

# Cáncer de pulmón. Estadificación. Biopsia líquida. Tratamiento quirúrgico

A. Salvatierra Velázquez, J. González García, D.S. Poveda Chávez, E. Ruiz López

## BREVE ACTUALIZACIÓN

### Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de pulmón (CP) causa la mayor mortalidad por cáncer en el mundo y también en España –el 25% de mortalidad por cáncer en varones y el 12,3% en la mujer–, con una incidencia anual de casi 30.000 casos en nuestro país<sup>(1)</sup>.

El humo del tabaco (sobre todo de cigarrillos) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CP. La exposición pasiva también es un factor de riesgo significativo. El riesgo relativo de CP se incrementa –de 10 a 30 veces respecto a la población no fumadora– con el consumo acumulado (número de cajetillas/día multiplicado por los años de consumo), la edad de inicio del hábito, el grado de inhalación, el contenido de alquitrán y nicotina y el uso de cigarrillos sin filtro<sup>(2)</sup>. Dejar de fumar disminuye el riesgo entre el 20 y el 90%. El riesgo de CP por fumar marihuana o cocaína, así como por el uso de cigarrillos electrónicos no está todavía fidedignamente cuantificado.

Numerosos factores ocupacionales y ambientales se asocian a un incremento en la incidencia de CP, como asbesto, radón, humo de chimeneas, polución ambiental, y escapes de motores diésel, entre otros. La radioterapia, la infección por virus –papiloma y VIH– y las enfermedades pulmonares asociadas a inflamación –fibrosis pulmonar, EPOC, deficiencia de alfa 1-antitripsina, tuberculosis, etc.– también se asocian significativamente con el incremento en la incidencia de CP.

### Patogénesis y anatomía patológica

El CP se desarrolla a consecuencia de la acumulación de diversas alteraciones de genes que codifican proteínas reguladoras de la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la angiogénesis. Estas alteraciones genéticas determinan que se sucedan los siguientes cambios: proliferación de las células basales, desarrollo de atipias nucleares, hiperplasia, metaplasia, displasia, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo y carcinoma metastásico. Las mutaciones genéticas más frecuentes en el carcinoma pulmonar no de células pequeñas (CPNCP) son: KRAS (frecuencia aprox. 25%), EGFR (10-35%), FGFR1 (10-20%), ALK (3-7%), MET (2-5%), PIK3CA (1-4%), BRAF (1-3%), ROS1 (1%), RET (1%), HER2 (1%), NTRK (< 1%), MEK1 (< 1%). Estas mutaciones, además del interés para un diagnóstico temprano, pueden ser dianas terapéuticas (terapias aprobadas: EGFR, ALK, ROS1, BRAF y NTRK; uso compasivo: HER2, MET y RET; en ensayos clínicos: KRAS, PIK3CA, AKT1 y PTEN).

La clasificación anatomopatológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. En la práctica, se diferencian dos grandes grupos: el CPNCP y el carcinoma de células pequeñas CPCP. Este último es el más agresivo y raramente se beneficia de la resección quirúrgica. El CPNCP es un grupo heterogéneo, globalmente menos agresivo que el CPCP, en el que todos los subtipos –fundamentalmente: adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas y carcinoma de células grandes– suelen beneficiarse del

**TABLA 1.** Clasificación de la OMS 2021 de los tumores epiteliales malignos torácicos y sus precursores<sup>(3)</sup>.

<b>Lesiones glandulares precursoras</b>	<b>Carcinomas adenoescamosos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia adenomatosa atípica</li> <li>• Adenocarcinoma <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– No mucinoso</li> <li>– mucinoso</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma adenoescamoso</li> </ul>
<b>Adenocarcinomas</b>	<b>Carcinomas carcinomatoideos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma mínimamente invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>– No mucinoso</li> <li>– Mucinoso</li> </ul> </li> <li>• Adenocarcinoma no mucinoso invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lepídico</li> <li>– Acina</li> <li>– Papilar</li> <li>– Micropapilar</li> <li>– Sólido</li> </ul> </li> <li>• Adenocarcinoma mucinoso invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenocarcinoma mucinoso y no mucinoso invasivo mixto</li> </ul> </li> <li>• Adenocarcinoma coloide</li> <li>• Adenocarcinoma fetal</li> <li>• Adenocarcinoma tipo entérico</li> <li>• Adenocarcinoma, no se especifica nada más (NOS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma pleomórfico <ul style="list-style-type: none"> <li>– Células gigantes</li> <li>– Células fusiformes</li> </ul> </li> <li>• Blastoma pulmonar</li> <li>• Carcinosarcoma</li> </ul>
<b>Lesiones precursoras escamosas</b>	<b>Otros tumores epiteliales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i></li> <li>• Displasia escamosa leve</li> <li>• Displasia escamosa moderada</li> <li>• Displasia escamosa grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma con proteína nuclear testicular (NUT)</li> <li>• Tumor indiferenciado torácico SMARCA4-deficiente</li> </ul>
<b>Carcinomas de células escamosas</b>	<b>Tumores tipo glándula salivar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de células escamosas, NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>– Queratinizante</li> <li>– No queratinizante</li> <li>– Basaloide</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma adenomatoideo quístico</li> <li>• carcinoma mioepitelial-epitelial</li> <li>• Carcinoma mucoepidermoide</li> <li>• Carcinoma de células claras hialinizate</li> <li>• Carcinoma mioepitelial</li> </ul>
<b>Carcinomas de células grandes</b>	<b>Neoplasias neuroendocrinas pulmonares</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de células grandes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión precursora <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiperplasia de células neuroendocrinas idiopática difusa</li> </ul> </li> </ul>
<b>Carcinomas adenoescamosos</b>	<b>Tumores neuroendocrinos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma adenoescamoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor carcinoide, NOS/tumor neuroendocrino, NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumor neuroendocrino/carcinoide típico, grado 1</li> <li>– Tumor neuroendocrino/carcinoide atípico, grado 2</li> </ul> </li> </ul>
	<b>Carcinomas neuroendocrinos</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma de células pequeñas <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carcinoma de células pequeñas combinado</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma neuroendocrino de células grandes <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado</li> </ul> </li> </ul>

tratamiento quirúrgico en estadios iniciales, pero que difieren entre ellos respecto al tratamiento sistémico y, secundariamente, también respecto al pronóstico. La clasificación de la OMS 2021<sup>(3)</sup> figura en la tabla 1.

## 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 hematogena extratorácica y de los efectos ocasionados por sustancias biológicas producidas por el tumor-síndromes paraneoplásicos.

## Síntomas relacionados con el tumor

El síntoma más frecuente (60-75%) producido por el CP es la tos de nueva presentación o el cambio en la naturaleza de la tos crónica. 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 (25-40%), 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. Un tercio aproximado 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 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 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 –enoftalmos, 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 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, las glándulas suprarrenales, el hígado 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 solo 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, son efectos remotos no relacionados con la invasión directa, la obstrucción ni las metástasis. Pueden representar la primera manifestación de la enfermedad o el primer signo de recurrencia tras el tratamiento. Forman un grupo heterogéneo de cuadros clínicos. Son normalmente secundarios a la producción de sustancias biológicamente activas por el propio tumor, o como respuesta orgánica a este. 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 (osteoartropatía 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 debe sospecharse en pacientes fumadores o exfumadores, con una exacerbación de la tos, o ante el inicio de expectoración hemoptoica. Suele diagnosticarse 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 gruesa– 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 cerebrales), 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%. En los casos de sospecha de CP con afectación mediastínica por técnicas de imagen, sin evidencia de enfermedad metastásica extratorácica (PET-TC negativo), se debe realizar un estudio diagnóstico y de extensión intratorácica con procedimientos mínimamente invasivos y seguros, como la fibrobroncoscopia, con broncoaspirado, cepillado, biopsia bronquial, transbronquial, ultrasonografía endobronquial (EBUS), ultrasonografía endoscópica (EUS), o la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Si los resultados no son concluyentes o no hay disponibilidad de EBUS o EUS, se aconseja la realización de una exploración quirúrgica del mediastino. 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 excisión 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 estaría 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 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 determinadas formas de adenocarcinoma, como la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma *in situ* y el adenocarcinoma mínimamente invasivo, variedades previamente englobadas bajo el nombre de “carcinoma bronquioloalveolar”.

Los resultados falsos positivos resultan de la alta tasa metabólica que caracterizan ciertos procesos infecciosos o inflamatorios, como las infecciones pulmonares por bacterias, micobacterias y hongos, y los nódulos reumatoideos, entre otros. La PET modifica la indicación terapéutica hasta en un 24,4% de casos, evita cirugías incompletas en el 5,2% y modifica el

abordaje terapéutico en un 40% de candidatos a tratamiento oncológico radical.

## 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>(4,5)</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 del área del CP en el mundo (Tabla 2). Esta 8ª edición, vigente desde el 1 de enero de 2018, está fundamentada en el estudio de la *International Association for Study of Lung Cancer Committee (IASLC)*, con datos obtenidos de más de 100.000 casos, procedentes de 46 centros de más de 19 países. Respecto a la 7ª edición, la actual introduce los siguientes cambios:

- Descriptor T: diferencia el T1 en T1a ( $\leq 1$  cm), T1b ( $> 1$  cm  $\leq 2$  cm) y T1c ( $> 2$  cm  $\leq 3$  cm); T2 ( $\leq 5$  cm), o afectación de bronquio principal –a cualquier distancia de la carina–, o atelectasia/neumonitis total o parcial; T3 ( $> 5$  cm  $\leq 7$  cm); T4 ( $> 7$  cm), o afectación diafragmática. Cuando los tumores T3 y T4 se acompañan de adenopatías contralaterales se clasifican como estadio IIIC.
- Descriptor N: se mantiene como en la 7ª edición, salvo que se propone una subclasificación patológica del pN1 (única estación ganglionar pN1a; múltiples estaciones pN1b) y del pN2 (pN2a1 afectación de una única estación sin N1 –skip metástasis–, pN2a2 afectación de una única estación con N1, y pN2b afectación de múltiples estaciones ganglionares).
- Descriptor M: continúa M1a si la afectación es intratorácica –derrame pleural/pericárdico, nódulos pleurales o pulmonares contralaterales, o una combinación de ambos–; se ha creado una nueva categoría M1b para designar una metástasis extratorácica única, para distinguirla de M1c, que designa la presencia de múltiples metástasis en uno o varios órganos.

- Con respecto a los cambios respecto a la anterior edición en los estadios, vienen determinados, fundamentalmente, por los cambios en el descriptor T; así, p. ej., la invasión diafragmática, T4 en la 8ª edición, hace que en el estadio por grupo pertenezca, al menos, a un estadio IIIA (previamente IIB) (Tabla 3).

### 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 estadificación 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 recurrente, la presencia

**TABLA 2.** 8ª edición de la Clasificación TNM del cáncer de pulmón (IASLC).

Categorías	Subcategorías	Descriptores
<b>Tumor primario: Componente T</b>		
<b>Tx</b>		El tumor primario no se puede evaluar
<b>T0</b>		No hay evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	<i>Tis (AIS)</i> <i>Tis (ESC)</i>	Carcinoma <i>in situ</i> Adenocarcinoma <i>in situ</i> Carcinoma escamoso <i>in situ</i>
<b>T1</b>	<i>T1mi</i> <i>T1a</i> <i>T1b</i> <i>T1c</i>	<b>Tumor ≤ 3 cm en su dimensión mayor</b> • Adenocarcinoma mínimamente invasivo • Tumor ≤ 1 cm en su dimensión mayor • Tumor > 1 cm, pero ≤ 2 cm • Tumor > 2 cm, pero ≤ 3 cm
<b>T2</b>	<i>T2a</i> <i>T2b</i>	<b>Tumor &gt; 3 cm, pero ≤ 5 cm en su dimensión mayor o tumor con cualquiera de las siguientes características:</b> • Invade bronquio principal, a cualquier distancia de la carina, sin invadir carina. • Invade <b>pleura visceral</b> • <b>Atelectasia/Neumonitis</b> con afectación de parte o todo el pulmón – Tumor > 3 cm, pero ≤ 4 cm en su dimensión mayor – Tumor > 4 cm, pero ≤ 5 cm en su dimensión mayor
<b>T3</b>		<b>Tumor &gt; 5 cm, pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor o asociado a:</b> • Nódulo(s) pulmonar(es) en el mismo lóbulo que el tumor primario • Afectación de pared torácica (tumores surco superior) • Afectación de nervio frénico • Afectación de pericardio parietal
<b>T4</b>		<b>Tumor &gt; 7 cm en su dimensión mayor o asociado a:</b> • Nódulo(s) tumoral(es) en otro lóbulo ipsilateral al tumor primario. • Invasión de diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina
<b>Ganglios linfáticos: Componente N</b>		
<b>Nx</b>		Los ganglios regionales no se pueden valorar
<b>N0</b>		No hay metástasis en los ganglios regionales
<b>N1</b>		Hay metástasis en ganglios peribronquiales, hiliares y/o intrapulmonares ipsilaterales, incluyendo su afectación por extensión directa
<b>N2</b>		Hay metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en ganglios subcarínicos
<b>N3</b>		Hay metástasis en ganglios mediastínicos y/o hiliares contralaterales o escalénicos o supraclaviculares ipsi y contralaterales
<b>Metástasis: Componente M</b>		
<b>M0</b>		No hay metástasis a distancia
<b>M1</b>	<i>M1a</i> <i>M1b</i> <i>M1c</i>	Hay metástasis a distancia • Nódulo(s) tumoral(es) en lóbulo contralateral, pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno • Metástasis <b>extratorácica única</b> • Metástasis <b>extratorácicas múltiples</b>

de un síndrome de vena cava superior, la disfgia y la semiología de 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

**TABLA 3.** 8ª edición TNM de la clasificación del CP.

Estadio	T	N	M
<b>Carcinoma oculto</b>	Tx	NO	M0
<b>0</b>	Tis	NO	M0
<b>IA1</b>	T1mi	NO	M0
	T1a	NO	M0
<b>IA2</b>	T1b	NO	M0
<b>IA3</b>	T1c	NO	M0
<b>IB</b>	T2a	NO	M0
<b>IIA</b>	T2b	NO	M0
<b>IIB</b>	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	NO	M0
<b>IIIA</b>	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	NO	M0
	T4	N1	M0
<b>IIIB</b>	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1c

puede ocasionalmente ser la única técnica de imagen necesaria para la estadificación del CP (por ejemplo, ante el hallazgo de metástasis óseas, masas adenopá-

ticas masivas contralaterales o derrame pleural), es la TC de tórax la técnica inicial de elección universalmente aceptada para este cometido<sup>(6)</sup>. 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 es un factor de mal pronóstico que la TC con reconstrucción tridimensional puede poner de manifiesto. 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 en la evaluación de la afectación de la pared torácica –T3– es relativamente alta mediante la reconstrucción en planos diferentes del axial y tridimensionales. A pesar de ello, solo 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; y 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 parten 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%). Por tanto, la simple 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 independientes en el mismo lóbulo, o la invasión de la pleura parietal, el pericardio parietal o el nervio frénico –T3–, así como la presencia de nódulos tumorales en diferentes lóbulos ipsilaterales o la invasión del diafragma

–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 irsecabilidad 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 N<sub>2</sub> son realmente N<sub>0</sub> y el 20% de los considerados por TC como N<sub>0</sub> son realmente N<sub>2</sub>. Dada esta baja rentabilidad, la estadificación del factor N no puede descansar solo 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 solo ofrece ventajas en el estudio del tumor de vértice pulmonar y, tal vez, en la demostración de invasión vertebral, vascular y de los tejidos blandos.

La PET-TC tiene hoy día un papel fundamental en la estadificación del CP. La estadificación del mediastino por PET-TC es mejor que la que se obtiene por TC, alcanzando una sensibilidad del 79-85% y una especificidad del 89-92%, valores que no parecen incrementarse con el uso de nuevos modelos radiómicos<sup>(7)</sup>. El incremento de tamaño de la adenopatía aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad. En las adenopatías mayores de 1,5 cm la sensibilidad se aproxima al 100% y la especificidad al 78%. Las adenopatías menores de 1 cm presentan una sensibilidad del 82% y una especificidad del 93%. La PET-TC aporta en la valoración del mediastino, globalmente,



un VPN del 90-95%, un VPP inferior al 70%, y una exactitud diagnóstica del 78-93%. Con toda probabilidad, el 5% de falsos negativos se corresponden a micrometástasis, que parecen no empeorar el pronóstico tras la resección quirúrgica completa. Por tanto, se aconseja biopsiar las adenopatías de cualquier tamaño que capten en la PET-TC y las mayores de 1,5 cm, aunque no capten<sup>(8,9)</sup>.

La PET también puede ser útil en la evaluación de un nódulo pulmonar o de un derrame pleural acompañantes, teniendo en este último una sensibilidad del 100%, especificidad del 71%, VPP del 63% y VPN del 100%<sup>(10)</sup>.

### Estadificación invasiva

El método invasivo para la estadificación del factor T suele ser la videotoracoscopia, 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 biopsia transbronquial, punción-aspiración con aguja fina –transtorácica (excepcional por el riesgo de complicaciones), EBUS y/o EUS– o, en segundo lugar, por biopsia quirúrgica –mediastinoscopia, mediastinotomía y videotoracoscopia–. La biopsia transbronquial convencional o ciega presenta una rentabilidad diagnóstica similar a la de la punción guiada por ultrasonografía en la región subcarinal, siendo inferior en el resto de las regiones. La punción-aspiración transtorácica, utilizada generalmente en pacientes con afectación mediastínica voluminosa, tiene una sensibilidad cercana al 90%<sup>(11)</sup>. La punción-aspiración ecográfica-endoscópica a través del esófago (EUS) es particularmente útil en las adenopatías del ligamento pulmonar, ventana aorto-pulmonar y subcarinales. La punción-aspiración ecográfica realizada endobronquialmente (EBUS) en manos expertas logra una sensibilidad del 92%, especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 93%<sup>(12)</sup>. Las técnicas quirúrgicas de estadificación del mediastino han quedado, hoy día, relegadas a un segundo plano, indicándose cuando las técnicas endoscópicas no son concluyentes. La mediastinoscopia cervical permite biopsiar las adenopatías paratraqueales derechas e izquierdas, altas y bajas, así como las subcarinales anteriores; la sensibilidad global es del 72%, con una especificidad del 100% y una precisión

del 89%<sup>(13)</sup>. El acceso quirúrgico a las adenopatías de la ventana aorto-pulmonar y prevasculares requiere la mediastinoscopia cervical extendida o la mediastinotomía paraesternal, con sensibilidades globales cercanas al 50 y 70%, respectivamente. La videotoracoscopia también puede ser útil en la estadificación mediastínica del CP. En general, solo 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 58 y el 100%– sin que esta amplia variación quede clara<sup>(13)</sup>.

### Estadificación extratorácica

La metodología para el establecimiento de la estadificación extratorácica del CP varía ampliamente en la práctica clínica. No obstante, la mayoría de los autores están de acuerdo en los siguientes puntos:

- En los pacientes con CP la TC de tórax debe ampliarse al abdomen superior, generalmente con contraste, para evaluar la eventual afectación de las glándulas suprarrenales y el hígado.
- Los pacientes con síntomas, signos, o alteraciones analíticas sospechosas de metástasis deben ser estudiados con las pruebas de imagen que aporten la mayor exactitud diagnóstica en el órgano o sistema en el que se sospeche la afectación.
- La mayoría de los autores preconizan la realización de una PET-TC en todos los pacientes con CP en estadio cIB o superior, con el fin de detectar metástasis ocultas y evitar toracotomías innecesarias<sup>(14)</sup>. No está tan clara la indicación rutinaria de PET-TC en pacientes con CP en estadio cIA, dado que el riesgo de metástasis es muy bajo.
- Si la PET-TC no está disponible y existen síntomas, signos o alteraciones analíticas sospechosas de metástasis óseas, deberá realizarse una gammagrafía ósea.
- Los pacientes con CP en estadio cIII o IV deben ser estudiados con RM cerebral –con gadolinio– o TC (si la RM no está disponible). La justificación es la elevada proporción de metástasis cerebrales en estos estadios y la necesidad de un diagnóstico temprano para poder tratarlas con éxito.
- En los pacientes con CP en estadios cI o cII asintomáticos no existe consenso en la necesidad de realizar RM o TC cerebral, sobre todo si se trata de carcinomas escamosos.

- Como norma general, está indicada la confirmación citohistológica de las metástasis sospechadas con las pruebas de imagen, con excepción de las cerebrales y de cuando exista suficiente evidencia de la existencia de metástasis múltiples por las pruebas de imagen.

## BIOPSIA LÍQUIDA

En la práctica clínica habitual, el diagnóstico molecular de los distintos tumores primarios pulmonares se ha realizado por medio del estudio del propio tejido tumoral, obtenido por medio de técnicas quirúrgicas o procedimientos invasivos.

Pese a que esta técnica diagnóstica sigue siendo el *gold standard*, en los últimos años, la biopsia líquida (BL) emerge como una posibilidad que pudiera ser útil en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma CP<sup>(15)</sup>.

La BL en el manejo del cáncer de pulmón emerge como una herramienta útil para el diagnóstico precoz de tumores pulmonares, la monitorización de la progresión de la enfermedad, la detección de la presencia de resistencias a mutaciones en distintas terapias oncológicas dirigidas, la monitorización de la respuesta a tratamientos y en la selección inicial de este, todo ello de una forma más económica y menos invasiva que con los previos métodos<sup>(16)</sup>.

La presencia de distintas sustancias derivadas del propio tumor en diferentes fluidos corporales, entre ellos la sangre periférica, junto con los avances tecnológicos en dispositivos de captura celular, la evolución de las diversas técnicas de aislamiento mediante reacción en cadena de la polimerasa altamente sensibles y para el enriquecimiento celular han hecho de la BL una técnica viable y factible desde el punto de vista del coste y aplicable en la práctica clínica habitual<sup>(15,16)</sup>.

Las sustancias producidas por los tumores pulmonares que pueden ser sometidas al análisis molecular tras su aislamiento en sangre periférica son: las plaquetas asociadas a tumores (TEPs), las microvesículas tumorales (ES), el ARN circulante, el ADN libre de células circulantes (cf DNA) y las células tumorales circulantes (CTCs). Estas tres últimas, son las de mayor relevancia en la práctica clínica y, por ello, se detallan a continuación<sup>(1)</sup>.

## ADN libre de células circulantes (cf DNA)

La presencia de ADN, ya sea mitocondrial o nuclear, es producida tras la muerte de las propias

células tumorales y puede ser detectada en sangre, linfa, leche materna, líquido uterino, orina y saliva. La rápida degradación de esta sustancia por las nucleasas plasmáticas le confiere una vida media corta<sup>(15)</sup>.

La detección del ADN de células circulantes por medio de la BL ha demostrado una mayor concentración en el carcinoma microcítico que en los tumores de células no pequeñas. Otros factores que influyen en los niveles de este compuesto en sangre periférica son el tamaño tumoral, la presencia de metástasis y el estadio<sup>(15,16)</sup>.

Para la preparación de la muestra se requiere una extracción sanguínea y un procesamiento rápido, debido a que su vida media es de, aproximadamente, 30 minutos. Posteriormente se procede a su análisis mediante distintas técnicas moleculares, pudiendo analizarse, según la empleada, tanto genes concretos como el exoma completo<sup>(15)</sup>.

La detección de este ácido nucleico en sangre periférica presenta una serie de aplicaciones útiles para el diagnóstico y tratamiento del CP. Dichas aplicaciones son: la detección de la heterogeneidad tumoral, no encontrada en ocasiones en la biopsia del propio tumor, la utilidad para la monitorización y respuesta a los tratamientos dirigidos, así como para la detección temprana de resistencia al tratamiento médico oncológico<sup>(15,16)</sup>.

## Células tumorales circulantes (CTCs)

Las células tumorales circulantes, ya sean en grupo o de manera individual, son aquellas que en el proceso de la propagación tumoral hematogena se liberan al torrente sanguíneo. Dichas células pueden ser identificadas mediante distintas técnicas, no obstante, su baja concentración en la muestra sanguínea hace necesario un proceso previo de enriquecimiento celular.

La presencia de CTCs, se ha correlacionado con el estadio tumoral y como un factor pronóstico negativo tras el tratamiento quirúrgico u oncológico. También se ha asociado a mutaciones de EGFR, a la progresión tumoral y a la respuesta radiológica del tumor<sup>(15)</sup>. Por todo ello, se cree que las CTCs pueden ser útiles como guía de los tratamientos oncológicos, como monitorización de la respuesta a distintos fármacos, como factor pronóstico y como fuente de estudio de la sensibilidad del tumor a distintos tratamientos oncológicos por medio de estudios *in vivo* con xenoinjertos<sup>(16)</sup>.

## ARN circulante

La constatación de ARN libre en el torrente sanguíneo se obtiene mediante la identificación de exomas, plaquetas o vesículas de membrana que contienen este ácido nucleico. La detección de ARN en sangre periférica se ha correlacionado con los estadios avanzados de la enfermedad y, por ello, se ha propuesto como un posible biomarcador pronóstico y terapéutico<sup>(16)</sup>.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### Introducción e indicaciones

Existen numerosas guías y algoritmos para el tratamiento del CP. No obstante, la decisión final debe individualizarse a tenor, no solo de la estadificación, sino de la comorbilidad que presente el paciente y, por tanto, del riesgo y del beneficio esperado, la experiencia del equipo que le va a tratar y, sobre todo, de los valores y preferencias del paciente. En la actualidad, la decisión terapéutica debe tomarse colaborativamente, de forma que en ella deben participar todos los agentes que van a intervenir en la atención del paciente: neumólogos, cirujanos torácicos, oncólogos médicos y radioterapeutas, y radiólogos.

La cirugía ofrece la mejor posibilidad de curación para pacientes operables con carcinoma broncogénico no microcítico en estadios I y II. La supervivencia a cinco años tras cirugía radical es del 80%, 50-65% y 30-50% en pacientes con estadio IA, IB-IC y II, respectivamente. El tratamiento quirúrgico exclusivo no es una opción terapéutica válida en pacientes con CP en estadio cIIIA por N2. No obstante, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ser útil en pacientes bien seleccionados. Parece claro que el beneficio de la cirugía solo se produce tras resecciones completas del tumor y de su componente mediastínico. Desde el punto de vista quirúrgico y práctico, la afectación mediastínica puede clasificarse como: a) oculta –encontrada en la toracotomía, a pesar de un estudio estadificador preoperatorio completo; b) discreta o potencialmente resecable –estación única, adenopatías únicas o individualizables menores de 3 cm y separadas del tumor; y c) extensa o irresecable –masas adenopáticas voluminosas, adenopatías que no pueden individualizarse, sin solución de continuidad con el tumor o que engloban los vasos mediastínicos o la vía aérea–. En pacientes con enfermedad oculta,

la resección del tumor y de las adenopatías ofrece mejor supervivencia que cuando la afectación mediastínica se detecta antes de la resección, si la resección pulmonar y mediastínica pueden ser completas<sup>(17,18)</sup>. Además, el pronóstico en este grupo de pacientes está influenciado por el número de adenopatías afectas y por el porcentaje de afectas entre las reseçadas<sup>(19)</sup>. En pacientes con afectación mediastínica extensa, ni la terapia adyuvante incrementa la resecabilidad, ni la resección, como tratamiento inicial, se asocia a beneficio en la supervivencia<sup>(20)</sup>. En pacientes con afectación mediastínica discreta, la cirugía, como primer brazo de tratamiento, no ha demostrado superioridad en supervivencia frente a otros tratamientos en los ensayos clínicos controlados. Sin embargo, tras terapia de inducción, ofrece beneficio en cuanto a supervivencia a largo plazo respecto a otras alternativas terapéuticas<sup>(21)</sup>. La ganancia en supervivencia con la cirugía precedida por terapia de inducción es mayor cuando se evita la neumonectomía<sup>(22)</sup>, sobre todo derecha<sup>(23)</sup>, por la alta mortalidad postoperatoria que ocasiona. La supervivencia es también significativamente mayor cuando la inducción erradica la afectación mediastínica<sup>(22)</sup>.

En pacientes en estadio cIIIA por T3N1 o T4N0-1, la cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, ha demostrado buenos resultados en supervivencia. La cirugía en estadio cT3N1 por afectación de pared torácica ofrece una supervivencia de aproximadamente el 20% a 5 años, siempre que la cirugía sea completa. En pacientes con afectación exclusiva de pleura parietal, no existen estudios controlados para determinar si la resección en bloque de la pared es superior a la pleurectomía. No obstante, la mayoría de las series muestran mejores resultados con la resección parietal completa en bloque<sup>(24)</sup>. En pacientes con tumores del vértice pulmonar, la cirugía –parieto-lobectomía en bloque–, precedida de quimio-radioterapia, ofrece la mejor supervivencia, con cifras próximas al 55% a 5 años<sup>(25)</sup>.

Determinados casos cuidadosamente seleccionados de tumores cT4N0-1 pueden beneficiarse de la resección quirúrgica, dentro de un esquema multidisciplinario. El CP con invasión de estructuras adyacentes (T4) se consideraba en las ediciones anteriores de la Clasificación TNM como estadio cIIIB y, por tanto, irresecable. Con la mejora en el diagnóstico por imagen, en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios, en centros con experiencia, determi-

nados pacientes cuidadosamente seleccionados que presentan afectación de carina, vena cava superior, aurícula izquierda, arteria pulmonar intrapericárdica, aorta, esófago y cuerpos vertebrales pueden beneficiarse de la cirugía, en el contexto de un tratamiento multidisciplinar, con supervivencias de hasta el 50% a 5 años. Esto ha hecho que desde la 7ª edición de la Clasificación TNM estos casos se reclasifiquen como estadio cIIIA. Los mejores resultados se obtienen en pacientes NO-1 y el tratamiento de inducción puede incrementar la supervivencia<sup>(26)</sup>. Los pacientes con T4 por nódulos tumorales ipsilaterales en diferentes lóbulos tratados con cirugía presentan mejor supervivencia que los tratados sin resección, con cifras cercanas al 15% a 5 años.

La cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ofrecer buenos resultados, con supervivencias del 15 al 25% a 5 años, en pacientes bien seleccionados con M1b cerebral y suprarrenal, si ambos componentes –el pulmonar y el metastásico– son completamente erradicados. La afectación mediastínica y los tumores locorregionalmente avanzados suponen un mal pronóstico en los pacientes con metástasis cerebrales. Asimismo, la afectación mediastínica descubierta post-resección es un factor ominoso en pacientes con metástasis suprarrenales<sup>(27)</sup>.

### Técnica quirúrgica

El fin del tratamiento quirúrgico es la resección completa de la tumoración y de todo el drenaje linfático intrapulmonar y mediastínico. 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 gruesa o de corte.

Con respecto a la vía de abordaje, existen datos consistentes, derivados de estudios controlados, de cohortes, casos-controles, metaanálisis, revisiones sistemáticas y series de casos amplias, que avalan que la cirugía toracoscópica en el tratamiento del CP disminuye la mortalidad, la morbilidad y la estancia

hospitalaria, sin comprometer el intervalo libre de enfermedad ni la supervivencia<sup>(28)</sup>. La cirugía robótica es otra alternativa, con resultados oncológicos similares a los obtenidos por VATS o cirugía abierta.

La resección pulmonar sublobar consiste en la exéresis de uno o más segmentos anatómicos (segmentectomía anatómica) o de una resección no anatómica, transegmentaria o en cuña. La justificación para la realización de resecciones sublobares obedece, generalmente, a dos razones: pacientes en los que se presupone que no toleran una lobectomía, o tumores que por sus características no precisarían una lobectomía. La eficacia de las resecciones sublobares no está definitivamente determinada. La interpretación de los resultados de estudios no controlados sobre este tema se ve dificultada por los factores confundentes que intervienen: frecuente agrupación de segmentectomías con resecciones en cuña, de tumores con distinto pronóstico, comorbilidades que determinan elección sesgada del procedimiento, etc. El primer estudio controlado mostró que en el estadio IA, la recidiva local era tres veces más frecuente y la mortalidad un 30% mayor en la resección sublobar que en la lobectomía, sobre todo en tumores no escamosos<sup>(29)</sup>. Sin embargo, varios estudios prospectivos no encuentran diferencias respecto a supervivencia y recurrencia local entre estas dos técnicas en tumores NO de hasta 2 cm de diámetro<sup>(30,31)</sup>. La segmentectomía anatómica sería la mejor opción entre las resecciones sublobares, al incorporar la disección linfática. Se ofrece, cada vez más frecuentemente, como alternativa a la lobectomía en el CP en estadio I, cualquiera que sea su estado funcional pulmonar. Los resultados obtenidos con segmentectomías anatómicas en instituciones únicas no difieren de los de series históricas y actuales tras lobectomía, si bien un relativamente reciente metaanálisis sugiere que la equivalencia solo es válida en lesiones de hasta 2 cm de diámetro<sup>(32)</sup>. Los criterios considerados actualmente para la realización de una segmentectomía anatómica serían:

- Tumoración  $\leq 2$  cm y sin afectación pleural.
- Lesión en vidrio deslustrado puro (*ground glass opacity* –GGO–) o nódulo semisólido.
- Lesión periférica (1/3 exterior del parénquima pulmonar)
- Histología compatible con adenocarcinoma. Aún no hay evidencia a favor de este procedimiento en el caso de los carcinomas escamosos.

- Margen quirúrgico libre de enfermedad de 1-2 cm.

En la actualidad se están llevando a cabo dos ensayos clínicos, uno japonés (JCOG0802/WJOG4607) y otro americano (Alliance/CALGB 140503), que pretenden resolver definitivamente el papel de la segmentectomía anatómica en cuanto a resultados oncológicos –supervivencia y recurrencias– frente a la lobectomía. Hasta ahora, los resultados preliminares sugieren que la segmentectomía presenta, en determinados casos, incluso una mejor supervivencia que la lobectomía, pese a presentar una mayor tasa de recidivas locales<sup>(33)</sup>.

La lobectomía es, para muchos autores, la actual técnica de elección para la resección de CP en estadios tempranos, al permitir una resección oncológica del tumor y de su componente linfático, en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente y cuyo tumor pueda ser resecado completamente con esta técnica<sup>(34)</sup>.

La neumonectomía está indicada en tumores centrales o que se extienden a través de las cisuras y que no pueden ser resecados mediante otras técnicas menos cruentas. La neumonectomía se asocia a cambios anatómicos torácicos importantes, disminución significativa de la función pulmonar y a numerosas complicaciones potenciales que afectan al sistema respiratorio y cardiovascular, así como al espacio pleural. La mortalidad operatoria actual se aproxima al 4%. La neumonectomía derecha se asocia a una mortalidad más alta que la izquierda –10 a 12% frente a 1 al 3,5%, respectivamente–. La supervivencia a 10 años tras neumonectomía por CP oscila entre el 67 y el 85%<sup>(35)</sup>. La resección mediante técnicas bronco-angioplásticas, cuando es factible, frente a la neumonectomía ofrece resultados oncológicos similares, con una mayor preservación de la función pulmonar y con menos complicaciones y mortalidad<sup>(36)</sup>. Si bien no existe ningún estudio controlado que compare la neumonectomía con las resecciones lobares bronco-angioplásticas que la evitan, existe suficiente evidencia científica proveniente de metaanálisis y de estudios de cohortes amplios para confirmar que las resecciones bronco-angioplásticas mejoran la supervivencia, reducen la pérdida de función pulmonar, reducen la mortalidad operatoria y, en la mayoría de los casos, no incrementan la tasa de recurrencia local<sup>(37)</sup>.

La extensión óptima de la resección ganglionar en la cirugía del CP está aún por determinar. Las definiciones sobre los métodos de evaluación ganglionar

durante la cirugía pueden consultarse en la Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón<sup>(38)</sup>. Un metaanálisis sobre este tema concluyó que la disección ganglionar sistemática frente al muestreo ganglionar se asociaba a una mejora pequeña-moderada de la supervivencia. Sin embargo, esta mejoría puede deberse simplemente a una estadificación más precisa. El ensayo clínico del *American College of Surgery Oncology Group* (ACOSOG Z0030) diseñado para determinar el efecto de la linfadenectomía sobre la supervivencia, en pacientes operados por CP N0-1, no demostró diferencias de morbimortalidad, supervivencia ni de recurrencia locorregional entre la disección ganglionar sistemática y el muestreo ganglionar<sup>(39)</sup>. No obstante, en estadio II, la disección ganglionar sistemática ha demostrado un mayor intervalo libre de enfermedad y un mejor control local del tumor que el muestreo ganglionar<sup>(25)</sup>. Tanto la *European Society of Thoracic Surgeon*<sup>(40)</sup> como la *British Thoracic Society*<sup>(41)</sup> proponen la disección ganglionar sistemática para asegurar la resección completa y obtener una estadificación más precisa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer 2021. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf) [accedido 12 enero 2022].
2. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004; 328: 72-9.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. En: WHO Classification of Tumours. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021. Disponible on-line bajo subscripción o pago en: [tumourclassification.iarc.who.int/chapters/35](http://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/35)
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al; Staging and prognostic factors committee advisory boards and participating institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(3): 300-11.
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. Amin MB, Gress DM, Meyer Vega LR, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, et al, eds. Chicago: Springer; 2018.
6. Toloza E, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003; (1 Suppl): 137S-46.

7. Zheng K, Wang X, Jiang C, Tang Y, Fang Z, Hou J, et al. Pre-operative prediction of mediastinal node metastasis using radiomics model based on 18F-FDG PET/CT of the primary tumor in non-small cell lung cancer patients. *Front Med.* 2021; 8: 673876.
8. Silvestri GA, González AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, 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-50.
9. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, 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.
10. Pinilla I, Gómez León N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. *Radiología.* 2009; 51: 248-60.
11. 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 (2<sup>nd</sup> ed). *Chest.* 2007; 132(3 Suppl): 202S-20.
12. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795-8.
13. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994; 8: 37-42.
14. Margery J, Milleron B, Vaylet F, Grahek D, Lebeau B, Mangiapan G, et al. Impact of positron emission tomography on clinical management of potentially resectable non-small-cell lung cancer: a French prospective multicenter study. *Rev Pneumol Clin.* 2010; 66: 313-20.
15. Di Capua D, Bracken-Clarke D, Ronan K, Baird A-M, Finn, S. The Liquid Biopsy for Lung Cancer: State of the Art, Limitations and Future Developments. *Cancers.* 2021; 13(16): 3923.
16. Luo W, Rao M, Luo D. Applications of the liquid biopsy in lung cancer-diagnosis, prognosis prediction and disease monitoring. *Am J Transl Res.* 2018; 10(12): 3911-23.
17. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 351-60.
18. Detterbeck F. What to do with "Surprise" N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 289-302.
19. Ito M, Yamashita Y, Tsutani Y, Misumi K, Harada H, Miyata Y, et al. Classifications of N2 non-small-cell lung cancer based on the number and rate of metastatic mediastinal lymph nodes. *Clin Lung Cancer.* 2013; 14(6): 651-7.
20. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD006157.
21. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 510-6.
22. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi 3<sup>rd</sup> AT, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-smallcell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995; 13(8): 1880-92.
23. Fernández FG, Force SD, Pickens A, Kilgo PD, Luu T, Miller DL. Impact of laterality on early and late survival after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(1): 244-9.
24. Albertucci M, DeMeester TR, Rothberg M, Hagen JA, Santoscoy R, Smyrk C. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103: 8-12.
25. Kozower BD, Lamer JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2013; 143(Suppl): e369S-99.
26. Reardon ES, Schrupp DS. Extended resections of non-small cell lung cancers invading the aorta, pulmonary artery, left atrium, or esophagus: Can they be justified? *Thorac Surg Clin.* 2014; 24: 457-64.
27. Raz DJ, Lanuti M, Gaisert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1788-92.
28. Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, Altorki NK, Sedrakyan A. Long term survival with thorascopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ.* 2014; 349: g5575.
29. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 615-22.
30. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, Awais O, Wizek JJ, Abbas G, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: A propensity-matched analysis. *J Clin Oncol.* 2014; 32(23): 2449-55.
31. Ghanem S, El Bitar S, Hossri S, Weerasinghe C, Atallah JP. What we know about surgical therapy in early stage non-small-cell lung cancer: a guide for the medical oncologist. *Cancer Manag Res.* 2017; 9:267-78.
32. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, et al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46: 1-7.
33. Matsuguma H, Hasumi K, Wakamatsu I, Nakara R. Segmentectomy versus lobectomy for solid predominant cN0 lung cancer considering Deauville score. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022; 61: 287-8.
34. Zhang Y, Sun Y, Wang R, Ye T, Zhang Y, Chen H. Meta-analysis of lobectomy, segmentectomy, and wedge resec-

- tion for stage I non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 334-40.
35. Kim DJ, Lee JG, Lee CY, Park IK, Chung KY. Long-term survival following pneumonectomy for non-small cell lung cancer: clinical implications for follow-up care. *Chest*. 2007; 132(1): 178-84.
  36. Cusumano G, Marra A, Lococo F, Margaritora S, Siciliani A, Maurizi G, et al. Is sleeve lobectomy comparable in terms of short- and long-term results with pneumonectomy after induction therapy? A multicenter analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 975-83.
  37. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 11: 660-6.
  38. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 454-65.
  39. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141(3): 662-70.
  40. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami Porta R, Walleer D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30(5): 787-92.
  41. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faires-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010; 65 Suppl 3: iii1-27.