test*) y la prueba de caminar 6 minutos.

La mayor limitación de estas pruebas es también su falta de estandarización en la valoración funcional preoperatoria. Otros inconvenientes son la imposibilidad para determinar el  $VO_2$  max y que no permite conocer la causa de la disnea ni los mecanismos que actúan en la limitación por el ejercicio.

En el test de caminar durante 6 minutos se mide la distancia que el paciente es capaz de recorrer a su propio ritmo y realizando las paradas y descansos que sean necesarios. Su utilización en la valoración funcional preoperatoria fue desarrollada por autores como Holden y cols.<sup>49</sup>, que concluyeron que aquellos pacientes que eran capaces de resistir más de 305 metros, presentaban menos complicaciones durante el postoperatorio. Se ha publicado también que pacientes que no logran alcanzar una distancia de 500 metros durante esta prueba, tienen un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y de estancia hospitalaria prolongada después de la realización de una lobectomía.

La prueba de caminar con carga progresiva tiene como objetivo conocer cuán lejos y rápido puede caminar un paciente (sin parar a descansar) siguiendo una serie de señales de tiempo. Se ha correlacionado que pacientes que recorren más de 500 metros sin paradas en este test tienen un  $VO_2$  max superior a 15 ml/kg/min<sup>50</sup>.

Actualmente no es una prueba suficiente, realizada de forma aislada, para la valoración funcional de pacientes candidatos a una resección pulmonar. Podría utilizarse como prueba de detección complementaria al test de esfuerzo cardiopulmonar, ya que pacientes que no llegan a recorrer 400 metros podrían tener un  $VO_2$  max por debajo de 15 ml/kg/min y por lo tanto requerirían la realización de un test de esfuerzo cardiopulmonar<sup>5,23</sup>.

## RECOMENDACIONES

1. La edad no debe ser la única razón para desestimar una cirugía de resección pulmonar, debemos además tener en cuenta la presencia de comorbilidades graves.
2. Debemos realizar una evaluación cardiológica cuando exista una cardiopatía conocida, una capacidad funcional cardiaca baja o bien la presencia de dos o más indicadores de riesgo cardiaco.
3. La valoración inicial respiratoria debe incluir siempre la medición del  $FEV_1$  y la DLCO.
4. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar constituye el mejor método para discriminar a pacientes con riesgo de desarrollo de complicaciones en la valoración preoperatoria de resección pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): e166S-90S.
2. Varela G, Barberà JA, Cordovilla R, Duque-Medina JL, López-Encuentra A, Puente-Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 686-97.
3. Bianchi RC, de Souza JN, de Giacani AC, Hoehr NF, Toro IF. Prognostic factors for complications following pulmonary resection: pre-albumin analysis, time on mechanical ventilation, and other factors. *J Bras Pneumol*. 2006; 32: 489-94.
4. Sahni NR, Dalton M, Cutler DM, Birkmeyer JD, Chandra A. Surgeon specialization and operative mortality in United States: retrospective analysis. *BMJ*. 2016 21; 354: i3571.
5. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery

- and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36: 181-4.
6. Birim O, Zuydendorp M, Maat AP, Kappetein AP, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Lung resection for non-small-cell lung cancer in patients older than 70: mortality, morbidity, and late survival compared with the general population. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1796-801
  7. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, et al. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 1247-53.
  8. Jiménez MF, Varela G, Novoa N, Aranda JL. La lobectomía broncoplástica frente a la neumonectomía en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 160-4.
  9. Yildizelli B, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Chaigner O, Darteville PG. Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 95-102.
  10. Saito H, Nakagawa T, Ito M, Imai K, Ono T, Minamiya Y. Pulmonary function after lobectomy versus segmentectomy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg.* 2014; 38: 2025-31.
  11. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89: 1044-51.
  12. Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann Surg.* 2012; 256: 487-93.
  13. Yacoub WN, Meyers BF. Surgical resection in combination with lung volume reduction surgery for stage I non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 22: 38-43.
  14. Pinheiro L, Santoro IL, Perfeito JA, Izbicki M, Ramos RP, Faresin SM. Preoperative predictive factors for intensive care unit admission after pulmonary resection. *J Bras Pneumol.* 2015; 41: 31-8.
  15. Ferguson MK, Durkin AE. A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 35-42.
  16. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): Risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133: 325-32.
  17. Brunelli A, Fianchini A, Gesuita R, Carle F. POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67: 329-33.
  18. Harpole DH, DeCamp MM, Daley J, et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117: 969-79.
  19. Birim O, Maat AP, Kappetein AP, Van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Bogers AJ. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 30-4.
  20. Keshava HB, Boffa DJ. Cardiovascular Complications Following Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin.* 2015; 25: 371-92.
  21. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 368-74.
  22. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg.* 2008; 106: 685-712.
  23. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010; 65(Suppl 3): iii1-27.
  24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer [Internet]. Manchester: NICE; 2011. NICE clinical guideline 121. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>
  25. Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, Celli BR. Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. *Chest.* 1993; 104: 694-70.
  26. Puente Maestú L, García de Pedro J. Lung function tests in clinical decision-making. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48: 161-9.
  27. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postop-

- perative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 644-8.
28. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Measured FEV1 in the first postoperative day, and not ppoFEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 518-21.
  29. Brunelli A, Refai M, Salati M, Xiumé F, Sabbatini A. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 1134-9.
  30. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96: 894-900.
  31. Takeda S, Funakoshi Y, Kadota Y, et al. Fall in diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: a predictor of postoperative complication? *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 232-6.
  32. Wang JS, Abboud RT, Evans KG, Finley RJ, Graham BL. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1435-44.
  33. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter CE. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 947-55.
  34. Puente-Maestu L, Ruiz de Ona JM, Rodríguez-Hermosa JL, Santa-Cruz SA, Tatay E, Cubillo JM. Predicción de la capacidad de esfuerzo tras la resección pulmonar en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol.* 1998; 34: 473-8.
  35. Corris PA, Ellis DA, Hawkins T, Gibson GJ. Use of radionuclide scanning in the preoperative estimation of pulmonary function after pneumonectomy. *Thorax.* 1987; 42: 285-91.
  36. Koegelenberg CF, Bolliger CT. Assessing regional lung function. *Thorac Surg Clin.* 2008; 18: 19-29.
  37. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest.* 1974; 66: 13-6.
  38. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest.* 1995; 108: 341-8.
  39. Wu MT, Pan HB, Chiang AA, et al. Prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer: comparison of quantitative CT with perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178: 667-72.
  40. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189: 400-8.
  41. Dettlerbeck F, Gat M, Miller D, et al. A new method to predict postoperative lung function: quantitative breath sound measurements. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 968-75.
  42. Kim HK, Yoo D, Sung HK, Lee HJ, Choi YH. Vibration response Imaging in prediction of pulmonary function after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 1680-6.
  43. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1472-80.
  44. Ferguson MK, Lehman AG, Bolliger CT, Brunelli A. The role of diffusing capacity and exercise tests. *Thorac Surg Clin.* 2008; 18: 9-17.
  45. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciruba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir Med.* 2007; 101: 1790-7.
  46. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Stair climbing test predicts cardiopulmonary complications after lung resection. *Chest.* 2002; 12: 1106-10.
  47. Novoa NM, Rodríguez M, Gómez MT, Jiménez MF, Varela G. Fixed-altitude stair-climbing test replacing the conventional symptom-limited test. A pilot study. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 268-72.
  48. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33: 77-82.
  49. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest.* 1992; 102: 1774-9.
  50. Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche CM. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax.* 2006; 61: 57-60.

# Evolución de la cirugía del cáncer de pulmón: de la toracotomía a la mínima invasión

7

M.M. de la Torre Bravos, M. Delgado Roel, D. González Rivas

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de pulmón mediante cirugía mínimamente invasiva ha aumentado de forma exponencial en la última década, no solo en cuanto al número de equipos quirúrgicos que lo realizan, sino también en relación con la mayor complejidad de las técnicas de resección pulmonar realizadas.

Este desarrollo se debe a la mayor experiencia de los cirujanos y sin duda a los numerosos avances en la tecnología de imagen y en el diseño de instrumentos específicos.

Los resultados en términos de morbilidad y mortalidad postoperatoria, así como de control local del tumor y supervivencia, avalan la indicación de este abordaje para el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios iniciales. Además, diversos estudios ratifican su seguridad en casos localmente avanzados, como ocurre especialmente en los pacientes tratados con tratamientos neoadyuvantes.

Por último, desde el año 2010 ha tenido lugar el desarrollo de la cirugía vídeo-asistida por una única incisión o uniportal, que representa la mínima invasión y que ya ha sido considerada por otros cirujanos como el mayor avance en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en los últimos años.

## CONCEPTO

La cirugía vídeo-asistida, conocida también como VATS (*Video-Assisted Thoracic Surgery*)

para el tratamiento del cáncer de pulmón implica la realización de resecciones pulmonares mayores (lobectomía la más frecuente, pero también segmentectomía, bilobectomía o neumonectomía). La disección y división de las estructuras hiliares (arterias, venas y bronquio) se realiza mediante visión toracoscópica y a través de pequeñas incisiones (entre 1 a 4 dependiendo de los grupos quirúrgicos), pero siempre sin separación costal. En la mayoría de los casos, se evita la apertura de la cisura que se divide siguiendo la técnica conocida como *fisure-less*. A dicha resección, se añade la linfadenectomía reglada del mediastino a través del mismo abordaje<sup>1</sup>.

## DESARROLLO DE LA CIRUGÍA VÍDEO-ASISTIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

En 1910 Jacobeus describió la primera toracoscopia para la liberación de adherencias en un paciente con tuberculosis. Durante muchos años el papel de esta cirugía consistió en procedimientos diagnósticos o resecciones menores.

En 1992, Giancarlo Roviario realizó la primera resección pulmonar anatómica para el tratamiento del cáncer de pulmón mediante un abordaje toracoscópico, a través de tres pequeñas incisiones<sup>2</sup>. Esto supuso una revolución en el mundo de la cirugía torácica, abriendo las puertas al paso de una cirugía agresiva, como lo es la toracotomía, a la cirugía mínimamente invasiva.

**TABLA 1.** Principales series de VATS para tratamiento del cáncer de pulmón.

Autor/ año	Nº casos/ periodo	Complicaciones/ Mortalidad	Conversión (%)	Estancia hospitalaria (mediana)	Supervivencia (a 5 años)
Roviaro 2004	344/259* 1991-2003	7,7%/0,6%	23,1	4 días	75,12% (estadio IA)
Mackenna 2006	1.100/1.015* 1992-2004	15,3%/ 0,8%	2,5	3 días	84,5% (estadio IA)
D'Amico 2006	500/416* 1999-2006	22,6%/1,2%	1,6	3 días	85% (a 2 años) (estadio I)
Congregado 2008	237/204* 1993-2006	15,18%/3,7%	14	4 días	77,7% (global)

\*Número de casos de cáncer del total de la serie.

El verdadero desarrollo de la VATS en el tratamiento del cáncer de pulmón tiene lugar en la década de los 90, pero en un reducido número de centros en Europa, Estados Unidos y Asia. Las primeras experiencias que presentan sus resultados fueron así publicadas en 1998. Cuatro de ellas se recogen en el volumen 10, de octubre de dicho año, de la revista *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*: Roviaro y cols. (experiencia en Italia con 211 casos)<sup>3</sup>, Walker y cols. (experiencia del grupo de Edimburgo con 150 casos)<sup>4</sup>, Yim y cols. (214 casos en 3 centros de Asia)<sup>5</sup> y Kaseda y cols. (experiencia en Japón con 128 casos)<sup>6</sup>. Estos autores hablan ya de la seguridad del abordaje, de las dificultades técnicas y publican buenos resultados de supervivencia a medio plazo. En diciembre de 1998, Mackenna y cols. publican su experiencia con 298 casos, con buenos índices de conversión a toracotomía, excelentes tasas de morbi-mortalidad operatoria y supervivencia equivalente a la esperada por cirugía abierta<sup>7</sup>. A la vista de estas experiencias, se plantea que la lobectomía por VATS debe ser considerada como alternativa quirúrgica a la toracotomía para el tratamiento del estadio I del cáncer de pulmón.

Hubo que esperar a la siguiente década para que se presentasen los resultados de largas series que avalaron de forma definitiva el papel y

las ventajas de la VATS para el tratamiento del cáncer de pulmón.

En la tabla 1 se resumen los datos de las series más relevantes. Roviaro<sup>8</sup> y Mackenna<sup>9</sup> utilizan 3 incisiones, mientras que D'Amico<sup>10</sup> es el máximo representante de la VATS por 2 incisiones. En España, Loscertales y Congregado<sup>11</sup>, del Hospital Universitario Virgen de la Macarena, de Sevilla, fueron los pioneros en nuestro país en la realización de resecciones pulmonares mayores por VATS, utilizando para ello 4 incisiones.

## DESARROLLO DE LA CIRUGÍA VÍDEO-ASISTIDA UNIORTAL

En las resecciones pulmonares por VATS con 2 incisiones, descrita por D'Amico, se elimina la incisión posterior y ello exige que durante ciertos pasos de la cirugía se trabaje introduciendo la óptica de videocirugía directamente a través de la incisión de ayuda, permitiendo introducir las endograpadoras a través de la incisión lateral en 7º u 8º espacio intercostal. Esto llevó a González-Rivas en el Hospital Universitario de A Coruña, en junio de 2010, a realizar una lobectomía inferior izquierda trabajando durante toda la resección a



**FIGURA 1.** Instrumentación en VATS uniportal.



**FIGURA 2.** Cierre de incisión de VATS uniportal con drenaje torácico.

través de la incisión de ayuda y sin realizar una incisión adicional para la óptica. Así nació el último avance de la cirugía vídeo-asistida, la VATS uniportal<sup>12</sup>.

Inicialmente, se pensó que solo sería aplicable para las lobectomías inferiores debido a los ángulos necesarios para la resección, pero enseguida se pudieron realizar todas las demás lobectomías, aplicando una adecuada exposición del pulmón en cada paso y modificando los pasos a realizar. Por ejemplo para la división de las venas superiores, es necesario seccionar primero el tronco arterial mediastínico, lo cual es sencillo porque en el abordaje uniportal este tronco queda expuesto de forma directa. Igualmente, la apertura de la cisura es útil para realizar la lobectomía media o completar la lobectomía superior exponiendo la rama arterial ascendente en el lóbulo superior derecho o la rama arterial de la llingula en el lóbulo superior izquierdo<sup>13</sup>.

Además de la ventaja que supone para el paciente el agredir un único espacio intercostal, la VATS uniportal tiene otras ventajas desde el punto de vista técnico: permite una visualización directa de las estructuras del hilio pulmonar o del propio pulmón, pudiendo actuar de forma directa sobre ellas con maniobras que reproducen la cirugía abierta; el cirujano y el asistente tra-

bajan desde la misma posición lo que favorece la instrumentación y la coordinación (Figs. 1 y 2).

Esta visualización y forma de trabajar ha permitido además evolucionar en la complejidad de las resecciones pulmonares realizadas mediante VATS uniportal, incluyendo segmentectomías anatómicas, neumonectomías, resecciones broncoplásticas o resecciones con reconstrucción bronco-vascular<sup>14</sup>.

## REQUERIMIENTOS TÉCNICOS<sup>15</sup>

Sin duda los avances en la tecnología han tenido un alto impacto en el desarrollo y expansión de la VATS, especialmente en los últimos años.

La óptica debe ser de 10 mm de grosor y 30°, preferentemente de alta definición. Las ópticas con la luz integrada son de manejo más sencillo, sobre todo en el abordaje uniportal. Se puede trabajar con 1 o 2 monitores.

El instrumental específico, si es posible largo y de doble articulación proximal y distal, facilita mucho la técnica. Debe incluir, fundamentalmente, pinzas de anillas cortas y largas para exponer el pulmón, disector y tijera. El uso de un aspirador específico de VATS, largo y lige-

ramente curvo en la parte distal, es facilitador en la disección e incluso ayuda a la exposición. Existen también pinzas tipo grasper que se pueden utilizar para la disección y en especial para la linfadenectomía.

Hoy en día se dispone de gran variedad de endograpadoras, con diferente tamaño de grapa según el tejido sobre el que se aplican y con mayor angulación. Algunas de ellas tienen puntas especiales para hacer más fácil su introducción, sobre todo durante la sección de los vasos. Otras tienen un motor incorporado que permite un corte automático y más seguro.

Los dispositivos de alta energía son de gran utilidad en la disección hiliar y en especial para la realización de la linfadenectomía. Permiten una cirugía más rápida y reducen el riesgo de sangrado.

Los clips vasculares de polímero permiten dividir vasos segmentarios, de pequeño o mediano calibre, sobre todo cuando el espacio o el ángulo para la endograpadora no son adecuados. Se han diseñado aplicadores angulados y están disponibles en varios tamaños. La experiencia ha demostrado que son totalmente seguros.

La extracción de la pieza de resección pulmonar debe hacerse con una bolsa protectora, en la que es fácil introducir la pieza de pulmón y hace posible extraerla a través de la pequeña incisión de ayuda sin separación costal. Se dispone además de protectores de herida, de especial utilidad para la realización de suturas manuales, como sucede en las broncoplastias.

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las principales indicaciones, aceptadas por el *International VATS Lobectomy Consensus Group*<sup>16</sup>, son:

- Tumores  $\leq 7$  cm (T1, T2a, T2b).
- N0 o N1.

La indicación de VATS en tumores N2 es también altamente aceptada entre los partici-

pantes en el consenso. Incluso diversos estudios han demostrado que dicho abordaje es seguro tras quimioterapia o radioterapia neoadyuvante<sup>17</sup>. Por otra parte diversas publicaciones confirman igual eficacia en la linfadenectomía realizada por VATS en comparación con la realizada mediante toracotomía<sup>18,19</sup>.

Las contraindicaciones que se consideran en el documento de consenso son:

- Invasión de pared torácica: relativa si solo hay afectación de pleura parietal; absoluta si hay afectación costal.
- Relativa si hay infiltración del diafragma.
- Relativa en tumores centrales cuando existe infiltración de las estructuras hiliares.
- No contraindicación en casos de cirugía previa, re-VATS o presencia de adherencias pleurales firmes o difusas (VATS ofrece mejor campo de visión para liberar dichas adherencias, incluso en el ápex y la base).
- Imposibilidad de conseguir colapso pulmonar o cuando el paciente no tolera la ventilación unipulmonar (infrecuente).
- $FEV_1 < 30\%$ .  $DLCO < 30\%$ .

Sin duda el límite de las indicaciones debe establecerse en base a la experiencia del cirujano y del equipo quirúrgico. A medida que los grupos han ganado experiencia, sumado a las innegables mejoras de la instrumentación y la calidad de imagen, se han podido realizar resecciones pulmonares por VATS en casos seleccionados de tumores localmente avanzados con seguridad, incluyendo neumonectomías<sup>20</sup> y resecciones broncoplásticas<sup>21</sup>. Por ello algunos autores consideran las indicaciones equiparables a la toracotomía y como contraindicaciones solo el disconfort del cirujano y grandes tumores, imposibles de movilizar o extraer sin separación costal<sup>21</sup>.

## DETERMINANTES DE CONVERSIÓN A CIRUGÍA ABIERTA

Como hemos visto en la Tabla 1, las tasas de conversión varían ampliamente según los

grupos del 1,6% al 23%. Sin duda estas tasas aumentan a medida que se indica la VATS en tumores más avanzados.

Las causas de conversión se clasifican en cuatro categorías<sup>22</sup>:

1. Complicaciones intraoperatorias: sobre todo sangrado importante (lo más frecuente debido a lesión de ramas de la arteria pulmonar y más raramente por daño de una vena pulmonar) y en segundo lugar por lesión bronquial.
2. Razones oncológicas: invasión de vasos principales, invasión amplia de pared torácica, invasión amplia del diafragma, necesidad de reconstrucción vascular, necesidad de realizar broncoplastia.
3. Problemas técnicos: dificultad en la movilización del pulmón, mala visualización, inadecuado colapso pulmonar, malfuncionamiento o fallo de la endograpadora (inusual en la actualidad), incapacidad de progresar en la resección.
4. Problemas anatómicos: ausencia de cisura o cisura muy gruesa, adenopatías hiliares calcificadas, intensa fibrosis hilar, adherencias pleurales difusas o muy firmes.

Las causas más frecuentes son las incluidas en las dos primeras categorías.

Las indicaciones de conversión a toracotomía recogidas en el documento del *International VATS Lobectomy Consensus Group* son<sup>16</sup>:

- Sangrado mayor.
- Afectación amplia de la pared torácica.
- Necesidad de realizar *sleeve* vascular.
- Necesidad de realizar *sleeve* bronquial.
- Necesidad de realizar *sleeve* bronco-vascular.

En algunas publicaciones, como la de Samson y cols., se incide en la mayor tasa de conversión (25-37%) y riesgo de complicaciones intraoperatorias, no solo vasculares sino también bronquiales, en los casos que presentan adenopatías calcificadas o afectas por procesos granulomatosos, como la histoplasmosis<sup>23</sup>. En este sentido, no debemos olvidar que en nuestro país no son infrecuentes la tuberculosis y enfermedades profesionales como la silicosis.

En pacientes que presenten estas patologías, es fundamental la evaluación preoperatoria adecuada de la TAC.

Por otra parte, Swada y cols. encuentran que los pacientes que requieren conversión tienen mayores pérdidas de sangre, tiempos de cirugía más largos, mayor duración del drenaje torácico, mayor estancia hospitalaria y más complicaciones postoperatorias<sup>24</sup>.

En tumores localmente avanzados, casos complejos o con adenopatías hiliares adheridas a los vasos, con mayor riesgo de lesión vascular, incluso en manos de cirujanos con experiencia en VATS, el cirujano debe realizar una planificación preoperatoria estableciendo el límite de tiempo que debe prolongar la cirugía y sobre todo los determinantes de la conversión, tratando de evitar así conversiones no planificadas con mayor riesgo para el paciente.

## ENTRENAMIENTO EN CIRUGÍA VIDEO-ASISTIDA

Probablemente la principal limitación para la mayor utilización de la VATS en el tratamiento del cáncer de pulmón sea la dificultad del aprendizaje.

En el documento del *International VATS Lobectomy Consensus Group*<sup>16</sup> se establece en 50 el número de lobectomías por VATS necesarias para la curva de aprendizaje y en 20 por año el número de lobectomías por VATS que debe realizar un cirujano para mantener sus habilidades. La selección de los casos es muy importante, preferentemente tumores periféricos, al igual que se consideran las lobectomías inferiores más sencillas por el menor número de vasos.

Este grupo destaca la importancia de una formación previa, ya sea mediante estancias formativas en centros de entrenamiento o en hospitales con experiencia en VATS. En este sentido, también son de gran utilidad los cursos de entrenamiento en Centros de Cirugía Experimental con práctica en el modelo animal,

siendo la oveja probablemente el mejor modelo para las resecciones pulmonares por VATS<sup>25</sup>.

En el caso de la VATS uniportal, la evolución desde abordajes toracoscópicos por 2 o 3 vías, resulta más sencilla, pero en algunas experiencias<sup>26,27</sup> el paso de la cirugía abierta a la VATS uniportal se llevó a cabo de forma directa con éxito, a partir de cursos de cirugía experimental y con la ventaja de que dicho abordaje reproduce las maniobras que se realizan cuando se opera por toracotomía anterior. La colaboración de cirujanos expertos en los primeros casos supone también un soporte de gran ayuda.

## RESULTADOS

En la actualidad se acepta que los resultados de la VATS para el tratamiento del cáncer de pulmón no son inferiores a la toracotomía, a pesar de no haber estudios randomizados o controlados, en base a las experiencias publicadas.

Walker y cols.<sup>28</sup> fueron los primeros en evidenciar resultados de supervivencia y recurrencia local equivalentes a la toracotomía para estadios iniciales de carcinoma broncogénico. Ellos publican una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 77,9% para el estadio I y del 51,4% para el estadio II.

En la amplia serie de Mackenna, con 1.015 casos de cáncer de pulmón, los resultados de supervivencia global a 5 años son el 84,5% para el estadio IA y del 70,5% para el estadio IB<sup>9</sup>.

El grupo español de Loscertales<sup>29</sup>, con 313 casos de carcinoma broncogénico, siendo el 37,7% correspondientes al estadio IA patológico, 54,2% al estadio IB y 8,1% al estadio II, encuentra una supervivencia global a 5 años del 80,1%.

González-Rivas y cols.<sup>30</sup> publicaron los primeros resultados de la VATS uniportal con 102 casos en 2 años, 76 de ellos para el tratamiento del carcinoma broncogénico no célula pequeña, evidenciando que la técnica era factible y segura, con una tasa de conversión a cirugía

abierta del 2,9% , 13,7% de complicaciones postoperatorias y sin mortalidad. Posteriormente analizan la supervivencia en 130 casos de cáncer de pulmón no células pequeñas (NS-CLC), comparando dos grupos de pacientes: un grupo con estadios iniciales y un grupo con casos avanzados (> 5 cm, T3 o T4, o tras tratamiento neoadyuvante), con resultados del 90% de supervivencia a 30 meses para los estadios iniciales y del 73,7% para los casos avanzados<sup>31</sup>.

Falcoz y cols.<sup>32</sup> publican un estudio sobre la base de datos de la *European Society of Thoracic Surgeon* (ESTS), que recoge 28.771 pacientes sometidos a lobectomía por cáncer de pulmón entre enero de 2007 y diciembre de 2013 (26.050 operados por toracotomía y 2.721 mediante VATS), enfrentando así 2 grupos equiparables de 2.721 para cada abordaje (*a propensity-matched analysis*). En dicha recogida participaron 235 unidades en Europa, pero para este estudio solo se aceptaron pacientes remitidos por aquellas que aportaron más de 100 casos. El primer dato relevante es el aumento exponencial en el número de casos realizados por VATS, que pasa del 10,4% en 2007 al 29,7% en 2013. Además encuentran una menor incidencia de complicaciones postoperatorias (29,1% en el grupo de VATS *versus* 31,7% en el grupo de toracotomía,  $p=0,0357$ ), sobre todo muy marcada en cuanto a la necesidad de ventilación inicial y a la incidencia de atelectasias que requirieron broncoscopia. La estancia hospitalaria es 2 días menor en el grupo de VATS (7,8 *vs* 9,8 días;  $p=0,0003$ ) y también la mortalidad hospitalaria es significativamente menor (1% *vs* 1,9%,  $p=0,0201$ ).

En el meta-análisis publicado por Cao<sup>33</sup>, se analizan los resultados de 4 estudios observacionales retrospectivos que comparan 3.634 pacientes intervenidos por cáncer de pulmón, 1.817 mediante VATS y 1.817 por toracotomía. Los pacientes operados mediante VATS tienen significativamente menor incidencia de fuga aérea prolongada, neumonía, arritmias e insuficiencia renal, así como una estancia hospitalaria más corta, sin que existan diferencias significativas en la mortalidad perioperatoria.

## VENTAJAS DE LA CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Sin duda la VATS tiene numerosas ventajas con respecto a la cirugía abierta<sup>34,35</sup>:

- Reducción del dolor postoperatorio, no solo por el menor tamaño de las incisiones, sino sobre todo por no realizar separación costal. En el caso de la VATS uniportal además se agreda un único espacio intercostal y se evita la presión del trocar sobre el paquete intercostal.
- Con ello mejora la movilidad del paciente y la colaboración con la fisioterapia, lo que contribuye a reducir las complicaciones, especialmente las respiratorias como neumonía y atelectasias.
- El tiempo de drenaje torácico y la estancia hospitalaria son más cortos, tanto por el menor dolor, como por la reducción de la fuga aérea con la técnica *fisure-lees* y la menor incidencia de complicaciones postoperatorias.
- Mejor preservación de la función pulmonar. Los pacientes operados por VATS tienen mejores valores de FEV<sub>1</sub> y capacidad vital al mes y a los 3 meses de la cirugía. Nagahiro demostró que el dolor postoperatorio se correlaciona inversamente con el tiempo de recuperación de la función pulmonar<sup>36</sup>. Pero además el daño sobre la musculatura de la pared torácica es menor y también la manipulación sobre el parénquima pulmonar.
- Los pacientes se reincorporan más tempranamente a sus actividades habituales.
- Mayor *compliance* para tratamientos adyuvantes. El paciente está en mejores condiciones para recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia de forma más temprana y se alcanzan mayores tasas de tratamiento completado.
- Menor agresión sobre el sistema inmunológico y menor respuesta inflamatoria. VATS se relaciona con menor supresión en

la actividad de los linfocitos y también en el número de linfocitos, el total de células T, linfocitos CD4 y células NK, en comparación con la toracotomía. La respuesta inflamatoria es menor en la VATS, con menor expresión de proteína C reactiva, IL-6, IL-8 e IL-10. Esta reducción, en especial en los niveles séricos de IL-6, conlleva una menor actividad del IGF (*insulin growth factor*) e IGFBP-3 (*insulin growth factor binding protein-3*), los cuales estimulan la proliferación de ciertos subtipos de carcinoma no microcítico y contribuyen a un ambiente favorable para el crecimiento tumoral<sup>37</sup>.

- Todo ello redundando en un menor coste hospitalario. Aunque la VATS requiera un equipamiento más caro y consume más recursos durante la resección pulmonar, el tiempo quirúrgico suele ser más corto y los costes postoperatorios se reducen, lo cual se ha visto además que es más marcado en manos de equipos con experiencia<sup>38</sup>.

En el estudio de Falcoz y cols., sobre la base de datos de la ESTS<sup>32</sup>, se evidencia que la VATS es particularmente beneficiosa para pacientes de alto riesgo, como los mayores de 70 años, pacientes con FEV<sub>1</sub> < 40% y pacientes con bajo índice de masa corporal.

## AVANCES Y FUTURO DE LA VATS

El desarrollo de la VATS uniportal ha permitido no solo un abordaje menos invasivo, sino también un mayor interés por la cirugía mínimamente invasiva en España, y también en muchos otros países del mundo, aumentando de forma exponencial su indicación para el tratamiento del cáncer de pulmón. La evolución en el abordaje quirúrgico ha conllevado mayores exigencias técnicas, por lo que también ha contribuido de forma muy importante a avances en la tecnología y diseño de instrumentos. Es por todo ello que se ha llegado a considerar como el mayor avance en

los últimos años para el tratamiento del cáncer de pulmón<sup>39</sup>.

Recientemente se han desarrollado otras variantes por una única incisión. D'Amico en 2014 presentó el abordaje uniportal VATS modificado (*Duke approach*), utilizando una incisión de 5 mm en el mismo espacio intercostal que la incisión de ayuda, pero independiente, para introducir la cámara separada del resto de los instrumentos y para proveer al drenaje torácico su propia incisión<sup>40</sup>. En 2015, Liu publica los primeros casos de lobectomía por uniportal VATS vía subxifoidea. Este abordaje evita el daño sobre el nervio intercostal y reduce las limitaciones impuestas por espacios intercostales estrechos<sup>41</sup>.

Las técnicas quirúrgicas menos agresivas, como la VATS uniportal, sumadas a la mayor experiencia de los cirujanos con estos abordajes, han posibilitado la realización de resecciones pulmonares mayores sin intubación, con anestesia regional (bloqueo intercostal o paravertebral) y sedación (propofol y remifentanilo), pero con la respiración espontánea del paciente. El aporte de oxígeno se realiza mediante mascarilla facial o gafas nasales. Para el control del reflejo de la tos, se puede bloquear el nervio vago de forma directa a nivel intratorácico. Tras la apertura de la cavidad torácica, se produce un excelente colapso pulmonar, que permite la realización de la resección pulmonar reglada de la forma habitual. Las principales contraindicaciones son la vía aérea difícil, obesidad (IMC > 30) y la presencia de adherencias pulmonares difusas<sup>42</sup>.

Por otra parte, el futuro nos permitirá saber el papel de la cirugía robótica para las resecciones pulmonares, que por el momento no parece ofrecer ventajas tanto desde el punto de vista técnico como desde el punto de vista de los costes, además del encaje que pueda tener el abordaje uniportal con la precisión de la tecnología robótica.

Sin duda el mayor avance de la VATS en los próximos años, deberá consistir en incrementar su indicación en cada vez más hospitales y a mayor número de pacientes, que puedan así

beneficiarse de las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva.

## CONCLUSIONES

El papel de la cirugía torácica vídeo-asistida en el tratamiento del cáncer de pulmón es ya indiscutible y su aplicación está aumentando de forma exponencial en España y muchos países del mundo. Sin duda las grandes ventajas para los pacientes, la reducción de las complicaciones postoperatorias y la equivalencia en los resultados de supervivencia, nos permite estar seguros de que estamos en el camino adecuado.

El futuro nos ofrecerá nuevos avances, gracias a la mayor experiencia de los cirujanos e indudablemente gracias a los progresos de la tecnología en continua evolución. El otro gran reto que debemos perseguir es la recogida multicéntrica de datos, que permita validar el tipo de abordaje y la ampliación segura de las indicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson SJ, Herndon JE, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802- A prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4993-7.
2. Roviato G, Rubuffat C, Varoli F, Vergani C, Mariani C, Maccioco M. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for lung cancer. *Surg Laparosc Endosc*. 1992; 2: 244-7.
3. Roviato G, Varoli F, Vergani C, et al. VATS major pulmonary resections: the italian experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 10: 313-20.
4. Walker WS. VATS lobectomy: the Edinburgh experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 10: 291-9.
5. Yim APC, Liu HP, Izzat MB, et al. Thoracoscopic major lung resection: an Asian experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 10: 326-31.

6. Kaseda S, Aoki T, Hangai N. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Japanese experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 10: 300-4.
7. Mackenna RJ, Wolf RK, Brenner M, et al. Is VATS lobectomy an adequate cancer operation? *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 1903-8.
8. Roviato G, Varoli F, Vergani C, Maccioco M, Nucca O, Pagano C. Video-assisted thoracoscopic major pulmonary resections. Technical aspects, personal series of 259 patients, and review of the literatura. *Surg Endosc.* 2004; 18: 1551-8.
9. Mackenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1100 cases. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81: 421-6.
10. Onaitis MW, Petersen RP, Balderson SS, et al. Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure. Experience with 500 consecutive patients. *Ann Surg.* 2006; 244: 420-5.
11. Congregado M, Jiménez R, Gallardo G, Ayarra J, Loscertales J. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: 13 years' experience. *Surg Endosc.* 2008; 22: 1852-7.
12. Gonzalez D, Parabela M, García J, De la Torre M. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12: 514-5.
13. Gonzalez-Rivas D, Fieira E, Delgado M, Mendez L, Fernandez R, De la Torre M. Evolving from conventional video-assisted thoracoscopic lobectomy to uniportal: the story behind the evolution. *J Thorac Dis.* 2014; 6(Suppl 6): 599-603.
14. González-Rivas D, Fieira E, Delgado M, De la Torre M, Méndez L, Fernández R. Uniportal video-assisted thoracoscopic sleeve lobectomy and other complex resections. *J Thorac Dis.* 2014; (S6): S674-S681.
15. De la Torre M, González Rivas D, Fernández R, Delgado M, Fieira E, Méndez L. Uniportal VATS lobectomy. *Minerva Chir.* 2016; 71: 46-60.
16. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al, on behalf of the International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2014; 45: 633-9.
17. Petersen RP, Pham D, Toloza EM, et al. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients receiving induction therapy for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 214-8.
18. Watanabe A, Koyanagy T, Oshawa H, et al. Systematic node dissection by VATS is not inferior to that through an open thoracotomy: a comparative clinicopathologic restrospective study. *Surgery.* 2005; 138: 510-7.
19. D'Amico TA, Niland J, Mamet R, Zornosa C, Dexter EU, Onaitis MW. Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 226-31, discusion 231-2.
20. Nagai S, Imanishi N, Matsuoka T, Matsuoka K, Ueda M, Miyamoto Y. Video-assisted thoracoscopic pneumonectomy. Retrospective outcome analysis of 47 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1908-1913.
21. Mahtabifard A, Fuller CB, Mackenna RJ. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: s729-32.
22. Hanna JM, Berry MF, D'Amico TA. Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open. *J Thorac Dis.* 2013; 5(S3): S182-9.
23. Samson P, Guitron J, Reed MF, et al. Predictors of conversion to thoracotomy for video-assistes thoracoscopic lobectomy: a retrospective analysis and the influence of computed tomography-based calcification assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145: 1512-8.
24. Sawada S, Komori E, Yamashita M. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy requiring emergency conversion to thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36: 487-90.
25. De la Torre M, González-Rivas D, Fernández R, Delgado M, Fieira EM, Centeno A. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy in the animal model. *J Thorac Dis.* 2014; 6(S6): S656-9.
26. Aragon J, Perez-Mendez I. From open surgery to uniportal VATS: Asturias experience. *J Thorac Dis.* 2014; 6(Suppl 6): 644-9.
27. Anile M, Diso D, Mantovani S, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: going directly from open surgery to a single port approach. *J Thorac Dis.* 2014; 6(Suppl 6): 641-3.
28. Walker WS, Codispoti M, Yang Soon S, Stemenkovic S, Carnochan F, Pugh G. Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 397-402.

29. Loscertales J, Quero F, Congregado M, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: results in lung cancer. *J Thorac Dis.* 2010; 2: 29-35.
30. González- Rivas D, Fernández R, Delgado M, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 426-32.
31. González-Rivas D, Fieira E, Delgado M, Méndez L, Fernández R, De la Torre M. Is uniportal thoracoscopic surgery a feasible approach for advanced stages of non-small cell lung cancer? *J Thorac Dis.* 2014; 46: 641-8.
32. Falcoz PE, Puyraveau M , Thomas PA, et al. Video-assisted thoracoscopic versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J CardioThorac Surg.* 2016; 49: 602-9.
33. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc and Thorac Surg.* 2013; 16: 244-9.
34. Yim APC. VATS major pulmonary resection. Revisited controversies, techniques and results. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74:615-23.
35. Shah RD, D'Amico TA. Modern impact of video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Dis.* 2014; 6(S6): S631-6.
36. Nagahiro I, Andon A, Aoe M, et al. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedures. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 362-5.
37. Ng CSH, Wan IYP, Yim APC. Impact of video-assisted thoracoscopic major lung resection on immune function. *Asian Cardiovasc Thorac Am.* 2009; 17: 426-32.
38. Swanson SJ, Meyers BF, Gunnarsson CL, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is less costly and morbid than open lobectomy: a retrospective multiinstitutional database analysis. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 1027-32.
39. Kara HV, Balderson SS, D'Amico TA. Modified uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: Duke approach. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 2239-41.
40. Liu CC, Wang BY, Shih CS, Liu YH. Subxiphoid single-incision thoracoscopic left upper lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148: 3250-1.
41. Ng CSH, Rocco G, Wong RHL, Lau RWH, Yu SCH, Yim APC. Uniportal and single incision video-assisted thoracic surgery: the state of the art. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 19: 661-6.
42. González-Rivas D, Bonome C, Fieira E, et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 49: 721-31.

# Tratamiento endoscópico y de soporte en el carcinoma broncogénico avanzado

8

*A.M. Gómez Martínez, J.R. Jarabo Sarceda, J. Calatayud Gastardi*

## INTRODUCCIÓN

Cuando se diagnostica un paciente con carcinoma broncogénico en estadio avanzado, lo que ocurre habitualmente, o cuando progresa a pesar del tratamiento, puede requerir medidas paliativas o de soporte y es de destacar que aproximadamente en un tercio de los casos se desarrolla obstrucción de la vía aérea principal (VAP)<sup>(1)</sup>. Si esta es significativa, el paciente puede presentar una limitación importante en su calidad de vida debido a disnea grave, estridor, sofoco e incluso fallo respiratorio. En estos casos se indica el tratamiento endoscópico si no hay posibilidad de un tratamiento quirúrgico a causa de la localización de las lesiones o de una limitación funcional respiratoria y se realiza con el único fin de mejorar las condiciones del enfermo durante el tiempo de supervivencia<sup>(2)</sup>. Para realizar esta técnica es necesario que esté permeable el árbol bronquial distal a la zona tumoral a tratar, que exista parénquima pulmonar funcionante más allá de la obstrucción y que los síntomas de la enfermedad tumoral sean predominantemente respiratorios<sup>(3)</sup>. A partir de la clínica y con las pruebas de imagen, la tomografía axial computarizada (TAC) traqueobronquial permite dar información de la longitud del tumor, el grado de afectación de la pared y sobre todo si el tumor es puramente endoluminal o si afecta a la pared y tiene un componente extraluminal. Estos datos serán muy útiles a la hora de planear el tratamiento ya

que los tumores puramente endoluminales podrán ser tratados endoscópicamente para paliar los síntomas, bien mediante vaporización con láser, crioterapia, electrocauterio, tratamiento fotodinámico, braquiterapia y endoprótesis en la vía aérea. Por otra parte, la resonancia magnética nuclear (RMN) permite realizar secuencias T1 que muestran la anatomía de la tráquea y estructuras vecinas con gran detalle y las T2 pueden añadir información sobre la densidad de la zona a estudiar. Ya que, como hemos comentado, el carcinoma broncogénico no solo se diagnostica habitualmente en estadios avanzados, sino que también presenta una elevada mortalidad, un gran número de pacientes que lo padece desarrolla lo que se conoce como enfermedad oncológica terminal: progresiva, incurable y mortal que requiere adoptar medidas de soporte y paliativas. Por lo tanto, en este capítulo vamos a tratar la atención necesaria, y en ocasiones imprescindible, a un elevado porcentaje de pacientes con esta patología.

## BRONCOSCOPIA RÍGIDA

### Historia

La broncoscopia tuvo su inicio en los últimos años del siglo XIX cuando en 1897, Gustav Killian, conocido como el “Padre de la Broncoscopia”, diseñó el primer broncoscopio rígido (BR), iluminado con una fuente de luz externa y espejo frontal, y describió por primera vez las

**TABLA 1.** Técnicas de tratamiento de la estenosis de la vía aérea (EVA).

Técnica	Broncoscopia	Rapidez	Complicaciones
Resección broncoscópica	BR	++++	Hemorragia
Láser	BR/BF	++++	Hemorragia Fístula Incendio
Crioterapia	BR/BF	++	Mínimas
Electrocauterización	BR/BF	+++	Hemorragia
Endoprótesis	BR/BF	++++	Migración Infección Granulación
Braquiterapia	BF	+	Fístula
Terapia fotodinámica	BF	++	Cutáneas Pseudomembranas

BR: broncoscopia rígida, BF: broncoscopia flexible, CE: compresión extrínseca.

Adaptado de Disdier C, P. Díaz P, García E. Broncoscopia intervencionista y terapéutica. En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 1ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 125-4.

características que debía reunir un broncoscopio utilizándolo para la retirada de un cuerpo extraño de la vía aérea, procedimiento que constituyó un acontecimiento de gran relevancia para el desarrollo de la medicina respiratoria<sup>(4)</sup> que continuó en el siglo siguiente, con los trabajos de Chevalier Jackson<sup>(5)</sup>. Con el avance de las nuevas técnicas intervencionistas se ha desarrollado el tratamiento endoscópico del cáncer de pulmón con láser, crioterapia, coagulación por plasma de argón, electrocoagulación y colocación de prótesis endobronquiales que se llevan a cabo por equipos médicos (EM) de cirujanos torácicos o neumólogos especializados.

## Técnica

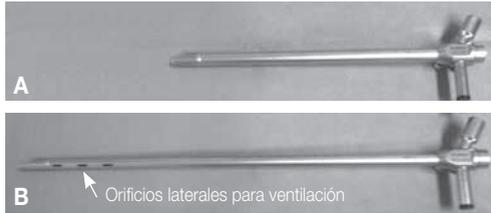
### Descripción

El BR es un instrumento tubular, recto, metálico, fabricado en acero inoxidable o en diferentes aleaciones, terminado en una punta biselada, que permite la intubación, exploración y manipulación de la vía aérea con fines diagnósticos y, sobre todo, terapéuticos. Tienen una

longitud de 29 cm (traqueoscopios), y entre 33 a 43 cm de longitud cuando son bronquiales (Fig. 1). Su punta biselada facilita la visión durante la intubación, permite el paso de las cuerdas vocales y de las estenosis, así como la resección mecánica incidiendo y cortando los tumores endobronquiales. Los broncoscopios tienen en su tercio distal los agujeros laterales introducidos por Killian, que permiten la ventilación del pulmón contralateral cuando se intuba en profundidad un solo lado (Fig. 1B). El extremo proximal del broncoscopio presenta diferentes puertas de entrada, especialmente diseñadas para diferentes usos. Unas, con un tamaño estándar, permiten la conexión de los respiradores y de la ventilación en *jet*. Otras permiten la introducción simultánea de diferentes tipos de fibras de láser y de sondas de aspiración<sup>(6)</sup>.

### Anestesia y preparación del paciente

La valoración preoperatoria depende de la urgencia del procedimiento y debe incluir: anamnesis con exploración física, consentimiento informado, analítica, radiografía de



**FIGURA 1.** A) Traqueoscopio rígido. B) Broncoscopio rígido.

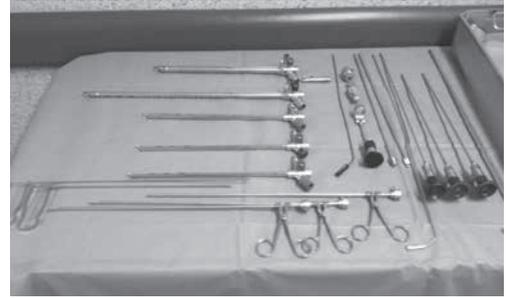
tórax, broncofibroscopia y, si es posible, TAC y espirometría. Es necesario evaluar el riesgo anestésico del paciente y se debe explorar la cavidad bucal, la dentadura, mandíbula y movilidad de la columna cervical. Puede realizarse bajo anestesia local y con sedación leve aunque habitualmente se prefiere la anestesia general. Para la anestesia se suele utilizar propofol intravenoso que produce una acción rápida y permite también una rápida recuperación del paciente, acompañado de midazolam como ansiolítico y amnésico, y fentanilo para tratar el dolor. El paciente debe estar en respiración espontánea durante la introducción del broncoscopio rígido siendo necesaria ventilación artificial del paciente, bien ventilación mecánica controlada con sistema cerrado conectado al broncoscopio rígido, o ventilación con *jet* Venturi. Se prepara el instrumental necesario que incluye todos los elementos del BR y material auxiliar como cazoletas, gasas estériles, jeringas, suero frío y caliente (Fig. 2). Seguidamente se realiza la puesta a punto y calibración de todos los aparatos previo al inicio de la intervención.

### Técnica del procedimiento

Existen distintos métodos de intubación con broncoscopio rígido: intubación con laringoscopio, con tubo endotraqueal insertado previamente y la técnica clásica que requiere entrenamiento del EM para realizarlo con rapidez y precisión.

### Indicaciones

Con relación con el tema que nos ocupa y excluyendo su utilización para la extracción



**FIGURA 2.** Instrumental broncoscopio rígido.

de cuerpos extraños o biopsia, la broncoscopia rígida es una técnica invasiva con indicaciones especialmente terapéuticas. Las características ideales para el tratamiento endoscópico de estas lesiones son: morfología polipoidea, exofítica, con un diámetro axial menor de 4 centímetros, sin componente extraluminal, localizada en tráquea o bronquio principal y con permeabilidad/funcionalidad de árbol bronquial distal a la obstrucción. Por otra parte, cuando la VAP está afectada por un tumor irreseccable, la broncoscopia intervencionista puede indicarse como paso previo a la quimioterapia o radioterapia, o ante la falta de respuesta a dicho tratamiento e incluso excepcionalmente, se han descrito casos de carcinoma broncogénico irreseccables, que pudieron ser intervenidos tras el tratamiento con láser<sup>(7)</sup>. En otros, el tratamiento endoscópico puede ser una alternativa a la cirugía cuando, aun siendo reseccables, debido a su elevado riesgo funcional o anestésico se consideran inoperables<sup>(8)</sup> y también puede ser útil antes de la quimioterapia de inducción y la resección quirúrgica<sup>(9)</sup>. La elección del tipo de procedimiento depende del tipo de lesión, la rapidez de presentación de los síntomas, el estado general del paciente y la experiencia del EM que lo va a tratar<sup>(1)</sup>.

### Contraindicaciones

- Locales: infecciones o tumores supraglóticos con estenosis u obstrucción laríngea, enfermedades que cursan con imposibilidad o limitación de apertura bucal o limitación para la extensión cervical como la espondi-

litis anquilosante, traumatismos faciales o alteraciones congénitas en la cara o inestabilidad de columna cervical.

- Generales: inestabilidad hemodinámica del paciente, coagulopatía severa, trombocitopenia  $< 50.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  e insuficiencia respiratoria severa con hipoxemia refractaria a la administración de oxigenoterapia.

### Complicaciones

Se ha descrito una mortalidad relativamente baja al igual que el índice de complicaciones<sup>(3)</sup> sobre todo si la técnica es la adecuada y el EM tiene la experiencia necesaria. Podemos dividir las complicaciones según sean debidas a la anestesia, a la introducción del broncoscopio rígido o a la técnica realizada. La más común es el daño en las piezas dentarias y encías, sobre todo en sujetos con un cuello corto y grueso y micrognatia<sup>(2)</sup> y la más grave es la aparición de arritmias y cardiopatía isquémica, con frecuencia relacionadas con la presencia de hipoxemia durante la realización de la técnica que es la complicación con mayor incidencia (15% de los pacientes)<sup>(10)</sup>. Otras complicaciones pueden ser la presencia de edema de glotis, perforación del esófago, hemorragia amenazante, insuficiencia respiratoria, ruptura yatrógena de la pared bronquial o traqueal, sobre todo en caso de resección tumoral o dilatación de estenosis y la obstrucción de la vía aérea previamente sana por migración de la lesión tumoral reseca. Si se utiliza halotano durante la anestesia se puede producir una afectación secundaria en el especialista que realiza la técnica.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO CON LÁSER

### Bases físicas

El láser (*light amplification by stimulated emission of radiation*) es un haz de luz luminoso capaz de concentrar una enorme cantidad de energía, en un breve espacio de tiempo. El

primero fué construido por Maimann en 1960, aprovechando las teorías de Einstein en 1917, sobre los efectos de la luz estimulada<sup>(11)</sup>. El láser construido por Maimann era un cilindro de rubí, formado por óxido de aluminio y cromo, con dos bases en forma de espejo, una completamente opaca y la otra semitransparente. Maimann logró estimular los electrodos de la última capa de los átomos de cromo, con una lámpara *flash* externa al cilindro. El salto de los electrones y sus viajes de ida y vuelta entre las dos bases hacía que se fueran generando fotones que iban aumentando progresivamente y que, en un momento determinado, la luz del interior del cilindro fuera tan intensa que lograra salir a través del espejo semitransparente en forma de haz luminoso muy penetrante y con poca dispersión lateral. Este haz de luz presenta las siguientes características:

- Monocromía: la luz láser se transmite en la misma longitud de onda, produciéndose un haz luminoso monocromático en frecuencia y bien definido.
- Coherencia: la emisión del haz de luz por una fuente láser se emite mediante radiaciones en fase entre sí misma, en el espacio y en el tiempo.
- Paralelismo: el láser, gracias a la capacidad de superposición de sus ondas luminosas, se dirige en una sola dirección y con muy poca divergencia.
- Poder elevado: la alta concentración de energía emitida (energía transportada por unidad de superficie de sección del haz) en tan pequeña unidad de tiempo, a veces menos de un segundo, hace que esta incida sobre los tejidos con una alta potencia.

Estas propiedades del láser son adaptadas en medicina para conseguir los siguientes efectos: electrodinámico, fotobiológico, fotoquímico y térmico. Con el efecto electrodinámico se consigue provocar ondas de choque en su interior y producir destrucciones muy localizadas. Por el efecto fotobiológico se consigue, mediante la aplicación de un láser de mediana potencia, estimular selectivamente las mitocondrias celulares

por interacción de cuánticos fotónicos y estructuras subcelulares y por el efecto fotoquímico se destruyen, mediante un proceso fotodinámico, células previamente fotosensibilizadas con hematóporfirinas detectadas por fluorescencia tal y como hablaremos en el apartado correspondiente. El efecto más conocido es el efecto térmico<sup>(12)</sup>, es decir, la capacidad de aumentar la temperatura de un tejido. La elevación de la temperatura en los tejidos, producida por un impacto de láser, es directamente proporcional al poder incidente del láser utilizado e inversamente proporcional al volumen de tejido impactado. Se puede calcular multiplicando la superficie de la zona impactada, por la profundidad de penetración. La profundidad de penetración en un tejido depende de la naturaleza del mismo, de su color, consistencia y vascularización, así como del tipo de láser usado, según su longitud de onda. Un haz láser fuertemente absorbido provocará una fuerte elevación de la temperatura superficial, mientras que el mismo haz débilmente absorbido provocará una elevación de la temperatura más débil pero más profunda.

### Técnica

Esta técnica debe realizarse en quirófano, bajo anestesia general y con mantenimiento de una concentración de oxígeno durante la aplicación del láser inferior al 40% para evitar la ignición de la vía aérea. El EM debe tener conocimiento completo de las estructuras anatómicas del árbol traqueobronquial, así como de sus relaciones con los órganos de vecindad, en previsión de yatrogenia sobre estos últimos, en particular sobre los grandes vasos o el esófago. Asimismo, debe conocer la extensión del tejido patológico a tratar, con el estudio meticuloso de los exámenes necesarios para su exhaustiva localización. La mayoría de los tratamientos se practican bajo anestesia general y con broncoscopio rígido, con dos canales de aspiración y un dispositivo adicional para la fijación y paso de la fibra del láser. El material se completa con un fibrobroncoscopio de canal ancho que se utiliza para aspirar las partes más distales del árbol bronquial, introduciéndolo a

través del broncoscopio rígido en las grandes resecciones tumorales y también para efectuar pequeñas resecciones de recidivas locales. Tras intubar con el broncoscopio rígido se examina con cuidado la lesión a tratar, evitando sangrados que limiten la visualización sus bordes. Los primeros disparos del láser sirven para probar la capacidad de absorción del tejido y el poder de penetración y con la punta del broncoscopio rígido se puede resecar el tejido ya afectado. El impacto láser es dirigido por el especialista mediante un pedal, equipado con gafas especiales para evitar la eventualidad de una lesión ocular. Los trozos de tumor resecaado y los detritus serán aspirados inmediatamente, con las sondas de aspiración o con las pinzas ópticas. Durante todo el tratamiento debemos dar preferencia a las necesidades ventilatorias indicadas por el anestesta<sup>(13,14)</sup>. Se pueden utilizar diferentes tipos de láser en patología traqueobronquial: el láser de gas, como el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y el de argón, o bien sólido, el de Neodimio:YAG (YAG-Nd) y el láser Diodo. Su acción viene condicionada por su longitud de onda y por el tipo de tejido a tratar.

### Indicaciones

Lesión obstructiva intrabronquial o traqueal que provoca síntomas, con lecho distal permeable (Fig. 3).

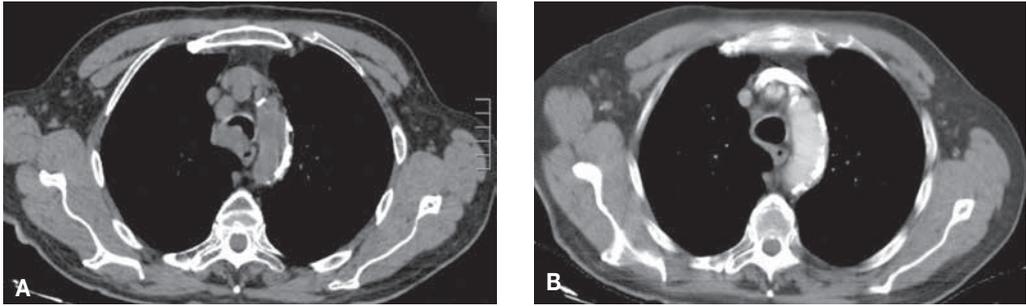
### Contraindicaciones

Relativas: comorbilidad significativa, lesión localizada en la pared posterior traqueal por el alto riesgo de perforación o fistulización y la afectación tumoral difusa y con gran componente extraluminal.

Absolutas: obstrucción traqueal o bronquial por compresión extrínseca y lecho distal pulmonar no viable.

### Complicaciones

Se pueden presentar complicaciones, incluso fatales<sup>(15)</sup>. Estas complicaciones (hemorragias masivas, perforaciones a órganos vecinos, anoxia) se pueden evitar con una buena técnica y una correcta valoración de los enfermos a tratar. Dumon



**FIGURA 3.** A) Carcinoma broncogénico con lesión endotraqueal. B) Evaluación tras tratamiento con láser.

así lo demuestra en una serie de casi 5.100 casos, con una mortalidad de solo 5 por 1.000 casos en lesiones malignas<sup>(16)</sup>. Otros accidentes, como la ignición, pueden ocurrir cuando se utiliza el fibroscopio introducido a través de un tubo de intubación endotraqueal; si se emplea alta energía en vatios y alta concentración de oxígeno.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO CON CRIOTERAPIA

### Bases físicas

La crioterapia es un método citotóxico que lesiona los tejidos por la formación de esferas de congelación con centro en la punta de la sonda de frío o criosonda. No afecta a las estructuras ricas en colágeno, lo que supone una ventaja sobre otras técnicas para su utilización en órganos con relaciones vasculares muy próximas, evitando lesiones colaterales potencialmente graves<sup>6</sup>. Se basa en la aplicación repetida de ciclos de congelación-descongelación sobre los tejidos provocando su destrucción. Los agentes criogénicos más utilizados son gases en fase líquida sometidos a gran presión, que disminuyen su temperatura cuando se descomprimen bruscamente al pasar a su estado gaseoso. El gas más utilizado es el óxido nitroso.

### Técnica

Puede hacerse bajo anestesia general o local y los resultados de dicho tratamiento no son inmediatos. Las sondas empleadas son de dos

tipos: semirrígidas y flexibles. Las primeras, necesarias para el tratamiento de grandes tumores, se aplican únicamente con broncoscopio rígido. Las flexibles, de acción mucho más limitada, han sido diseñadas para su utilización con fibrobroncoscopio de grueso canal, únicamente válidas para tratamiento de pequeñas lesiones pero permitiendo llegar a divisiones bronquiales distales no accesibles con BR. La aplicación del frío debe realizarse de manera pautada, sin olvidar las acciones que se producen en los tejidos, con ciclos sucesivos de congelación rápida durante 20 segundos y posterior descongelación lenta. Puede hacerse contactando la sonda en la superficie de la lesión a tratar o bien, penetrando en el interior del tumor.

### Indicaciones

Lesiones obstructivas intraluminales de la vía aérea pero no las que causan un fallo respiratorio severo y agudo porque los resultados derivados de su aplicación son tardíos<sup>(17,18)</sup>. Otro efecto añadido es favorecer la acción de la quimioterapia por efecto vascular<sup>(19)</sup>.

### Contraindicaciones

En estenosis críticas, por un edema inmediatamente posterior al tratamiento y una disminución aún más severa del calibre de la vía aérea.

### Complicaciones

Hay que evitar los giros de la punta del fibrobroncoscopio cuando se está aplicando

congelación por la fragilidad de la fibra óptica en esta situación y no retirarla hasta que alcance la descongelación para no arrancar el tejido. En general las posibles complicaciones son poco frecuentes y entre ellas están la fiebre y la hemorragia.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO CON ELECTROCAUTERIZACIÓN Y COAGULACIÓN POR PLASMA DE ARGÓN

### Bases físicas

El uso de las corrientes eléctricas para quemar los tejidos se denomina electrocauterización o diatermia. Debido a la diferencia de voltios entre la sonda y el tejido diana, los electrones fluirán y la densidad de corriente puede controlarse al usar sondas que conduzcan los electrones hacia el tejido diana<sup>(20)</sup>. Los electrones generarán calor para la coagulación de los tejidos debido a la resistencia superior del tejido diana. La coagulación con plasma de argón (CPA) utiliza el flujo en chorro del gas argón ionizado para conducir los electrones, lo que permite un modo de tratamiento de no contacto<sup>(21)</sup>. Su acción es semejante a la del electrocauterio, pero con la particularidad de que la electricidad se transmite por un chorro de argón, que hace una distribución relativamente amplia del mismo sobre la superficie del bronquio, produciendo un efecto coagulador más extenso. Tiene una penetración en profundidad de solo unos milímetros por lo que es más adecuado para lesiones superficiales y extensas así como para el tratamiento de las hemorragias. Los hallazgos histológicos tras su aplicación muestran los mismos cambios que con el electrocauterio.

### Técnica

Se puede realizar con broncoscopio flexible o rígido y bajo anestesia local o general, utilizando sondas para realizar una conductancia

controlada de los electrones, que incluyen los fórceps para biopsia, bisturís, sondas romas, barras de aspiración o lazos de corte.

### Indicaciones

Similares a las comentadas previamente para crioterapia. Lesiones visibles endoscópicamente y con gran componente endoluminal que pueden ser abarcadas con el bucle del electrodo. Las técnicas de calor consiguen una hemostasia rápida, lo que permite la descompresión mecánica de los tumores obstructivos. La CPA como modo de no contacto al usar un haz de plasma de argón también aclara el conjunto de mucosidad y sangre y conduce los electrones a través de los recovecos del árbol bronquial. Ello permite la pulverización de áreas de superficie más amplias para obtener una necrosis homogénea y superficial<sup>(20)</sup>.

### Contraindicaciones

Hay que destacar la interferencia con la corriente eléctrica en pacientes portadores de marcapasos.

### Complicaciones

La hemorragia ha sido descrita en algunas ocasiones (2,5%). La mortalidad es baja. Otras posibilidades son quemaduras por fuego al utilizar oxígeno a elevadas concentraciones, con riesgo de ignición de endoprótesis de silicona. Su utilización en pacientes portadores de marcapasos o desfibriladores puede desencadenar mal funcionamiento de los aparatos como se ha comentado previamente.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO CON PRÓTESIS

### Historia y tipos de prótesis

La introducción de prótesis de la vía aérea principal de forma endoscópica se inició hace más de 50 años<sup>(22)</sup>, aunque la técnica no se llegó a popularizar. Desde estos primeros años

no existen referencias en cuanto a este tipo de prótesis hasta la descripción por Montgomery de su tubo en "T"<sup>(23)</sup> con la intención de tratar las estenosis traqueales subglóticas. El auténtico impulso en lo que se refiere a las endoprótesis traqueobronquiales se debe al endoscopista francés Dumon que, en 1989, publicó sus primeros resultados con la prótesis de silicona diseñada por él y cuya colocación se lleva a cabo a través de broncoscopia rígida<sup>(24)</sup>. Desde entonces se han desarrollado tanto la técnica de la colocación del tubo en T de Montgomery, como las endoprótesis traqueobronquiales y son procedimientos de uso sistemático en unidades específicas de endoscopia respiratoria y en servicios de cirugía torácica<sup>(25)</sup> con el objetivo de conservar la permeabilidad de la vía aérea. Existen muchos tipos de prótesis, materiales y tamaños a seleccionar en función de la patología a tratar. Podemos clasificarlas en: prótesis de silicona, metálicas y mixtas. Las prótesis de silicona tipo Dumon derivan del tubo en T de Montgomery<sup>(26)</sup>, es la más utilizada actualmente, y considerada por muchos autores como el modelo de referencia ya que son más económicas, pueden retirarse con facilidad y no permiten el crecimiento de tejido tumoral a su través. Existe una amplia experiencia que ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en lesiones malignas como benignas<sup>(27)</sup>. Está diseñada como un cilindro de silicona con una pared interna lisa y una serie de pivotes en la superficie externa que sirven para fijarse en la pared de la vía aérea y reducir la isquemia de la mucosa limitando el contacto con la pared de la vía aérea. La principal ventaja de esta prótesis es su facilidad para su recolocación o retirada cuando es necesario con la ayuda de un fórceps. Su pared impide el crecimiento intraluminal de tejido inflamatorio o tumoral y tiene un coste menor que las metálicas como ya hemos comentado. Existen diversos modelos con diferentes diámetros (9-18 mm de diámetro externo) y longitudes (20-60 mm), un modelo en Y para lesiones tráqueo-bronquiales y un modelo en reloj de arena. La Polyflex<sup>(28)</sup> es una prótesis auto-expandible no metálica, confeccionada con una malla de poliéster recubierta

de silicona. La prótesis de Hood fue diseñada en un principio como un tubo de silicona liso con un reborde en los extremos que sirven para anclarse en la luz de la vía aérea; los nuevos modelos incluyen además pivotes en la pared externa<sup>(29)</sup>. La prótesis de Westaby T-Y es similar a la prótesis de Montgomery pero bifurcada en Y en su extremo distal. La prótesis de Noppen (*Screw-thread stent*)<sup>(30)</sup> es un cilindro de material plástico llamado Tygon con pared externa térmicamente moldeada como un tornillo. En general las prótesis metálicas respecto a las plásticas ofrecen ciertas ventajas: son radioopacas, tienen un cierto grado de distensibilidad dinámica, son fáciles de insertar y respetan la ventilación a través de orificios lobares cuando estos deben ser cubiertos por la prótesis<sup>(31)</sup>. Se clasifican en dos grupos: autoexpandibles, que alcanzan un diámetro predeterminado una vez liberadas y no expandibles de diámetro fijo, que deben dilatarse con balón. Los modelos autoexpandibles tuvieron como primer exponente la prótesis de Gianturco, prótesis metálica con expansión de su estructura que hace que se ancle firmemente a la pared traqueal<sup>(32)</sup>. La prótesis Walstent es una prótesis metálica autoexpandible elaborada como una malla de monofilamentos de una aleación de cobalto-cromo. Las prótesis Ultraflex y Accuflex son prótesis autoexpandibles compuestas como una malla de nitinol, aleación de níquel y titanio que tiene la propiedad de deformarse plásticamente a bajas temperaturas y recuperar su forma a mayor temperatura. La aleación tiene la propiedad de conservar una "memoria de forma" relacionada con la temperatura, de manera que, a temperatura corporal, se distiende, encogiéndose de nuevo con el frío<sup>(33,34)</sup>. Tiene una flexibilidad elástica superior a la del acero y responde mejor a tensiones como las producidas por la tos. La prótesis, que es resistente a la elongación longitudinal cuando se la comprime externamente, debido a su diseño en malla, es también más fácil de desplegar, adaptar o extraer que otras prótesis metálicas<sup>(35)</sup>. Hay modelos que están recubiertos por una capa de poliuretano pero sus posibles ventajas están discutidas<sup>(36)</sup>.

Los modelos autoexpandibles y extraíbles como el de Ninitol'9 o el de Perrone<sup>(37)</sup> pueden representar una buena alternativa. Otros tipos de prótesis se consideran expandibles a través de balones de dilatación con la ventaja de que son potencialmente extraíbles<sup>(38)</sup>. Se han descrito otros modelos de prótesis alternativos al modelo clásico de Dumon. Entre estos cabe citar las denominadas prótesis dinámicas<sup>(39)</sup> y el descrito por Noppen<sup>(40)</sup>, con la ventaja respecto al modelo clásico de no necesitar material específico para su inserción y su menor coste económico, algo a tener en cuenta. Las prótesis mixtas son prótesis de silicona reforzadas con anillos metálicos. Una de las más utilizadas es la *Dynamic stent, Rusch Dynamic Y-Stent* o prótesis de Freitag<sup>(41)</sup>. Es una prótesis mixta traqueobronquial bifurcada en Y confeccionada de silicona con unos refuerzos de acero en U incluidos en la silicona que forman bandas en su pared anterior y lateral imitando los cartílagos traqueales. La pared posterior es de silicona fina y flexible que oscila con la tos imitando la porción membranosa de la tráquea, lo que facilita el aclaramiento de secreciones.

### Técnica

El tratamiento debe ser realizado en un quirófano que disponga del material habitual para intervenciones quirúrgicas, se contará con un equipo de anestesista con conocimientos en las técnicas endoscópicas y con personal auxiliar entrenado. Asimismo se dispondrá del material endoscópico necesario: fibrobroncoscopio, broncoscopio rígido con tubos de distintos calibres, telescopios, pinzas rígidas y flexibles, catéteres de aspiración, balones de dilatación, equipo de láser, prótesis de distintos modelos y calibres. En cualquier caso la mayoría de las veces hay que recolocar la prótesis hasta su mejor situación utilizando unos fórceps bajo visión directa. Cada tipo de prótesis tiene un sistema de liberación. Pueden implantarse tanto con broncoscopio rígido como flexible excepto las prótesis de silicona, cuya inserción solo es posible con el broncoscopio rígido. La prótesis de Dumon requiere colocarse utilizando un

broncoscopio rígido y, por lo tanto, bajo anestesia general. La Polyflex se coloca fácilmente a través de un broncoscopio rígido, utilizando un introductor. Su elasticidad permite la adaptación a estenosis irregulares y su pared es más fina que la de la prótesis de Dumon. Las prótesis metálicas son de inserción sencilla, mediante fibrobroncoscopio bajo anestesia local, y su migración es muy difícil. La inserción de la prótesis mixta de Freitag es más complicada y puede ser necesario un fórceps introductor. Sin embargo, su extracción no es difícil. De cualquier modo, en la mayoría de los casos se prefiere utilizar el broncoscopio rígido por la facilidad en el manejo de las complicaciones y ser un procedimiento más seguro y rápido.

### Indicaciones

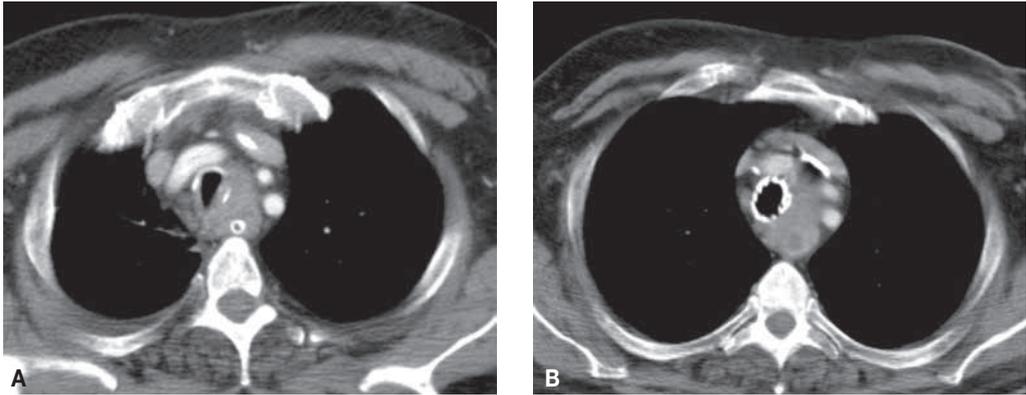
La inserción de una prótesis está indicada cuando el paciente presenta una estenosis por infiltración mucosa o compresión extrínseca o para ejercer un efecto barrera evitando recidivas de la estenosis, así como cuando hay pérdida de la integridad de la pared de la vía aérea (Fig. 4).

### Contraindicaciones

En pacientes con enfermedad muy avanzada en los que la expectativa de vida es de días o semanas, deben plantearse otros métodos paliativos y no deben ser candidatos de colocación de prótesis<sup>(42)</sup>.

### Complicaciones

Una vez realizada la intervención y ya en el período postoperatorio, el paciente tiene un cuerpo extraño en la vía aérea que, obviamente, no tiene epitelio respiratorio con su movimiento mucociliar ni la elasticidad traqueal que permite modificar su diámetro en los movimientos respiratorios. Esto puede contribuir a que exista una retención de secreciones, migración o rotura de la prótesis y crecimiento de tejido de granulación o de tejido tumoral hasta en más del 20% de los casos y hacen que sea imprescindible la realización de fibrobronoscopias de control a



**FIGURA 4.** A) Carcinoma broncogénico con lesión de pared traqueal. B) Evaluación tras colocación de endoprótesis.

los pacientes portadores de una endoprótesis traqueobronquial<sup>(43)</sup>, por otra parte se puede producir perforación de la pared traqueal o de las estructuras vasculares adyacentes. Por todo ello es importante seleccionar adecuadamente la prótesis y su tamaño para evitar estas complicaciones. Para las prótesis de Dumon las complicaciones más frecuentes son, la migración (9,5%), la formación de tejido de granulación (8%) y la retención de secreciones (4%)<sup>(44)</sup>. En las prótesis autoexpandibles se han descrito numerosos inconvenientes, el principal es su imposibilidad de extracción una vez enclavada en el interior de la vía aérea. No menos importantes son los accidentes de perforación traqueal que han llegado a la perforación de estructuras vasculares de la vecindad y el crecimiento de tejido de granulación a través del entramado metálico de la prótesis.

### Modelo ideal

No hay un modelo ideal de endoprótesis útil en todo tipo de circunstancias, pero según el tipo de lesión a tratar podríamos decir que debería poseer los criterios de:

- a) Biocompatibilidad.
- b) Impermeabilidad.
- c) Dinamismo.
- d) No migración.
- e) Sencillos en cuanto a su inserción y su extracción.

- e) Efectivas en lo que concierne a la resolución de las estenosis de la vía aérea.
- f) Bajo coste.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO CON BRAQUITERAPIA

### Historia

El término braquiterapia (BT) se refiere a la aplicación de radioterapia endobronquial localizada para tratar lesiones tumorales con alta energía radiante y limitar la radiación de tejidos nobles sanos. Lo acuñó Forsell, en 1931, para denominar una modalidad terapéutica que, a diferencia de la radioterapia externa, se caracteriza por la proximidad al tumor de las fuentes radiactivas. Dependiendo de la dosis de radiación, existen 3 modalidades: braquiterapia de baja tasa (1 Gy por hora), tasa intermedia (2 a 10 Gy por hora) y alta tasa (mayor de 10 Gy por hora). Esta última es la más empleada ya que tan solo requiere sesiones de 10-15 minutos, no precisa ingreso, la dosificación de la radiación es más controlable y el riesgo de irradiación del personal sanitario es muy bajo. Esta última se desarrolló en la década de los ochenta, con la obtención de fuentes cuya tasa es diez mil veces superior a las convencionales. Los isótopos radiactivos se

utilizan habitualmente en la práctica clínica en forma de “semillas”, hilos, alambres, agujas, cápsulas.

### Técnica

La braquiterapia puede aplicarse intraoperatoria, percutánea o transbronquialmente de forma intersticial colocando la fuente radioactiva dentro del tumor. La técnica endobronquial es la más utilizada, y en ella los aplicadores de la carga radioactiva se introducen a través del canal de trabajo del broncoscopio para dejarla en el bronquio afecto. Se realiza con anestesia local y sedación, colocando un catéter endobronquial con broncoscopio flexible. A través del catéter se posiciona una fuente radiactiva (iridio 192) en sesiones ambulatorias periódicas.

### Indicaciones

Las indicaciones de la braquiterapia en el cáncer de pulmón no operable son: la radiación de un cáncer en un paciente no quirúrgico con intento curativo y la radiación de una obstrucción tumoral primaria o recurrente de la vía aérea. Este tratamiento puede combinarse también con la radioterapia externa. La braquiterapia endobronquial con dosis elevada (BEDE) es una modalidad avalada en el tratamiento paliativo y, en casos muy seleccionados, curativo de la obstrucción de la vía aérea producida por tumores malignos<sup>(45)</sup>. Mejora la sintomatología e incluso los índices espirométricos, y la tolerancia al ejercicio, incrementando la relación ventilación/perfusión y disminuyendo la obstrucción al flujo aéreo. Asimismo, hay una clara regresión de las lesiones endobronquiales tras el tratamiento<sup>(46)</sup> (Fig. 5).

### Contraindicaciones

Se consideran contraindicaciones un gran componente extrabronquial, grandes adenopatías, compresión bronquial extrínseca, lesiones que afecten a grandes vasos, lesiones ulceradas o con necrosis de la pared bronquial y, evidentemente, lesiones a las que no llegue el catéter portafuentes.

### Complicaciones

La hemoptisis masiva y formación de fístulas son las complicaciones más importantes. La incidencia de hemoptisis fatal varía del 0% al 42% según las series. La localización en bronquios de lóbulos superiores y bronquio principal derecho se asocian con mayor incidencia de hemoptisis. Las complicaciones asociadas a la inserción del catéter son raras (0,5%) pero se ha descrito neumotórax, sangrado, infección, tos, movilización del catéter, arritmias, broncospasmo. La bronquitis postradiación aparece en el 10% y la broncoestenosis puede aparecer como complicación tardía<sup>(47)</sup>.

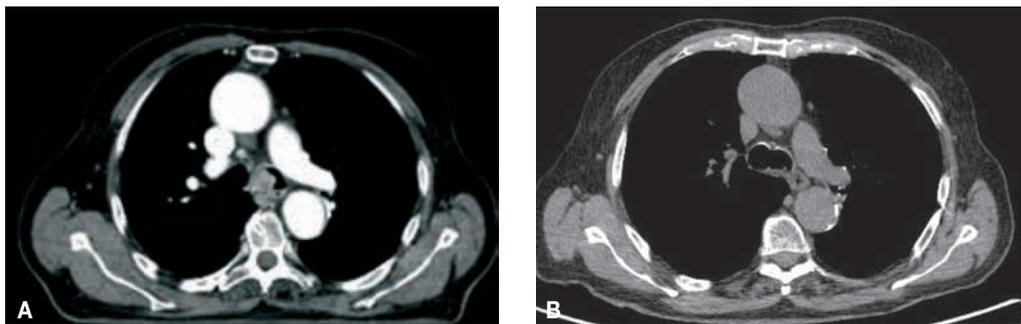
## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO CON TERAPIA FOTODINÁMICA

### Concepto

La terapia fotodinámica (PDT) consiste en la inyección intravenosa de un agente fotosensibilizante que es retenido en las células tumorales y que más tarde por la acción de la luz se convierte en citotóxico destruyendo selectivamente las células malignas. Tras la inyección del sensibilizante, en un segundo paso, este agente es irradiado con láser o con alguna fuente de luz que emita a una longitud de onda específica (630 nm), produciéndose fotoactivación del mismo, lo cual genera una reacción fotoquímica con producción local de radicales libres que en última instancia llevan a la muerte celular tumoral. La aplicación de radiación láser se hace con el broncoscopio flexible. Los resultados en desobstrucción son similares a los de la resección láser, siendo la PDT más lenta en su inicio de acción (no desobstruye inmediatamente) y presenta un efecto más prolongado<sup>(48)</sup>.

### Indicaciones

Está indicada en el tratamiento paliativo de lesiones que afecten exclusivamente a la pared bronquial especialmente en las periféricas ya que se utiliza el BF.



**FIGURA 5.** A) Recidiva de carcinoma broncogénico con lesión endobronquial. B) Evaluación tras braquiterapia.

### Contraindicaciones

En pacientes con porfiria o alergias a porfirinas<sup>(49)</sup>. Cuando hay afectación ganglionar, infiltración submucosa o compresión extrínseca.

### Complicaciones

Se puede presentar fiebre, fotosensibilidad ocular y cutánea que en ocasiones dura más de un mes. También se han descrito perforaciones y hemorragias.

## TRATAMIENTO DE SOPORTE EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO AVANZADO

En los casos de carcinoma broncogénico avanzado que nos ocupa, no solo hay que atender a las situaciones a menudo críticas que provoca la extensión endobronquial de la enfermedad, también llegado el momento, cuando la progresión y la aparición de metástasis condiciona una situación clínica terminal, tanto el paciente como su entorno familiar necesitarán de un manejo específico de las complicaciones que se presenten en el curso de su enfermedad irreversible para poder atenuar su sufrimiento sin expectativas de control, con medidas específicas antitumorales (tratamiento oncológico activo). Es deseable en estos casos la existencia de unos mecanismos que aseguren un operativo de continuidad asistencial a todos los ni-

veles del sistema sanitario para la prestación de unos cuidados integrales al paciente y a sus cuidadores hasta la muerte del paciente y, tras ella, durante una etapa de duelo limitada, y no patológica, a la familia<sup>(50)</sup>. En principio, el modelo por el que se apuesta es el del cuidado en domicilio como primera elección. El Hospital queda como opción en curso evolutivo o segunda opción si no hay condiciones para el cuidado familiar. El equipo de atención primaria (médico de familia, enfermería y trabajador social) es el principal responsable de la atención domiciliar programada y se coordinará con las unidades de apoyo de hospitalización domiciliar y con el hospital. En general, la enfermera de familia será la persona con presencia más continua en las visitas mientras que el médico de familia actuará principalmente en el control de síntomas y planificará el seguimiento del paciente, especialmente en el cuidado de transición que consiste en aquel que se debe proporcionar en el paso de una etapa de la enfermedad a otra o de un lugar de cuidado a otro. El apoyo psicológico y la atención integral (biopsicosocial) son habilidades que deben formar parte imprescindible de las competencias de todos los profesionales que atiendan al paciente. La mayoría de las veces se podrá prestar ayuda sin requerir intervenciones de psicólogos, las cuales deben quedar reservadas a situaciones claramente disfuncionales. Los problemas más frecuentes que hay que controlar suelen ser anorexia, dolor, disnea, tos, hemoptisis y

ocasionalmente control del síndrome de vena cava superior. En esta situación de atención domiciliaria al paciente terminal el concurso de especialistas puede ser necesario por tanto para tratar un derrame pleural que provoca disnea no solo con toracocentesis evacuadora periódica sino también con drenaje pleural tunelizado que requiere anestesia local y se puede colocar de forma ambulatoria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lee P, Colt HG. Bronchoscopy in lung cancer. Appraisal of current technology and for the future. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1290-300.
- Díaz Jiménez P, Rodríguez AN. Broncoscopia rígida. En: Díaz Jiménez JP, Rodríguez AN, eds. *Neumología intervencionista.* Barcelona: Ediciones Gea; 2000. p. 1-18.
- Cosano Povedano A, Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, Rubio Sánchez J, Pascual Martínez N, Escribano Dueñas A. Cinco años de experiencia en el tratamiento endoscópico de la estenosis de la vía aérea principal. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 322-7.
- Xaubet A, Agustí C. La broncoscopia en el nuevo milenio. *Med Integral.* 2002; 39: 247-8.
- Chevalier J. The technique of insertion of intratracheal insufflation tubes. *Pediatric Anesthesia.* 1996; 6: 230.
- Díaz-Agero P, Canseco F, Gil JL. Indicaciones y técnica de la Broncoscopia rígida. En: Díaz-Agero P, Flandes J, eds. *Monografías Neumomadrid. Broncoscopia diagnóstica y terapéutica.* Vol. X. Madrid: Ergon; 2007. p. 53-70.
- Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Feijo S. Laser in lung cancer. An 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients. *J Bronchol.* 1994; 1: 105-11.
- Prakash U. Bronchoscopic resection of surgically resectable tracheobronchial neoplasms. *J Bronchol.* 1996; 3: 85-7.
- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Endoscopic treatment of lung cancer invading the airway before induction chemotherapy and surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20 464-7.
- Perrin G, Colt HG, Martin C, Mak MA, Dumon JF, Gouin F. Safety of interventional rigid bronchoscopy using intravenous anesthesia and spontaneous assisted ventilation. A prospective study. *Chest.* 1992; 102: 1526-30.
- Mainmann TH. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature.* 1960; 187: 493.
- Bodeker V. Influence of thermal effects the width of necrotic zones during cutting and coagulating with Laser beams. *Laser Surgery. Proceeding of the first International Symposium on Laser Surgery.* Israel 5-6 nov, 1975. p. 101-8.
- Díaz Jiménez JP. El láser en patología traqueobronquial. *Arch Bronconeumol.* 1986; 22: 28-33.
- Meric B, Dumon JF, Garbe L, Saux, Dupin. Quinientas endoscopias mediante laser yag en broncología. *Arch Bronconeumol.* 1983; 19: 73-9.
- Casey KR, Fairfax WR, Smith SJ, Dixon JA. Intraluminal fire ignited by the Nd-Yag laser during treatment of tracheal stenosis. *Chest.* 1983; 84: 295-6.
- Dumon MC, Cavaliere S, Dumon JF. Endobronchial laser therapy. *Rev Mal Respir.* 1999; 16: 601-8.
- Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy. *J Bronchol.* 1995; 2: 323-7.
- Callol L, Villegas F, Díaz Jiménez P. La broncoscopia rígida: sus aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. En: Álvarez-Sala Walther JL, Martínez Cruz R, eds. *Atlas de Broncoscopia.* Barcelona: Temis Pharma; 1998. p. 26-9.
- Homasson JP, Pecking A, Rodens S, Angebault M, Bonniot JP. Tumor fixation of bleomycin labeled with 57 cobalt before and after cryotherapy of bronchial carcinoma. *Cryobiology.* 1992; 29: 543-8.
- Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, Freitag L. Broncoscopia terapéutica con efecto inmediato: láser, electrocauterización, coagulación con plasma de argón y stents. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1258-71.
- Grund KE, Storek D, Farin G. Endoscopic argon plasma coagulation (APC) first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endosc Surg Allied Technol.* 1994; 2: 42-6.
- Harkins WB. An endobronchial metallic prosthesis in the treatment of stenosis of the trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1952; 61: 663-75.

23. Montgomery WW. T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryng.* 1965; 82: 320-1.
24. Dumon JF. Une endoprothèse trachéobronchique spécifique. *PresseMéd.* 1989; 18: 2055-8.
25. Freixinet J. Prótesis en cirugía torácica. *Arch Bronconeumol.* 1997; 33: 61-3.
26. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest.* 1990; 97: 328-32.
27. Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP, et al. Seven year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol.* 1996; 3: 6-10.
28. Bolliger CT, Breitenbuecher A, Brutsche M, et al. Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways. *Respiration.* 2004; 71: 83-7.
29. Gaer JA, Tsang V, Khaghani A, et al. Use of endotracheal silicone stents for relief of tracheobronchial obstruction. *Ann Thorac Surg.* 1992; 54: 512-6.
30. Noppen M, Meysman M, Claes I, D'Haese J, Vincken W. Screw-thread vs Dumon endoprosthesis in the management of tracheal stenosis. *Chest.* 1999; 115: 532-5.
31. Mehta AC. Airway stents. *Clin Chest Med.* 1999; 20: 139-51.
32. Varela A, Maynar M, Irving D, et al. Use of Gianturco self-expandable stents in the tracheobronchial tree. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49: 806-9.
33. Vinograd I, Klin B, Brosh T, Weinberg M, Flomenblit Y, Nevo Z. A new intratracheal stent made from nitinol, an alloy with "shape memory effect". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 1255-61.
34. Arriero JM, Chiner E, Signes-Costa J. Tratamiento de la estenosis traqueal con una nueva prótesis metálica autoexpandible con "memoria de forma". *Arch Bronconeumol.* 2000; 36: 290.
35. McGrath EE, Warriner D, Anderson P. Implantación de prótesis metálicas autoexpansibles con broncoscopia flexible bajo sedación para estenosis traqueobronquiales malignas: análisis retrospectivo de un solo centro. *Arch Bronconeumol.* 2012; 48: 43-8.
36. Bolliger CT, Amoux A, Oeggerli MV, Lukic G, Perruchoud AP. Covered Wallstent insertion in a patient with conical tracheobronchial stenosis. *J Bronchol.* 1995; 2: 215-8.
37. Perrone R, Downey D. A self-expanding antirisk model stent removable by the endoscopic route: its usefulness in airways. *J Bronchol.* 1995; 2: 20-6.
38. Becker HD. Stenting of the central airways. *J Bronchol.* 1995; 2: 98-106.
39. Freitag L, Tekolf E, Linz B, Greschuchna D. A new dynamic airway stent. *Chest.* 1993; 104: 44.
40. Noppen M, Dhaese J, Meysman M, Monsieur I, Verhaeghe W, Vincken W. A new screw-thread tracheal endoprosthesis. *J Bronchol.* 1996; 3: 22-6.
41. Freitag L, Tekolf E, Stamatis G, Greschuchna D. Clinical evaluation of a new bifurcated dynamic airway stent: a 5-year experience with 135 patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 45: 6-12.
42. de Miguel E, Alfaro J. Endoprótesis traqueo-bronquiales. En: Díaz-Agero P, Flandes J, eds. *Monografías Neumomadrid. Broncoscopia diagnóstica y terapéutica.* Vol. X. Madrid: Ergon; 2007. p. 137-49.
43. Colt HC. The art and science of airway stenting. *J Bronchol.* 1995; 2: 263-6.
44. Dumon MC, Dumon JF, Perrin C, Blaive B. Silicone tracheobronchial endoprosthesis. *Rev Mal Respir.* 1999; 16: 641-51.
45. Hilaris BS, Porrizzo MS, Moorthy CR. Endobronchial radiation therapy. En: Wang KP, Mehta AC, eds. *Flexible bronchoscopy.* Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1995. p. 275-87.
46. Escobar J, de Granda JL, Gutiérrez T, Martínez JM, Herrera A. Braquiterapia endobronquial con dosis elevada en tumores malignos del pulmón. *Arch Bronconeumol.* 1997; 33: 278-83.
47. Disdier C, P. Díaz P, García E. Broncoscopia intervencionista y terapéutica. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 1ª ed.* Madrid: Ergon; 2005. p. 125-41.
48. Villegas FR, Escobar JA, Callol LM. Técnicas de resección en la vía aérea. En: Díaz-Agero P, Flandes J, eds. *Monografías Neumomadrid. Broncoscopia diagnóstica y terapéutica.* Vol. X. Madrid: Ergon; 2007. p. 117-36.
49. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO expert committee. *World Health Organization Technical Report Series, 804.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. p. 1-75.
50. García C, López-Campos JL, Arnedillo A. Cáncer de pulmón. Manejo del paciente terminal. Medidas paliativas. En: Soto Campos JG, ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 1ª ed.* Madrid: Ergon; 2005. p. 567-79.

# Supervivencia y seguimiento en pacientes intervenidos de un cáncer de pulmón no células pequeñas

9

*J.M. Matilla González, Á. Cilleruelo Ramos, M. García Yuste*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo la causa más importante de muerte por cáncer en el mundo, constituyendo el de no células pequeñas (CPNCP) el 85%<sup>1</sup>. Actualmente, la resección pulmonar continúa siendo el método más eficaz y eficiente para el tratamiento del cáncer de pulmón en los estadios iniciales, que incluyen el estadio I, II y una parte de los que se encuentran en estadio III.

Las diferentes ediciones de las clasificaciones del TNM de la IASLC constituyen los sistemas de estadificación más extendidos. En dicha clasificación, los pacientes sin metástasis son estratificados basándose en el tamaño del tumor y su invasión a las estructuras próximas, así como la extensión a los ganglios linfáticos. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes con tumores en el mismo estadio presenta variaciones importantes. Otras variables independientes como la edad, sexo, histología y los factores relativos al tratamiento pueden contribuir de forma significativa en la supervivencia. Esta situación nos conduce a la necesidad de individualizar la predicción de la supervivencia y, por tanto, condicionar también el tipo de seguimiento de los pacientes y su cadencia temporal<sup>2</sup>.

Hay dos aspectos diferentes a considerar cuando se planifica el seguimiento de un paciente con cáncer de pulmón que ha sido sometido a un tratamiento con intención curativa. Por una parte, debe existir un seguimiento

adecuado que asegure el manejo de las posibles complicaciones que pudieran aparecer tras la realización del tratamiento. Este, sin duda, debería ser un proceso dirigido por el especialista; el cirujano torácico debe ser responsable del manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento quirúrgico. Por otra parte, un programa de seguimiento debería tratar de detectar las recaídas de la enfermedad, tanto recidivas loco-regionales como a distancia del tumor primario, así como la aparición de nuevos tumores que permitan realizar un tratamiento curativo.

La posibilidad de realizar un nomograma de la supervivencia de los pacientes intervenidos permitiría realizar un seguimiento adecuado después de la cirugía. Por otra parte, la identificación de subgrupos de pacientes con diferente riesgo podría tener impacto a la hora de programar el seguimiento, así como planificar posibles opciones terapéuticas ante la presencia de nuevos hallazgos patológicos<sup>3</sup>. Sin embargo, la selección de pacientes que necesitan un seguimiento intensivo así como terapias adicionales permanece aún controvertida.

## SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE UN CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS

A pesar de que el tratamiento quirúrgico, siempre que es posible, es la mejor opción de tratamiento, la supervivencia global de los pacien-

tes intervenidos no supera el 50-60% a los 5 años tras la cirugía<sup>4</sup>. La recurrencia de la enfermedad puede ocurrir en casi el 50% de los pacientes. A pesar de estos hallazgos, los estudios que valoran la supervivencia a largo plazo son aún más escasos. En el año 2003, Okada<sup>5</sup> analizó la supervivencia a 5 años de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de CPNCP con resección completa; sobre una muestra de 848 pacientes, de los que 421 (49,6%) sobrevivieron 5 años o más. La probabilidad de supervivencia a largo plazo se relacionó con una p estadísticamente significativa con el estadio, el factor N, el sexo (mayor supervivencia en mujeres) y tipo histológico (mayor supervivencia en el carcinoma epidermoide que en el resto). Sin embargo, en los que sobrevivieron más de 5 años, ninguno de estos factores influyeron en la supervivencia ulterior; estos datos, junto al dato de que la frecuencia de recidivas locales después de los 5 años fue del 3% y la de metástasis del 6%, hicieron concluir al autor que, por tanto, los supervivientes a 5 años se podían considerar como “curados” del CPNCP. Esta afirmación contrasta con *The Lung Cancer Study Group*<sup>6</sup> que recomienda el seguimiento de estos pacientes más allá de los 5 años, ya que sugieren que la incidencia de segundas neoplasias se producirían más allá de ese límite marcado en los 5 años.

Esta discrepancia, junto a la ausencia de estudios posteriores que apoyen una u otra de estas teorías, se suman a la falta en la bibliografía de estudios sobre la supervivencia del CPNCP tras resección quirúrgica en un tiempo superior a 5 años, y la de calibrar qué factores determinan la supervivencia a largo plazo.

### ¿EXISTE UN ESQUEMA UNIFORME Y ADECUADO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE DE UN CÁNCER DE PULMÓN?

Como ya hemos visto, diferentes corrientes científicas expertas en cáncer de pulmón, de-

fendieron que un seguimiento exhaustivo en los pacientes intervenidos quirúrgicamente de esta patología no era necesario, basándose en estudios que tenían como conclusión la inefectividad de los programas de seguimiento, por no influir estos significativamente en la supervivencia<sup>7,8</sup>. En la actualidad, no existe un consenso generalizado en el método, la frecuencia y los estudios complementarios a realizar en el seguimiento de los pacientes a los que se ha practicado una cirugía de exéresis pulmonar por CPNCP con intención curativa. Las diferentes sociedades científicas (Tabla 1), incluso las pertenecientes al mismo país, ofrecen diferentes recomendaciones<sup>9</sup>:

- A. El *National Comprehensive Cancer Network* recomienda la realización de la historia clínica, junto con el examen físico y la realización de una tomografía computarizada (TC) cada 4 o 6 meses, durante los primeros dos años. A partir del tercer año, recomienda las mismas exploraciones cada 12 meses<sup>10</sup>.
- B. El *American College of Chest Physicians* recomienda el seguimiento cada 6 meses durante los primeros 2 años tras la intervención. En estas revisiones, señala como conveniente la realización de una exploración física completa y de una radiografía simple de tórax, o la de una TC, sin definir la idoneidad de una prueba u otra según los casos. El seguimiento tras los primeros 2 años pasa a recomendarse con una periodicidad anual, con el mismo régimen de pruebas complementarias aconsejado en los primeros 24 meses. No se hace referencia sobre cuándo debe dejar de realizarse el seguimiento a estos pacientes<sup>11</sup>.
- C. La *American Society of Clinical Oncology* recomienda seguimiento clínico cada 3 meses en los primeros dos años tras la cirugía pulmonar; cada 6 meses entre el tercer y el quinto año, y posteriormente anual. No se realiza ninguna referencia sobre la necesidad de practicar algún tipo de exploración complementaria<sup>12</sup>.

**TABLA 1.** Resumen de recomendaciones de seguimiento de diferentes Sociedades Científicas.

Sociedad científica	Recomendación	
National Comprehensive Cancer Network <sup>10</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: A partir del 3 <sup>er</sup> año:	HC, EF y TC cada 4-6 meses HC, EF y TC cada 12 meses
American College of Chest Physicians <sup>11</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: A partir del 3 <sup>er</sup> año:	HC, EF con Rx o TC cada 6 meses HC, EF con Rx o TC cada 12 meses
American Society of Clinical Oncology <sup>12</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: Entre 3 <sup>er</sup> y 5 <sup>o</sup> año: A partir del 5 <sup>o</sup> año:	HC y EF cada 3 meses HC y EF cada 6 meses HC y EF cada 12 meses
European Society for Medical Oncology <sup>13</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: A partir del 3 <sup>er</sup> año:	HC, EF y TC cada 6 meses HC, EF y TC cada 12 meses
American Association of Thoracic Surgeons <sup>14</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: A partir del 3 <sup>er</sup> año:	TC cada 6 meses TC cada 12 meses sin interrupción
American College of Radiologists <sup>15</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: Del 3 <sup>er</sup> al 5 <sup>o</sup> año: A partir del 5 <sup>o</sup> año:	HC y EF (2-4 meses), Rx cada 6 meses, TC cada 12 meses HC, EF, y Rx cada 6 meses, TC cada 12 meses HC, EF, Rx y TC cada 12 meses
Sociedad Española de Oncología Médica <sup>16</sup>	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> año: Entre 3 <sup>er</sup> y 5 <sup>o</sup> año:	HC y EF cada 6 meses y TC cada 6 a 12 meses HC, EF y TC cada 12 meses

HC: Historia clínica; EF: Examen físico; Rx: Radiografía de tórax; TC: Tomografía computerizada.

- D. La *European Society for Medical Oncology* recomienda la realización de un seguimiento semestral con exploración física y TC en los primeros dos años tras la resección, y anual tras este periodo<sup>13</sup>.
- E. La *American Association of Thoracic Surgeons* recomienda seguimiento semestral con realización de TC en los dos primeros años; posteriormente, la revisión recomendada es la realización de una TC anual<sup>14</sup>.
- F. El *American College of Radiologists* aboga en los dos primeros años por una revisión clínica cada 2-4 meses, con radiografía simple de tórax cada 6 meses y TC anual. Del tercer al quinto año, recomienda exploración física y radiología simple cada 6 meses, con TC anual. A partir del quinto año, la indicación es de exploración física, radiología simple y TC anual<sup>15</sup>.
- G. La *Sociedad Española de Oncología Médica* recomienda una revisión clínica con radiografía de tórax cada 3 meses los 2 primeros años, y cada 6 meses hasta los 5 años. Considera conveniente la realización de al menos una analítica de sangre anual, y la TC solo se indica cuando exista una sospecha clínica de recidiva. Aconseja suspender el seguimiento a partir del quinto año<sup>16</sup>.
- En general, el seguimiento con TC cada 3-4 meses no se considera eficiente respecto a las revisiones semestrales en los primeros dos años. A partir de los 24 meses, se recomienda la realización de una TC anual indefinidamente. La realización de tomografía de emisión de positrones (PET) se recomienda en aquellos casos con TC positiva o de resultado dudoso. Esto es debido al mayor coste de la PET, su

falta de disponibilidad en algunos centros, y la necesidad de administración de un isótopo radioactivo<sup>9</sup>.

Por tanto, se puede concluir que existen claras discrepancias en cuanto al tipo de seguimiento a realizar y la periodicidad del mismo. Esta falta de consenso puede repercutir sobre el modelo de seguimiento en los pacientes intervenidos de CPNCP en los diferentes centros hospitalarios, existiendo incluso disparidad de criterios dentro de una misma Área Asistencial, incluso entre los diferentes Servicios (Neumología, Cirugía Torácica, Oncología), lo que refuerza la justificación de la búsqueda de un modelo uniforme, eficaz y eficiente para detectar la aparición de nuevos eventos patológicos y su posible solución.

### **EN LOS MODELOS DE SEGUIMIENTO EXISTENTES, ¿QUÉ DATOS CONDICIONAN SU ESTRUCTURA Y PREDICCIONES?**

En los modelos anteriormente expuestos, la frecuencia de las revisiones y las pruebas complementarias a realizar no están determinadas por ninguno de los factores de riesgo que el paciente pueda presentar desde el punto de vista epidemiológico o tumoral. Sin embargo, hay factores que influyen en su supervivencia y, por tanto, su inclusión en un algoritmo de seguimiento eficaz y eficiente de estos pacientes debería ser valorado.

En razón de lo expuesto, consideramos conveniente analizar pormenorizadamente la influencia en la supervivencia de los pacientes sometidos a resección pulmonar de los siguientes factores:

- La importancia de la detección precoz de recidiva y metástasis susceptibles de tratamiento potencialmente curativo.
- La capacidad funcional preoperatoria y postoperatoria.
- La influencia de la comorbilidad preoperatoria y postoperatoria quirúrgica.

### **¿CÓMO REPERCUTEN EN SU DISEÑO LOS DATOS DE LA ESTADIFICACIÓN TUMORAL POSTQUIRÚRGICA?**

En la cirugía de exéresis pulmonar por CPNCP, la estadificación tumoral está correlacionada directamente con la probabilidad de supervivencia. En el sistema de estadificación de la séptima edición se utilizaron datos de 17.726 pacientes, teniendo en cuenta las características y las tasas de supervivencia de los mismos, la consecuencia inmediata fue la de una reordenación de los estadios tumorales<sup>17</sup>. Considerando la estadificación clínica; las supervivencias obtenidas a 5 años para los distintos estadios fueron las siguientes: Estadio IA: 50%; Estadio IB: 43%; Estadio IIA: 36%; Estadio IIB: 25%. Estadio IIIA: 19%. Estadio IV: 2%<sup>17</sup>. Cuando la estadificación considerada fue la patológica, los correspondientes resultados fueron: Estadio IA: 73%. Estadio IB: 58%. Estadio IIA: 46%. Estadio IIB: 36%. Estadio IIIA: 24%. Estadio IV: 13%<sup>17</sup>.

Es importante destacar la ausencia de estudios en la literatura sobre la influencia del estadio tumoral en pacientes con larga supervivencia tras ser intervenidos de un CPNCP. Sin embargo, parece lógico que en el diseño de un algoritmo de seguimiento en estos pacientes, uno de los factores a tener en cuenta sea el estadio tumoral patológico. Su importante relevancia en la supervivencia debería hacer que este influyese en la determinación de la frecuencia de las revisiones a realizar en estos pacientes.

- La estadificación tumoral postquirúrgica.
- Los factores de riesgo que influyen en la supervivencia de los pacientes.
- La influencia del tipo de resección quirúrgica.

## ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES?

Como ya es conocido, los factores anatómicos como el tamaño tumoral, la invasión angiolinfática, la invasión de la pleura visceral y los recogidos en el sistema de clasificación TNM, son factores independientes con clara influencia en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, pacientes con las mismas características anatómicas pueden tener comportamientos muy diferentes.

Entre los principales parámetros asociados con un efecto deletéreo en la supervivencia se encuentran la edad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardiovasculares, el hábito tabáquico y la presencia de otro tumor primario.

La edad se ha considerado tradicionalmente como factor de riesgo de morbilidad postoperatoria así como un factor negativo en la supervivencia a largo plazo. Se han obtenido estudios con una mortalidad postoperatoria importante, de hasta un 17,8% en pacientes mayores de 70 años con neumectomía derecha<sup>18</sup>, aunque no todos los autores encuentran los mismos resultados.

Es una premisa aceptada en la bibliografía existente, que el diagnóstico de EPOC es un factor de riesgo en la cirugía oncológica pulmonar<sup>19</sup>. Por otra parte, la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón<sup>20</sup>. Sin embargo, existe un déficit de estudios sobre la influencia del diagnóstico de EPOC en la supervivencia de los pacientes tratados con intención curativa de un CPNCP. En un estudio reciente, hasta el 66% de los pacientes intervenidos de un cáncer de pulmón presentaban asociada EPOC según los datos de la espirometría<sup>21</sup>. En este estudio, la presencia de EPOC severa no se asociaba con un *exitus* precoz<sup>21</sup>. Sin embargo entre los 2 y 5 años tras la intervención, los

pacientes con EPOC severa tenían un incremento en el riesgo de mortalidad comparándolo con los pacientes con una EPOC moderada o los pacientes con función pulmonar normal, conclusión similar a la encontrada en otros estudios<sup>22</sup>.

Por otra parte, la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes operados de CPNCP es del 15 al 20% según los estudios publicados, doblando la tasa de morbilidad de estos<sup>23</sup>. Como ocurre con otros tipos de comorbilidad, existe un déficit de estudios sobre la influencia de la patología cardiovascular previa en la supervivencia de los pacientes intervenidos de un CPNCP. La correcta evaluación cardiológica preoperatoria en los pacientes que van a ser sometidos a la cirugía del CPNCP, en consonancia con las recomendaciones de la *European Society of Thoracic Surgery* (ESTS) y la *European Respiratory Society* (ERS)<sup>24</sup>, hacen disminuir este riesgo.

El mantenimiento del consumo de tabaco provoca un deterioro de la supervivencia libre de enfermedad. En un estudio realizado sobre pacientes tratados en estadio I, los fumadores activos tienen un peor pronóstico cuando se compara su supervivencia con la de los pacientes no fumadores o incluso con los exfumadores ( $p=0,002$ )<sup>25</sup>. Además, el mantenimiento del hábito tabáquico podría afectar al resultado de la supervivencia según el tipo histológico del CPNCP; en el análisis multivariante, los pacientes con tumores no adenocarcinoma parecen tener mejor supervivencia<sup>25</sup>. Este dato discrepa con la de otros trabajos, en los que la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma en estadio precoz es al menos igual o mejor que los pacientes con un tumor epidermoide<sup>26,27</sup>.

Por último, la detección de otro tumor primario no es infrecuente en pacientes con cáncer de pulmón<sup>28</sup>. La incidencia de otro tumor primario varía entre el 8 y el 12,8%<sup>29</sup>. En la mayoría de los estudios realizados, el escaso número de casos y la heterogeneidad de los mismos dificulta la sistemática del estudio y la extracción de conclusiones.

## ¿CUÁL ES LA INFLUENCIA DE LA RESECCIÓN PRACTICADA? ¿CÓMO ES EL SEGUIMIENTO DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS?

Actualmente, la resección pulmonar continúa siendo el método más eficaz y eficiente para el tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, a pesar de la mejora en la calidad de los cuidados, la resección pulmonar todavía se asocia con una mortalidad postoperatoria entre el 2,5 y el 3%<sup>30</sup>, —la mortalidad postoperatoria está directamente relacionada con el tipo de resección pulmonar y sobre todo con el manejo de las complicaciones—.

La tendencia en la resección quirúrgica en el CPNPC presenta, en los últimos años, un incremento en la proporción de pacientes en los estadios más precoces<sup>31</sup>. Este hecho parece asociado a la mejor sensibilidad de la nueva generación de los medios de imagen. Relacionado con este hecho, varios registros nacionales como el realizado en Francia (EPITHOR), muestra un descenso en la proporción de tratamientos de inducción, un incremento en el número de resecciones sublobares y lobectomías y un descenso en el número de neumonectomías. A esta situación se asocia el incremento en la realización de lobectomías mediante VATS<sup>31</sup>.

El análisis de los datos muestra que la supervivencia a largo plazo entre los pacientes con lobectomías realizada mediante VATS y las realizadas por toracotomía abierta son similares<sup>32</sup>. La VATS proporciona un control local de la enfermedad al menos igual que la toracotomía, lo importante no es el método, sino que al final la resección oncológica sea correcta.

En cuanto al impacto en la supervivencia de un tipo u otro de resección pulmonar, la segmentectomía en comparación con las otras resecciones, parece ser un factor protector en los primeros 12 meses tras la realización de la cirugía, pero ese efecto no va más allá en el tiempo. Esta pérdida de beneficio podría estar en

relación con una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad, influyendo en la supervivencia, con incremento de la mortalidad después de 3 años de la cirugía. Lo que es más, la resección sublobar es realizada en los pacientes con más edad o en pacientes con una pobre función pulmonar. En términos de supervivencia, la lobectomía sigue pareciendo ser el mejor procedimiento, tanto a corto como a largo plazo. Por otra parte, la bilobectomía y la neumonectomía parecen tener una mayor mortalidad en los primeros 12 meses, debido a la mayor tasa de complicaciones asociadas con estos procedimientos<sup>31</sup>.

Dado que las complicaciones son frecuentes en cirugía torácica, es preciso realizar un seguimiento de la posible aparición de las mismas, con el fin de realizar precozmente su detección y control<sup>33</sup>. Es más, los pacientes que desarrollan una complicación postoperatoria pulmonar presentan un incremento significativo de la mortalidad, tanto en los estadios tumorales precoces como avanzados. Tras excluir las muertes en el postoperatorio inmediato, desarrollar una complicación postoperatoria pulmonar es un factor de riesgo independiente de posibilidad de mortalidad ulterior, y peor probabilidad de supervivencia a largo plazo<sup>33</sup>.

La presencia de EPOC y el hábito tabáquico activo son considerados factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones postoperatorias pulmonares. Finalmente, los pacientes que desarrollan una complicación postoperatoria pulmonar tienen más del doble de posibilidades de ser readmitidos en los 30 primeros días tras la cirugía, y más del triple de presentar infecciones respiratorias<sup>34</sup>.

## ¿CÓMO INFLUYE EN LA SUPERVIVENCIA LA PRESENCIA DE RECIDIVA?

A pesar de los criterios diagnósticos habitualmente aceptados, diferenciar entre una recurrencia de un cáncer de pulmón previamente tratado

y la aparición de un nuevo cáncer de pulmón es especialmente difícil si el nuevo tumor aparece 2 años después del diagnóstico inicial con la misma histología<sup>35</sup>. Los métodos de biología molecular hasta ahora no habían demostrado ser realistas para conseguir este objetivo. Sin embargo, en los próximos años este dilema clínico puede sufrir variaciones, utilizando sistemas de secuenciación de ADN de última generación y basándose en la reordenación en dichas secuencias en los cromosomas, han aparecido nuevos test que permiten diferenciar el tumor primario de las metástasis<sup>36</sup>. Hasta ahora, reconociendo este incierto diagnóstico diferencial, la literatura publicada sugiere que la mayoría de las recurrencias del CPNCP ocurren en los dos primeros años tras la resección quirúrgica, pudiendo extenderse hasta los diez<sup>37</sup>.

La presencia de recurrencias en pacientes intervenidos de cáncer de pulmón alcanza del 4 al 5% en pacientes que han presentado una sobrevida superior a los 5 años<sup>38</sup>; de hecho, hasta el 10% de las recurrencias pueden ser descubiertas más allá de esos 5 años<sup>39</sup>. Dos cohortes de pacientes libres de enfermedad tras 5 años de un CPNCP, han demostrado una tasa de recurrencia del 2 al 3% por paciente/año<sup>40</sup>.

Sin embargo, existen discrepancias en la literatura sobre la idoneidad de hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes intervenidos de un CPNCP. Diversas series históricas<sup>7,8</sup>, apoyaban que el seguimiento de estos pacientes no incrementaba la supervivencia global. Se estimó que en estos pacientes se desarrollaban entre un 20 a 30% metástasis, que en su mayor parte no eran subsidiarias de recibir un tratamiento curativo con cirugía o radioterapia<sup>11,41</sup>, por lo que su diagnóstico no implicaba un aumento de la supervivencia.

Para el seguimiento postoperatorio de los pacientes, muchos estudios han examinado métodos que potencialmente pueden contribuir a la mejora de la supervivencia. Westeel y cols.<sup>42</sup> recogieron que los pacientes asintomáticos cuya recurrencia fue detectada mediante estudios intensivos de imagen tras la cirugía de CPNCP

tenían mejor supervivencia que los pacientes sintomáticos con recurrencia. Por otra parte, Virgo y cols.<sup>43</sup> demostraron que no había diferencia significativa en la supervivencia con la detección de la recurrencia entre pacientes que habían sido seguidos intensivamente en comparación con aquellos sin ese seguimiento tan intenso. De modo similar, Younes y cols.<sup>7</sup> recogían que la supervivencia libre de enfermedad no difería de forma significativa entre los pacientes seguidos de acuerdo a un protocolo de rutina y aquellos que se adaptaba a los síntomas que presentaban. Concluían que el seguimiento intensivo de los pacientes asintomáticos no estaba garantizado desde el punto de vista del coste/efectividad.

Sin embargo, la realización de un nomograma de la evolución de la enfermedad en el seguimiento permitiría elegir los momentos en los que este debiera ser más exhaustivo. Demicheli y cols.<sup>44</sup> mostraron que los pacientes intervenidos de un CPNCP presentaban un patrón de recurrencia bimodal similar al que presentan las pacientes con cáncer de mama. A pesar de que existen variaciones en sus características demográficas, referidas a la raza, sexo y el tipo histológico del tumor, los resultados son similares en los diferentes estudios. Un análisis reciente de los patrones de recurrencia de los pacientes intervenidos de un CPNCP, realizado por Watanabe y cols.<sup>45</sup>, muestra un patrón con varios picos de recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento. Un hallazgo de interés en este estudio es que los picos de recurrencia son diferentes entre hombres y mujeres. En los hombres, el primer pico aparece a los 6-8 meses tras la cirugía; a partir de ese momento el ratio de riesgo muestra una tendencia descendente. Sin embargo, en el caso de las mujeres, estas únicamente muestran un pequeño pico dentro del primer año tras la cirugía con un incremento gradual hasta alcanzar un valor máximo a los 22-24. Estas diferencias entre sexos podrían estar motivadas por los distintos tipos histológicos, siendo el pico de recurrencia más tardío en el caso del adenocarcinoma que en el epidermoide. Sin embargo, en las mujeres se alcanza

este pico a los 22-24 meses independientemente del tipo histológico. Estos hallazgos podrían sugerir que la dinámica de la recurrencia está más influida por el sexo que por el tipo histológico<sup>45</sup>.

Actualmente, no está clara la recomendación de un seguimiento intensivo de rutina, y tampoco está claro si la detección precoz de la recurrencia contribuye a mejorar la supervivencia. Es más, un protocolo de seguimiento óptimo de los pacientes intervenidos no está todavía establecido. Sin embargo, la historia clínica teniendo en cuenta el examen físico debería ser realizada regularmente para facilitar la detección de recurrencias en un paciente ambulatorio. Trabajos publicados recientemente han mostrado que la seguridad de los estudios de imagen ha mejorado y que la TC<sup>46</sup> es útil para la realización del seguimiento, contribuyendo la consideración de los resultados a la posibilidad de alargar la supervivencia. El progreso en el desarrollo de fármacos, el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos contra el cáncer y realización y evaluación de los marcadores moleculares han prolongado la supervivencia y mejorado la calidad de vida de los pacientes con un CPNPC con recurrencia<sup>47</sup>.

Ya que, la metodología para el tratamiento personalizado del cáncer de pulmón comienza a ser, progresivamente, cada vez más aceptada, el diseño de planes de seguimiento personalizados será cada vez más una necesidad. Planes basados en las características biológicas del tumor y los factores de riesgo para su recurrencia, más que el seguimiento convencional en el que los estudios de imagen estándar son realizados a intervalos fijos en todos los pacientes.

### **¿CÓMO DEBE SER CONSIDERADA PARA EL DISEÑO DEL SEGUIMIENTO LA REPERCUSIÓN FUNCIONAL DE LA RESECCIÓN PULMONAR PRACTICADA?**

En cirugía pulmonar oncológica, la EPOC es desde hace años considerada como un claro

factor de riesgo<sup>19,48</sup>. Si la resección quirúrgica supone por sí misma la generación de un trastorno restrictivo respiratorio, el padecimiento de EPOC añade a la afectación la gravedad que conlleva su carácter funcional obstructivo.

Pese a la constatación de este hecho, existe sin embargo un déficit de estudios acerca de la influencia del padecimiento preoperatorio de EPOC en la supervivencia de los pacientes a largo plazo —más de 10 años— tras cirugía por CPNPC.

Basados en lo expuesto, el análisis de nuestra propia experiencia en este campo, llevado a cabo en 638 pacientes intervenidos de CPNPC con seguimiento clínico a largo plazo<sup>49</sup>, nos permitió constatar en 173 pacientes con supervivencia mayor de 10 años la existencia de EPOC preoperatoria en 38 de ellos (22%). El análisis de la influencia de este factor en su supervivencia puso de manifiesto que en los 54 pacientes de esta muestra que fallecieron tras sobrevivir más de 10 años, 14 (25,9%) habían sido preoperatoriamente diagnosticados de EPOC. Por otra parte, entre los 119 que continuaban vivos a la finalización del estudio, 24 (20,2%) habían sido también preoperatoriamente diagnosticados de esta afección. El análisis estadístico de los datos demostró que, como factor independiente de riesgo, el padecimiento preoperatorio de EPOC no influyó significativamente en la probabilidad de supervivencia de los pacientes sobrevivientes más allá de los 10 años<sup>49</sup>.

Adicionalmente y a fin de demostrar la frecuencia del desarrollo clínico de EPOC en el transcurso de su largo período de seguimiento postoperatorio, una nueva evaluación del estado funcional respiratorio fue realizado en la totalidad de los 173 supervivientes a más de 10 años. Su análisis pormenorizado, puso de manifiesto que entre los 54 pacientes fallecidos después de los 10 años, 20 (37%) desarrollaron esta afección respiratoria. El resultado del mismo análisis en los 119 pacientes que permanecían vivos al final del estudio, demostró que en 39 (32,8%) se detectó también la aparición de EPOC, no existiendo al respecto diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes<sup>49</sup>.

En conclusión, en nuestra experiencia en los supervivientes de más de 10 años tras intervención quirúrgica por CPNCP, la EPOC diagnosticada con anterioridad a la intervención o posteriormente detectada durante el seguimiento postoperatorio, no influyó como factor independiente de riesgo de modo significativo en su probabilidad de supervivencia<sup>49</sup>.

## ¿CUÁL DEBE SER EL PESO EN ESTE PROCESO DEL RESTO DE LA COMORBILIDAD PREVIA Y POSTOPERATORIA SURGIDA?

### Edad

En lo que respecta a la comorbilidad preoperatoria de los pacientes, la edad se ha considerado tradicionalmente entre los factores de riesgo relacionados con la morbilidad postoperatoria. La mayoría de los estudios realizados para evaluar la responsabilidad de esta variable en la aparición de complicaciones postoperatorias, dividen a la población analizada en tres grupos: a) pacientes menores de 60 años; b) pacientes entre 60 y 70 años y, c) pacientes mayores de 70 años. Usando la misma sistemática, hemos efectuado el análisis de la influencia de este factor en la morbilidad postoperatoria en pacientes intervenidos quirúrgicamente de CPNCP con uniforme y constatado seguimiento postoperatorio a largo plazo. Del total de los 638 pacientes analizados, en el momento de la intervención quirúrgica el 35,3% tenían menos de 60 años, el 49,1% entre 60 y 70, y el 15,6% eran mayores de 70 años. En el análisis, la edad como factor correlacionado con la mortalidad postoperatoria, se expresó en el análisis univariante en el límite de la significación estadística y como claramente significativo en el multivariante<sup>49</sup>.

### Enfermedad cardiovascular

Distintas publicaciones ponen de manifiesto que la prevalencia de la enfermedad cardiovas-

cular en los pacientes operados de cáncer de pulmón oscila entre el 15 y el 20%, y que su presencia se correlaciona con una significativa elevación de la morbilidad postoperatoria<sup>19,23,50</sup>.

Como ocurre con otros tipos de comorbilidad, existe un déficit de estudios sobre la influencia en el pronóstico de la patología cardiovascular previa en los pacientes intervenidos CPNCP que permanecen vivos tras 10 años de la intervención quirúrgica.

Nuestra experiencia puso de manifiesto que 20 (11,73%) de los 173 pacientes que sobrevivieron más de 10 años presentaban enfermedad cardiológica en el momento de la intervención. Analizando en estos pacientes la prevalencia preoperatoria de esta afección en los 54 fallecidos posteriormente y los 119 supervivientes, se pudo constatar que en el 14,8% de los primeros y en el 10,1% de los segundos la presencia preoperatoria de enfermedad cardiológica. No existió diferencia significativa en la incidencia de la afección entre ambos grupos de pacientes sobrevivientes a más de 10 años<sup>49</sup>. Sin duda, la correcta evaluación cardiológica preoperatoria de los pacientes y el adecuado seguimiento resultan indispensables para la prevención y tratamiento de nuevos eventos cardiológicos<sup>24</sup>.

### Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica se ha postulado como factor de riesgo de morbilidad en la cirugía del cáncer de pulmón en algunos estudios<sup>19</sup>. En el nuestro, 9 (5,2%) de los 173 pacientes que sobrevivieron más de 10 años presentaban enfermedad vascular periférica. Pero como ocurrió en la enfermedad cardiológica, la enfermedad vascular periférica controlada no influyó significativamente en la supervivencia de los pacientes a largo plazo<sup>49</sup>. A nuestro juicio, la enfermedad cardiológica y vascular periféricas deben evaluarse en el seguimiento clínico de forma conjunta, en razón de compartir los mismos factores predisponentes y una misma etiopatogenia.

## Diabetes mellitus

La influencia de la diabetes mellitus en la supervivencia del CPNCP ha sido poco estudiada. Su incidencia en los pacientes sometidos a cirugía oncológica pulmonar se sitúa entre el 4,6% y el 11,2%, habiendo sido descrito en algunos estudios<sup>19</sup> un aumento de la morbilidad postquirúrgica relacionada con este trastorno metabólico.

En nuestra experiencia, la prevalencia preoperatoria en largos supervivientes fue del 4%. De ellos, el 86% padecía diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con antidiabéticos orales, y el 14% padecía diabetes mellitus tipo 1 insulín-dependiente. Entre los fallecidos a más de 10 años, afectaba al 1,9% mientras que en los sobrevivientes al final del estudio lo hizo en el 5%. No se constató diferencia estadísticamente significativa en la incidencia del padecimiento de diabetes mellitus entre ambos grupos de pacientes<sup>49</sup>.

## Continuidad del hábito tabáquico

El tabaquismo, además de ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de CBP, incrementa la probabilidad de complicaciones postoperatorias; sin embargo, no hay estudios que relacionen el cese del hábito tabáquico con una menor mortalidad tras una supervivencia mayor de 10 años.

En nuestro estudio, el 42,2% de los 173 pacientes con una supervivencia mayor de 10 años continuaban fumando. Entre los fallecidos ulteriormente el 55,6% habían continuado fumando, mientras que de los que permanecieron vivos el 36,1% persistieron en el hábito tabáquico, resultando en este caso la diferencia estadísticamente significativa<sup>49</sup>.

## CONCLUSIÓN

Como conclusión de lo expuesto, a nuestro juicio, el desarrollo de un posible algoritmo de seguimiento postoperatorio conllevaría el plan-

teamiento de revisiones periódicas a los 6, 12, 18 y 24 meses durante los dos primeros años, y de forma anual entre el segundo y el quinto año. Anual o bienal a partir del sexto año, en razón de la presencia o no de los factores de riesgo con influencia en la supervivencia. El diseño de una adecuada estrategia en la prescripción durante el seguimiento de las pruebas necesarias puede mejorar la eficacia y la eficiencia de este proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277-300.
2. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6<sup>th</sup> Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7<sup>th</sup> Edition. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 457-66.
3. Liang W, Zhang L, Jiang G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 861-9.
4. 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.
5. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Harada H, Uchino K, Tsubota N. Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 558-62.
6. Thomas PA JR, Rubinstein L. Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106: 1053-8.
7. Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Follow up in lung cancer. How often and for what purpose? *Chest.* 1999; 115: 1494-9.

8. Naunheim KS, Virgo KS, Coplin MA, Johnson FE. Clinical surveillance testing after lung cancer operations. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 1612-6.
9. Hanna HC, Keshavjee S. How to Follow up Patients After Curative Resection of Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 25: 213-7.
10. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Guidelines in oncology: Non-small-cell Lung Cancer: V6.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13: 515-24.
11. Rubins J, Unger M, Colice GL. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2<sup>nd</sup> edition). *Chest.* 2007; 132(3 suppl): 355S-67S.
12. Mollberg NM, Ferguson MK. Postoperative surveillance for non-small cell lung cancer resected with curative intent: Developing a patient-centered approach. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 1112-21.
13. Crino L, Weder W, Van Meerbeeck J, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21(suppl 5): v103-15.
14. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 33-8.
15. Sause WT, Byhardt RW, Curran WJ, et al. Follow-up of non-small-cell lung cancer. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. *Radiology.* 2000; 215(suppl): 1363-72.
16. García-Campelo R, Bernabé RR, Cobo M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol.* 2015; 17: 1020-9.
17. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 706-14.
18. Van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J.* 2002; 19: 141-5.
19. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 944-50.
20. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 307-11.
21. Bugge A, Lund MB, Brunborg C, Solberg S, Kongerud J. Survival after surgical resection for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 2125-31.
22. Putila J, Guo NL. Combining COPD with clinical, pathological and demographic information refines prognosis and treatment response prediction of non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2014; 9: e100994.
23. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheyrel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 1161-7.
24. Brunelli A, Charloux C, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo - radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009; 34: 17-41.
25. Wu CF, Fu JY, Yeh CJ, et al. Recurrence risk factors analysis for stage I non small cell lung cancer. *Medicine.* 2015; 94: e1337.
26. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer.* 2009; 115: 5218-27.
27. Guerrero F, Erricob L, Evangelista A, et al. Exploring stage I non small-cell lung cancer: development of a prognostic model predicting 5-year survival after surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 6: 1037-43.
28. Son C, Lee SK, Choi PJ, Roh MS. Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5: 737-744.
29. Brock MV, Alberg AJ, Hooker CM, et al. Risk of subsequent primary neoplasms developing in lung cancer patients with prior malignancies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 1119-25.

30. Morgant MC, Pagès PB, Orsini B, et al. Time trends in surgery for lung cancer in France from 2005 to 2012: a nationwide study. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1131-1139.
31. Strand TE, Bartnes K, Rostad H. National trends in lung cancer Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 42: 355-8.
32. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147: 747-53.
33. Lugg S, Agostini PJ, Tikka T, et al. Long term impact of developing a postoperative pulmonary complication after Surgery. *Thorax*. 2016; 71: 171-6.
34. Sekine Y, Suzuki H, Yamada Y, Koh E, Yoshino I. Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61: 124-30.
35. Scott WJ. Metachronous lung cancer: The role of improved postoperative surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127: 633-5.
36. Murphy SJ, Aubry MC, Harris FR, et al. Identification of independent primary tumors and intrapulmonary metastases using DNA rearrangements in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 4050-8.
37. Martini N, Bains MS, Burt ME et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 109: 120-9.
38. Martini N, Rusch VW, Bains MS, et al. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIA non-small lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 117: 32-8.
39. Colice GL, Rubins J, Unger M. American College of Chest Physicians. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl): 272S-83S.
40. Thomas P, Rubinstein L. The Lung Cancer Study Group Malignant disease appearing late after operation for T1 N0 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 106: 1053-8.
41. Korst RJ, Kansler AL, Port JL, Lee PC, Altorki NK. Accuracy of surveillance computed tomography in detecting recurrent or new primary lung cancer in patients with completely resected lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1009-15.
42. Westeel V, Choma D, Clément F, et al. Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1185-90.
43. Virgo KS, Mc Kirgan LW, Caputo MC, et al. Post-treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg*. 1995; 222: 700-10.
44. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*. 2012; 7: 723-30.
45. Watanabe K, Tsuboi M, Sakamaki K, et al. Postoperative follow-up strategy based on recurrence dynamics for non small cell lung cancer. *Eur J of Cardiothorac Surg*. 2016; 49: 1624-31.
46. Nakamura R, Kurishima K, Kobayashi N, et al. Postoperative follow-up for patients with non-small cell lung cancer. *Onkologie*. 2010; 33: 14-8.
47. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*. 2012; 17: 863-70.
48. Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to inhospital mortality after lung cancer resection. *Chest*. 1992; 101: 1332-7.
49. Cilleruelo A. Estratificación del riesgo de morbilidad y mortalidad en largos supervivientes después de cirugía de resección pulmonar por carcinoma broncogénico: del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/15441/1/Tesis733-160120.pdf>.
50. Duque JL, Rami-Porta R, Almaraz A, et al. Parámetros de riesgo en la cirugía del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 143-9.

# Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Tratamientos dirigidos. Inmunoterapia. Cirugía robótica

10

I. Muguruza Trueba, P. Reguera Puertas, O. Martínez Sáez, P. Garrido López

## INTRODUCCIÓN

Pese a los últimos avances en el cáncer de pulmón, el estudio de nuevas alternativas es necesario ya que sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer, la mayoría de pacientes se diagnostica en estadios avanzados y la supervivencia 5 años con tratamiento no supera el 5%<sup>1</sup>.

## NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO PARA PACIENTES CON CPCNP AVANZADO

Recientes avances en el abordaje diagnóstico y en el tratamiento del CPCNP permiten ser optimistas. Por un lado, el subtipo histológico ha adquirido importancia como indicador de probable respuesta a determinados tratamientos citotóxicos y, por otra parte, se ha objetivado que una proporción significativa de pacientes (fundamentalmente con histología no epidermoide) presenta tumores con alteraciones moleculares que implican la activación oncogénica de tirosina kinasas (TK) específicas, para las que existe la posibilidad de emplear tratamientos dirigidos que mejoran la supervivencia<sup>2</sup>. Muchos de estos tratamientos dirigidos se administran como pequeñas moléculas orales, inhibidoras de TK (ITK), aunque pueden administrarse también de forma intravenosa como anticuerpos monoclonales.

Los biomarcadores más útiles para predecir la eficacia de un tratamiento dirigido son alteraciones genómicas somáticas, conocidas como mutaciones conductoras o “mutaciones *driver*”. Estas mutaciones se producen en genes de células cancerígenas que codifican proteínas críticas en el crecimiento y supervivencia celular. Se han identificado otras alteraciones moleculares menos importantes en el mantenimiento del fenotipo oncogénico denominadas mutaciones pasajeras o “*passenger mutations*”. Las mutaciones *driver* no aparecen en células germinales no cancerígenas. Se trata de mutaciones que típicamente inician el proceso oncogénico y activan vías de señalización de las que el tumor depende para sobrevivir, lo que se ha denominado “adicción oncogénica”, un fenómeno crucial ya que bloqueando esta señalización se puede inducir apoptosis y regresión tumoral. La adicción oncogénica supone que las mutaciones *driver* son buenos biomarcadores predictivos de respuesta a tratamientos dirigidos.

Actualmente, las diferentes guías de práctica clínica aprueban la determinación rutinaria de dos biomarcadores en CPCNP, las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (“*epidermal growth factor receptor*”, EGFR) y las traslocaciones del gen kinasa del linfoma anaplásico (“*Anaplastic Lymphoma Kinase*”, ALK), para las que disponemos de tratamientos con ITK específicos<sup>3-4</sup>. Aunque las guías todavía no estipulan la determinación rutinaria de la traslocación de ROS1, el tratamiento de estos

pacientes con un ITK dirigido sí ha sido aprobado ya por la *Food and Drug Administration* (FDA).

### Mutación EGFR

EGFR es uno de los cuatro miembros de la familia de receptores de membrana con actividad TK conocidos como ErbB o HER. Presenta un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad TK intrínseca. En estado inactivado se encuentra como monómero en la superficie celular y cuando se une un ligando se dimeriza y se activa el dominio TK, que activa a su vez vías de regulación de proliferación, migración y diferenciación celulares. Determinadas mutaciones en EGFR resultan en su activación constitutiva, con el consecuente aumento de la proliferación celular y freno de la apoptosis. Estas mutaciones activadoras se sitúan en los exones 18-21 del gen, en la región codificante para el dominio intracitoplasmático TK del receptor<sup>5</sup>. Las que presentan mayor relevancia clínica son las pequeñas deleciones en el exón 19 (donde se localizan los codones 747-750), que suponen el 45% del total de mutaciones, y la mutación puntual L858R en el exón 21 (40%). Ambas alteraciones están asociadas a sensibilidad a pequeñas moléculas ITK, como erlotinib, gefitinib y afatinib, por lo que se conocen como mutaciones sensibilizadoras. Otras mutaciones sensibilizadoras son las mutaciones puntuales del exón 21 (L861Q) y del exón 18 (G719X). Los pacientes con inserciones en el exón 20 suelen ser resistentes al tratamiento con ITK.

Las mutaciones activadoras se observan en aproximadamente el 10-16% de pacientes caucásicos con CPNCP y hasta en el 50% de los pacientes asiáticos. Su aparición es más frecuente en mujeres, en poco o nada fumadores y en adenocarcinomas. Aunque son muy poco habituales en histología epidermoide, se han descrito algunos casos, fundamentalmente en pacientes que nunca han fumado<sup>2</sup>. Los rasgos clínicos o patológicos son insuficientemente

sensibles como para emplearse como *screening* de la población a la que debe realizarse la determinación y tanto las guías recomiendan su estudio en todos los pacientes con CPCNP avanzado, histología no epidermoide, y en pacientes con histología epidermoide que sean no fumadores o tengan un índice de paquetes/años (IPA) menor a 15<sup>2-4</sup>. La determinación de mutaciones de EGFR debe llevarse a cabo en laboratorios que tengan amplia experiencia y una técnica homologada y reproducible para este procedimiento<sup>5</sup>, siendo el procedimiento más idóneo la PCR en tiempo real (RT-PCR); la secuenciación directa solo debe realizarse si se dispone al menos de un 50% de células tumorales, al ser un método menos sensible<sup>6</sup>.

### Tratamiento de primera línea

Varios estudios prospectivos y aleatorizados fase III han comparado la quimioterapia de primera línea basada en platino frente a ITK EGFR en pacientes con CPCNP avanzado con mutación EGFR, demostrando el claro beneficio de los ITK al obtener mayor tasa de respuesta (hasta un 70% frente al 30% con quimioterapia) y de supervivencia libre de progresión (9-15 frente a 5-7 meses con quimioterapia). Las supervivencias globales alcanzan los 28 meses, aunque no hay diferencias significativas frente a los que recibieron quimioterapia, probablemente debido a que los pacientes recibían ITK cuando progresaban al tratamiento citotóxico<sup>7-10</sup>. Los estudios se han realizado con dos ITK orales reversibles de primera generación, gefitinib y erlotinib, y uno irreversible, de segunda generación, afatinib. El tratamiento con ITK es también mejor tolerado que la quimioterapia y conlleva mayor aumento en calidad de vida. Los efectos secundarios más frecuentes con los tres fármacos son el *rash* papulopustular y la diarrea; ocurren sobre todo durante el primer mes de tratamiento, suelen ser leves y generalmente reversibles. Los ITK de primera generación no han sido comparados entre sí, pero un reciente estudio fase IIb que compara gefitinib frente a afatinib mues-

tra mejores resultados con este último fármaco (tasas de respuesta del 70% frente al 56% y supervivencia libre de progresión de 10 frente a 8 meses).

### Tratamiento a la progresión

A pesar de la buena respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes adquieren resistencia a los ITK de EGFR tras 9-15 meses de terapia. El mecanismo más común, en el 50-60% de los casos, es el desarrollo de una mutación de EGFR adicional, la T790M en el exón 20. Esta mutación puede ocurrir también en pacientes que nunca han recibido terapia anti TK, aunque es poco habitual<sup>7-11</sup>.

Osimertinib es un inhibidor de tercera generación, oral, potente e irreversible de la TK de EGFR, activo frente a mutaciones de sensibilidad y a la mutación de resistencia T790M. Datos de dos ensayos clínicos fase I y II muestran que osimertinib está asociado a tasas de respuesta del 61% y supervivencia libre de enfermedad de alrededor de 10 meses en pacientes con la mutación T790M que han progresado a un tratamiento previo con ITK de EGFR. El perfil de toxicidad es bueno, muy similar al del resto de ITK de EGFR<sup>11</sup>. Actualmente distintos ensayos evalúan la eficacia de osimertinib en otros contextos clínicos incluyendo la primera línea. Asimismo, otros ITK de EGFR de tercera generación se encuentran actualmente en fase de desarrollo.

### Traslocación ALK

El gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y codifica para un receptor transmembrana de la familia de los receptores de insulina, que, como EGFR, está formado por un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y un dominio TK intracelular. Tras la unión de un ligando, ALK se dimeriza, se fosforila y se activa la proteína TK, que transmite señales a través de vías intracitoplasmáticas. Su función fisiológica no está claramente definida, sin embargo, existe una gran cantidad de alteraciones en el gen ALK (mutaciones, am-

plificaciones y traslocaciones) que se han visto implicadas en la tumorigénesis de algunos cánceres humanos. En el CPCNP la principal activación de ALK se produce por la formación de genes de fusión. En 2007 se descubrió que el gen que con más frecuencia realiza la fusión con ALK en el caso del CPCNP es EML4 (“*Echinoderm Microtubule-Associated protein-like 4*”). Esta fusión se produce mediante una pequeña inversión intracromosómica en el brazo corto del cromosoma 2 [Inv (2)(p21p23)] que une los exones 1–13 de EML4 a los exones 20–29 de ALK, donde está incluido el dominio intracelular con actividad TK de ALK. La fusión lleva a la expresión de una TK quimérica con potente actividad oncogénica<sup>12</sup>.

La traslocación de ALK se observa en aproximadamente 1-5% de pacientes con CPCNP. Los pacientes que la presentan asocian determinadas características clínico-patológicas: suelen ser pacientes más jóvenes que el resto de población con CPCNP, no fumadores, con tipo histológico adenocarcinoma, particularmente con histología acinar o en anillo de sello. Del mismo modo que ocurre con EGFR, las características clínicas o histológicas no son lo suficientemente sensibles para emplearse como *screening* de la población a la que realizar la determinación de la traslocación, ya que se han descrito casos de alteración de ALK en todos los tipos de CPCNP<sup>2,12</sup>. Las traslocaciones de ALK se pueden detectar por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), por IHQ y por RT-PCR<sup>2</sup>. Las diferentes guías americanas, europeas y españolas recomiendan realizar la determinación de la traslocación de ALK en el mismo grupo de pacientes que se seleccionan para el estudio de mutaciones en EGFR. Ambas determinaciones deben realizarse, siempre que sea posible, de forma paralela<sup>2,3,6</sup>.

### Tratamiento de primera línea

Crizotinib es un inhibidor selectivo de pequeña molécula del receptor ALK, así como de c-Met y ROS-1. Estudios fase III han confirmado la mayor actividad de crizotinib

frente al tratamiento quimioterápico, tanto en segunda como en primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico con traslocación de ALK. Crizotinib en primera línea consigue respuestas del 74%, frente al 45% con quimioterapia con platino y pemetrexed. La supervivencia libre de progresión también aumenta (10,9 frente a 7 meses), aunque no así la supervivencia global, ya que en los ensayos se permitía el cruce de pacientes a la rama de tratamiento con crizotinib. Los estudios objetivan, además, mayor incremento en calidad de vida y mejor control sintomático en pacientes que reciben crizotinib comparado con quimioterapia<sup>13</sup>.

Crizotinib presenta un perfil de toxicidad bien tolerado siendo los efectos secundarios más frecuentes las alteraciones visuales y las gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, etc.). La mayoría de acontecimientos son de severidad de grado 1-2, y se controlan fácilmente con la reducción de dosis o la interrupción temporal del tratamiento. También se ha notificado edema periférico, astenia, pérdida de apetito y aumento de la transaminasas. La neumonitis, aunque puede ser grave, presenta una incidencia inferior al 1%<sup>13</sup>.

En vista de los resultados de los estudios, en 2011 las agencias reguladoras aprobaron su uso en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico con traslocación de ALK que hubiesen progresado a un tratamiento quimioterápico y en 2015 en pacientes no tratados tal y como recogen diferentes guías incluyendo la de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>6</sup>.

### **Tratamiento de segunda línea**

La mayoría de los pacientes con CPCNP ALK-positivo que responde inicialmente a crizotinib presenta posteriormente progresión de su enfermedad. Estos pacientes pueden ser tratados con inhibidores de ALK de segunda generación, como ceritinib y alectinib.

Ceritinib es una pequeña molécula inhibidora oral del dominio TK de ALK, que inhibe,

además, las kinasas del receptor 1 del factor de crecimiento insulina-*like* (IGF-1R), del receptor de la insulina y de ROS1. En un ensayo fase I, con un solo brazo de tratamiento con ceritinib, en pacientes CPCNP ALK-positivo, en que la mayoría había recibido crizotinib previo, se objetivan hasta un 60% de respuestas, con duraciones de las mismas en torno a 8 meses<sup>14</sup>. No se dispone todavía de los resultados de ensayos clínicos que comparen ceritinib frente a quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo con progresión a crizotinib, sin embargo, la quimioterapia de segunda línea en el CPCNP avanzado tiene una eficacia escasa, con tasas de respuesta de aproximadamente el 10% y supervivencias libres de progresión de menos de 3 meses<sup>14</sup>. Actualmente existen varios ensayos en curso que tratan de clarificar esta cuestión. En el estudio fase I, un 59% de los pacientes tratados con ceritinib requirió descenso de dosis por toxicidad relacionada con el tratamiento. Los acontecimientos más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y elevación de transaminasas.

Como consecuencia de los resultados del estudio fase I la EMA concedió la aprobación condicional de ceritinib en mayo de 2015, a la espera de los resultados finales de los estudios en curso.

Alectinib es otro ITK oral de ALK que inhibe RET pero no c-Met ni ROS1. Existen dos estudios fase II en pacientes con CPCNP ALK-positivo, que demuestran que este fármaco es activo en aquellos que han progresado a crizotinib, con respuestas de alrededor del 40% y supervivencias libre de progresión de unos 11 meses. La mayoría de los efectos adversos son grado 1 y 2 (estreñimiento, astenia, edema periférico)<sup>15</sup>. En base a ello, alectinib recibió también la aprobación acelerada por la FDA en diciembre de 2015 en pacientes CPCNP avanzado ALK-positivo que han progresado o no toleran crizotinib. Un reciente estudio fase III en población japonesa comparando alectinib frente a crizotinib en pacientes sin tratamiento dirigido previo ha demostrado excelentes resultados.

## Traslocación ROS1

El gen ROS1 codifica para un receptor TK de la familia del receptor de insulina y puede encontrarse traslocado en el 1-2% de los pacientes con CPCNP, actuando como un oncogén *driver*. Las características clínico-patológicas asociadas a la traslocación de ROS1 son muy similares a las de los pacientes con CPCNP ALK-positivo e incluyen histología adenocarcinoma, pacientes de edad joven y no fumadores.. Su detección debe realizarse mediante FISH *break apart*, de la misma manera que se lleva a cabo la determinación de la traslocación de ALK<sup>16</sup>. La alta homología entre ALK y ROS1 ha llevado a estudiar crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado con traslocación de ROS1. Un ensayo fase I muestra respuestas del 70% y una supervivencia libre de progresión de 19 meses en esta población. Las diferentes guías de práctica clínica todavía no contemplan la determinación rutinaria de ROS1 en los pacientes con CPCNP avanzado, aunque dada la actividad que presentan los agentes inhibidores de ALK en estos pacientes y la reciente aprobación de la FDA, pudiera ser recomendable la determinación de las traslocaciones de ROS1 en aquellos enfermos que presenten unas características clínicas sugestivas, cuando se haya descartado la presencia de mutaciones de EGFR o traslocación de ALK<sup>2,6</sup>.

## Otros

Otras alteraciones genómicas, como mutaciones en BRAF, HER2 o c-Met, amplificaciones de c-Met y HER2 y traslocaciones de RET están siendo estudiadas y las guías clínicas no contemplan de momento su determinación rutinaria<sup>3,6</sup>. Sin embargo, la Segunda Conferencia de Consenso de la Sociedad Europea de Oncología Médica en cáncer de pulmón reconoce que sería razonable determinar su presencia si existiese probabilidad de que fuesen positivas (por ejemplo, en pacientes nunca o poco fumadores que no presentan alteración de EGFR o ALK), mientras se emplee una estrategia de diagnóstico secuencial.

## PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN CPCNP

Además de la investigación orientada a la búsqueda de tratamientos dirigidos, en los últimos años se han centrado muchos recursos en el control de la evasión tumoral de la respuesta inmune, considerado “puntos clave” de la carcinogénesis<sup>17</sup>. Las neoplasias malignas muestran un gran abanico de antígenos que el sistema inmune puede utilizar para diferenciar las células tumorales de las células normales. Debido a la capacidad de las células T de reconocer de manera selectiva estos péptidos y de organizar una respuesta inmune acorde, las células T han sido el objetivo principal de los esfuerzos terapéuticos para manipular la inmunidad antitumoral. En cada una de las fases secuenciales que implican el reconocimiento, activación y respuesta inmunológica, la amplitud de la respuesta de las células T contra estos antígenos está regulada por el equilibrio entre una serie de señales coestimuladoras y coinhibidoras (los puntos de control inmune). Los tumores desregulan la expresión de las proteínas de estos puntos de control como un importante mecanismo de resistencia al control inmune del organismo. Los dos receptores y puntos de control inmune que se han estudiado más en profundidad hasta la fecha en el contexto de la inmunoterapia en cáncer son *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA4) y *programmed cell death protein 1* (PD1), ambos receptores inhibidores<sup>4</sup>.

## Biología de la vía PD1

PD-1 es un correceptor inhibidor expresado en células de respuesta inmune como células T, células B y células *Natural Killer* (NK) que regula predominantemente la actividad efectora de las células T en los tejidos y tumores en el momento de una respuesta inflamatoria. Cuando PD1 se une a uno de sus ligandos, inhibe kinasas implicadas en la activación de las células T. PD1 se expresa especialmente en células T

reguladoras, aumentando la proliferación de las mismas en presencia de ligando y, dado que muchos tumores presentan una alta carga de infiltración por células T reguladoras –las cuales a su vez inhiben las respuestas inmunes efectoras–, el bloqueo de la vía PD1 puede aumentar las respuestas inmunes antitumorales disminuyendo el número y/o la actividad supresora de las células T reguladoras intratumorales.

Los dos ligandos de PD1 son el *ligando 1 de PD1* (PDL1) y PDL2. Dado que PD1 también se expresa en otros grupos de linfocitos no T, como células B o NK, su bloqueo podría tener efectos adicionales como el aumento de la actividad de las células NK en tumores y tejidos o el incremento de la producción de anticuerpos.

PD1 está altamente expresado en linfocitos infiltrantes de tumor (LITs) de muchos tipos de neoplasias, y sus ligandos están frecuentemente aumentados en la superficie de las células tumorales en tumores humanos aunque también puede estar presente en células del microambiente tumoral. Los patrones de expresión de los ligandos de PD1 pueden ser cruciales para determinar la idoneidad de un bloqueo terapéutico de esta vía ya que su papel primario en cáncer es la inhibición de la respuesta inmune en el microambiente tumoral, que es ejercida cuando PD1 se une a sus ligandos, PDL1 y PDL2.

## **Fármacos con actividad anti-PD1**

### **1. Nivolumab**

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 antiPD1. El primer ensayo de este fármaco en humanos incluyó a 39 pacientes con tumores avanzados refractarios a tratamiento, incluyendo a 6 pacientes con CPCNP, uno de los cuales alcanzó una respuesta transitoria<sup>18</sup>. Basándose en un perfil de seguridad aceptable y en el indicio de actividad, se llevó a cabo un estudio fase Ib que incluyó a 129 pacientes con CPCNP avanzado previamente tratados, incluyendo un 54% de pacientes que habían recibido 3 o más líneas previas.

Los pacientes recibieron nivolumab a 1, 3 o 10 mg/kg cada 2 semanas hasta un máximo de 96 semanas. La tasa de respuestas fue del 17% sin diferencias entre tipos histológicos. Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de 17 meses. La mediana de supervivencia alcanzó los 9,9 meses, con una tasa de supervivencia a 1, 2 y 3 años de 42, 24 y 18% respectivamente. El 14% de los pacientes sufrieron efectos adversos grado 3 o 4, destacando 3 fallecimientos relacionados con neumonitis. Un estudio fase II en 117 pacientes con CPCNP escamosos metastásicos refractarios al tratamiento que recibieron nivolumab en monoterapia a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas, confirmó la actividad del fármaco con una tasa de respuestas objetivas (RO) del 14,5% y un perfil de tolerancia aceptable (17% de pacientes con efectos adversos grado 3 o 4, siendo los más relevantes astenia, neumonitis y diarrea<sup>19</sup>).

Posteriormente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos fase III incluyendo pacientes con CPCNP en progresión a una primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada con quimioterapia basada en platino. Ambos comparaban nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas con el tratamiento estándar en segunda línea (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas). Uno de los ensayos se realizó en pacientes con histología escamosa y otro en no escamosos. En ambos se cumplió el objetivo principal, la mejoría de la supervivencia global: 9,2 vs 6 meses en CPCNP escamosos y 12,2 vs 9,4 meses en CPCNP no escamosos, con RO en los brazos de nivolumab de 20% y 19% respectivamente y una proporción de pacientes con efectos adversos grado 3 o 4 del 7-10% (frente a 54-55% en las ramas de docetaxel<sup>20,21</sup>).

Estos resultados han proporcionado las bases para la aprobación por parte de agencias reguladoras de nivolumab como tratamiento en CPCNP avanzado tras progresión a quimioterapia basada en platino si bien existe un amplio abanico de situaciones clínicas y combinaciones terapéuticas que están siendo analizadas en distintos ensayos clínicos.

## 2. Pembrolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4-κ que antagoniza el receptor PD1. En el ensayo clínico fase I Keynote 001 se trató con pembrolizumab a 495 pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, previamente tratados (80%) o sin tratamiento previo. Pembrolizumab mostró una actividad significativa, alcanzando una tasa de RO del 19,4%, con una mediana de supervivencia global (SG) de 12 meses. Se seleccionó un punto de corte de expresión de PDL1 en células tumorales del 50%, de tal manera que la cohorte de pacientes con este nivel de expresión o mayor alcanzó una RO del 45,2%. Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de 12,5 meses. A diferencia de nivolumab, salvo para la primera cohorte de pacientes de este ensayo, se requería al menos 1% de células tumorales que expresaran PDL1 por inmunohistoquímica (IHQ) para la inclusión. Se produjeron efectos adversos grado 3 o 4 en el 9,5% de los pacientes, destacando por frecuencia disnea, astenia, pérdida de apetito y neumonitis<sup>22</sup>.

Posteriormente pembrolizumab se ha comparado en monoterapia a diferentes dosis frente a docetaxel en un ensayo clínico fase II/III aleatorizado en 1.034 pacientes con CPCNP con expresión de PDL1 en al menos el 1% de las células tumorales (Keynote 010). Los resultados confirman la eficacia de pembrolizumab, con una mediana de SG de 10,4-12,7 meses con este agente frente a 8,5 meses con docetaxel. Esta diferencia es mayor al seleccionar a los pacientes con  $\geq 50\%$  de expresión de PDL1 en células tumorales, con una mediana de SG de 14,9-17,3 meses con pembrolizumab. La tasa de RO alcanzada en la población global tratada con pembrolizumab fue del 18%, mejorando hasta 29-30% con la selección de pacientes con  $\geq 50\%$  de expresión de PDL1 en células tumorales. Un 13-16% de los pacientes tratados con pembrolizumab sufrieron efectos adversos grado 3-5, incluyendo neumonitis, frente a un 35% con docetaxel<sup>23</sup>.

La FDA concedió a pembrolizumab una aprobación acelerada para la indicación de tratamiento en pacientes con CPCNP metastásico con expresión de PDL1 en progresión tras una primera línea de quimioterapia basada en platino. El fármaco también se está evaluando en primera línea de tratamiento en monoterapia y en combinación con otros agentes.

### Agentes antiPDL1

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 antiPDL1. Tras ser evaluado en un ensayo fase I de escalada de dosis que incluía a 88 pacientes con CPCNP con evidencia de una actividad importante (tasa de RO 23%, mediana de duración de la respuesta de 67 semanas)<sup>24</sup>, ha continuado su desarrollo. Tanto los resultados del ensayo fase II POPLAR<sup>25</sup> (frente a docetaxel en segunda o tercera línea) como del estudio BIRCH (primera línea o subsiguientes sin brazo control)<sup>26</sup> confirman esta eficacia, el primero con un aumento significativo de la supervivencia (12,6 meses frente a 9,7 meses, HR = 0,73) y el segundo con una tasa de RO en un rango de eficacia similar al encontrado con otros agentes de inmunoterapia (17-19%), y con un aceptable perfil de toxicidad (efectos adversos grado 3-4 en el 11% de los pacientes). En los tres casos se observa una tendencia a la mejoría de los resultados con una mayor expresión de PDL1.

Durvalumab es otro anticuerpo monoclonal IgG1 antiPDL1 en una fase más precoz de desarrollo clínico. Los principales resultados con este fármaco hasta el momento provienen de un ensayo fase I/II multitumor, en el que los resultados preliminares muestran que la cohorte de CPCNP alcanzó una tasa de RO del 14%, con una tasa de efectos adversos grado 3-4 del 6%<sup>27</sup>.

Debido a los prometedores resultados que están obteniendo, ambos fármacos han conseguido el estatus de "*breakthrough drug*" por la FDA y se están estudiando en combinación con otros agentes con el objetivo de mejorar sus resultados.

## Papel de CTLA4 en CPCNP

### Biología de CTLA4

CTLA4 es un receptor de membrana que se expresa en células T, donde regula la amplitud de la activación de células T en las etapas iniciales de la respuesta inmune. En este paso que tiene lugar en los órganos linfoides secundarios, la célula T reconoce el antígeno presentado por la célula presentadora de antígeno (CPA) a través de su receptor específico TCR. Una vez reconocido el antígeno, el receptor coestimulador CD28 amplifica intensamente la señalización del TCR para activar a la célula T. CD28 y CTLA4 comparten los mismos ligandos: CD80 (también conocido como B7.1) y CD86 (también conocido como B7.2), que se encuentran en la superficie de la CPA. Dado que CTLA4 tiene una actividad coinhibidora y posee una afinidad mayor que CD28 por ambos ligandos, su expresión en la superficie de las células T disminuye su activación por competición con CD28 por la unión de CD80 y CD 86.

A pesar de que CTLA4 se expresa en células T CD8+, su papel fisiológico principal se encuentra en los dos mayores subgrupos de células T CD4+: por un lado disminuye la actividad de células T “*helper*” y por otro aumenta la actividad inmunosupresora de células T reguladoras, y se ha comprobado que su bloqueo invierte estas funciones<sup>4</sup>. La expresión de CTLA-4 y otras moléculas co-inhibidoras en las células T ha mostrado estar sobre-regulada en pacientes con cáncer de pulmón y esto se ha postulado como uno de los mecanismos que el cáncer de pulmón adopta para la evasión de la respuesta inmune<sup>28</sup>.

### Tratamiento con agentes dirigidos a CTLA4

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a CTLA4 previniendo que se una a sus ligandos. Su desarrollo clínico inicial se llevó a cabo en pacientes con melanoma avanzado, en los que ha demostrado una prolongación de la super-

vivencia lo que le permitió la aprobación para su uso en pacientes metastásicos.

Este agente también ha mostrado resultados prometedores en CPCNP en combinación con quimioterapia. La principal evidencia proviene de un ensayo clínico fase II controlado con placebo en el que se aleatorizaron 204 pacientes previamente no tratados con CPCNP avanzado a recibir: quimioterapia sola, quimioterapia asociada a ipilimumab durante los 4 primeros ciclos (brazo concurrente temprano), o quimioterapia asociada a ipilimumab durante los 4 últimos ciclos (brazo concurrente diferido). Los pacientes que no progresaban continuaron recibiendo ipilimumab o placebo cada 12 semanas hasta progresión, muerte o intolerancia. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) inmune, objetivo principal del estudio, se prolongó significativamente en el brazo concurrente diferido frente al brazo control pero no en el brazo concurrente temprano. La tasa de respuestas (TRO) también fue mayor en los brazos concurrente diferido (32%) y concurrente temprano (21%) que en el brazo control (14%). Se llevó a cabo un análisis *post hoc* que mostró mejores resultados en pacientes con histología escamosa. La toxicidad de este tratamiento no es desdeñable, reportándose hasta un 41% de efectos adversos grado 3-4 en el brazo concurrente temprano y un 39% en el brazo concurrente diferido, siendo los más frecuentes alopecia, *rash* cutáneo, náuseas y astenia<sup>29</sup>.

Basándose en estos datos, se han diseñado ensayos con ipilimumab en combinación con quimioterapia y con otros agentes inmunotéricos cuyos resultados nos ayudarán a definir mejor el papel de este fármaco en CPCNP avanzado.

### Perspectivas futuras de la inmunoterapia

El diferente mecanismo de acción y características de respuesta de la inmunoterapia ha generado un importante debate al que no es ajena la búsqueda de marcadores que nos ayuden a identificar la población más susceptible de beneficio con estos tratamientos.

En ocasiones la respuesta que se obtiene con la inmunoterapia es tardía o bien puede aparecer tras fenómenos aparentes de progresión radiológica (*pseudoprogresión*). Además están descritas respuestas de muy larga duración. Esto ha llevado, por una parte, a la adaptación de los criterios de evaluación de respuesta tradicionales incorporando una serie de modificaciones (*immune related response criteria* [irRC], *immune related response evaluation criteria in solid tumors* [irRECIST]) y por otra a plantear cuáles deberían ser los objetivos principales de los ensayos clínicos, entendiendo que el porcentaje de largos supervivientes es un factor relevante que no siempre es bien recogido.

Otra cuestión a debate es la duración y periodicidad óptimas del tratamiento con estos fármacos. Las pautas de administración intravenosas convencionales (ej., administración semanal, bisemanal, trisemanal...) están desarrolladas en base a las toxicidades clásicas de la quimioterapia y su mecanismo de acción. Sin embargo, la forma de actuación del sistema inmunológico es diferente y características del mismo como la *memoria inmunológica* podrían ser la base para modificar la duración global de los tratamientos y posiblemente aumentar el intervalo entre dosis.

Por otro lado, la identificación de factores predictivos de eficacia y/o toxicidad es muy importante si bien el panorama dinámico y continuamente cambiante del microambiente tumoral es un desafío para la identificación de biomarcadores. La expresión de PDL-1 o la carga mutacional están siendo analizados en numerosos ensayos en un intento de seleccionar los pacientes en los que la magnitud del beneficio sea mayor.

Por último, el diferente perfil de toxicidad de esta clase de fármacos y en particular los efectos adversos inmunorrelacionados obliga a ser cauto, siendo recomendable que sea aplicado por equipos entrenados. Aunque las manifestaciones más frecuentes son las erupciones cutáneas y las endocrinopatías (hipotiroidismo, panhipopituitarismo), existen complicaciones

potencialmente graves como las gastrointestinales (colitis) y/o pulmonares (neumonitis) que deben ser identificadas precozmente.

## NUEVAS PERSPECTIVAS QUIRÚRGICAS. LA CIRUGÍA ROBÓTICA

Las mejoras en el estudio y optimización preoperatoria de los pacientes, el control del riesgo quirúrgico y los avances en la técnica posibilitan que un grupo más selecto de pacientes se beneficien de la eficacia del tratamiento local mediante cirugía, reduciendo las cifras de morbilidad y mortalidad postoperatorias y mejorando la calidad de vida tras el tratamiento. El trabajo multidisciplinar y el planteamiento de tratamientos multimodales permite además aumentar la posibilidad de poder obtener un control local quirúrgico adecuado y una mejora en la supervivencia en casos en los que previamente no resultaba posible. Además, resulta cada vez más necesario obtener una adecuada caracterización de los tumores para una mejor selección de las dianas terapéuticas disponibles. En este sentido, la cirugía poco invasiva, junto al resto de las herramientas diagnósticas, cobran un papel más relevante en el momento de desarrollar una estrategia personalizada para los pacientes.

Desde la generalización en el uso de la cirugía mínimamente invasiva en nuestro medio, un nutrido grupo de pacientes con enfermedad en estadio precoz fundamentalmente, se puede beneficiar de tratamientos mediante cirugía asistida por vídeo que reducen de forma significativa el trauma quirúrgico y se asocia a una menor morbilidad con reducción de las estancias<sup>30</sup>, así como menor pérdida de sangre, menor dolor, incisiones más pequeñas, menor compromiso respiratorio y recuperación más rápida<sup>33</sup>. El desarrollo de estas técnicas ha originado una tendencia a realizar procedimientos que utilizan menor número de puertos, incluyendo la cirugía a través de un solo puerto<sup>31,32</sup>.

De forma más restringida, la cirugía robótica se está constituyendo en una nueva alternativa en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de pulmón. El desarrollo que está experimentando en Estados Unidos, fundamentalmente, la convierte en una técnica incipiente pero con un gran potencial en el futuro próximo. Los estudios iniciales sobre lobectomía robótica publicados hasta la fecha sugieren unos resultados similares a la cirugía vídeo asistida en términos de morbilidad y mortalidad postoperatorias<sup>33-38</sup>, aunque son necesarios estudios randomizados para corroborar estos resultados.

Según aumenta la experiencia de los cirujanos en el uso de los sistemas robotizados para la práctica de las resecciones pulmonares, la complejidad de estas va en aumento, realizándose con más frecuencia procedimientos más complejos como resecciones en manguito y segmentectomías anatómicas<sup>39,40</sup>. Los resultados, desde el punto de vista oncológico, parecen resultar similares o dan una cierta ventaja a la lobectomía robótica en ciertos aspectos como la detección de la enfermedad ganglionar hiliar insospechada<sup>41</sup>, como indicador de calidad de la resección.

Parece lógico pensar que la perspectiva de futuro de la cirugía del cáncer de pulmón pasa por la implementación de los nuevos desarrollos tecnológicos en las técnicas de cirugía mínimamente invasiva, que posibiliten una mejora en la precisión de los procedimientos con una reducción del trauma asociado a la cirugía y una mejora en la eficiencia. En este sentido, la utilización de una tecnología como son los robots quirúrgicos puede facilitar la incorporación de elementos derivados de otros avances tecnológicos en diversas áreas del desarrollo industrial.

Las principales ventajas de la cirugía asistida por robot frente a la vídeo asistida podría resumirse en unos movimientos más naturales del material articulado acorde a los giros de las manos del cirujano, filtración del temblor, mayor precisión al amplificar los movimientos o la monitorización de los procedimientos con

imágenes de alta definición magnificadas en tres dimensiones y que maneja el mismo cirujano de forma ergonómica. En contra de la robótica se argumenta un mayor coste, una curva de aprendizaje más compleja, mayor tiempo quirúrgico, necesidad de más puertos de entrada o la imposibilidad de palpación, entre otras.

La historia de la cirugía robótica se circunscribe al siglo XXI. En quince años ha experimentado diversas evoluciones que la dotan de una mejor calidad en la visualización del campo quirúrgico, incluyendo la imagen guiada por fluorescencia, de la posibilidad de disponer de nuevos instrumentos como la introducción de endograpadoras articuladas fácilmente adaptables a las condiciones del tejido, de la introducción de selladores y distintos tipos de pinzas multiarticuladas o de puertos e instrumental de menor grosor, incluyendo un primer modelo de monopuerto, entre otros. Con el aumento de volumen de la cirugía robótica, aumenta la inversión en el desarrollo de las nuevas evoluciones de los robots quirúrgicos y del material desechable utilizado en estas intervenciones. Es previsible un constante desarrollo de instrumentales menos invasivos, incluyendo el de dispositivos autónomos que no precisen de un control cableado, disminuyendo la necesidad de puertos de acceso y las limitaciones derivadas de no poder alterar sustancialmente los ejes principales de control de los instrumentos y de la cámara<sup>42</sup>.

En abril de 2016 había 3.660 sistemas Da Vinci distribuidos por el mundo, el 66% de ellos en los Estados Unidos y el 16% en Europa. Aunque todavía no es una cifra muy significativa, el crecimiento resulta rápido. El coste es uno de los factores limitantes, al competir con la toracoscopia que ofrece resultados similares con menores gastos en el momento actual. Se estima que una cirugía robótica pulmonar acarrea un coste superior a la resección toracoscópica en casi un 50%, en Estados Unidos en el momento actual<sup>43,44</sup>. Es previsible que una mayor introducción de los sistemas robóticos en el mercado y una mayor competencia empresarial entre los

fabricantes y distribuidores pueda facilitar una reducción de costes en el futuro. La disponibilidad de una segunda consola de cirujano posibilitará la asistencia y docencia durante el acto quirúrgico, facilitando la disminución de la curva de aprendizaje actual. La introducción de la cirugía robótica vendrá muy condicionada por la progresiva introducción de nuevos modelos e instrumental más ergonómicos.

Una dificultad habitual en la cirugía torascópica y robótica es la dificultad de localización de un buen número de lesiones, así como la determinación de los bordes de seguridad o la sección anatómica de los segmentos pulmonares. Dos líneas de trabajo con buenas perspectivas de futuro son la introducción de técnicas de imagen intraoperatorias, fundamentalmente mediante tomografía, así como las interfaces hápticas. La realización de TAC intraoperatorio para la verificación de los bordes de resección de lesiones pulmonares es una técnica que está comenzando a usarse de forma ocasional<sup>45,46</sup>, pero que podría resultar de enorme utilidad en el contexto y progresiva introducción de los diseños de quirófanos de última generación que incorporan técnicas de imagen como la tomografía axial.

Las interfaces hápticas constituyen una herramienta en el diseño y producción de robots en distintas áreas de la industria que todavía no tiene un uso clínico en cirugía<sup>47,48</sup>. Posibilitan la introducción del sentido del tacto en el acto quirúrgico así como la determinación de márgenes de seguridad y protección de estructuras anatómicas, basadas en la interposición de un modelo informático entre el paciente y el cirujano, generado mediante análisis de imagen en tiempo real e integración de esta en la monitorización del acto quirúrgico, siendo este modelo sobre el que interactúa el cirujano de forma directa. En dicho modelo es posible introducir sensaciones táctiles en los mandos del robot, márgenes de seguridad oncológicos prediseñados o limitaciones del campo de acción del cirujano, entre otras, con el fin de hacer una disección más precisa y de proteger

las estructuras anatómicas de posibles daños accidentales.

La transición entre las técnicas de cirugía mínimamente invasiva más utilizadas en el momento actual y la cirugía robótica, o la progresiva fusión de ambas, vendrá condicionada por algunos de los previsibles avances mencionados y por la disponibilidad de estudios randomizados específicos que garanticen la seguridad del paciente a nivel técnico y oncológico con el uso de robots quirúrgicos.

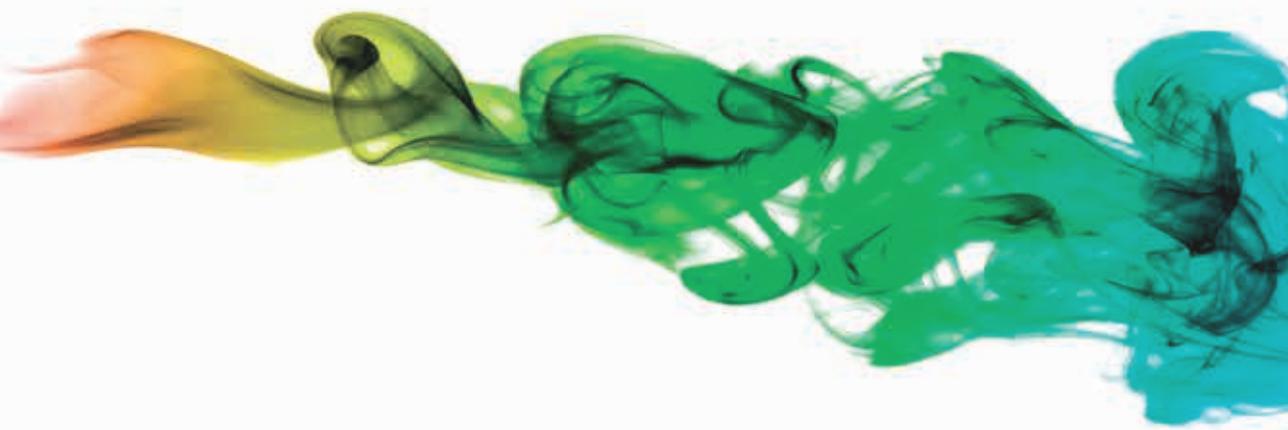
## BIBLIOGRAFÍA

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016; 4: 150.
2. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1681-90.
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl 3): iii27-39.
4. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17: 1020-9.
5. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304: 1497-500.
6. Felip E, Concha Á, Castro J de, et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2014; 17: 103-12.
7. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121-8.

8. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735-42.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239-46.
10. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3327-34.
11. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1689-99.
12. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-53.
13. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167-77.
14. Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 452-63;
15. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 234-42.
16. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1963-71.
17. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646-74.
18. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3167-75.
19. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 257-65.
20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123-35.
21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627-39.
22. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2018-28.
23. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016; 387: 1540-50.
24. Horn L, Spigel DR, Gettinger SN, et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1) in non-small cell lung cancer (NSCLC): update from a phase Ia study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15 Suppl): 8029.
25. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016; 30; 387: 1837-46.
26. Besse B, Johnson ML, Janne PA, et al. Phase II, single-arm trial (BIRCH) of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for locally advanced or metastatic PD-L1-selected non-small cell lung cancer (NSCLC). European Cancer Congress 2015 Annual Meeting. Abstract number 16LBA. Disponible en: <http://www.eccocongress.org/Vienna2015/Scientific-Programme/Abstract-search>
27. Rizvi NA, Brahmer JR, Ou S-HI, et al. Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2015; 33(15 Suppl): 8032.
28. Seetharamu N, Budman DR, Sullivan KM. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer:

- past, present and future. *Future Oncol.* 2016; 12: 1151-63.
29. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2046-54.
  30. Loscertales J, Quero F, Congregado M, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Results in lung cancer. *J Thorac Dis.* 2010; 2: 29-35.
  31. Reinersman JM, Passera E, Rocco G. Overview of uniportal video-assisted thoracic surgery (VATS): past and present. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016; 5: 112-117
  32. Gonzalez-Rivas D, Paradelo M, Fernandez R, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95: 426-32
  33. Ye X, Xie L, Chen G, Tang J-M, Ben X-S. Robotic thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for lung cancer: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21: 409-14
  34. Louie BE, Farivar AS, Aye RW, Vallières E. Early Experience with robotic lung resection. Results in similar operative outcomes and morbidity when compared with matched video-assisted thoracoscopic surgery cases. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 1598-605.
  35. Kent M, Wang T, Whyte R, Curran T, Flores R, Gangadharan S, et al. Open, video-assisted thoracic surgery, and robotic lobectomy: review of a national database. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97: 236-44.
  36. Yang HX, Woo KM, Sima CS, et al. Long-term survival based on the surgical approach to lobectomy for clinical stage I nonsmall cell lung cancer: Comparison of robotic, video-assisted thoracic surgery, and thoracotomy lobectomy. *Ann Surg.* 2016 [En prensa].
  37. Louie BE, Wilson JL, Kim S, et al. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and robotic approaches for clinical stage I and stage II non-small cell lung cancer using The Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 917-24
  38. Yang CF, Sun Z, Speicher PJ, et al. Use and outcomes of minimally invasive lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1037-42.
  39. Cerfolio R. Robotic sleeve lobectomy: technical details and early results. *J Thorac Dis.* 2016; 8(Suppl 2): S223-6.
  40. Giulia Veronesi. Robotic lobectomy and segmentectomy for lung cancer: results and operating technique. *J Thorac Dis.* 2015; 7(S2): S122-30.
  41. Park BJ. Robotic lobectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): Long-term oncologic results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 143: 383-9.
  42. Hawks JA, Rentschler ME, Farritor S, Oleynikov D, Platt SR. A modular wireless in vivo surgical robot with multiple surgical applications. *Stud Health Technol Inform.* 2009; 142: 117-21.
  43. Swanson SJ, Miller DL, McKenna RJ Jr, et al. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: Results from a multihospital database (Premier). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 929-37
  44. Nasir BS, Bryant AS, Minnich DJ, Wei B, Cerfolio RJ. Performing robotic lobectomy and segmentectomy: Cost, profitability, and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 203-9.
  45. Gill RR, Zheng Y, Barlow JS, et al. Image-guided video assisted thoracoscopic surgery (iVATS)-Phase I-II clinical trial. *J Surg Oncol.* 2015; 112: 18-25.
  46. Chang SS, Nakano T, Okamoto T. Usefulness of intraoperative computer tomography-assisted thoracoscopic segmentectomy for small-sized lung cancer. 2016; 22: 261-3.
  47. Van der Meijden OAJ, Schijven MP. The value of haptic feedback in conventional and robot-assisted minimal invasive surgery and virtual reality training: a current review. *Surg Endosc.* 2009; 23: 1180-90.
  48. Okamura AM. Haptic feedback in robot-assisted minimally invasive surgery. *Curr Opin Urol.* 2009; 19: 102-7.





Con la colaboración de

**TEVA**

Respiratory