

Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico

A. Salvatierra Velázquez, P. Moreno Casado, G. Carrasco Fuentes,
H.D. Guamán Arcos

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⁽¹⁾. La incidencia actual del CP en España es de 77,4 nuevos casos por 100.000 habitantes, con una tasa de solo el 8,1% en mujeres, debido, probablemente, 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 pro-carcinogénicos, 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⁽²⁾.

Otros factores que incrementan el riesgo de CP son la radioterapia, factores ambientales tales como el asbesto, radón, metales –arsénico, cromo y níquel–, radiaciones ionizantes (ya sean de transferencia energética lineal baja –rayos x y gamma–, o alta –radón y neutrones–) e hidrocarburos policíclicos aromáticos. El hecho de padecer EPOC, fibrosis pulmonar e infección por HIV también incrementa el riesgo de CP. Asimismo, existen factores genéticos insuficientemente conocidos que explicarían el riesgo familiar de CP. La dieta también contribuye; así, los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto el papel protector de ciertos antioxidantes, fitoestrógenos y ciertos vegetales⁽³⁾.

Patogénesis y anatomía patológica

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 anatomo-patológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Existen dos grandes grupos de CP: carcinoma no microcítico y carcinoma de células pequeñas.

Dentro del grupo carcinoma no microcelular se encuentran el carcinoma de células escamosas, el ade-

nocarcinoma, 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 están constituidos por células de tamaño grande y citoplasma abundante. En las formas bien diferenciadas hay queratinización del citoplasma y puentes intercelulares. Existen cuatro variantes: papilar, de células claras, de célula pequeña y basaloide. Desde el punto de vista inmunohistoquímico expresan citoqueratinas de alto peso molecular y antígeno carcinoembrionario (CEA). Su marcador más importante, si bien no muy específico, es la P63 y las citoqueratinas 5/6 (CK5/6). En algunos casos expresan el factor de transcripción tiroideo (TTF-1). Aún no se han descrito alteraciones moleculares relevantes (en menos de un 1%, gen del factor del crecimiento epidérmico –EGFR–).

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en la actualidad. Generalmente se desarrollan periféricamente. Está constituido por células de tamaño grande, con núcleos vesiculosos y claros, con nucleólo, citoplasma voluminoso y vacuolas mucinosas. Presentan una gran heterogeneidad, incluso dentro de un mismo tumor. Se diferencian cinco patrones predominantes para el adenocarcinoma invasivo (lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido) y cuatro variantes (adenocarcinoma invasivo mucinoso, coloide, fetal y entérico). Existen lesiones preinvasivas, como la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma *in situ* –con sus variantes mucinoso y no mucinoso– y el adenocarcinoma mínimamente invasivo, generalmente no mucinoso. Casi el 85% expresan inmunohistoquímicamente TTF1, y en menor proporción citoqueratina (CK7) y napsina A. Presentan varias alteraciones moleculares con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Las más importantes son las mutaciones del gen del factor de crecimiento epidérmico EGFR, presentes en, aproximadamente, el 13% de los casos y sobre todo en mujeres, y que predicen la sensibilidad al tratamiento con inhibidores de la tirosin-quinasa, siendo

más frecuentes en mujeres no fumadoras. En menos del 4% de los casos presentan una translocación del gen de la quinasa del linfoma anaplásico EML4-ALK, que tiene implicaciones terapéuticas. No obstante, las mutaciones más frecuentes (40%, aproximadamente) son las de KRAS, para las que aún no hay tratamiento específico y que se asocian a mal pronóstico. También se encuentran mutaciones de BRAF y HER2 (3 y 2%, respectivamente), para las que se están ensayando terapias específicas.

El carcinoma de células grandes representa 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. Está formado por células de tamaño grande, sin la morfología ni las características inmunohistoquímicas del de células escamosas o del adenocarcinoma. De los varios subtipos, destaca el carcinoma neuroendocrino de célula grande, que muestra diferenciación morfológica neuroendocrina y expresión positiva de marcadores neuroendocrinos por inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina y CD 56) y que es distinto del carcinoma de células pequeñas. Presentan un mal pronóstico en general y solo ocasionalmente presentan mutaciones de EGFR.

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 proliferación de células de bordes mal definidos, citoplasma escaso, cromatina nuclear de gránulos finos y nucleólos 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 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, 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 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, 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 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 (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 la aparición 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 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 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 sos-

pechar 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⁽⁴⁾ 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 1). Esta clasificación, 7ª edición, está fundamentada en un estudio realizado por la *International Association for Study of Lung Cancer Committee (IASLC)* con datos obtenidos de 46 fuentes, procedentes de 19 países, alcanzando casi los 68.000 casos válidos. Respecto a la anterior clasificación (6ª edición), la nueva introdujo los siguientes cambios:

- Descriptor T: subclasificar el T₁ como T_{1a} (≤ 2 cm) y T_{1b} (> 2 cm), así como el T₂ en T_{2a} (> 3 cm y < 5 cm), T_{2b} (> 5 cm y < 7 cm) y T_{2c} (> 7 cm), reasignando el T_{2c} 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 M_{1a} (afectación neoplásica pleural o nódulos contralaterales) y M_{1b} (metástasis a distancia).

La combinación de los descriptores T, N y M determinan el estadio de la enfermedad. La ausencia o presencia de adenopatías metastásicas separa el estadio

I de los estadios superiores, la afectación ganglionar mediastínica (N2), el estadio II del III, y la presencia de metástasis define el estadio IV.

- Estadio 0 – TisNOM0.
- Estadio IA – T1a-1bNOM0.
- Estadio IB – T2aNOM0.
- Estadio IIA – T1a-2aN1M0 o T2bNOM0.
- Estadio IIB – T2bN1M0 o T3NOM0.
- Estadio IIIA – T3N1M0 o T1a-3N2M0 o T4N0-1M0.
- Estadio IIIB – T4N2M0 o T1a-4N3M0.
- Estadio IV – Cualquier T cualquier N M1a-1b.

La mediana de supervivencia se correlaciona con el estadio clínico y el patológico⁽⁵⁾:

- cEstadio IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV tienen una mediana de supervivencia de 60, 43, 34, 18, 14, 10 y 6 meses, respectivamente.
- pEstadio IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, y IV tienen una mediana de supervivencia de 119, 81, 49, 31, 22, 13 y 17 meses, respectivamente. Los pacientes en pEstadio IV presentan una supervivencia inesperadamente buena, probablemente porque la estimación se ha basado en un pequeño número de pacientes en un estado clínico lo suficientemente bueno como para indicarles la resección quirúrgica.

La IASLC ha reclutado datos de 94.708 pacientes nuevos, diagnosticados entre 1999 y 2010. Esta organización prevé una nueva edición de la clasificación TNM, la 8ª, para 2016⁽⁶⁾. En ella, recomendarán cambios en el descriptor T, que mejorarían el ajuste a la supervivencia; se pretende subclasificar T1 en T1a (≤ 1 cm), T1b (> 1 y ≤ 2 cm) y T1c (> 2 to ≤ 3 cm); subclasificar T2 en T2a (> 3 y ≤ 4 cm) y T2b (> 4 y ≤ 5 cm); reclasificar los tumores mayores de 5 y menores de 7 cm como T3; reclasificar los tumores mayores de 7 cm como T4; reagrupar como T2 la afectación del bronquio principal, independientemente de la distancia a la carina; reagrupar la atelectasia/neumonitis total o parcial como T2; reclasificar la invasión diafragmática como T4, y quitar la invasión de la pleura mediastínica del descriptor T⁽⁷⁾.

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 extra-

TABLA 1. 7ª edición de la Clasificación TNM del Cáncer de Pulmón (IASLC).	
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 <i>in situ</i>
T1§:	Extensión superficial del tumor, de cualquier tamaño, pero confinado a la pared de la tráquea o bronquios principales
T1:	Tumor de ≤ 3 cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar: T1a: ≤ 2 cm T1b: > 2 y ≤ 3 cm
T2:	Tumor ≥ 3 y ≤ 7 cm, o con cualquiera de los siguientes datos: • 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 hiliar, pero no afecta a un pulmón entero T2a: > 3 y ≤ 5 cm T2b: > 5 cm y ≤ 7 cm
T3:	Tumor > 7 cm, o con cualquiera de los siguientes datos: • 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 • Tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma • Atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero • Nódulo tumoral separado en el mismo lóbulo
T4:	Tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o nódulo neoplásico en un lóbulo diferente del mismo pulmón
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 (ipsi- 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
M1a:	Nódulo/s tumoral/es en el pulmón contralateral; o afectación pleural por nódulos o derrame pleural neoplásicos
M1b:	Metástasis a distancia

torácicos. 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 reseçadas, 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.

1. Estadificación intratorácica

A. 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 de taponamiento cardíaco 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⁽⁸⁾.

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, 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%), 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 independientes 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 irresecabilidad 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 ≥ 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⁽⁹⁾. 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 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%. 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^(10,11).

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%⁽¹²⁾.

B. 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 biopsia transbronquial, punción-aspiración con aguja fina —transtorácica, EBUS y/o EUS— o por biopsia quirúrgica —mediastinoscopia, mediastinotomía y toracoscopia—. 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 ganglionares (58% respecto a 84%)⁽¹³⁾. La **punción-aspiración transtorácica**, utilizada generalmente en pacientes con afectación mediastínica voluminosa, tiene una sensibilidad cercana al 90%⁽¹⁴⁾. 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%⁽¹⁵⁾. 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 86%, con una especificidad del 100% y un VPN del 94,5% para la mediastinoscopia estándar⁽¹⁶⁾ y del 90% para la videomediastinoscopia⁽¹⁷⁾. El acceso quirúrgico a las adenopatías de la ventana aorto-pulmonar y prevasculares requiere la **mediastinoscopia cervical extendida**⁽¹⁰⁾ 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, 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 37 y el 100%— sin que esta amplia variación quede clara.

2. 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⁽¹⁸⁾. 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 II 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.

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 54-80%, 38-65% y 30-50% en pacientes con estadio cIA, cIB y cII, respectivamente^(19,20). 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^(21,22). Además, el pronóstico en este grupo de pacientes está influenciado por el número de adenopatías afectas y por el porcentaje de afectas entre las resecaadas⁽²³⁾. 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⁽²⁴⁾. 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^(25,26). La ganancia en supervivencia con la cirugía precedida por terapia de inducción es mayor cuando se evita la neumonectomía⁽²⁷⁾, sobre todo derecha⁽²⁸⁾, por la alta mortalidad postoperatoria que ocasiona. La supervivencia es también significativamente mayor cuando la inducción erradica la afectación mediastínica⁽²⁷⁾.

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⁽³²⁾. 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^(29,30).

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, irreseccable. Con la mejora en el diagnóstico por imagen, en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados perioperatorios, en centros con experiencia, determinados pacientes cuidadosamente seleccionados que presentan afectación de carina⁽³³⁾, vena cava superior, aurícula izquierda, arteria pulmonar intrapericárdica, aorta, esófago y cuerpos vertebrales⁽³⁴⁻³⁶⁾ pueden beneficiarse de la cirugía, en el contexto de un tratamiento multidisciplinar, con supervivencias de hasta el 50% a 5 años⁽³⁵⁾. Esto ha hecho que en la 7ª edición de la Clasificación TNM estos casos se reclasifiquen como estadio cIIIA. Los mejores resultados se obtienen en pacientes N0-1 y el tratamiento de inducción puede incrementar la supervivencia⁽³⁷⁾. 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⁽³⁰⁾.

La cirugía, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinar, puede ofrecer buenos resultados, con

supervivencias del 15% a 25% a 5 años, en pacientes bien seleccionados con M1 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⁽³¹⁾. Asimismo, la afectación mediastínica descubierta post-resección es un factor ominoso en pacientes con metástasis suprarrenales⁽³⁸⁾.

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 de corte.

Con respecto a la **vía de abordaje**, existen datos consistentes, derivados de estudios controlados, de cohortes, casos-controles, meta-análisis, 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⁽³⁹⁻⁴⁵⁾.

La **resección pulmonar sublobar** consiste en la exéresis de uno o más segmentos anatómicos (segmentectomía) 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 con-

trolado mostró que en el estadio 1A, 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⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, varios estudios prospectivos no encuentran diferencias respecto a supervivencia y recurrencia local entre estas dos técnicas en tumores N0 de hasta 2 cm de diámetro^(47,48). La segmentectomía anatómica se ofrece, cada vez más frecuentemente, como alternativa a la lobectomía en el CP en estadio I. Los resultados obtenidos con segmentectomías anatómicas en instituciones únicas no difieren de los de series históricas y actuales tras lobectomía, si bien un reciente meta-análisis sugiere que la equivalencia solo es válida en lesiones de hasta 2 cm de diámetro⁽⁴⁹⁾. Existen en la actualidad varios ensayos clínicos que pretenden dar respuesta a esta disyuntiva⁽⁵⁰⁾.

La **lobectomía** es la técnica de elección para la resección de CBNCP en estadios tempranos, al permitir una resección oncológica del tumor y de su componente linfático. A la espera de los ensayos clínicos en curso que comparan los resultados en supervivencia de la lobectomía con las resecciones sublobares, y los comentarios del párrafo anterior, la lobectomía sigue siendo la indicación estándar en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente y cuyo tumor pueda ser resecado completamente con esta técnica⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

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⁽⁵⁵⁾. 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 8 %⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. La neumonectomía derecha se asocia a una mortalidad más alta que la izquierda –10 a 12% frente a 1 al 3,5%, respectivamente–⁽⁶¹⁾. Mientras que algunos autores encuentran que la edad es un factor de riesgo independiente para la mortalidad⁽⁶²⁾, otros no lo encuentran⁽⁶³⁾. La supervivencia a 10 años tras neumonectomía por CP oscila entre el 67 y el 85%⁽⁶⁴⁾. 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^(65,66).

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 meta-análisis 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⁽⁶⁷⁾. Existen pocos datos que comparen estas técnicas en pacientes tratados con quimioterapia de inducción; no obstante, en centros con experiencia, no parece que se incremente significativamente la morbi-mortalidad⁽⁶⁸⁾.

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⁽⁶⁹⁾. Un meta-análisis sobre este tema concluyó que la disección ganglionar sistemática frente al muestreo ganglionar se asociaba a una mejora pequeña-moderada de la supervivencia⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, esta mejoría puede deberse simplemente a una estadificación más precisa⁽⁷¹⁾. 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 morbi-mortalidad, supervivencia ni de recurrencia loco-regional entre la disección ganglionar sistemática y el muestreo ganglionar⁽⁷²⁾. 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⁽³⁰⁾. Tanto la *European Society of Thoracic Surgeons*⁽⁷³⁾ como la *British Thoracic Society*⁽⁷⁴⁾ proponen la disección ganglionar sistemática para asegurar la resección completa y obtener una estadificación más precisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69.
2. 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.

3. Dosil-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.
4. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706.
5. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. 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.
6. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al.; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014; 9: 1618-24.
7. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 990-1003.
8. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al.; 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.
9. 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.
10. 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, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 (Suppl): e211S-e250S.
11. 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.
12. Pinilla I, Gómez León N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. *Radiologia*. 2009; 51: 248-60.
13. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004; 125: 322-5.
14. Dettlerbeck 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-20S.
15. 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.
16. Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, Haney JC, Toloza EM, Harpole DH, Jr., et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1185-9.
17. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 208-12.
18. Margery J, Milleron B, Vaylet F, 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.
19. Tanoue LT, Dettlerbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9: 413-23.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 137). [February 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
21. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 351-60.
22. Dettlerbeck F. What to do with "Surprise" N2: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008; 3: 289-302.
23. Ito M, Yamashita Y, Tsutani 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: 651-7.
24. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD006157.
25. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer: outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2005; 23(Suppl): 7014.
26. Song WA, Zhou NK, Wang W, 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.
27. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, 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: 1880-92.
28. Fernández FG, Force SD, Pickens A, et al. Impact of late-rality on early and late survival after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 244-9.
29. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of

- Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007; 25: 313-8.
30. Kozower BD, Lamer JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013; 143(Suppl): e369S-e399S.
 31. Kanou T, Okami J, Tokunaga T, Fujiwara A, Ishida D, Kuno H, Higashiyama M. Prognosis associated with surgery for non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Surg Today*. 2014; 44: 1321-7.
 32. 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.
 33. Regnard JF, Perrotin C, Giovannetti R, et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann Thorac Surg*. 2005; 80: 1841-6.
 34. Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am*. 1987; 67: 987-1000.
 35. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E, et al. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 1065-75.
 36. Yang H, Hou X, Lin P, et al. Survival and risk factors of surgically treated mediastinal invasion T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: 372-9.
 37. 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: 457-464.
 38. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert 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.
 39. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 976-81.
 40. Port JL, Mirza FM, Lee PC, Paul S, Stiles BM, Altorki NK. Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 1951-7.
 41. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2553-62.
 42. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 2008-16.
 43. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 366-78.
 44. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 347-53.
 45. Paul S, Isaacs AJ, Treasure T, et al. Long term survival with thoracoscopic versus open lobectomy: propensity matched comparative analysis using SEER-Medicare database. *BMJ*. 2014; 349: g5575.
 46. 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.
 47. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, 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.
 48. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 408-15.
 49. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, Hu J. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46: 1-7.
 50. Asamura H. Role of limited sublobar resection for early-stage lung cancer: steady progress. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2403-4.
 51. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 1249-50.
 52. Tan Q, Huang J, Ding Z, Lin H, Lu S, Luo Q. Meta-analysis for curative effect of lobectomy and segmentectomy on non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 2599-604.
 53. Zhang Y, Sun Y, Wang R, Ye T, Zhang Y, Chen H. Meta-analysis of lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2015; 111: 334-40.
 54. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly. *JAMA Surg*. 2014; 149: 1244-53.
 55. James TW, Faber LP. Indications for pneumonectomy. Pneumonectomy for malignant disease. *Chest Surg Clin N Am*. 1999; 9: 291-309.
 56. Rosen JE, Hancock JG, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. Predictors of mortality after surgical management of lung cancer in the national cancer database. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 1953-60.
 57. Thomas PA, Berbis J, Baste JM, Le Pimpec-Barthes F, Tronc F, Falcoz PE, et al.; EPITHOR group. Pneumonectomy for lung cancer: Contemporary national early mor-

- idity and mortality outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2015; 149: 73-83.
58. The Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Second National Thoracic Surgery Activity and Outcomes Report 2011. Disponible en: http://www.scts.org/_userfiles/resources/634558869917493937_Thoracic_2011_FINAL.pdf [Acceso 17 diciembre, 2014].
 59. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 927-34.
 60. Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 927-35.
 61. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48: 33-7.
 62. Leo F, Scanagatta P, Baglio P, et al. The risk of pneumonectomy over the age of 70. A case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 780-2.
 63. Rodríguez M, Gómez Hernández MT, Novoa NM, Aranda JL, Jiménez MF, Varela G. Morbidity and Mortality in Octogenarians With Lung Cancer Undergoing Pneumonectomy. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 219-22.
 64. Kim DJ, Lee JG, Lee CY, et al. Long-term survival following pneumonectomy for non-small cell lung cancer: clinical implications for follow-up care. *Chest.* 2007; 132: 178-84.
 65. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1782-8.
 66. 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.
 67. 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.
 68. D'Andrilli A, Venuta F, Maurizi G, Rendina EA. Bronchial and Arterial Sleeve Resection After Induction Therapy for Lung Cancer. *Thorac Surg Clin.* 2014; 24: 411-21.
 69. 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.
 70. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD004699.
 71. Gajra A, Newman N, Gamble GP, et al. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1029.
 72. Darling GE, Allen MS, Decker PA, 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: 662.
 73. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30: 787.
 74. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010; 65 Suppl 3: iii1.