

# Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico

A. Salvatierra Velázquez, J.R. Cano García, P. Moreno Casado,  
D. Espinosa Jiménez, J. Illana Wolf

## ACTUALIZACIÓN

### *Epidemiología y factores de riesgo*

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor más frecuente y el que mayor mortalidad ocasiona en el mundo desarrollado. La incidencia actual del CP en España es de 77,4 nuevos casos por 100.000 habitantes, con una tasa de sólo el 8,1% en mujeres, debido con probabilidad a la relativamente tardía adopción por la mujer del hábito tabáquico. Sin embargo, se espera que en España, durante esta década, el CP en la mujer supere en incidencia y mortalidad al cáncer de mama. En el hombre, la incidencia y mortalidad por CP ha dejado de aumentar como resultado de la disminución del hábito tabáquico en las últimas décadas.

El humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CP. Los fumadores tienen un riesgo aproximadamente 20 veces mayor que los no fumadores de padecer CP. De la misma forma, la exposición pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de desarrollar un CP entre un 20 y un 30% respecto a la población no expuesta. El riesgo está relacionado con el número de cigarrillos, la duración del hábito, la edad de inicio, la profundidad de la inhalación del humo y la cantidad de alquitrán y nicotina de los cigarrillos. El humo del tabaco contiene multitud de agentes carcinogénicos o procarcinogénicos que son responsables

de las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular.

Dejar de fumar produce una disminución gradual del riesgo de padecer CP. No obstante, incluso tras 40 años de abstinencia tabáquica, el riesgo aún es mayor que el de la población no fumadora<sup>(1)</sup>.

La exposición laboral al alquitrán, hollín, arsénico, cromo y níquel y, sobre todo, al asbesto, incrementa el riesgo de CP, al igual que la exposición a radiaciones ionizantes, ya sean de transferencia energética lineal baja –rayos x y gamma–, o alta –radón y neutrones–.

Otros factores de riesgo para CP son una dieta baja en frutas y, sobre todo, vegetales<sup>(2)</sup>, la presencia de enfermedad obstructiva crónica y de neumoconiosis.

### *Patogénesis y anatomía patológica*

La susceptibilidad a desarrollar CP depende fundamentalmente de cuatro tipos de genes: oncogenes, genes supresores tumorales, genes codificadores de enzimas convertidoras de procarcinogénicos en carcinogénicos y genes inhibidores de carcinogénicos.

Desde el punto de vista histológico, se suceden los siguientes cambios: proliferación de las células basales, desarrollo de atipias nucleares y nucléolos prominentes, estratificación, metaplasia escamosa, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor.

La clasificación anatomopatológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Existen dos grandes grupos de CP: carcinoma no microcelular y carcinoma de células pequeñas.

Dentro del grupo carcinoma no microcelular se encuentran el epidermoide –incluyendo el escamoso–, el adenocarcinoma –incluyendo el bronquioloalveolar– el de células grandes –incluyendo el de células gigantes y el de células claras– y los mixtos, como el adenoescamoso. El carcinoma epidermoide tiende a invadir localmente antes de diseminarse sistémicamente; por el contrario, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes muestran tendencia a extenderse extratorácicamente de forma temprana.

El carcinoma epidermoide suele originarse en la vía aérea central, en zonas del epitelio crónicamente dañado, pasando por las fases de metaplasia, displasia y carcinoma; es el tipo celular con más tendencia a la cavitación; desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de queratinización y de puentes intercelulares. El carcinoma de células grandes representa a un grupo de tumores indiferenciados al microscopio óptico y que muestran marcadores de diferenciación glandular o neuroendocrina al microscopio electrónico o con técnicas inmunohistoquímicas; suele asentar en la periferia, sin clara relación con el bronquio. La mayoría de los adenocarcinomas también se originan periféricamente; al microscopio óptico muestran formaciones glandulares, estructura papilar o producción de mucina; en el análisis inmunohistoquímico expresan citoqueratinas de bajo peso molecular, antígeno carcinoembrionario y antígeno de membrana celular; el carcinoma bronquiolo-alveolar es un subtipo de adenocarcinoma con un patrón de crecimiento puramente bronquiolo-alveolar, sin invasión del estroma, vasos ni pleura; es el tumor de mejor pronóstico, debido a su alto grado de diferenciación.

El carcinoma de células pequeñas es el más agresivo, con una tasa de crecimiento rápida y una tendencia a metastatizar tempranamente en mediastino y en los tejidos extratorácicos. En el 85% de los casos se origina en la submucosa de la vía aérea central; histológicamente se caracteriza por una pro-

liferación de células de bordes mal definidos, citoplasma escaso, cromatina nuclear de gránulos finos y nucléolos ausentes o discretos, con un alto índice mitótico y tendencia a la necrosis.

### **Clínica**

El CP suele ser clínicamente silente durante la mayor parte de su curso. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes están sintomáticos; en el resto, el diagnóstico de CP se sospecha por hallazgos radiológicos. Los síntomas y signos derivan del crecimiento tumoral local, de la obstrucción o invasión de las estructuras adyacentes, de la afectación de las estaciones ganglionares regionales, de la diseminación hematógena extratorácica y de los efectos ocasionados por sustancias biológicas producidas por el tumor –síndromes paraneoplásicos–.

### **Síntomas relacionados con el tumor primario**

La tos de nueva presentación o el cambio en la naturaleza de la tos crónica es el síntoma más frecuente producido por el CP. La hemoptisis, ya sea franca o, más frecuentemente, en forma de expectoración hemoptoica recurrente, suele aparecer cuando se ulcera la mucosa bronquial. La disnea es también un síntoma frecuente, generalmente asociada a un incremento de la expectoración y de la tos, aunque puede también deberse a la presencia de atelectasia o de neumonitis obstructiva. La mitad de los pacientes manifiestan ciertas molestias torácicas intermitentes y mal definidas, pero cuando el tumor afecta a la pleura el dolor adquiere características pleuríticas.

### **Síntomas y signos asociados a la compresión o invasión de las estructuras intratorácicas**

La invasión pleural, además de dolor, puede producir disnea por derrame pleural. La afectación de la pared torácica suele provocar un dolor intenso y fijo, que puede incrementarse con la palpación. El tumor del vértice pulmonar, también llamado tumor de Pancoast, crece cercano al plexo braquial, infiltrando generalmente las raíces octava cervical

y primera y segunda torácicas, y ocasionando dolor de hombro irradiado a la zona cubital del antebrazo, cambio en la temperatura cutánea y atrofia muscular. La parálisis del nervio laríngeo recurrente, fundamentalmente el izquierdo, bien por compresión o por invasión del tumor o de adenopatías, causa disfonía, además de alteración de la tos y dificultad para la expectoración, con el subsecuente incremento del riesgo de aspiración. La parálisis del nervio frénico provoca elevación del hemidiafragma y aumento de la disnea. La afectación de la cadena simpática y del ganglio estrellado provoca el síndrome de Horner –enofthalmos, ptosis, miosis y pérdida de sudoración homolateral–. El tumor o las adenopatías pueden obstruir la vena cava superior, causando el denominado *síndrome cava superior* –hinchazón de cara y cuello, venas dilatadas en torso, hombros y miembros superiores, cefalea, vértigo, somnolencia y visión borrosa–. La semiología de taponamiento cardíaco puede revelar la afectación del pericardio y corazón. La disfagia hará sospechar la compresión o invasión del esófago por el tumor o por adenopatías mediastínicas.

### Síntomas y signos asociados a la afectación metastásica extratorácica

Aproximadamente un tercio de los pacientes manifiestan síntomas secundarios a metástasis en el momento del diagnóstico. Aunque el CP puede metastatizar en cualquier órgano o sistema, los lugares de asiento más frecuentes son el esqueleto óseo, el hígado, las suprarrenales y el cerebro.

El síntoma fundamental de las metástasis óseas es el dolor. Las metástasis hepáticas suelen ocasionar un cuadro constitucional, afectándose la función hepática sólo en fases muy avanzadas. Las metástasis suprarrenales suelen ser asintomáticas; excepcionalmente pueden ocasionar un cuadro de insuficiencia suprarrenal. Las metástasis cerebrales pueden producir cefaleas, vómitos, convulsiones, cambios de la personalidad y alteraciones neurológicas focales variadas.

### Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos, presentes en aproximadamente un 10% de los pacientes con

CP, pueden representar la primera manifestación de la enfermedad o el primer signo de recurrencia tras el tratamiento. Forman un grupo heterogéneo de cuadros clínicos no relacionados con los efectos físicos del tumor primario o de las metástasis. Son normalmente secundarios a la producción de sustancias biológicamente activas por el propio tumor o como respuesta orgánica al mismo. Los síndromes pueden ser sistémicos (cuadro constitucional, fiebre, etc.), endocrinos (hipercalcemia, síndrome por secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing, etc.), neurológicos (degeneración cerebelosa subaguda, mononeuritis múltiples, síndrome de Eaton-Lambert, encefalomiелitis, etc.), esqueléticos (osteoartritis hipertrófica, dedos “en palillos de tambor”), hematológicos (estados de hipercoagulabilidad, reacción leucemoide, etc.), renales (síndrome nefrótico, glomerulonefritis), cutáneos (acantosis *nigricans*, dermatomiositis, etc.) y metabólicos (acidosis láctica, hipouricemia, etc.). Es importante no confundir estos síndromes con enfermedad metastásica, ya que puede llevar a adoptar un tratamiento paliativo inadecuado. Generalmente, los síndromes paraneoplásicos desaparecen con el tratamiento eficaz del CP.

### Diagnóstico

El CP se sospecha tras la aparición de una imagen radiológica compatible en un paciente habitualmente sintomático. El método para obtener una confirmación citohistológica depende del tamaño y localización de la lesión pulmonar, de la sospecha de probables metástasis extratorácicas y de la actitud terapéutica prevista. El esquema diagnóstico debe perseguir el uso del procedimiento más rentable para el diagnóstico y estadificación, así como evitar pruebas molestas, potencialmente lesivas o innecesarias. En pacientes con sospecha de metástasis extratorácica, la obtención de una muestra citohistológica de la lesión secundaria –normalmente por punción-aspiración con aguja fina o aguja de corte– es el camino más corto para obtener el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad. Desgraciadamente, no siempre es fácil su obtención (por ejemplo, en las lesiones cere-

brales), debiéndose optar por biopsiar la lesión primaria por el método que se considere más apropiado. Si el tumor primario se acompaña de un derrame pleural, la vía más eficiente es su estudio; el estudio citológico del líquido pleural tiene mayor sensibilidad que la biopsia pleural ciega, al asentar inicialmente las metástasis de forma preferente en la pleura visceral; no obstante, la biopsia pleural por toracoscopia es el método más rentable en el estudio del derrame pleural que acompaña a un posible CP, con una sensibilidad entre el 90 y el 100%. Si las técnicas de imagen ponen de manifiesto una afectación mediastínica extensa, la toma de muestra citohistológica mediante fibrobroncoscopia con punción-aspiración transtráqueo-bronquial, punción-aspiración transtorácica o ecográfico-endoscópica, pueden establecer el diagnóstico y la estadificación mediastínica. Sin embargo, el bajo valor predictivo negativo de estas técnicas aconseja la realización de una exploración quirúrgica del mediastino en pacientes sin un resultado diagnóstico concluyente. Cuando la lesión se manifiesta como un nódulo pulmonar solitario periférico, sin datos que hagan sospechar estadio avanzado de la enfermedad, en un paciente con alto riesgo epidemiológico y clínico para CP, un riesgo quirúrgico aceptable y una actitud positiva para la cirugía, la biopsia por escisión mediante toracoscopia y la subsiguiente lobectomía (si se confirma el diagnóstico) es, sin duda, la conducta más eficiente.

Para las restantes presentaciones existe una gama de pruebas diagnósticas que oscilan desde las absolutamente incruentas –como la citología de esputo– a la exploración quirúrgica mediante toracoscopia o toracotomía. La citología de esputo es especialmente útil en los pacientes con tumores centrales y que tienen expectoración hemoptoica, con una sensibilidad cercana al 70%. La fibrobroncoscopia y las técnicas cito-histológicas asociadas –broncoaspirado, cepillado, biopsia bronquial y biopsia transbronquial– ofrecen una alta rentabilidad diagnóstica, fundamentalmente cuando la lesión es central y visible endoscópicamente, con una sensibilidad cercana al 90%. En las lesiones periféricas, la rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia depende del tamaño del tumor, de

la localización, de la existencia de afectación bronquial en la tomografía computarizada (TC), de si está guiada radiológicamente y del número de muestras biopsicas que se tomen, con una sensibilidad próxima al 70%. La punción-aspiración transtorácica en las lesiones periféricas alcanza una sensibilidad global del 90%. La rentabilidad es mayor cuando la punción está guiada por TC que por fluoroscopia. Sin embargo, dado el relativo alto porcentaje de falsos negativos, la punción-aspiración transtorácica no es útil para descartar un cáncer; por ello, ahondando en lo anteriormente expuesto, esta prueba no está justificada en el diagnóstico de una lesión sospechosa de CP, en un estadio aparentemente inicial, y en un paciente buen candidato para la cirugía.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es capaz de detectar una alta tasa metabólica tisular, por lo que puede tener cierta utilidad en la caracterización de una lesión pulmonar. La sensibilidad y especificidad de la PET en la caracterización de una lesión pulmonar como maligna es del 97 y 78%, respectivamente. Los resultados falsos negativos pueden deberse al tamaño de las lesiones –inferiores a 0,6-1 cm–, y a la relativamente baja tasa metabólica que exhiben los tumores carcinoides y el carcinoma bronquioloalveolar. Los resultados falsos positivos resultan de la alta tasa metabólica que caracteriza a ciertos procesos infecciosos o inflamatorios, como las infecciones pulmonares por bacterias, micobacterias y hongos, y los nódulos reumatoideos, entre otros.

## ESTADIFICACIÓN

### Introducción

La estadificación del CP, entendida como la clasificación de la extensión anatómica de la enfermedad en grupos –según el pronóstico–, persigue varios fines. Además de la estimación pronóstica, la estadificación anatómica es esencial para planificar el tratamiento, evaluar los resultados e intercambiar información de forma fidedigna. La clasificación anatómica actual del CP<sup>(3)</sup> utiliza los descriptores T –tumor–, N –nódulos adenopáticos– y M –metástasis–, es válida para cualquier estirpe

de CP y está avalada por todas las sociedades científicas mundiales (Tabla I). No obstante, esta clasificación está fundamentada en una base de datos relativamente pequeña, de 5.319 casos. La *International Association for Study of Lung Cancer Committee* (IASLC) ha efectuado un estudio con datos obtenidos de 46 fuentes, procedentes de 19 países, alcanzando casi los 68.000 casos válidos. Tras su análisis y validación exhaustiva, tanto interna como externa, ha efectuado una serie de recomendaciones que serán incorporadas en la séptima edición de la clasificación TNM y que se publicarán en 2009<sup>(4)</sup>. En resumen, los cambios propuestos son los siguientes:

- **Descriptor T:** subclasificar el T1 como T1a ( $\leq 2$  cm) y T1b ( $> 2$  cm), así como el T2 en T2a ( $> 3$  cm y  $< 5$  cm), T2b ( $> 5$  cm y  $< 7$  cm) y T2c ( $> 7$  cm), reasignando el T2c como T3. Reclasificar el T4 por nódulo adicional en el mismo lóbulo como T3. Reclasificar el M1 por nódulo adicional en el mismo pulmón, pero diferente lóbulo, como T4.
- **Descriptor N:** no recomiendan cambios hasta obtener datos más detallados de futuras investigaciones.
- **Descriptor M:** reclasificar la diseminación pleural (derrame pleural o pericárdico maligno, o nódulos pleurales) de T4 a M1. Subclasificar M1 en M1a (afectación neoplásica pleural o nódulos contralaterales) y M1b (metástasis a distancia).

### Metodología de estadificación

El proceso de estadificación comprende la evaluación del tumor en sí –localización, tamaño y eventual invasión de estructuras adyacentes–, de las estaciones linfáticas regionales y de los órganos y tejidos extratorácicos. La metodología con la que llevar a cabo la estadificación es, sin embargo, objeto de continua controversia. Además, debido al progreso en los conocimientos, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, la metodología de estadificación está en permanente evolución.

En la estadificación hay que considerar el momento clínico en el que se efectúa. La estadifi-

cación llevada a cabo antes del tratamiento es la estadificación clínica –cTNM– y puede incluir métodos quirúrgicos, como la exploración quirúrgica del mediastino o la toracoscopia. Esta estadificación es crucial para seleccionar el tratamiento. Cuando a la clasificación clínica se le añaden los hallazgos quirúrgicos y el estudio anatomopatológico de las piezas resecaadas, pasa a ser estadificación patológica –pTNM–, cuyo máximo interés es la estimación pronóstica.

Es de esperar que, en un futuro próximo, la estadificación anatómica se enriquezca con el análisis de factores biológico-moleculares que, indudablemente, mejorarán la toma de decisiones terapéuticas, así como su valor pronóstico.

### Estadificación intratorácica

#### Estadificación no invasiva

- La **historia y exploración clínica** pueden orientar acerca de la afectación de las estructuras intratorácicas. Los tumores de localización central suelen ocasionar un dolor vago, mal definido, frecuentemente referido a la región retroesternal. El dolor de características pleuríticas o parietal, los síntomas neurológicos característicos de la afectación del plexo braquial y de la cadena simpática, la disfonía por parálisis recurrencial, la presencia de un síndrome de vena cava superior, la disfagia y la semiología del taponamiento cardiaco harán sospechar la invasión o la compresión de estas estructuras directamente por el tumor, o por afectación ganglionar. La existencia de adenopatías supraclaviculares, cervicales o axilares sugerirá su afectación.
- La **Rx P-A y lateral de tórax** es la técnica de imagen con la que normalmente se detecta el CP. Aunque puede ocasionalmente ser la única técnica de imagen necesaria para la estadificación del CP (por ejemplo, ante el hallazgo de metástasis óseas, masas adenopáticas masivas contralaterales o derrame pleural), es la TC de tórax la técnica inicial de elección universalmente aceptada para este cometido<sup>(5)</sup>.

Tabla I. Clasificación TNM del cáncer de pulmón

**Descriptor T (tumor primario)**

- TX** No se puede valorar el tumor primario, o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o especímenes bronquiales, pero no visible en las técnicas de imagen o broncoscopia
- T0** Sin evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma *in situ*
- T1** Tumor de  $\leq 3$  cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. T1a  $\leq 2$  cm; T1b  $> 2$  cm
- T2** Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión:
- Más de 3 cm de diámetro mayor
  - Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal
  - Invade la pleura visceral
  - Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no afecta a un pulmón entero
  - T2a  $> 3$  cm y  $< 5$  cm; T2b  $> 5$  cm y  $< 7$  cm; T2c  $> 7$  cm, reasignado como T3
- T3** Tumor de cualquier tamaño, que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluye tumores del vértice pulmonar), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero
- T4** Tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo/s tumoral/es satélites del original, en el mismo lóbulo (reasignado como T3); tumor con derrame pleural maligno

**Descriptor N (ganglios linfáticos regionales)**

- NX** No se pueden valorar los ganglios regionales
- N0** Sin metástasis ganglionares regionales
- N1** Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa
- N2** Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
- N3** Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ípsi- o contralaterales)

**Descriptor M (metástasis a distancia)**

- MX** No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia
- M0** Sin evidencia de metástasis a distancia
- M1** Metástasis a distancia que incluye nódulo/s tumoral/es en otro lóbulo, ipsilateral (reasignado como T4) o contralateral; afectación pleural. M2 metástasis a distancia

**Clasificación por estadios**

Oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N0-3	M0
	T1-3	N3	M0
Estadio IV	T1-4	N0-3	M1

- La **TC de tórax** es útil en la evaluación del factor T. La TC permitirá medir con cierta precisión el tamaño del tumor, complementar los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y de derrame pleural. La invasión de la pleura visceral –T2– es un factor de mal pronóstico, difícil de evaluar con la TC; no obstante, la TC helicoidal con reconstrucción tridimensional puede ser útil a este respecto. Si bien el sistema internacional de estadificación no hace referencia concreta a la transgresión cisural, su reconocimiento por pruebas de imagen constituye una valiosa información en la planificación del tratamiento quirúrgico. Este hecho es especialmente interesante en pacientes con escasa reserva funcional respiratoria y cuando se planifica una resección transtoracoscópica. La rentabilidad de la TC convencional en la evaluación de la afectación de la pared torácica –T3– es relativamente baja; sin embargo, la TC helicoidal con cortes finos y reconstrucción en planos diferentes del axial y tridimensionales incrementa esta rentabilidad. A pesar de ello, sólo los signos de destrucción de arcos costales o cuerpos vertebrales adyacentes al tumor, junto a la existencia de una masa que afecte a los tejidos blandos parietales son signos inequívocos de afectación parietal. Los criterios más utilizados para sospechar afectación de la pared torácica son: a) engrosamiento pleural adyacente al tumor; b) contacto entre tumor y pared de más de 3 cm; c) ángulo obtuso entre el tumor y la superficie pleural; d) invasión o aumento de densidad de la grasa extrapleural adyacente; e) asimetría de los tejidos blandos contiguos; f) masa insinuada en la pared torácica. La TC es capaz de poner de manifiesto la invasión franca de las estructuras mediastínicas –T4–. Así, es relativamente fácil determinar su invasión si el tumor engloba y estrecha la tráquea, el tronco de la arteria pulmonar o sus ramas intrapericárdicas, la cava, la aorta o el esófago. También es concluyente de infiltración la existencia de digitaciones irregulares que par-

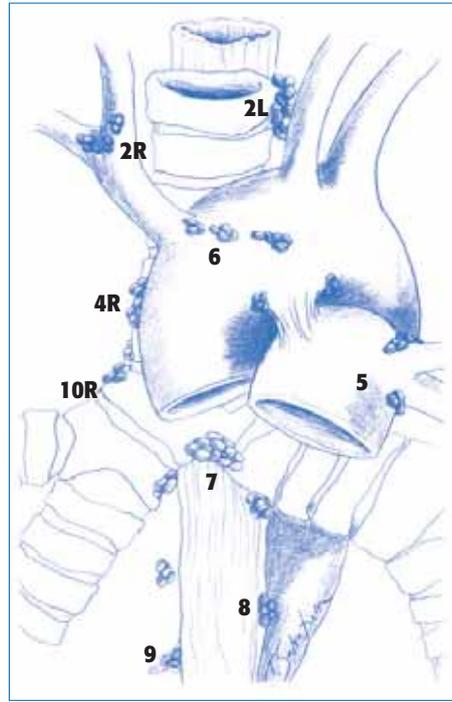


Figura 1. Mapa ganglionar mediastínico.

ten del tumor y que reemplazan el tejido graso mediastínico. No obstante, cuando no hay signos claros de infiltración, su rentabilidad es baja (sensibilidad inferior al 60%), sin que la TC helicoidal la haya mejorado significativamente. Por tanto, la sospecha de infiltración parietal o mediastínica, basada exclusivamente en los hallazgos de la TC, no constituye un criterio de contraindicación para la exploración quirúrgica. La TC puede poner de manifiesto la presencia de nódulos tumorales satélites en el mismo lóbulo –T3–, así como focos tumorales discontinuos en pleura visceral o parietal –T4–. La afectación linfática mediastínica en el CP, presente en el 30-44% de los pacientes en el momento del diagnóstico, es, junto a la presencia de metástasis a distancia, un factor pronóstico ominoso. Desde el punto de vista quirúrgico supone la irreseccabilidad o la necesidad de quimioterapia de inducción. Aunque la TC es una buena herramienta para la detección

de adenopatías mediastínicas, no permite diferenciar entre benignidad y malignidad. Teniendo en cuenta una serie de criterios, de entre los que destaca el tamaño de las adenopatías –generalmente, un diámetro en el eje corto  $\geq 1$  cm–, la sensibilidad y especificidad de la TC en la estadificación mediastínica, con una mediana de la prevalencia de metástasis mediastínica del 28%, es del 51 y 86%, respectivamente<sup>(6)</sup>. Tal vez el hallazgo más relevante es que, según estos datos, aproximadamente el 40% de los pacientes considerados por criterios de TC como N2 son realmente N0 y el 20% de los considerados por TC como N0 son realmente N2. Dada esta baja rentabilidad, la estadificación del factor N no puede descansar sólo en los hallazgos de la TC, por lo que a ningún paciente se le debe negar la posibilidad de cirugía por el simple hallazgo de adenopatías mediastínicas en la TC. La TC puede servir además como guía para elegir el método más apropiado para obtener muestras citohistológicas ganglionares.

- La **resonancia magnética**, a pesar de sus ventajas teóricas sobre la TC –ausencia de radiaciones ionizantes, mayor resolución de contraste y buena definición de las estructuras vasculares sin necesidad de utilizar contraste–, es una técnica de imagen secundaria en la estadificación del CP y sólo ofrece ventajas en el estudio del tumor de vértice pulmonar y, tal vez, en la demostración de invasión vertebral y vascular.
- El papel exacto de la **PET** en la estadificación del CP está aún por definir. Sin embargo, parece claro que la estadificación del mediastino por PET es mejor que la que se obtiene por TC, alcanzando, para una mediana de prevalencia de enfermedad mediastínica del 29%, una sensibilidad del 74% y una especificidad del 85%<sup>(6)</sup>. No obstante, la PET sigue siendo imperfecta para este fin. Está claro que un resultado positivo en la PET debe ser confirmado citohistológicamente, y existen grandes controversias respecto a si un resultado negativo en la PET permite obviar la mediastinoscopia

previa a la toracotomía, sobre todo si existen criterios de N2 o N1 por TC, en tumores centrales y en adenocarcinomas<sup>(7)</sup>. La PET también puede ser útil en la evaluación de un segundo nódulo pulmonar o de un derrame pleural acompañante<sup>(6)</sup>.

### Estadificación invasiva

El método invasivo para la estadificación del factor T suele ser la toracoscopia, aunque la mediastinoscopia también puede ser útil en determinados casos. Sin embargo, el papel principal de la estadificación intratorácica invasiva es la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica. El método de biopsia de las adenopatías mediastínicas puede ser mediante punción-aspiración con aguja fina –transbronquial, transtorácica, ecográfica-endoscópica– o por biopsia quirúrgica –mediastinoscopia, mediastinotomía y toracoscopia–. La **punción-aspiración transbronquial** permite obtener un espécimen adecuado en aproximadamente el 90% de los casos, especialmente cuando las adenopatías son subcarinales y tiene una sensibilidad del 78%<sup>(8)</sup>. La **punción-aspiración transtorácica**, utilizada generalmente en pacientes con afectación mediastínica voluminosa, tiene una sensibilidad cercana al 90%<sup>(8)</sup>. La **punción-aspiración ecográfica-endoscópica** a través del esófago es particularmente útil en las adenopatías del ligamento pulmonar, ventana aortopulmonar y subcarinales. La sensibilidad es del 84%<sup>(8)</sup>. La **punción-aspiración ecográfica realizada endobronquialmente**, a pesar de ser aún poco utilizada, ofrece una sensibilidad del 90%<sup>(8)</sup>. La **mediastinoscopia cervical** permite biopsiar las adenopatías paratraqueales derechas e izquierdas, altas y bajas, así como las subcarinales anteriores; la sensibilidad global es del 80%<sup>(8)</sup> para la mediastinoscopia estándar y del 90% para la videomediastinoscopia<sup>(9)</sup>. El acceso quirúrgico a las adenopatías de la ventana aorto-pulmonar y prevasculares requiere la **mediastinoscopia cervical extendida**<sup>(10)</sup> o la **mediastinotomía paraesternal**, con sensibilidades globales cercanas al 50 y 70%, respectivamente. La **toracoscopia** también puede ser útil en la estadificación mediastínica del CP. En general, sólo se explora un lado del mediastino;

el acceso al lado derecho es fácil, pero no lo es tanto en las adenopatías paratraqueales del lado izquierdo. La sensibilidad es muy variable –entre el 37 y el 100%– sin que esta amplia variación quede clara.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### Introducción

El fin del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la tumoración y de todo el drenaje linfático intrapulmonar. Una resección incompleta, además de no mejorar la supervivencia, expone a complicaciones, empeora la calidad de vida y retrasa el tratamiento quimio o radioterápico. Si no está establecido el diagnóstico preoperatoriamente, y es factible realizarlo sin violar los principios oncológicos, se aconseja la toma de biopsia y su análisis intraoperatorio. Si no es factible y la resección es una lobectomía, puede realizarse sin confirmación histológica; si se trata de una bilobectomía o neumonectomía, debe realizarse biopsia, generalmente mediante aguja de corte.

Las resecciones estándar son las anatómicas: lobectomía, lobectomía “en manguito”, bilobectomía y neumonectomía. Las resecciones infralobares, sobre todo las no anatómicas, sólo suelen emplearse en pacientes que no toleran la lobectomía o tengan tumores múltiples sincrónicos o metacrónicos.

### Técnicas quirúrgicas

La **lobectomía** es la resección más idónea del CP localizado en un solo lóbulo. Las resecciones menores tienen un índice más alto de recurrencia local y una menor supervivencia<sup>(22,23)</sup>. La **lobectomía “en manguito”** es una técnica que evita la neumonectomía y que consiste en la resección de un lóbulo con un segmento circunferencial del bronquio principal adyacente afectado, con reanastomosis del lóbulo distal; se realiza cuando una lobectomía estándar no asegura bordes de resección libres de tumor. Cuando está afectada la arteria, puede también evitarse la neumonectomía mediante resección del segmento infiltrado y angioplastia. Estas técnicas ofrecen una mejor supervivencia<sup>(24)</sup>

y una mejor calidad de vida<sup>(25)</sup> que la neumonectomía. En general, la lobectomía presenta una mortalidad perioperatoria inferior al 5%.

La **bilobectomía** consiste en la resección del lóbulo medio y del lóbulo superior o inferior derechos. Se indica cuando el tumor trasgrede la cisura o está muy cercano a una cisura incompleta, así como en ciertos casos de afectación vascular o linfática interlobar. La mortalidad perioperatoria es cercana al 6%<sup>(26)</sup>.

La **neumonectomía** está indicada en tumores centrales que no puedan ser extirpados mediante lobectomía. A veces es necesario efectuar la ligadura de los vasos pulmonares intrapericárdicamente. Cuando está afectada la carina principal, en casos muy seleccionados es posible efectuar una neumonectomía con “manguito” traqueal. La mortalidad perioperatoria alcanza un 7%, con una tasa de complicaciones que puede llegar al 40%<sup>(27)</sup>.

La **segmentectomía** es una resección anatómica sublobar controvertida en el tratamiento del CP, si bien en casos de T1 NO periféricos y pequeños va ganando credibilidad, con una mayor preservación de la función pulmonar, supervivencias similares o superiores a la lobectomía y una morbilidad similar o más baja<sup>(28)</sup>.

La **resección “en cuña”** es un exéresis no anatómica, que pretende resecar todo el tumor con el mínimo sacrificio del parénquima. Suele utilizarse en pacientes con una pobre función pulmonar o con tumores sincrónicos o metacrónicos que no tolerarían una lobectomía. Con respecto a las resecciones anatómicas, la resección “en cuña” presenta un mayor riesgo de recurrencia local y, quizás, una menor supervivencia<sup>(29)</sup>. Con el fin de reducir la recurrencia local, se está utilizando la braquiterapia intraoperatoria, con resultados esperanzadores<sup>(30)</sup>.

La **resección toracoscópica videoasistida** se usa cada vez más frecuentemente en la resección del CP. La lobectomía toracoscópica videoasistida en pacientes con estadio I del CP ofrece resultados excelentes<sup>(31)</sup>. Esta técnica parece reducir el dolor postoperatorio, la respuesta inflamatoria sistémica y el tiempo de inactividad postquirúrgica, a la vez que preserva mejor la función pulmonar. Sin embar-

go, la ventaja verdadera de la resección toracoscópica videoasistida frente a la resección mediante toracotomía sin sección muscular aún es fuente de controversia.

El papel de la **linfadenectomía completa** frente a la **biopsia ganglionar** en la cirugía del CP sigue siendo debatido. La linfadenectomía completa es más segura a la hora de establecer una estadificación correcta. Sin embargo, muchos cirujanos no la realizan aduciendo que no parece incrementar la supervivencia y sí las complicaciones –sobre todo afectación del recurrente y del conducto torácico–. Sin embargo, un estudio aleatorizado sobre más de 1.000 pacientes demostró que la linfadenectomía completa no aumenta la morbi-mortalidad<sup>(32)</sup>; además, otros estudios encuentran una mejor supervivencia cuando se realiza<sup>(33-35)</sup>.

### Indicación por estadios

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en el **estadio I** del CP. El tipo de resección estándar es la lobectomía si el paciente la tolera. La tasa de supervivencia a 5 años tras resección es del 60-80% en los T1 y del 50-60% en los T2.

En el **estadio II**, la lobectomía es el procedimiento de elección, con una tasa de supervivencia a 5 años del 40-55%. En el **estadio IIB por T3 parietal**, la resección “en bloque” del lóbulo y de la pared adyacente ofrece una supervivencia del 60%. Si a la palpación la pleura parietal se despegue con facilidad, algunos autores obtienen buenos resultados con la pleurectomía “en bloque” con el lóbulo<sup>(36)</sup>. En el **estadio IIB por T3 bronquio principal** en los 2 cm próximos a la carina, la neumonectomía es el tipo de resección más frecuentemente empleado, si no puede realizarse una resección “en manguito”. La supervivencia a 5 años ronda el 40%.

El mejor tratamiento para el CP en **estadio IIIA por N2** aún no está definido. Cuando el N2 ha sido clínicamente indetectable y se encuentra durante la cirugía, la mayoría de los autores aconsejan la resección cuando es posible la lobectomía. En los N2 prequirúrgicos, la mayoría de los pacientes son tratados mediante quimio-radioterapia. Sin embargo, si la afectación pulmonar y la ganglionar pare-

cen resecables –generalmente una única estación ganglionar afecta–, se aconseja la quimioterapia de inducción; si tras ella se objetiva una respuesta o una estabilidad de la lesión, se realiza cirugía, con una supervivencia a 3 años cercana al 25% y una mortalidad perioperatoria del 6%. En el **estadio IIIA por afectación de pleura mediastínica**, el índice de resección suele ser bajo y la supervivencia en los N0 alcanza el 20-30%.

Los pacientes con **estadio IIIB por T4 o N3** suelen considerarse como irresecables, exhibiendo una supervivencia a 5 años menor del 10%. Sin embargo, en ocasiones, la resección completa en pacientes muy seleccionados con enfermedad T4 mejora significativamente la supervivencia. Así, la neumonectomía con resección traqueal “en manguito” y reanastomosis de la tráquea con el bronquio principal contralateral en pacientes jóvenes y con baja morbilidad es una buena opción cuando está afectada la carina principal, con supervivencias de hasta un 44% a 5 años<sup>(37)</sup>. Los pacientes con nódulos satélite en el mismo lóbulo, clasificados como T4 en la 6ª edición de la clasificación TNM y como T3 en la 7ª, pueden obtener con la cirugía una supervivencia a 3 años del 66%<sup>(38)</sup>. En pacientes con T4 por invasión de órganos mediastínicos –arteria pulmonar, aurícula, vena cava superior, esófago, cuerpo vertebral– la cirugía “en bloque” puede ofrecer supervivencias prolongadas, siempre que la cirugía sea completa y no se trate de un N2. La enfermedad N3 debe considerarse contraindicación absoluta para la cirugía, excepto como parte de protocolos de investigación.

La mayoría de los pacientes con **estadio IV** no tienen indicación quirúrgica, con una supervivencia a 5 años cercana al 5%. Sin embargo, algunos pacientes muy seleccionados con metástasis solitarias pueden obtener una mejor supervivencia mediante resección quirúrgica del tumor primario y de la metástasis. El tratamiento de la metástasis cerebral única mediante cirugía o radiocirugía puede ofrecer supervivencias a 5 años cercanas al 20%<sup>(39)</sup>. En pacientes muy seleccionados, la cirugía de la metástasis suprarrenal única ofrece supervivencias a 5 años cercanas al 20%<sup>(40)</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954-1980. En: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office; 1997. p. 501-30.
2. Dosal-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Consumption of fruit and vegetables and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutrition* 2008; 24: 407-13.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
4. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694-705.
5. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 178S-201S.
6. Toloza E, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003 (Suppl): 137S-46S.
7. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8.
8. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA; American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl): 202S-205S.
9. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 208-12.
10. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmock BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-8.
11. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 147S-56S.
12. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, López-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-8.
13. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025-9.
14. Earnest F 4th, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection—pilot study. *Radiology* 1999; 211: 137-45.
15. Schirmeister H, Arslanemir C, Glatting G et al. Omission of bone scanning according to staging guidelines leads to futile therapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 964-8.
16. Hsia TC, Shen YY, Yen RF et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002; 49: 267-71.
17. Bury T, Dowlati A, Paulus P et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10: 2529-34.
18. Saunders CAB, Dussek JE, O'Doherty MJ et al. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 790-7.
19. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 719-27.
20. Gupta N, Graeber G, Rogers J 2nd et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 286-91.
21. Stroobants SG, D'Hoore I, Dooms C et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 242-7.
22. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell cancer by the Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-23.
23. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 234S-42S.

24. Deslauriers J, Grégoire J, Jacques LF, Piraux M, Guojin L, Lacasse Y. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1152-6.
25. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1782-8.
26. Carbognani P, Tincani G, Solli P, Galimberti A, Cattelani L, Bobbio A et al. The bilobectomies for lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42: 421-4.
27. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1076-82.
28. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr, Singh D, Macheary R, Bartley S et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 228-33.
29. Yoshikawa K, Tsubota N, Kodama K, Ayabe H, Taki T, Mori T. Prospective study of extended segmentectomy for small lung tumors: the final report. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1055-8.
30. Lee W, Daly BD, DiPetrillo TA, Morelli DM, Neuschatz AC, Morr J et al. Limited resection for non-small cell lung cancer: observed local control with implantation of I-125 brachytherapy seeds. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 237-42.
31. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic 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.
32. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE 2nd, Landreneau RJ et al; ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1013-9.
33. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 358-65.
34. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1-6.
35. Su X, Wang X, Long H, Fu J, Lin P, Zhang L et al. Mediastinal lymph node dissection affects survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 226-30.
36. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 188-93.
37. de Perrot M, Fadel E, Mercier O, Mussot S, Chapelier A, Darteville P. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 81-9.
38. Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 988-93.
39. Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 488-93.
40. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, Foucart A, Wurtz A. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981-5.