

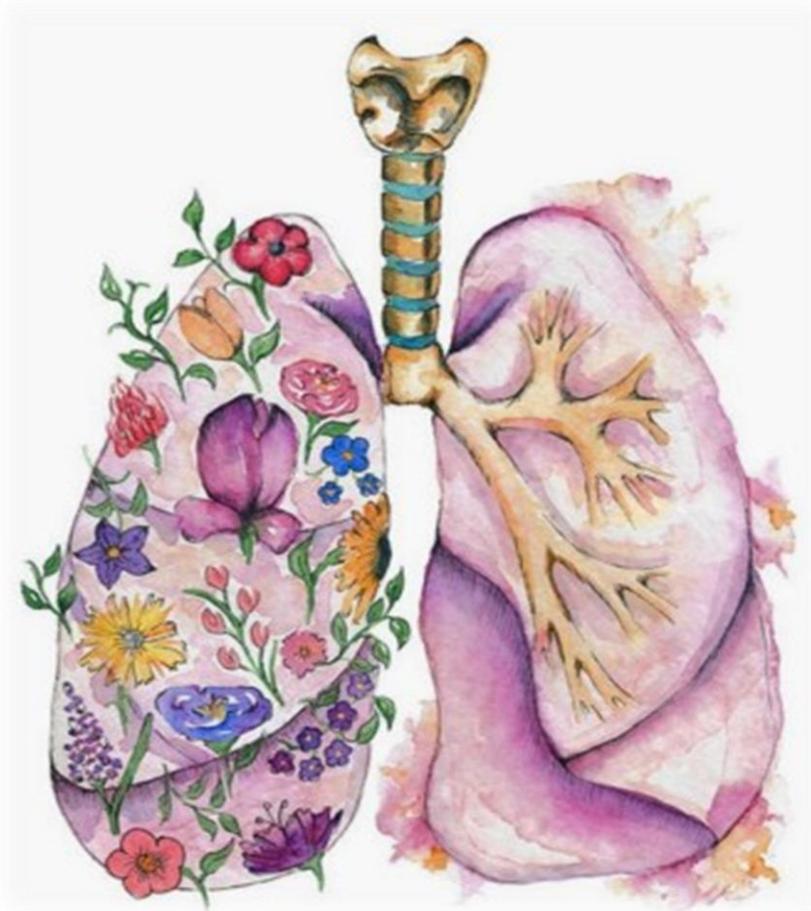


Universidad Zaragoza

TRABAJO
FIN DE
GRADO

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

SURVIVAL STUDY IN LUNG CANCER SURGERY



Autora: **Patricia Vargas Compés**

Director: **Dr. Raúl Embún Flor**

Curso 2018-19

Facultad de Medicina – Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	4
EPIDEMIOLOGIA	4
FACTORES DE RIESGO	7
TIPOS HISTOLOGICOS	11
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC/CPNM) o no microcítico:	11
- Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) o microcítico:	11
DIAGNÓSTICO	12
CLÍNICO.....	12
MÉTODOS DE IMAGEN	13
PRUEBAS DE ESTADIFICACIÓN	15
Técnicas de imagen para CRIBADO INICIAL.....	15
Técnicas de CONFIRMACIÓN CITOISTOLÓGICA.....	15
SCREENING	18
TRATAMIENTO	19
CIRUGÍA	20
RADIOTERAPIA (DERT).....	22
ONCOLÓGICO.....	23
PALIATIVO.....	25
OPCIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIO	25
CP DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC).....	25
CÁNCER DE CÉLULAS PEQUEÑAS (SCLC)	26
PRONÓSTICO	27
2. OBJETIVO	30
3. MATERIAL Y MÉTODOS	30
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSIÓN	40
6. CONCLUSIONES	43
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

RESUMEN

Introducción: Actualmente nos encontramos ante un importante problema de Salud Pública, como es el Cáncer de Pulmón (CP), neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia mundialmente, en estrecha relación con el consumo de tabaco. A pesar de los avances en técnicas diagnósticas, de estadificación y en el tratamiento, un alto porcentaje de pacientes al diagnóstico presenta enfermedad avanzada en la cual los tratamientos curativos ya no son efectivos, con tasas de supervivencia a 5 años entre el 10-20%.

Objetivo: Análisis de la supervivencia tras la cirugía del CP y posibles factores de riesgo relacionados con la misma.

Metodología: Estudio de cohortes retrospectivo donde se incluyeron pacientes intervenidos por CP no microcítico en el Servicio de Cirugía Torácica del HUMS del 1/01/2002 al 31/12/2016. La supervivencia global se analizó mediante curvas Kaplan-Meier y las diferencias entre curvas mediante la prueba del Log-rank. Las variables asociadas de manera independiente con el riesgo de muerte se identificaron a partir de un modelo multivariante de regresión de Cox, considerándose significativas aquellas pruebas con una $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico Stata 14.0 MP.

Resultados: La edad mediana fue de 65 años (p25 59 – p75 73), siendo varones el 85%. De ellos, el 82% eran fumadores, y de las mujeres el 54% ($p < 0,001$). Los tipos histológicos más frecuentes fueron el carcinoma escamoso en el sexo masculino (53.7%) y el adenocarcinoma en el sexo femenino (70.4%). Predominaron los pacientes con estadio I (51%) y II (28%). La supervivencia global a 2 y 5 años fue del 69% (IC95% 67-72%) y 49% (IC95% 46-52%), respectivamente. En el análisis multivariante los factores pronósticos independientes fueron: edad avanzada ($p < 0,001$), menor DLCO ($p < 0,001$), abordaje quirúrgico ($p = 0,034$) y estadio tumoral avanzado (estadio II $p = 0,08$; estadio III $p = 0,001$; estadio IV $p = 0,019$).

Conclusiones: La supervivencia a 5 años por estadios en nuestra cohorte es similar a las cifras publicadas por el proyecto TNM. Además del estadio tumoral, la edad avanzada, una menor tasa de DLCO y el abordaje quirúrgico fueron los factores pronósticos más importantes.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, NSCLC, SCLC, tipo histológico, ultrasonografía endobronquial, VATS, estadio, lobectomía, neumonectomía, supervivencia global.

ABSTRACT

Background: Nowadays, we are faced with an important Public Health problem, such as Lung Cancer (CP), the most commonly diagnosed tumor worldwide, in relation to tobacco use. Despite advances in diagnostic techniques, staging, and treatment, a high percentage of patients the diagnosis presents advanced disease in which curative treatments are no longer effective, with 5 year survival rates between 10-20%.

Objectives: Analysis of survival after CP surgery, and possible risk factors related to it.

Methods: Retrospective cohort study included patients operated by CP not small in the HUMS Thoracic Surgery Service from 1/01/2002 to 31/12/2016. Overall survival was analyzed using Kaplan-Meier curves and the differences between curves by the Log-rank test. The variables associated independently with the risk of death were identified from a multivariate model of regression of Cox. Considered to be significant those tests with a $p < 0.05$. The analyses were carried out using the statistical program Stata 14.0 MP.

Result: The median age was 65 years (p25 59 – p75 73), being males 85%. Of these, 82% were smokers, and of woman 54% ($p < 0.001$). The most common histological types were squamous cell carcinoma in male sex (53.7%) and adenocarcinoma in the female sex (70.4%). Stage I patients predominated (51%) and II (28%). Overall survival at 2 and 5 years was 69% (IC95% 67-72%) and 49% (IC95% 46-52%), respectively. In the multivariate analysis, the independent prognostic factors were: advanced age ($p < 0,001$), lower DLCO ($p < 0,001$), surgical approach ($p = 0,034$) and advanced tumor stage (stage II $p = 0,08$; stage III $p = 0,001$; stage IV $p = 0,019$).

Conclusion: 5 year survival in our cohort is similar to the figures published by the TNM project. In addition to the tumor stage, the advanced age, lower rate of DLCO and the surgical approach were the most important prognostic factors.

Keywords: Lung cancer, NSCLC, SCLC, histological type, endobronchial ultrasonography, VATS, stage, lobectomy, pneumonectomy, global survival.

1. INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGIA

Hoy en día, gracias a los datos aportados por *Data Source GLOBOCAN 2018*, conocemos que el **Cáncer de Pulmón (CP)** es la neoplasia más frecuente en todo el mundo, seguido del cáncer de mama y colorrectal [Figura 1] (1).

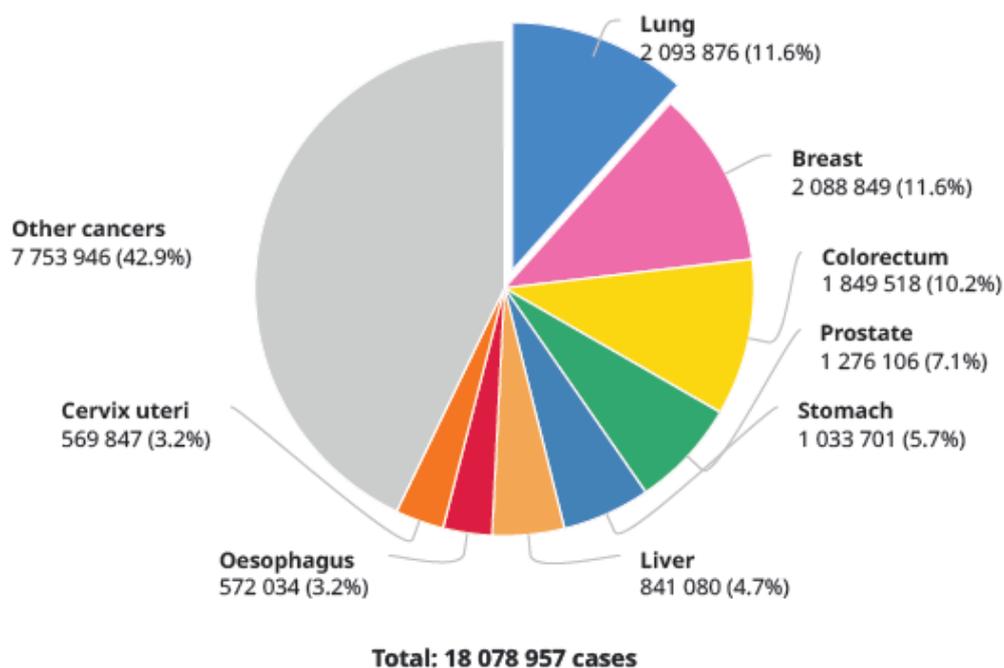


Figura 1. Estimación del número de casos nuevos de cáncer en 2018, a nivel mundial, ambos sexos y todas las edades.

Si clasificamos los datos según sexo, nos encontramos ante la neoplasia más frecuente en hombres, supone un 14,5% de los casos; seguido del cáncer de próstata con un 13,5% [Figura 2]. Mientras que en el sexo femenino ocupa la tercera posición, con un 8,4% de los casos, superado por el cáncer de mama, con un 24,2%, y cáncer colorrectal con un 9,5% [Figura 3] (1).

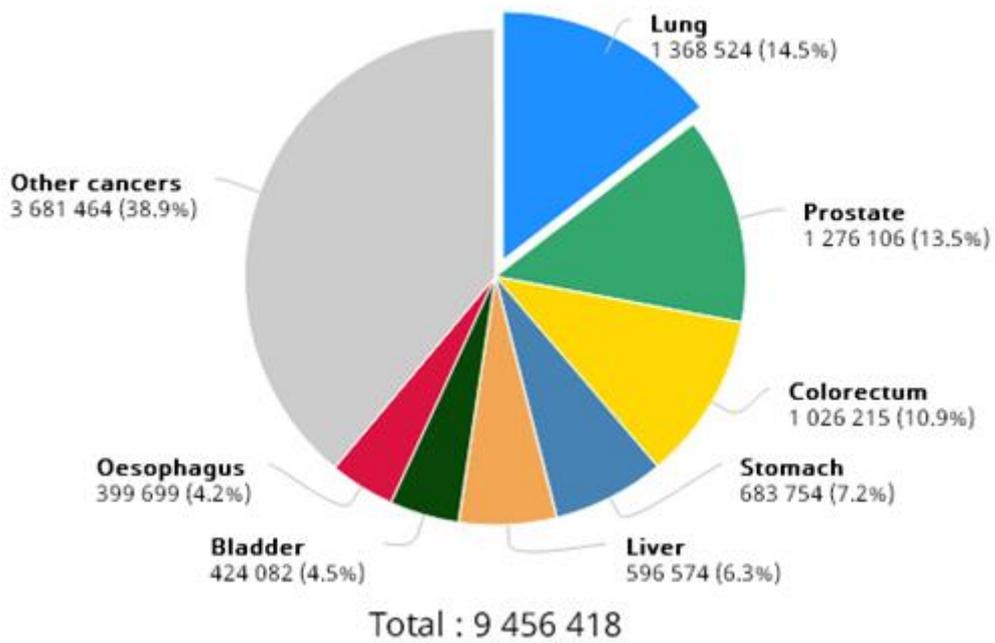


Figura 2. Estimación del número de casos nuevos de cáncer en 2018, a nivel mundial, hombres, todas las edades.

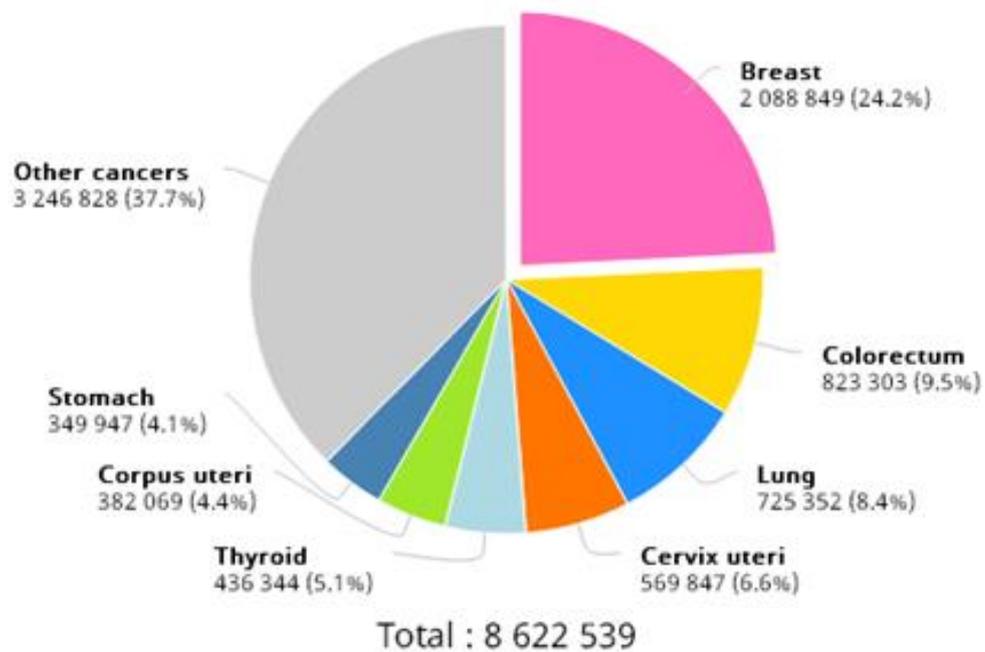


Figura 3. Estimación del número de casos nuevos de cáncer en 2018, a nivel mundial, mujeres, todas las edades.

Desde el punto de vista de la mortalidad, podemos decir que el CP constituye la primera causa de muerte por neoplasia a nivel mundial (18,4%) [Figura 4] (1). Con una supervivencia global que no supera el 15%, puesto que muchos de estos pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico (2).

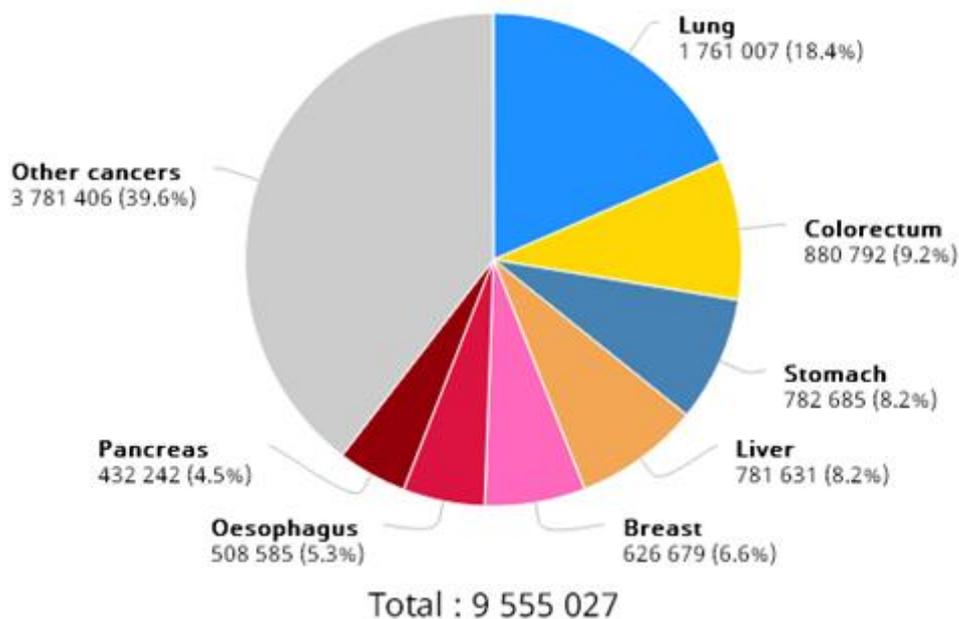


Figura 4. Estimación del número de muertes por cáncer en 2018, a nivel mundial, ambos sexos, todas las edades.

En España, anualmente la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) edita un informe que refleja las cifras de cáncer en nuestro país siendo el cáncer de próstata la neoplasia con mayor incidencia en varones seguido del CP, mientras que en mujeres, el cáncer con mayor incidencia es el de mama, encontrándose el CP en cuarta posición, por detrás del cáncer colorrectal y de útero (3).

A pesar de que la mayoría de casos corresponde a hombres, la incidencia de CP en mujeres ha continuado aumentando, un incremento que los investigadores atribuyen a la incorporación de la mujer al hábito tabáquico (3).

FACTORES DE RIESGO

Se entiende por factor de riesgo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión, siendo en nuestro caso el CP. El que una persona tenga un determinado factor de riesgo, e incluso varios, no significa que padecerá la enfermedad; existen personas que tienen la enfermedad y presentan pocos o ningún factor de riesgo conocido.

Como principal agente causal del CP se encuentra el humo del cigarrillo. Sin embargo, se han identificado diversos factores de riesgo que también forman parte de la etiología del CP, pudiendo actuar, incluso simultáneamente, con el humo del cigarrillo dando lugar a un incremento en la prevalencia del CP (2). Los principales factores de riesgo de desarrollo de CP que se han identificado, de mayor a menor importancia, son:

HUMO DEL TABACO

Constituye el agente responsable del desarrollo de CP en el 80-90% de los casos (2). El riesgo de padecer CP entre los fumadores es mayor que entre los no fumadores, siendo directamente proporcional dicho riesgo al número de cigarrillos/día y duración del hábito tabáquico (4).

En los últimos tiempos, se han desarrollado cigarrillos de bajo contenido en alquitrán o también llamados “cigarrillos ligeros”, los cuales se pensaba que suponían un menor riesgo pero se ha visto que esto no es así, si no que aumentan el riesgo de CP tanto como los cigarrillos regulares. Incluso otros modelos como los cigarrillos de mentol podrían aumentar el riesgo aún más, ya que el mentol permite a los fumadores inhalar más profundamente (5).

Dentro del grupo de pacientes fumadores se encuentra un subgrupo muy importante que son los **fumadores de humo de segunda mano o humo ambiental del tabaco**. Con ello nos referimos a aquellas personas que no fuman de primera mano pero que sin embargo inhalan el humo que viene del extremo ardiente de un cigarro, así como el humo que los fumadores exhalan. Se cree que el humo de segunda mano causa más de 7.000 muertes por CP al año a nivel mundial (5).

EXPOSICIÓN A RADÓN

El Radón (en concreto Radón 222) es un producto de descomposición natural del Radio 226, que así mismo es un producto de descomposición del Uranio 238. Tanto el Uranio como el Radio se encuentran omnipresentes en el suelo y en las rocas, aunque en concentración variable. A temperatura habitual, el Radón es liberado como un producto de descomposición del Radio a modo de gas radiactivo (4).

Según la Agencia de protección ambiental de los Estados Unidos (EPA) **el radón es la segunda causa principal de cáncer de pulmón en este país, por detrás del humo del cigarrillo, siendo a su vez la causa principal entre los no fumadores (5).**

Al aire libre, hay tan poco radón que es imposible que sea peligroso. Pero en el interior (especialmente en sótanos), el radón puede estar más concentrado, siendo la radiación que emite perjudicial para los tejidos, incluido el epitelio respiratorio. La inhalación de los productos de Radón y la posterior emisión de partículas en el pulmón puede causar daños a nivel celular y material genético. En resumen, el Radón es un carcinógeno bien establecido del cual existe suficiente evidencia epidemiológica para establecer una relación lineal entre la exposición a radón y el riesgo de padecer CP (4).

En relación a los tipos histológicos, se ha podido observar que **el radón residencial parece estar más vinculado al cáncer microcítico y a otros tipos histológicos menos frecuentes como el CP de células grandes**. En cualquier caso, la exposición a radón se asocia con todos los tipos histológicos de CP en no fumadores (6,7).

OTROS

❖ EXPOSICIÓN AL AMIANTO

Las personas que trabajan con amianto (en minas, molinos, plantas textiles, lugares donde se utiliza el aislamiento y los astilleros, etc.) son más propensas a fallecer de CP, incrementándose dicho riesgo en aquellas personas que además son fumadoras. Sin embargo, sigue sin estar claro cuánta exposición de bajo nivel o a corto plazo al amianto podría aumentar el riesgo de CP. Estas personas también tienen un riesgo incrementado de desarrollar un mesotelioma, neoplasia cuyo origen se encuentra en la pleura (5).

En la última década, las diversas regulaciones gubernamentales han reducido considerablemente el uso de amianto en productos comerciales e industriales. Estando todavía presente en muchos hogares y edificios antiguos, pero no suele considerarse dañino, siempre y cuando no se libera en el aire por deterioro, demolición o renovación (5).

❖ **CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA**

En las ciudades, la contaminación atmosférica parece aumentar levemente el riesgo de padecer CP. Este riesgo es mucho menor que el riesgo causado por fumar, pero algunos investigadores estiman que en todo el mundo alrededor del 5% de todas las muertes por CP pueden deberse a la contaminación atmosférica del aire libre (5).

❖ **TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO PREVIO**

Aquellas personas que han recibido radioterapia en el tórax por cualquier otra patología corren un mayor riesgo de padecer CP, especialmente si fuman. Algunos ejemplos son pacientes con Enfermedad de Hodgkin o que han recibido radioterapia adyuvante tras mastectomía por cáncer de mama (5).

❖ **ANTECEDENTES PERSONALES O FAMILIARES DE CP**

Tanto hermano, hermana como hijo de personas que han tenido CP pueden tener un riesgo ligeramente elevado de padecer CP, especialmente si el pariente fue diagnosticado a una edad más temprana. No está claro cuánto de este riesgo podría deberse a los genes compartidos entre los miembros de la familia y cuánto podrían ser de las exposiciones domésticas compartidas (como el humo del tabaco o el radón) (5).

❖ **CIERTOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS**

Los estudios que buscan el posible papel de los suplementos vitamínicos para reducir el riesgo de cáncer de pulmón han obtenido resultados decepcionantes. De hecho, dos grandes estudios encontraron que los fumadores que tomaron suplementos de betacaroteno en realidad tenían un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Los resultados de estos estudios sugieren que **los fumadores deben evitar tomar suplementos de betacaroteno** (5).

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que la ingesta de mayores cantidades de frutas y vegetales, con elevado contenido en antioxidantes, sería un factor protector del desarrollo de CP (2).

❖ **ENFERMEDAD PULMONAR ADQUIRIDA DE BASE**

Además de factores genéticos hereditarios, la susceptibilidad al desarrollo de CP se ve incrementada si los individuos padecen una enfermedad respiratoria subyacente, como por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de forma predominante, y las enfermedades fibróticas tipo neumoconiosis, fibrosis pulmonar idiopática y la esclerosis sistémica, si bien estas dos últimas entidades en la etiología del CP no están del todo esclarecidas, dado que mientras algunos estudios han puesto de manifiesto que las enfermedades intersticiales aumentan el riesgo de CP, otras investigaciones han demostrado que el CP puede ocasionar dichas enfermedades (2).

Existen otros factores con efectos inciertos o no probados sobre el riesgo de CP como es el caso del **humo de marihuana**, por su contenido en alquitrán y diversas sustancias causantes del cáncer, presentes también en el humo del tabaco. Sin embargo, ha sido difícil estudiar si existe un vínculo entre la marihuana y el CP por dos razones: la ilegalidad de la marihuana en muchos lugares durante tanto tiempo y los estudios realizados en los cuales muchas de las personas que tenían CP no solo fumaban marihuana sino también cigarrillos. Esto hace difícil conocer cuánto mayor es el riesgo del tabaco y cuánto puede ser el de la marihuana (5).

En resumen, el consumo de tabaco es, sin duda, el factor carcinogénico más importante pero, en los últimos años, el CP en no fumadores se ha convertido en un problema creciente de Salud Pública y, considerado como una entidad propia, constituiría la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo, por delante de tumores como los de páncreas o los de próstata.

El principal factor de riesgo para CP en no fumadores es la exposición a radón residencial, sobre la base de una sólida evidencia epidemiológica. La ocupación es, probablemente, el siguiente factor de riesgo más relevante en cuanto a fuerza de asociación. Carcinógenos ocupacionales como asbesto, sílice, cadmio o arsénico aumentan el riesgo de CP, y ciertas ocupaciones tienen un riesgo más elevado, como canteros, trabajadores de la construcción, pintores, ebanistas, carpinteros, mecánicos y un largo etcétera (7).

La susceptibilidad genética también influye en la aparición de CP, aunque tiene menos importancia que en otras neoplasias ya que no hay genes de elevada penetrancia (7).

TIPOS HISTOLOGICOS

Distinguimos principalmente dos tipos de CP:

- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC/CPNM) o no microcítico:** supone cerca del 80-85% (8).
- **Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) o microcítico:** supone cerca del 10-15% (8).

Dentro del **CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC)** existen varios subtipos, desarrollados en la siguiente tabla (8,9):

	ADENOCARCINOMA	CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (EPIDERMOIDE)	CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES (NO DIFERENCIADO)
Frecuencia	40%	25-30%	10-15%
Origen	Células mucosecretoras	Células escamosas	-
Relación con el tabaco	Sí (tipo histológico más frecuente en mujeres y no fumadores)	Sí (tipo histológico más frecuente en varones)	Sí
Localización	Áreas periféricas y revestimiento bronquial	Áreas centrales (es el que con más frecuencia se cavita)	En cualquier área
Crecimiento	Rápido (excepto el tipo lepidico)	-	Rápido

Y, por último, se encuentran los **TUMORES CARCINOIDES PULMONARES**. Son un tipo de CP poco frecuente (1-2%), con origen en las células neuroendocrinas pulmonares, y cuyo crecimiento es mucho más lento que el del resto de neoplasias pulmonares. Los tumores neuroendocrinos se desarrollan con mayor frecuencia en el tracto digestivo, pero el segundo lugar más frecuente se localiza en los pulmones. **Se clasifican según su localización pulmonar en centrales y periféricos; y según su patrón de crecimiento en típicos** (de crecimiento lento y raramente se disemina a otros órganos) **y atípicos** (crecen un poco más rápido y con mayor tendencia a la diseminación). **La mayoría de los tumores carcinoides pulmonares son centrales y típicos** (10).

DIAGNÓSTICO

En general, en estadios precoces del CP los pacientes se encuentran asintomáticos, apareciendo las manifestaciones clínicas una vez que la enfermedad está ya avanzada, es decir, cuando la tasa de curación de la misma es baja. Incluso cuando el CP causa síntomas, muchas personas pueden confundirlos con otras patologías como infecciones o efectos a largo plazo del tabaquismo, retrasando el diagnóstico.

CLÍNICO

El 15% de los pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico. Por ello, ante la sospecha clínica de un CP, el paciente debe remitirse de forma rápida al especialista para ser incluido en un circuito de diagnóstico rápido y ser valorado por un equipo multidisciplinar (Grado 2C) (2). Como ya hemos dicho anteriormente, la mayoría de los CP no causan ningún síntoma hasta que no se han diseminado, eso no quiere decir que algunas personas con CP temprano no pueden manifestar síntoma ninguno. Por ello, dentro de los estudios iniciales que nos pueden establecer la sospecha diagnóstica de CP es muy importante la realización de una correcta anamnesis (edad, factores de riesgo y enfermedades asociadas al CP, así como estado clínico del paciente) y exploración física.

Dentro de los síntomas y signos de debut más comunes encontramos: tos persistente o empeoramiento de la misma; hemoptisis; dolor torácico que suele empeorar con la respiración, la tos o la risa; disfonía, pérdida de peso e hiporexia; cansancio o debilidad; sibilancias recurrentes, etc (2).

Cuando el CP se disemina a órganos distantes, puede causar: dolor óseo (principalmente en espalda o cadera), **cambios en el sistema nervioso** (por diseminación cerebral o medular del tumor primario pulmonar) que se puede manifestar como cefalea, debilidad o entumecimiento en un brazo o pierna, ataxia o convulsiones, **o incluso originar una serie de síndromes como son: el síndrome de Horner** (mayoritariamente producido por CP localizado en la parte superior de los pulmones, que reciben el nombre de tumor de Pancoast), **síndrome de vena cava superior (SVC)**, **síndromes paraneoplásicos** (hipercalcemia, artropatía hipertrófica néumica de Pierre Marie, hipercoagulabilidad, ginecomastia, etc.). En ocasiones estos síndromes pueden ser los primeros síntomas del CP (2).

Dentro del diagnóstico clínico es importante hablar de los **marcadores séricos**. Su papel en el cribado y diagnóstico del CP no está probado y no existen en la actualidad recomendaciones claras respecto a su determinación y utilidad en la práctica clínica. Esto se debe sobre todo a su baja sensibilidad y a la falta de especificidad de órgano. Por otro lado, la evidencia científica que existe respecto a su valor pronóstico y utilidad para el seguimiento del CP (monitorización de la respuesta al tratamiento, detección preclínica de las recurrencias) ha permitido establecer algunas recomendaciones, aunque con un nivel de evidencia bajo (2).

El antígeno del fragmento 19 de la citoqueratina (CYFRA 21-1) es el marcador más específico de CP incluyendo el carcinoma escamoso. Junto al antígeno carcinoembrionario (CEA) en la evaluación inicial del CP, pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico (Grado 2C) (2).

MÉTODOS DE IMAGEN

Dentro de los métodos de imagen existentes, se establece una diferenciación, según la finalidad de la indicación de los mismos, en:

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA

- ❖ **Radiografía de tórax:** primera prueba a realizar ante sospecha clínica de CP, siendo en numerosas ocasiones la prueba que inicio la sospecha. Si el resultado de la radiografía es normal, es probable que no se tenga CP (aunque algunos CP pueden no ser evidentes en una radiografía). Si se observa algo sospechoso se solicitarán más pruebas para confirmar o no el diagnóstico (2) .

- ❖ **Tomografía Axial Computarizada (TAC) helicoidal con contraste de tórax y abdomen superior:** indicado en todos los casos. Es una prueba con valor predictivo positivo (VPP) alto con respecto a la radiografía de tórax rutinaria. Además, aporta información sobre el tamaño, la forma y la localización de los tumores pulmonares e incluso ayuda a detectar la existencia de adenopatías mediastínicas patológicas (diámetro menor > 1cm). También suele indicarse dentro del estudio de extensión del CP (2).

- ❖ **Resonancia Magnética (RM):** permite obtener imágenes detalladas de los tejidos blandos del organismo. A la mayoría de los pacientes con SCLC se les realizará una RM cerebral dentro del estudio de extensión ante una posible diseminación del tumor. La RM también se puede utilizar para buscar posible propagación a la médula espinal si los pacientes tienen ciertos síntomas (11).

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

Los síntomas y los resultados de los exámenes por imagen pueden sugerir que una persona padece cáncer, pero se necesita de una serie de pruebas para confirmar el diagnóstico de sospecha y conocer la estirpe tumoral.

- ❖ **Broncoscopia:** es la técnica de elección. Su rentabilidad diagnóstica es superior en los tumores centrales así como en los endoscópicamente visibles, mientras que en el resto la rentabilidad es menor y puede ser necesario realizar otras técnicas diagnósticas. El desarrollo de nuevas técnicas en intervencionismo broncoscópico ha conseguido que se pueda acceder a lesiones en la periferia pulmonar. Entre estas destacan **la broncoscopia por navegación electromagnética (BNE) y la Ultrasonografía endobronquial (EBUS) radial**. La combinación de EBUS/Ultrasonografía endoscópica (EUS) es la prueba diagnóstica no invasiva de mayor rendimiento en la estadificación del CP, por su alta sensibilidad, especificidad, baja mortalidad y coste reducido (2).
- ❖ **Punción aspiración con aguja fina (PAAF) bajo control radioscópico o TAC:** su combinación con la EBUS permite la evaluación y estadificación de ganglios linfáticos mediastínicos en pacientes con CP. Puede ser la primera elección en los tumores periféricos. Su complicación más frecuente es el neumotórax (2).
- ❖ **Citología de esputo:** método de diagnóstico sencillo y no invasivo pero con una sensibilidad variable dependiendo de las condiciones de recogida, procesado y características del tumor. Siendo útil en aquellos tumores que comienzan en las vías respiratorias principales como es el caso de CP microcítico y CP de células escamosas, así como en pacientes que rechazan o son incapaces de tolerar otros procedimientos más agresivos. Un resultado negativo debe continuarse con otras pruebas diagnósticas invasivas (2).
- ❖ **Otros:**
 - **PAAF o biopsia de lesiones metastásicas extratorácicas** cuando éstas sean más accesibles que el tumor primario.
 - **Toracocentesis y/o biopsia pleural:** de gran utilidad en aquellos casos en los que exista derrame pleural maligno y el tumor no se pueda diagnosticar mediante las técnicas anteriores (2).

PRUEBAS DE ESTADIFICACIÓN

Una vez que se ha confirmado la sospecha diagnóstica de CP, hay que conocer la estirpe histológica y el estadio TNM, muy importante de cara al planteamiento terapéutico. El método de evaluación mediastínica preoperatoria consiste en diversas técnicas de imagen, fundamentalmente:

Técnicas de imagen para CRIBADO INICIAL

- **TAC helicoidal con contraste**
- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** se basa en la mayor actividad metabólica de las células tumorales con respecto a las células normales. Utiliza un metabolito marcado con un isótopo radiactivo (18F-Fluorodesoxiglucosa). Además, todos sus hallazgos requieren confirmación citohistológica siempre que sean relevantes para el tratamiento (11).

Técnicas de CONFIRMACIÓN CITO HISTOLÓGICA

Si por las técnicas de imagen para cribado inicial se detectan, en cualquier área mediastínica, adenopatías sospechosas de infiltración neoplásica, se debe realizar una confirmación citohistológica de las mismas mediante:

- **Mediastinoscopia:** permite obtener muestras de los ganglios linfáticos paratraqueales (área 2), traqueobronquiales (áreas 4 y 10) y subcarinales (área 7). Sin embargo, los situados en el espacio subaórtico o de la ventana aortopulmonar (área 5), paraaórticos (área 6), paraesofágicos (área 8) y del ligamento pulmonar (área 9) no son accesibles mediante esta técnica [Figura 5] (2).
- **Punción aspiración con aguja fina transbronquial, transtorácica o transesofágica**

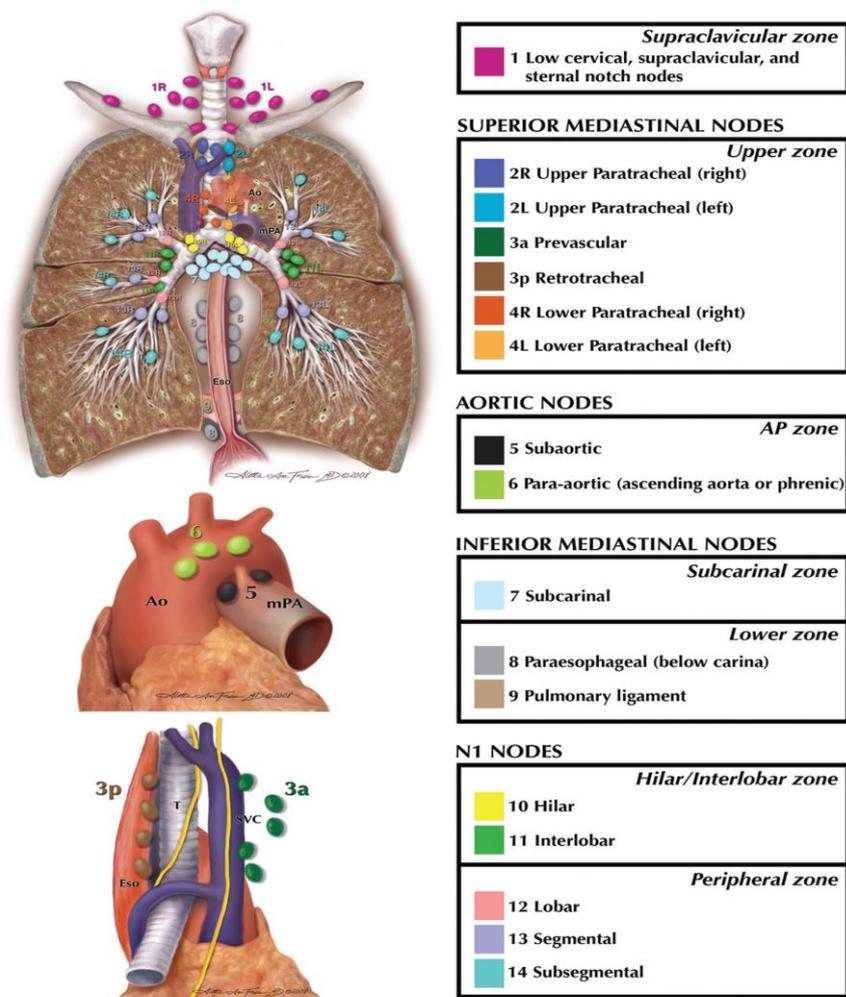


Figura 5. Mapa ganglionar para la estadificación TNM de CP, 8ª edición (12,13).

Una vez tengamos el resultado de las pruebas de estadificación, estableceremos el estadio clínico en el que se encuentra el tumor. Para ello la *International Association for the Study of Lung Cancer* (AJCC) estableció un sistema para describir el crecimiento y propagación del CP; se trata del **Sistema de Estadificación TNM**. Además de su valor pronóstico, una clasificación TNM precisa es de gran importancia para orientar la elección del mejor tratamiento posible (2). **Se basa en 3 pilares principales de información** (11): el tamaño y la extensión del tumor principal (**T**), la extensión a los ganglios linfáticos cercanos (regionales) (**N**) y la diseminación a otros órganos del cuerpo (**M**)

Este sistema de estadificación se utiliza indistintamente para el CP no microcítico como microcítico, aunque no suele ser tan importante para el SCLC, en el cual se usa una división en dos categorías, enfermedad limitada o extensa, en función de si el tumor puede ser incluido o no en un único campo de radiación.

En la actualidad, se está utilizando la 8ª edición de la estadificación TNM desde comienzo de 2017. Tanto esta edición como la 7ª del 2009 se diferencian con respecto a las anteriores en un nuevo mapa de distribución ganglionar así como en el empleo de una amplia base de datos de pacientes recogida en decenas de países de los 5 continentes incluida España.

En relación al **tamaño tumoral (T)**, se modificaron los siguientes aspectos (12,13):

1. Los tumores de tamaño entre 5-7 cm han sido reclasificados como T2b, y aquellos con tamaño > 7 cm o con lesiones satélite en el mismo lóbulo se clasifican como tumores T3. Estos casos, en la anterior clasificación, cuando se asociaban con N0 constituían el estadio IB, pero ahora constituyen el estadio IIA (tumores T2a con ganglios positivos N1) y IIB (T2bN0M0). Los ensayos clínicos han establecido que la quimioterapia adyuvante es beneficiosa después de la resección completa en aquellos casos en estado II (12,13).
2. La clasificación de los tumores T4 asociados con la invasión de estructuras adyacentes no ha cambiado. La asociación de T4 con las categorías N0 y N1 ambas son incluidas en el estadio IIIA (12,13).

6ª edición del TNM 2002 ⁴	7ª edición del TNM 2010 ⁶	8ª edición del TNM 2015 ¹¹
(Base de datos retrospectiva con 5319 pacientes. <i>Anderson Cancer Center of Houston Texas. Dr Clifton Mountain</i>)	(Base de datos retrospectiva con 100 869 pacientes. <i>International Association for study of lung cancer</i>)	(Base de datos prospectiva con 77 156 pacientes. <i>International Association for study of lung cancer</i>)
T en: T1: ≤ 2cm T1: tumor > 2 cm y ≤ 3cm (T1: todos los tumores menores de 3 cm)	T1 en: T1a: tumor ≤ 2cm T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3cm (punto de corte 3 cm)	T1 en: T1a: ≤ 1 cm T1b: >1 a ≤ 2 cm T1c: >2 a ≤ 3 cm (punto de corte 3 cm, con gran diferencia pronóstica por cada cm)
T2: > 5 cm, pero ≤ 7 cm. T2: > 7 cm	T2 en: T2a: tumor > 3cm y ≤ 5cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T 2, pero ≤ 5cm) T2b: tumor > 5cm y ≤ 7cm T2 > 7 cm se reclasifica como T3	T2 en: T2a (>3 a ≤ 4 cm) T2b (>4 a ≤ 5 cm) Tumores que invaden el bronquio principal independientemente de la distancia de la carina, atelectasia parcial o total T3: Tumores > 5 cm ≤ 7 cm.
T4: nódulos en el mismo lóbulo.	T4 por nódulo(s) adicional(es) en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3.	T4: Tumores > 7 cm, Invasión del diafragma. Se quita la invasión de la pleura mediastinal como descriptor.
M1: nódulos en otro lóbulo ipsilateral	M1 por nódulo(s) adicional(es) en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4.	
T4: afectación pleural o pericárdica.	T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a.	

Figura 6. Cambios del descriptor T en las últimas ediciones del sistema de Clasificación TNM (14)

Tanto el nivel ganglionar (N) como el componente de la metástasis (M) no han sufrido ninguna modificación. Es importante conocer que el número de estaciones nodales implicadas tiene un impacto pronóstico. Y dentro de las metástasis extratorácicas se establece una división en función de la presencia de una sola metástasis extratorácica (nueva **M1B**) y las metástasis extratorácicas múltiples en un solo órgano o los órganos múltiples (**M1C**) (15).

Estadificación TNM de cáncer de pulmón, la M

M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Existen metástasis a distancia.
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; nódulos tumorales pleurales o pericárdico o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Metástasis extratorácica única.
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en un o más órganos.

El estadio IA se divide ahora en IA1, IA2 y IA3 para acomodar los tumores T1a, T1b y T1cN0M0, respectivamente; toda la enfermedad N1 es estadio IIB a excepción de los tumores T3 - T4N1M0, que son estadio IIIA; un nuevo estadio IIIC se crea para los tumores T3 - T4N3M0; y el

		N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3		IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a		IVA	IVA	IVA	IVA
M1b		IVA	IVA	IVA	IVA
M1c		IVB	IVB	IVB	IVB

estadio IV se divide en IVA (M1A y M1B) y IVB (M1C). Esta revisión mejora nuestra capacidad de pronóstico y tendrá un mayor impacto en la gestión de pacientes con CP y en futuras investigaciones [Figura 7] (15).

Figura 7. Estadificación TNM de CP, 8ª edición

SCREENING

La detección precoz consiste en el uso de pruebas o exámenes para encontrar una determinada patología en personas sin sintomatología alguna. El SCLC tiende a propagarse muy temprano, así que la mayoría de tumores que se diagnostican antes de que se hayan extendido son del tipo no microcítico.

El cribado de CP mediante radiografía de tórax anual en pacientes de alto riesgo no es eficaz y, por lo tanto, no es recomendable (Grado 1A). Sin embargo, el cribado anual mediante Tomografía Computarizada de baja dosis (TCBD/LDCT) en individuos con alto riesgo reduce la mortalidad por CP (Grado 1B) (2).

La definición de alto riesgo no está claramente establecida, pero el único estudio aleatorizado y controlado que ha demostrado una reducción en la mortalidad utilizó los siguientes criterios de inclusión: edad entre 55 y 74 años, al menos 30 paquetes/año de tabaquismo y un máximo período de abstinencia de 15 años (grado 1B) (2).

El Ensayo Nacional de cribado pulmonar (NLST) en el que se vio que la detección con tomografía computarizada a dosis bajas (TC) en comparación con la radiografía de tórax redujo la mortalidad por CP. Hasta hace poco, no se había demostrado ningún método de cribado para reducir la mortalidad por CP. El NLST mostró que la detección con TC del tórax en pacientes con alto riesgo de CP se asoció con una reducción del 20% en la mortalidad por CP (16).

TRATAMIENTO

La llegada del siglo XXI ha consolidado diversos avances tecnológicos y nuevas formas de trabajo que se han incorporado a la práctica clínica como son el trabajo multidisciplinar y el planteamiento de tratamientos multimodales. Todo ello ha contribuido a aumentar la posibilidad de un mayor control local de la enfermedad así como una mejora de la supervivencia en casos en los que antes no era posible (17).

Un pilar fundamental de la prevención del CP es la **abstención tabáquica**. **El tabaquismo es la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en todo el mundo**. Uno de cada dos fumadores fallecerá prematuramente por una causa relacionada con el tabaquismo, fundamentalmente CP, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, y perderán al menos una década de expectativa de vida al compararlos con los que nunca han fumado (2). Dejar de fumar tiene una repercusión considerable en cuanto a la esperanza de vida, la reducción de la morbilidad y la disminución de los costes de asistencia sanitaria asociados al tratamiento de las enfermedades con el consumo de tabaco.

Una parte significativa de los pacientes con CP tiene una historia previa de consumo de tabaco, muchos están fumando en el momento del diagnóstico y continúan fumando incluso después del mismo. Se ha comprobado que continuar fumando después del diagnóstico de CP conlleva múltiples consecuencias negativas para estos pacientes, como son el aumento de la toxicidad del tratamiento y disminución de su eficacia. En general, los pacientes que continúan fumando después del diagnóstico tienen peores resultados que los pacientes que se mantienen abstinentes.

Las intervenciones terapéuticas dirigidas a la abstinencia tabáquica deben combinar el asesoramiento psicológico con la farmacoterapia. Los últimos metaanálisis demuestran que los fármacos más eficaces y seguros para el abandono del tabaco son la Terapia Sustitutiva con Nicotina (TSN), bupropion y vareniclina. Por tanto, **la terapia farmacológica de primera línea asociada al asesoramiento psicológico ha demostrado ser coste-efectiva y se debe proporcionar a todos los fumadores (grado 1A) (2).**

Además, un porcentaje considerable de pacientes diagnosticados de CP puede ser candidato a cirugía. El consumo de tabaco potencia la aparición de complicaciones en el postoperatorio. Varios estudios han evaluado el abandono del tabaco en el preoperatorio sobre la incidencia de complicaciones en pacientes con CP e incluyen algunas consideraciones sobre estas. Entre los resultados, los diferentes autores concluyen que los que abandonaron el tabaco sufrieron menos complicaciones postquirúrgicas, con una menor estancia y mortalidad hospitalaria (2).

CIRUGÍA

TIPOS DE CIRUGÍA PULMONAR

Estas operaciones requieren anestesia general y generalmente se realizan a través de una incisión quirúrgica entre las costillas del lado del tórax, es decir, lo que recibe el nombre de toracotomía. En ocasiones, puede hacerse una **Cirugía Toracoscópica videoasistida (VATS)** antes o en vez de una toracotomía. Este procedimiento consiste en introducir una óptica conectada a una cámara y pequeños instrumentos quirúrgicos dentro del tórax a través de cortes pequeños que se hacen entre las costillas (18).

También es muy importante realizar de antemano diferentes exámenes que evalúen la función pulmonar con el objetivo de ver si todavía tiene suficiente tejido pulmonar sano después de la intervención. Junto con otros exámenes que verificaran la función cardíaca y de otros órganos. Entre ellas se encuentran (18):

- **Neumonectomía:** técnica quirúrgica de resección de un pulmón completo.
- **Lobectomía:** consiste en la extirpación del lóbulo que contiene al tumor.
- **Segmentectomía o resección en cuña:** extirpación en forma de cuña de la parte del lóbulo que alberga al tumor y un margen de tejido sano alrededor del cáncer. Presenta mayor riesgo de recurrencia.

- **Segmentectomía anatómica:** extirpación de uno o varios segmentos completos individualizando las estructuras vasculares y bronquio/s correspondientes.
- **Resección en manguito:** consiste en la extirpación de la parte cancerosa del bronquio, anastomosando los extremos sanos.

También tenemos que tener en cuenta que existen diferentes factores que han influido en el tipo de cirugía efectuado como pueden ser: la mayor presencia de adenocarcinomas, su localización más periférica y las mejoras en el diagnóstico y de los tratamientos oncológicos.

De esta manera el número de toracotomías exploradoras y de neumonectomías han ido disminuyendo progresivamente, incrementándose el número de lobectomías y resecciones sublobares (17).

La lobectomía con margen libre de tumor junto con la linfadenectomía mediastínica se asocia a una mejor supervivencia y se sigue considerando el tratamiento quirúrgico de elección. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico óptimo del CP en estadio precoz continúa siendo objeto de controversia. En un análisis retrospectivo de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) sobre la supervivencia de 15.000 pacientes intervenidos por CP no células pequeñas en estadio T1a se concluye que la lobectomía sigue siendo superior a otras resecciones más conservadoras en todos los tumores con tamaño ≥ 2 cm; la segmentectomía anatómica sería preferible, en caso de realizar una resección sublobar, cuando el tamaño de la lesión se encuentra entre 1 y 2 cm. A pesar de los sesgos del estudio como la pérdida de datos de la recurrencia de la enfermedad y que los pacientes con una resección sublobar, posiblemente sufran una mayor comorbilidad, abre la puerta a realizar resecciones más limitadas en tumores de pequeño tamaño con ganglios negativos. Analizando la histología del tumor, otro estudio retrospectivo muestra los mejores resultados de la lobectomía en los carcinomas epidermoides, siendo la segmentectomía reglada equivalente a la lobectomía en los adenocarcinomas (17).

En el caso que se pueda realizar una cirugía, ésta proporciona la mejor oportunidad para curar el **CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (CPNM)** en estadios tempranos. En la intervención se extirpa el tumor así como los ganglios linfáticos cercanos para buscar posible propagación del cáncer. En caso de que estemos ante un CPNM más avanzado la cirugía no será una opción y tendremos que sopesar otras opciones de tratamiento (18).

En el **CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS (SCLC)** la cirugía no constituye el tratamiento principal, puesto que generalmente ya se ha extendido en el momento del diagnóstico, por lo que la quimioterapia constituye el tratamiento de primera línea siempre y cuando la persona esté lo suficientemente sana. Sin embargo, en aquellos pacientes (<5% de los casos) en los cuales el cáncer se manifiesta como un tumor pulmonar, sin diseminación linfática ni a otros órganos, la cirugía sigue siendo una opción para el tratamiento de estos cánceres en estadios precoces, generalmente seguidos de tratamiento adyuvante (quimioterapia, a menudo con radioterapia en el caso de que los ganglios linfáticos extirpados estén afectados (19).

Independientemente del método de disección empleado, la UICC recomienda la resección o la biopsia de al menos 6 ganglios linfáticos para confirmar la negatividad de metástasis ganglionar (N0) (2,15).

En general, de las diferentes opciones quirúrgicas en el SCLC, la lobectomía es la técnica de elección si se puede hacer porque ofrece una mejor oportunidad de extirpar todo el tumor que la segmentectomía o la resección en cuña. Dicha intervención se acompaña de linfadenectomía, ante posible diseminación linfática.

RADIOTERAPIA (DERT)

Cuando el paciente es diagnosticado de **SCLC** la indicación de radioterapia viene establecida por el estadio (19):

- **En enfermedad limitada al tórax:** se puede administrar junto con quimioterapia. Iniciando la radiación con el primer o segundo ciclo de quimioterapia.
- **En enfermedad extensa o ante contraindicación de quimioradioterapia simultánea:** se administra la radioterapia después que se haya terminado la quimioterapia.
- **En metástasis cerebrales:** ya sea irradiación craneal profiláctica o enfermedad extensa SCLC.
- **Como tratamiento paliativo**

El tipo de radioterapia que se utiliza con mayor frecuencia para tratar el SCLC se denomina **Haz Externo Radioterapia (EBRT)**. Se caracteriza por proporcionar radiación desde fuera del cuerpo y la enfoca en el tumor (19).

Cada vez con mayor frecuencia, la radiación como parte del tratamiento inicial para el SCLC se administra una o dos veces diariamente, 5 días a la semana, durante 3 a 7 semanas. En el caso de tratamiento paliativo o profiláctico se administran por períodos de tiempo más cortos, por lo general menos de 3 semanas (19).

Durante los últimos años han aparecido nuevas técnicas de EBRT que permiten llevar a cabo un tratamiento más preciso reduciendo la exposición del resto de tejidos a la radiación. Entre ellas se encuentran la (19):

- **Radioterapia conformal tridimensional (3D-CRT):** se basa en el uso de programas informáticos que establecen con precisión la localización del (los) tumor (s) desde varias direcciones.
- **Radioterapia de intensidad modulada (IMRT):** se puede decir que es lo mismo que la 3D-CRT pero acompañada de una máquina que se mueve alrededor del paciente. De esta manera, se apunta al tumor desde varios ángulos. Esta técnica se utiliza con mayor frecuencia si los tumores están cerca de importantes estructuras como la médula espinal.
- **Terapia de arco modulada volumétrica (VMAT):** es una variación de la IMRT.

ONCOLÓGICO

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia consiste en la inyección intravenosa u oral de fármacos anticancerígenos, los cuales entran en el torrente sanguíneo llegando a todas partes del cuerpo. Su indicación será diferente en función del tipo histológico de CP al que nos enfrentemos. En el caso del **CP no microcítico**, su indicación será diferente según su estadio, entre otros factores. Por tanto, la quimioterapia se puede administrar en diferentes situaciones (18):

- Antes de la cirugía (**quimioterapia neoadyuvante**), a veces en terapia simultánea con radioterapia, con el objeto de reducir el tamaño tumoral.
- Después de la cirugía (**quimioterapia adyuvante**), también a veces junto con radioterapia, en aquellos casos en los en la cirugía no se pudo realizar una resección completa del tumor debido a su diseminación a estructuras anatómicas cercanas.
- **Como tratamiento principal**, con o sin radioterapia, para estadios más avanzados o personas no candidatas de tratamiento quirúrgico.

Dentro de los fármacos quimioterápicos más utilizados para tratar el CPNM se encuentran: Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel (Taxol), Irinotecan (Camptosar)... usando con frecuencia una combinación de dos de estos fármacos, generalmente Cisplatino o Carboplatino más otro fármaco. El empleo de un tercer fármaco no ha demostrado aportar mucho beneficio e incluso puede causar más efectos secundarios (18).

En la mayoría de las ocasiones la quimioterapia es el tratamiento principal en el **CP microcítico** porque generalmente en el momento del diagnóstico ya se ha extendido, por lo que el resto de tratamientos como la cirugía o la radioterapia no alcanzarían todas las áreas del cáncer. Por lo tanto, en pacientes con SCLC con enfermedad limitada, la quimioterapia se administra a menudo junto con radioterapia (quimiorradiación). Pero para los pacientes con estadio extenso del cáncer, la quimioterapia sola suele ser el tratamiento principal, asociado posteriormente o no a radioterapia (19).

Como base del tratamiento se suelen utilizar combinaciones de fármacos quimioterápicos, principalmente: Cisplatino y Etopósido, Carboplatin y Etopósido, Cisplatino e Irinotecán o Carboplatin e Irinotecán (19).

INMUNOTERAPIA

En los últimos años se están desarrollando una serie de fármacos inmunoterápicos que pueden ayudar a nuestro sistema inmune en la lucha contra el cáncer. Entre ellos encontramos:

- * **Inhibidores del punto de control inmune:** las células tumorales tienen la capacidad de protegerse del sistema inmune de nuestro organismo gracias a una serie de “puntos de control” que normalmente mantienen el sistema inmunitario bajo control. Un claro ejemplo de ello es la proteína **PD-L1**, localizada en la superficie de las células tumorales que les permite evadir al sistema inmune.

Para luchar contra ello, se han desarrollado una serie de fármacos bloqueantes de la proteína PD-L1 o incluso la correspondiente proteína PD-1 en células inmunes, ayudando a reconocer las células cancerosas y atacarlas(18,19).

Algunos ejemplos son el **Nivolumab (Opdivo)** y el **Pembrolizumab (Keytruda)**, anticuerpos monoclonales anti-PD-1, los cuales ya están siendo utilizados para el tratamiento del CP no microcítico avanzado. Además, han demostrado reducir algunos CP microcíticos en estadios tempranos. Y el **Atezolizumab (Tecentriq)**, anti-PD-L1 (18).

PALIATIVO

Como ya sabemos, los tratamientos paliativos tienen como objetivo el control de síntomas y mejora de la calidad de vida de los pacientes. De estos tratamientos se benefician pacientes neoplásicos en fase avanzada de su enfermedad. Dentro de las complicaciones que podemos encontrar ante un CP en estadio avanzado, nos encontramos todas aquellas derivadas de la diseminación del tumor a estructuras anatómicas adyacentes (18,19):

- ❖ **Tratamiento del bloqueo de la vía aérea por el tumor:** principalmente mediante radioterapia, pero en ocasiones es necesario el apoyo de otras técnicas como la terapia fotodinámica (PDT), terapia con láser y/o colocación de stent.
- ❖ **Tratamiento del derrame pleural:** toracocentesis o pleurodesis.
- ❖ **Tratamiento del derrame pericárdico:** pericardiocentesis o ventana pericárdica.

OPCIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ESTADIO

CP DE CELULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC)

ESTADIO	NEOADYUVANCIA	TRATAMIENTO PRINCIPAL	ADYUVANCIA	PALIATIVOS
I	NO	Cirugía (1)	NO	-
II	NO	Cirugía (1)	Sistémico (2)	-
IIIA	Sistémico (2)	Cirugía (1) o RT	Sistémico + RT	-
IIIB	-	Quimio - Radioterapia	-	-
IV	-	Sistémico (2)	-	Pleurodesis, RT, Broncoscopia (láser) y otros

(1) La técnica de elección es la lobectomía con linfadenectomía mediastínica mediante cirugía endoscópica. En caso de pacientes con tumores < 2cm (preferiblemente adenocarcinomas) o con función pulmonar comprometida se podrá considerar la resección en cuña, o mejor aún, la segmentectomía anatómica si técnicamente son factibles. La radioterapia esterotáxica puede ser una alternativa a la cirugía en caso de pacientes muy comprometidos desde el punto de vista funcional (20).

(2) El tratamiento sistémico incluye quimioterapia y/o terapias dirigidas como la inmunoterapia (20).

CÁNCER DE CÉLULAS PEQUEÑAS (SCLC)

Como ya hemos dicho en numerosas ocasiones anteriormente, el SCLC ya se ha extendido en el momento en que se diagnostica, incluso si la diseminación no se observa en los pruebas de imagen, por lo que la quimioterapia es el tratamiento de primera línea siempre y cuando la persona este lo suficientemente sana (19).

Con el objetivo de establecer de mejor manera las diferentes opciones de tratamiento así como la indicación de los mismos, en el caso del CP microcítico se usa un sistema de dos estadios (limitada versus extensa), a diferencia del CP no microcítico en el cual el TNM establece la indicación de tratamiento (19).

En rasgos generales, de esta manera se puede establecer que personas son aptas para ser tratadas con un tratamiento más agresivo que es aquel que tiene como base la quimioterapia combinada con radioterapia, como es el caso del CP con enfermedad limitada. Y por el contrario, aquellos en los que solo la quimioterapia supone una buena opción de tratamiento, como es el caso del cáncer en estadio extenso (19).

✚ Tratamiento enfermedad localizada (limitada)

Indica que la enfermedad está confinada a un hemitórax y a sus ganglios regionales, pudiendo ser tratado con campo de radiación único. Debemos tener en cuenta que la afectación de los ganglios supraclaviculares se sigue considerando como enfermedad localizada del CP. Únicamente 1 de cada 3 personas son diagnosticadas de SCLC en estadio limitado. Podemos encontrar diferentes escenarios (19):

- ✓ Tumor pulmonar pequeño sin evidencia de invasión linfática ni a cualquier otro nivel, en estos casos el **tratamiento quirúrgico** junto con **linfadenectomía** regional. Muy pocos pacientes con SCLC son tratados de esta manera. Además, esta cirugía generalmente es seguida por **quimioterapia**. Tras la exéresis del tumor y el estudio posterior ganglionar, si estos resultan positivos, esta indicada la administración de **radioterapia** en el tórax. Aproximadamente en la mitad de los casos con SCLC, hay diseminación cerebral si no se adoptan medidas profilácticas. Por ello, se indica la **Irradiación Craneal Profiláctica (PCI)**.
- ✓ Tumor pulmonar de gran tamaño, localizado en una zona de difícil acceso o con afectación ganglionar, aquí el tratamiento es **quimioradioterapia**. Ante una buena respuesta al tratamiento, se les podrá indicar también la **Irradiación Craneal profiláctica**.

✚ Tratamiento enfermedad avanzada (extendida)

Incluye afectación hiliar o pulmonar contralateral, la existencia de derrame pleural o pericárdico malignos y metástasis a distancia. Es la forma más frecuente de presentación (2 de cada 3 casos) (19).

En el tratamiento de la enfermedad avanzada ni la cirugía ni la radioterapia son útiles como tratamiento de primera línea. Así que será la quimioterapia el tratamiento inicial en estos pacientes con el objetivo de reducir el tumor, control de síntomas e incluso mejorar de la supervivencia. Si estos pacientes responden bien a la quimioterapia se les pueden indicar también el tratamiento posterior con radioterapia e incluso irradiación craneal profiláctica (19).

En estos estadios cada día esta ocupando un mayor lugar el tratamiento inmunoterápico. Un ejemplo de ello, es un artículo reciente del *New England*, sobre la indicación de **Atexolizumab** como tratamiento de primera línea junto con quimioterapia en enfermedad extensa del SCLC. Los resultados mostraron una supervivencia global significativamente más prolongada y una supervivencia libre de progresión que con respecto a la quimioterapia sola (21).

PRONÓSTICO

A pesar de los avances recientes en la comprensión de la biología, oncogénesis e inmunología del cáncer, y el posterior desarrollo de terapias sistémicas innovadoras para el CP, el pronóstico a largo plazo para los pacientes más allá de los estadios I y II sigue siendo pobre. Con tasas de supervivencia a 5 años en estadios avanzados entre el 10 y 20% en la mayoría de países (22).

El CP de células no pequeñas es una enfermedad raramente curable, con una tasa de supervivencia global inferior al 15% a 5 años (2). Los estadios I y II, presentan una tasa de supervivencia a 5 años, de entorno al 80 - 60% respectivamente y de alrededor del 50% con estadio II (17). Por el contrario, los datos obtenidos de aquellos casos en los que no se lleva a cabo un tratamiento de forma consistente ya sea bien porque solo el 25% de los pacientes son tributarios de ser intervenidos quirúrgicamente, por la existencia de una enfermedad subyacente grave, como EPOC, o bien por la propia diseminación de la enfermedad neoplásica y/o estadificación del tumor (2), muestran una supervivencia deficiente, es decir, supervivencia a 2 años de aproximadamente el 20% y a 5 años del 15% (18).

La Asociación Internacional para el estudio del CP (IASLC) llevó a cabo un proyecto sobre la estadificación del mismo, estableciendo una serie de propuestas para la revisión de las distintas agrupaciones por estadio TNM de cara a la octava edición TNM. Se recogió una nueva base de datos con 94.708 casos de 35 fuentes en 16 países del todo el mundo. En ella se encuentran aquellos casos tratados con todas las modalidades de tratamiento (incluido el tratamiento multimodal), diagnosticados entre 1999 y 2010, junto con diagnóstico histológico de CP no microcítico e información de estadificación completa (23).

Los datos obtenidos permitieron evaluar la supervivencia global a 2 y 5 años según estadio clínico (medida a partir de la fecha de diagnóstico) [Figura 8] y estadio patológico (a partir de la fecha de la cirugía) [Figura 9] tanto de la séptima edición del TNM (A) como de la octava (B) (23).

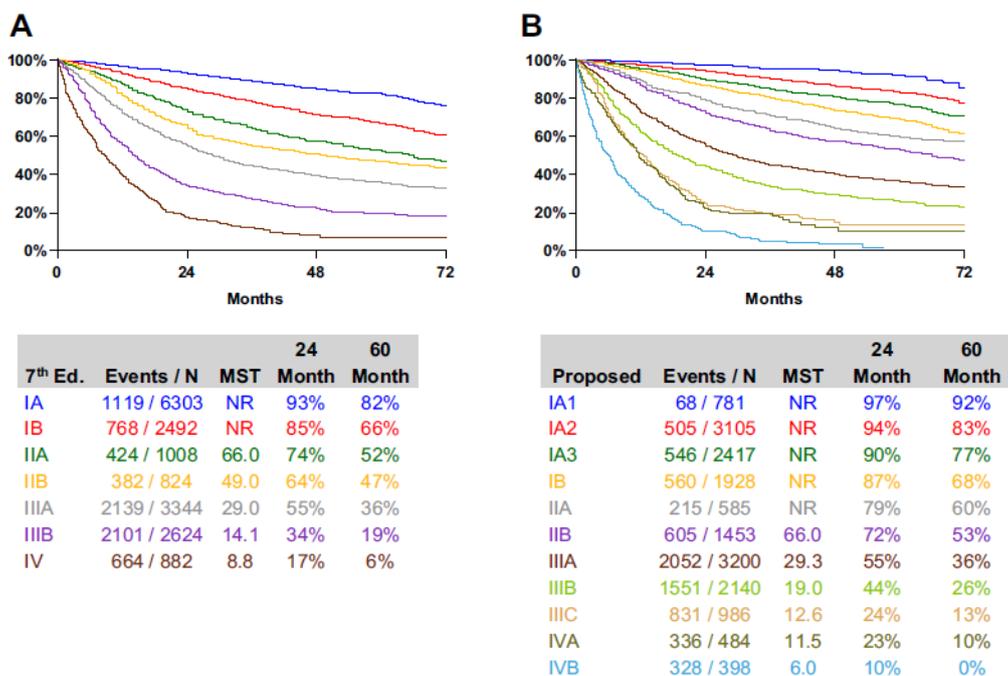


Figura 8. Supervivencia global por estadio clínico según los grupos propuestos para la 7ª edición (A) y la 8ª edición (B). MST: tiempo medio de supervivencia.

Tras el análisis de los datos se destaca la nueva agrupación en estadio IIIC de aquellas neoplasias locales más avanzadas (T3-T4N3M0) que refleja un peor pronóstico con respecto al estadio IIIB. Siendo el pronóstico para los casos en estadio IIIC similar al estadio IVa, pero su separación está justificada por los diferentes enfoques de tratamiento que se utilizan (23).

Por último, no se encontraron diferencias significativas en la categoría M1a. Sin embargo, al evaluar la categoría M1b y M1c se observó un cambio importante en el pronóstico, siendo significativamente mejor en aquellos casos con metástasis única extratorácica (M1b) (23).

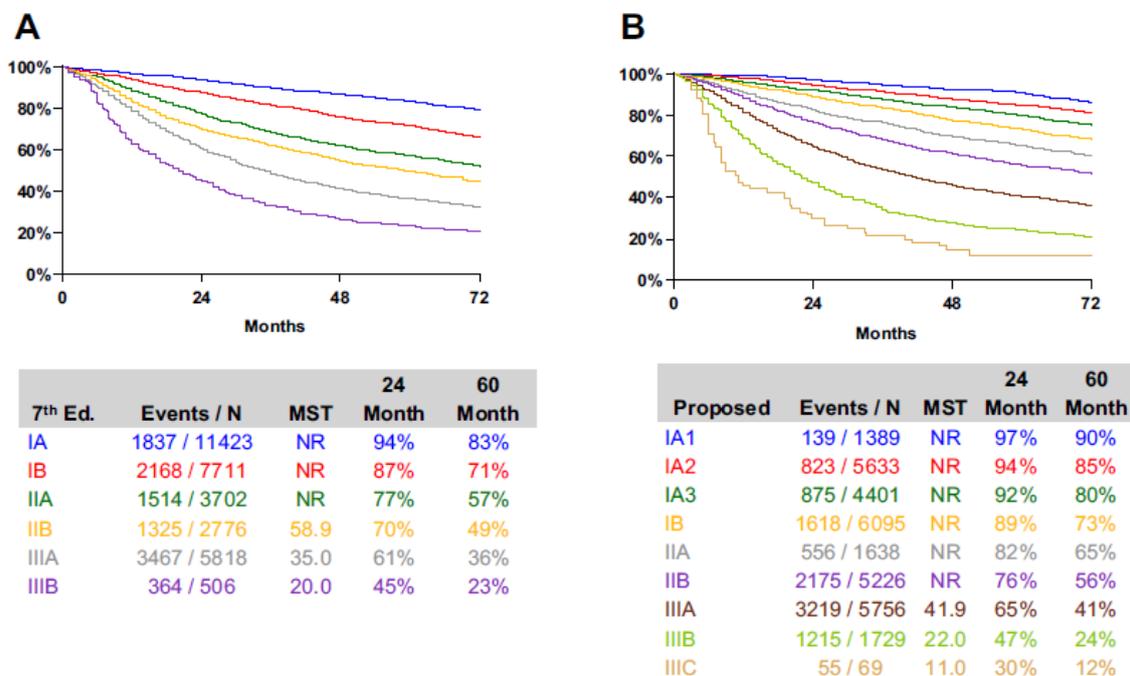


Figura 9. Supervivencia global por estadio patológico según los grupos propuestos para la 7ª edición (A) y la 8ª edición (B). MST: tiempo medio de supervivencia.

En general, se observa una mejora en la supervivencia para el nuevo conjunto de datos obtenidos para la 8ª edición TNM con respecto a los datos acumulados en la previa. Este aumento de la supervivencia puede reflejar mejoras tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del CP (23).

Por ejemplo, la introducción de nuevas pautas de quimioterapia (QT), combinadas con radioterapia torácica (RTT) mediante diferentes esquemas, supuso un aumento de respuestas favorables en pacientes con estadio locorregional avanzado.

Sin embargo, el costo de los nuevos agentes, en gran parte indicados para personas con enfermedad avanzada y buen estado de salud, es tal que la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer dijo recientemente que *“ningún país puede permitirse el lujo de tratar su salida del problema del cáncer”*.

Para intentar solucionar estos problemas, debemos mejorar en las diferentes formas que tenemos para detectar el CP en una etapa precoz y de esta manera aumentar la tasa de curación.

2. OBJETIVO

El principal objetivo del presente estudio fue el análisis de la supervivencia de pacientes intervenidos por CP en Aragón durante el periodo de tiempo comprendido entre el año 2002-2016, así como analizar posibles factores de riesgo relacionados con la misma.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño de estudio: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo.

2) Población de estudio: Pacientes intervenidos por cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) desde el 1/01/2002 hasta el 31/12/2016.

➤ **Los criterios de exclusión fueron:**

- Pacientes intervenidos con finalidad únicamente diagnóstica y aquellos cuya resección, aun siendo con intención curativa, no fue completa.
- Pacientes cuya enfermedad actual fuera considerada recidiva de un cáncer de pulmón previo.
- Pacientes con tumores metacrónicos o sincrónicos.
- Pacientes con tumores carcinoides y otras estirpes menos frecuentes.

3) Variables de estudio:

3.1 Sociodemográficas: Fecha de la cirugía, Edad, Sexo (hombre/mujer).

3.2 Clínicas: Tabaquismo activo (actual o exfumadores), Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 o VEMS) y Capacidad de difusión pulmonar (DLCO).

3.3 Estadificación clínica: Tomografía por emisión de positrones (PET), Valor normalizado de captación (SUV), Ecobroncoscopia (EBUS), Mediastinoscopia (sí/no), Neoadyuvancia (sí/no).

3.4 Quirúrgicas: Abordaje quirúrgico (VATS vs abierto), Tipo de resección (atípica, segmentectomía anatómica, lobectomía, bilobectomía y neumonectomía), Resección mayor (sí/no), Resección anatómica (sí/no), Neumonectomía (sí/no), Exitus al alta y a 90 días de la cirugía.

3.5 Histopatológicas: Tipo histológico (escamoso, adenocarcinoma, indiferenciado de células grandes, neuroendocrino de células grandes y adenoescamosos), Grado de diferenciación (G1, G2, G3, G4, no especificado), Descriptores TNM, Estadio tumoral patológico.

3.6 Seguimiento oncológico: Recidiva (sí/no), Tipo de recidiva (loco-regional, a distancia o mixta), Supervivencia libre de recurrencia, Último estado conocido (vivo sin recidiva, vivo sin enfermedad tras recidiva, vivo con enfermedad, exitus primeros 90 días tras cirugía, exitus por progresión, exitus por otras causas, exitus por causas no conocidas).

4) Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático *Stata*. En él las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas fueron representadas mediante medias (desviación típica) o medianas (p25-p75) según se ajustaran o no a la distribución normal (Test de Shapiro Wilks) respectivamente. Se consideraron significativas las diferencias con una $p < 0,05$.

La función de supervivencia global se representó mediante curvas de Kaplan-Meier. La diferencia entre las curvas se evaluó con el test de log-rank. Aquellas variables que según la literatura pudieran influir en el pronóstico oncológico fueron incluidas en un modelo de regresión de Cox multivariante.

4. RESULTADOS

Análisis Descriptivo

Nuestra cohorte a estudio está formada por un total de 1,355 pacientes intervenidos por CP no microcítico en el Servicio de Cirugía Torácica del HUMS desde el 1 de Enero del año 2002 hasta el 31 de Diciembre del año 2016, es decir, durante un período de tiempo de 15 años. Del total de pacientes 199 fueron mujeres (14,7%).

A continuación, presentamos un diagrama de barras (*gráfico 1*) que refleja el número de pacientes/año que cumplían los criterios de inclusión para el estudio.

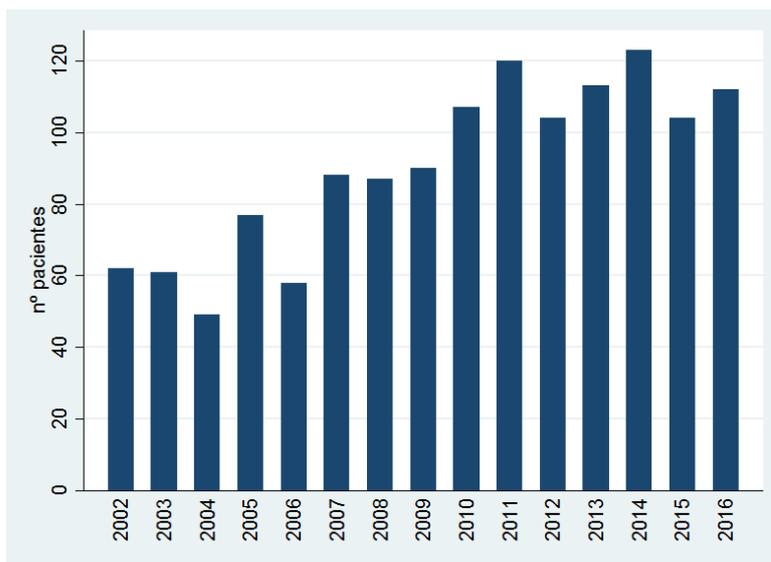


Gráfico 1. Número de pacientes/año.

En relación a la edad, se trataba de una variable cuantitativa que siguió una distribución no normal (Shapiro Wilk $p < 0,001$). En el *gráfico 2*, podemos observar la imagen de un histograma que refleja una distribución no normal con asimetría negativa o hacia la izquierda. La edad mediana de nuestra serie fue de 65 años (p_{25} 59 y p_{75} 73).

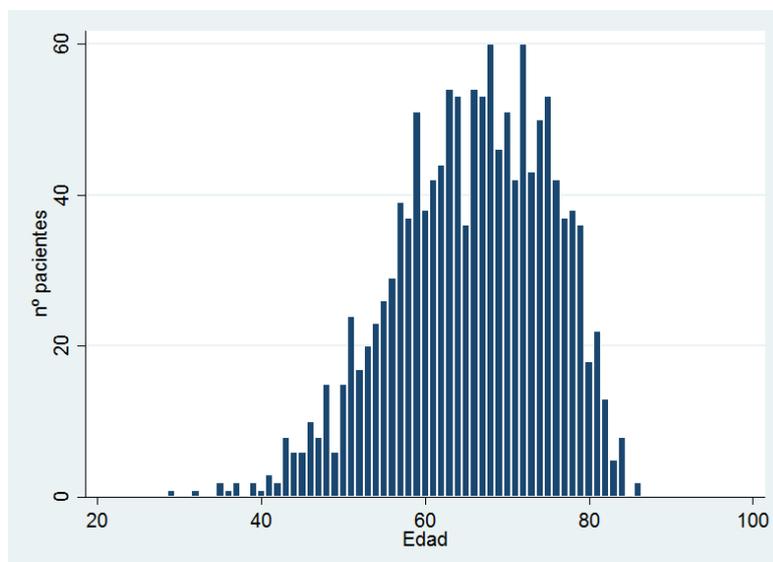


Gráfico 2. Histograma edad

Una vez que analizamos las dos principales variables demográficas, continuamos con el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, el hábito tabáquico. De nuestra población 1,056 (el 78%) eran fumadores. Además, al establecer una relación entre las variables tabaquismo y género, observamos como del total de varones, 948 (82%) eran fumadores frente a 108 (54%) del total de mujeres ($p < 0,001$).

A todos los pacientes se les realizaron una serie de pruebas de función pulmonar que permitieron conocer el valor de los dos parámetros principales de las mismas, que son el Vólumen Espiratorio forzado el primer segundo (VEMS/FEV1) y la Capacidad de Difusión pulmonar (DLCO), con el fin de evaluar la extensión de la resección quirúrgica que el paciente podría tolerar. Por un lado analizamos el FEV1, dicha variable no siguió una distribución normal (Shapiro Wilk $p=0,001$). Y por otro lado la DLCO, que siguió una distribución normal (Shapiro Wilk $p=0,08$), Los resultados obtenidos fueron: mediana FEV1 81 (p25 69 – p75 95) y media DLCO 79,5 (desviación típica 20,5).

Con respecto a las pruebas de estadificación, en primer lugar analizamos la realización o no de tomografía por emisión de positrones (PET). De toda nuestra serie, 995 pacientes (73,4%) fueron sometidos a dicha prueba. Al contrario que con el PET, el EBUS se realizó en un menor porcentaje de pacientes, únicamente a 158 pacientes (11,7%).

Y por último, nos queda hablar de la estadificación quirúrgica del mediastino a la cual fueron sometidos 237 pacientes (17,5%).

Un aspecto importante en relación a las pruebas de estadificación (PET, EBUS y estadificación quirúrgica del mediastino) es la evolución de las mismas a lo largo de los años (entre 2002 y 2016) según se refleja en la *tabla 1*. Al contabilizar el número de realización de dichas pruebas en cada año, observamos cómo tanto en el caso del PET como del EBUS su utilización se ha incrementado progresivamente a lo largo de los años. Mientras que en el caso de la estadificación quirúrgica del mediastino ha ocurrido al revés, llegando a realizarse únicamente en el 4.5% de los pacientes.

Prueba	Año			Total
	2002	2009	2016	
PET	2 (3.2%)	86 (95.6%)	111 (99.1%)	955 (73.4%)
EBUS	0 (0.00%)	2 (2.2%)	24 (21.4%)	158 (11.7%)
Estaf. Qx. Mediast.	11 (17.7%)	13 (14.4%)	5 (4.5%)	237 (17.5%)
Total	62 (100.00%)	90 (100.00%)	112 (100.00%)	

Tabla 1. Evolución de las pruebas de estadificación a lo largo de los años de estudio

Cuando hablamos de inducción o neoadyuvancia nos referimos a aquel tratamiento que se administra en primer lugar, generalmente quimioterapia, antes de cualquier tratamiento local, como radioterapia o cirugía. En nuestra cohorte únicamente 67 pacientes (5%) recibieron inducción.

A lo largo del trabajo, hemos comentado los diferentes tipos de cirugía dentro del cáncer de pulmón. En la *tabla 2*, se muestra el porcentaje de cada unas de ellas, destacando la lobectomía frente al resto (1.031, 76%). Siendo la segmentectomía la técnica quirúrgica menos realizada en nuestra serie de pacientes.

Resección pulmonar	Freq.	Percent	Cum.
Lobectomía	1,031	76.09	76.09
Atípica	62	4.58	80.66
Neumonectomía	186	13.73	94.39
Bilobectomía	63	4.65	99.04
Segmentectomía	13	0.96	100.00
Total	1,355	100.00	

Tabla 2. Tipo de resección

Siguiendo con el apartado de cirugía, en nuestra serie analizamos el número de pacientes que habían sido intervenidos por cirugía videotoroscopia (VATS), técnica de elección para las intervenciones de cáncer de pulmón en estadio inicial, frente a la toracotomía. Los resultados de nuestro estudio reflejaron que del total de pacientes 281 (20,7%) habían sido intervenidos con VATS.

Al igual que ha ocurrido con las técnicas de estadificación, la implementación de la cirugía videotoroscopia ha aumentado a lo largo de los años. En el año 2002, ningún paciente fue intervenido mediante VATS, mientras que, a mitad de estudio, es decir, en el año 2009, de 90 pacientes, 11 fueron intervenidos por dicha técnica (12.2%). Hasta llegar al año 2016, en el cual, de un total de 112 pacientes, 45 fueron intervenidos por VATS, es decir, el 40.2% de los casos.

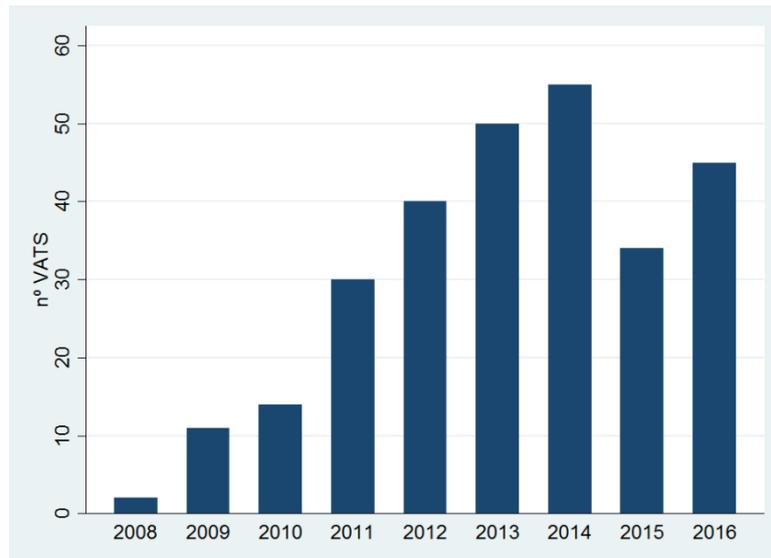


Gráfico 3. Número de intervenciones realizadas por VATS

En relación a la mortalidad, los porcentajes obtenidos de la misma, al alta y a los 90 días, fueron del 4,7%, y del 6,6%, respectivamente. Además, llevamos a cabo un análisis entre la variable tipo de cirugía, en concreto con la neumectomía, así como el empleo de cirugía mínimamente invasiva (VATS), y el exitus a los 90 días. Los resultados que obtuvimos fueron que del total de pacientes intervenidos de neumectomía, el 14,5% fallecieron a los 90 días frente al 5.3% de mortalidad en caso de otro tipo de resección ($p < 0,001$). Respecto al tipo de abordaje quirúrgico, la mortalidad a 90 días para los pacientes intervenidos por toracotomía fue del 7.9% frente al 1.4% en caso de VATS ($p < 0,001$).

Con respecto a las variables histopatológicas, en nuestra cohorte el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma escamoso (665 pacientes, 49%), seguido del adenocarcinoma (601 pacientes, 44,3%). En la *tabla 3* podemos observar como la distribución del tipo histológico fue diferente para ambos sexos ($p < 0.001$).

Histología						
Sexo	Escamoso	adenocarc	Ca. NECG	Ca. Indif	adenoescamoso	Total
Total						
Hombre	621	461	36	27	11	1,156
	53.72	39.88	3.11	2.34	0.95	100.00
Mujer	44	140	5	5	5	199
	22.11	70.35	2.51	2.51	2.51	100.00
Total	655	601	41	32	16	1,355
	49.08	44.35	3.03	2.36	1.18	100.00

Tabla 3. Histología según sexo

Otra variable importante fue el grado de diferenciación tumoral histológico, es decir, la morfología histológica de los tumores, que a su vez se relaciona con su grado de malignidad. De los casos analizados en nuestra serie, en el momento del diagnóstico el mayor porcentaje de pacientes presentaba un grado de diferenciación G2 (524 pacientes, 44.5%). Siendo el resto, G1 (110, 9.4%); G3 (400, 34%); G4 (35, 3%) y no especificado (108, 9.2%).

Otra variable que no siguió una distribución normal (Shapiro Wilk $p < 0,001$) fue el tamaño tumoral (medido en mm), con mediana de 35mm (p25 23mm y p75 50mm).

Finalmente, la distribución del estadio patológico en nuestra serie fue la siguiente: estadio I (672 pacientes, 51%), estadio II (368 pacientes, 28%), estadio III (254 pacientes, 19%) y estadio IV (22 pacientes, 2%).

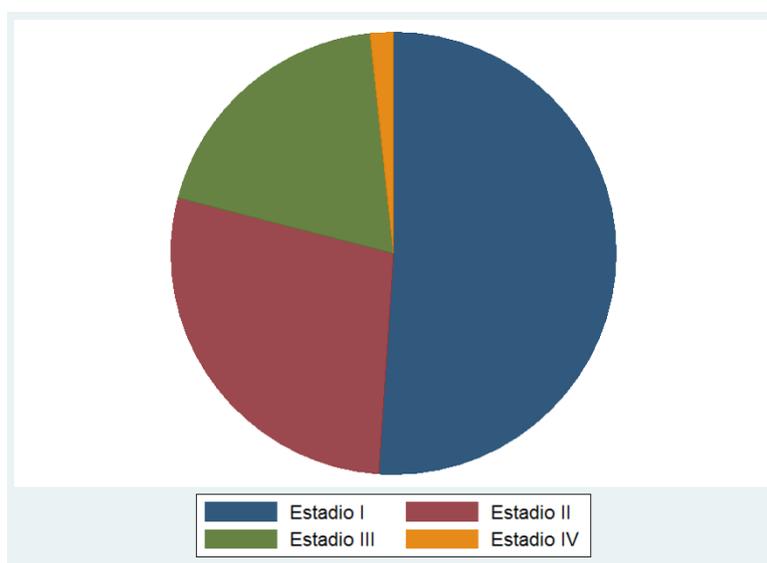


Gráfico 4. Diagrama de sectores. Estadio Patológico

Análisis de Supervivencia

El último parámetro que analizamos en el estudio de nuestra cohorte fue la función de supervivencia global representada mediante curvas de Kaplan-Meier. Así como, la supervivencia según sexo y estadio; la diferencia entre las curvas se evaluó con el test de log-rank. En el *gráfico 5* se representa, mediante curva de Kaplan-Meier, la función de supervivencia global de nuestra serie siendo la mediana de 54 meses (IC95% 44-66 meses) y la supervivencia global a 2 y 5 años del 69% (IC95% 67-72%) y 49% (IC95% 46-52%), respectivamente.

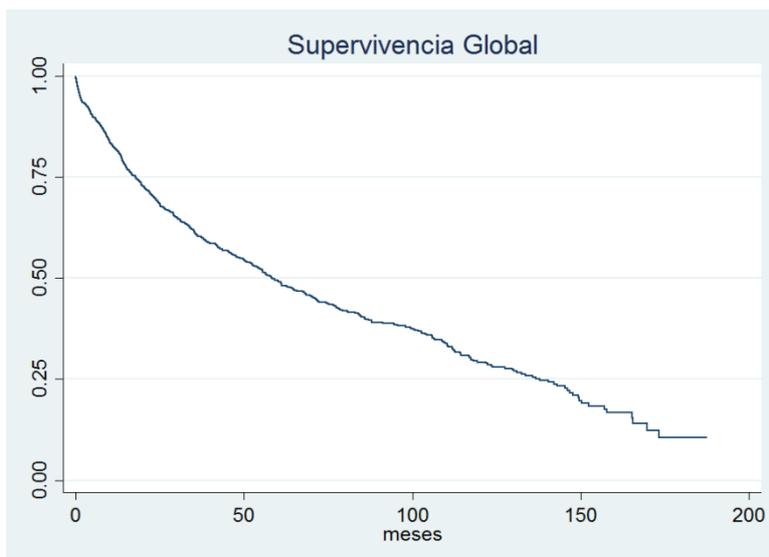


Gráfico 5. Función de Supervivencia global.

En los *gráficos 6, 7 y 8* observamos la diferencia en la supervivencia global según el sexo ($p=0.004$), estadio tumoral ($p<0,001$) y abordaje quirúrgico ($p<0,001$).

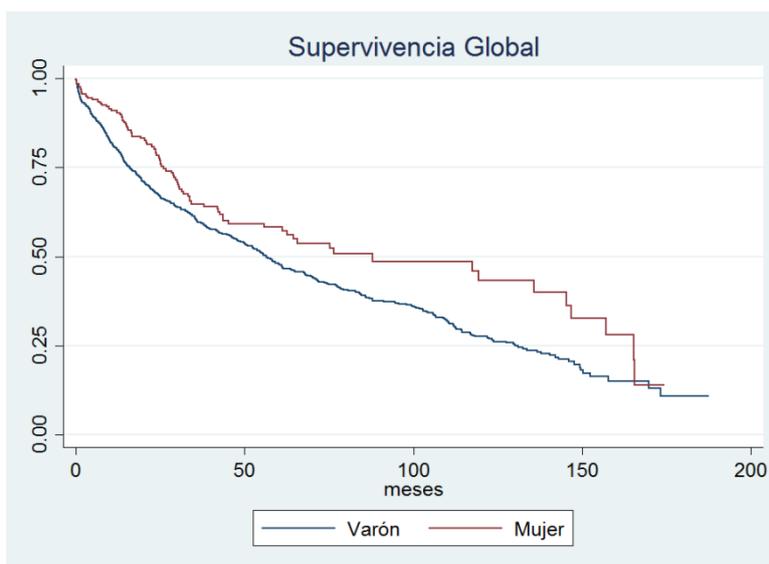


Gráfico 6. Función de Supervivencia por sexo

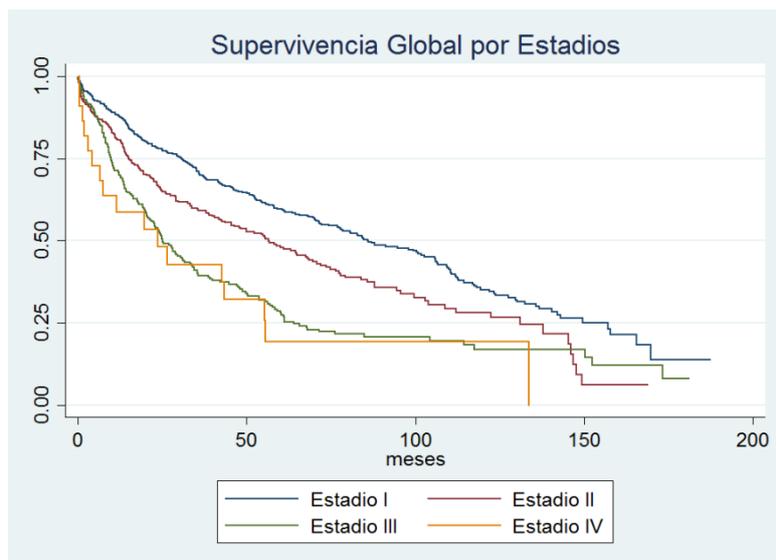


Gráfico 7. Supervivencia global según estadio patológico

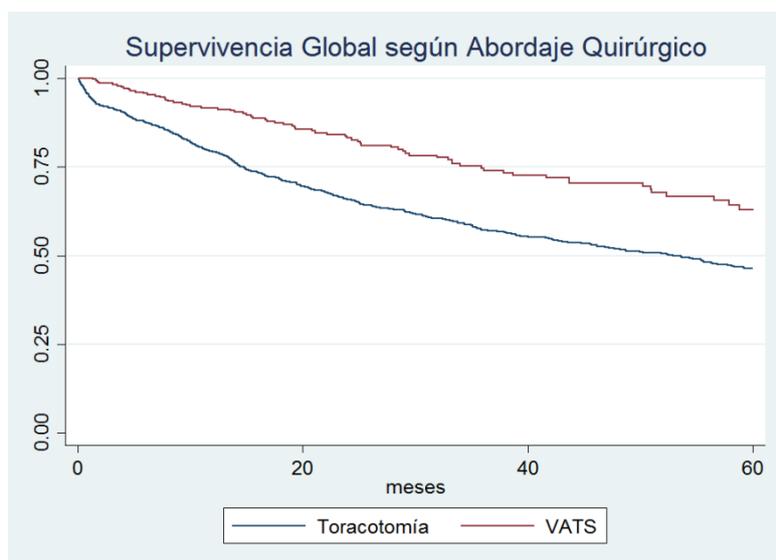


Gráfico 8. Supervivencia global según abordaje quirúrgico

Aquellas variables que según la literatura pudieran influir en el pronóstico oncológico fueron incluidas en un modelo de regresión de Cox multivariante, lo que nos permitió averiguar el efecto independiente de una serie de factores sobre la supervivencia. En nuestro modelo de regresión de Cox las variables cuantitativas que se demostraron como factores pronósticos adversos independientes fueron la edad avanzada y una menor tasa de DLCO, mientras que las variables cualitativas más determinantes fueron el estadio patológico y el abordaje quirúrgico.

Variable	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Sexo mujer	0.7916675	0.1865013	-0.99	0.321	0.4989035 - 1.25623
Edad	1.046138	0.0088166	5.35	0.000	1.029 - 1.063562
Tabaquismo	1.022446	0.1762723	0.13	0.898	0.7292747 - 1.433474
FEV1	1.000806	0.0039618	0.20	0.839	0.993071 - 1.008601
DLCO	0.985434	0.0038272	-3.78	0.000	0.9779612 - 0.9929639
SUV	0.987238	0.0151402	-0.84	0.402	0.9580053 - 1.017363
Inducción	1.415064	0.4228029	1.16	0.245	0.7878583 - 2.541582
VATS	.669401	0.1267104	-2.12	0.034	0.4619161 - 0.9700847
RESECCIÓN					
Atípica	0.9969617	0.2874374	-0.01	0.992	0.5665858 - 1.754249
Neumectomía	1.169758	0.2425275	0.76	0.449	0.7791394 - 1.756211
Bilobectomía	1.363051	0.3878516	1.09	0.276	0.7803789 - 2.380777
Segmentectomía	1.372743	0.7146388	0.61	0.543	0.4948354 - 3.808183
Histología					
Adenocarcinoma	0.8901402	0.1337737	-0.77	0.439	0.6630352 - 1.195034
Ca. NECG	1.30425	0.59489	0.58	0.560	0.5334744 - 3.188658
Ca. Indiferen.	2.728586	1.572849	1.74	0.082	0.8816098 - 8.444986
Adenoescamoso	1.217341	0.9124391	0.26	0.793	0.2801607 - 5.289531
GRADO					
G2	0.7548924	0.2001068	-1.06	0.289	0.4490024 - 1.269175
G3	0.8265098	0.2241019	-0.70	0.482	0.4857928 - 1.406193
G4	0.7328897	0.3873722	-0.59	0.557	0.2600951 - 2.065119
No especificado	0.430426	0.250102	-1.45	0.147	0.1378167 - 1.344296
Tamaño	1.007443	0.0042463	1.76	0.079	0.9991551 - 1.015801
ESTADIO					
Estadio II	1.3573	0.2393373	1.73	0.083	0.9606843 - 1.917658
Estadio III	1.977721	0.3887762	3.47	0.001	1.345357 - 2.907317
Estadio IV	3.006103	1.412919	2.34	0.019	1.196533 - 7.552366

Tabla 4. Análisis multivariante de supervivencia global

5. DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes del presente estudio retrospectivo de cohortes, son los siguientes con respecto a:

* **La edad de los pacientes**

El cáncer de pulmón principalmente afecta a personas de edad avanzada (≥ 65 años), y raramente afecta a personas más jóvenes ($< 40-45$ años). Siendo la edad promedio en el momento del diagnóstico de aproximadamente 70 años.

En nuestra cohorte la edad mediana era de 65 años (p25 59 y p75 73). Además, en el *gráfico 2* podemos observar cómo se reduce notablemente el número de casos por debajo de los 40 años de edad y aumenta a partir de los 60 años considerablemente.

* **Sexo y tabaquismo**

La mayor parte de los pacientes afectados de CP corresponden a varones (70-80%). Sin embargo, la proporción de mujeres con cáncer de pulmón ha aumentado en los últimos años (20-30%), como consecuencia de la incorporación al hábito tabáquico de las mismas. Los varones de nuestra serie en su mayoría eran fumadores o exfumadores (82%), mientras que, en el caso de las mujeres un poco más de la mitad de los casos eran fumadoras o exfumadoras (54.3%).

* **Sexo y tipo histológico**

Tanto el adenocarcinoma como el carcinoma de células escamosas (epidermoide) están relacionados con el tabaco pero presentan una diferente distribución en ambos sexos. El adenocarcinoma predomina en el sexo femenino y en pacientes no fumadores, al contrario que el escamoso que predomina en el sexo masculino y fumadores (8, 9).

En nuestra cohorte a estudio, al analizar ambos sexos, el carcinoma escamoso continua siendo el más frecuente (665 pacientes, 49%), seguido del adenocarcinoma (601 pacientes, 44,3%). Sin embargo, al analizar el tipo histológico en cada sexo, vemos como en el caso de las mujeres, la estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma (70.3%), y en el sexo masculino el escamoso (53.7%).

* **Técnicas de estadificación**

Las últimas recomendaciones de la SEPAR 2016 establecen que la combinación EBUS/EUS es la prueba diagnóstica no invasiva de mayor rendimiento en la estadificación del CP, por su alta sensibilidad y especificidad. En comparación con la mediastinoscopia, el EBUS presenta una menor morbilidad, coste y estancias hospitalarias. Por tanto, se realizará mediastinoscopia cuando los resultados obtenidos con las técnicas anteriores no sean valorables (grado 1B) o no se disponga de éstas (2).

Al analizar las tres pruebas de estadificación observamos como la que se realizó con mayor frecuencia fue el PET (73.4%) frente a las otras dos. Si comparamos el EBUS con la estadificación quirúrgica del mediastino obtenemos unos resultados que evidencian el detrimento de la mediastinoscopia (en el año 2002 se realizó a 11 pacientes, un 17.7% mientras que en el año 2016 únicamente se le realizó a 5 casos, un 4.5%).

Al contrario que el EBUS (en el año 2002 no hubo ningún paciente con estadificación por EBUS, mientras que en el año 2016 se le realizó a 24 pacientes, un 21.4%), que ha ido aumentando progresivamente su utilización, y como ya hemos dicho antes siendo la primera opción en la estadificación y por tanto confirmación citohistológica del cáncer de pulmón.

* **Tipo de abordaje**

El empleo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas se ha generalizado. El tránsito de la toracotomía clásica a la técnica VATS ha supuesto enormes cambios en la respuesta postoperatoria de los pacientes, debido a que este tipo de cirugía produce menos dolor y menos complicaciones postoperatorias, además reduce la estancia hospitalaria y posiblemente la respuesta inflamatoria, mejorando en general la calidad de vida de los pacientes después de someterse a la intervención quirúrgica (2).

De los 62 pacientes que formaban parte de nuestra cohorte en el año 2002 en ninguno de ellos la vía de abordaje fue por VATS. A lo largo de los 15 años de estudio hemos observado el incremento en el uso de la misma, pasando a realizarse en el 40.2% de los casos en el año de finalización del estudio.

* **Tipo de resección**

La lobectomía es la técnica de elección en el CPCNP en estadios I y II en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente (grado 1B), al permitir una resección oncológica del tumor y del drenaje linfático del mismo lóbulo (2).

En nuestra cohorte la resección pulmonar que se llevó a cabo con mayor frecuencia fue la lobectomía (1,031 pacientes, 76.1%) frente a la neumectomía (186, 13.7%). Estos datos también los podemos relacionar con los resultados obtenidos en relación al estadio tumoral. Hay un mayor porcentaje de lobectomías, que como hemos dicho anteriormente están indicadas en estadios I y II y en nuestra cohorte la mayor parte de los pacientes presentaban estadio tumoral I y II, siendo 51.1% y 28% respectivamente.

* **Supervivencia global de pacientes operados**

En la siguiente tabla podemos observar una comparativa en la supervivencia global a 5 años de aquellos pacientes intervenidos de CP. Podemos observar que no existe gran discrepancia entre ambos datos, y que conforme avanza el estadio la supervivencia se reduce considerablemente. Habría que decir que en nuestra cohorte la supervivencia a 5 años para el estadio I está en el límite inferior de lo publicado por la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), mientras que en el resto de estadios nuestra supervivencia se encuentra en el límite superior del intervalo establecido por dicha asociación(23,24).

Supervivencia a 60 meses (5 años)	Estadio Patológico (IASLC)	Estadio Patológico (muestra Cohorte)
Estadio I	58-73%	60%
Estadio II	36-46%	48%
Estadio III	9-24%	29%
Estadio IV	13%	19%

6. CONCLUSIONES

Revisión bibliográfica:

- ❖ El carcinoma broncopulmonar es la causa más común de muerte por neoplasia en Occidente (18.4%).
- ❖ El tabaquismo es la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en todo el mundo. Constituye el principal agente causal del CP, seguido de la exposición a radón.
- ❖ El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, mientras que en mujeres y personas no fumadoras predomina el adenocarcinoma.
- ❖ La combinación EBUS/EUS es la prueba diagnóstica no invasiva de mayor rendimiento en la estadificación del CP.
- ❖ La lobectomía es la técnica quirúrgica de elección en pacientes que puedan tolerarla funcionalmente.
- ❖ A pesar de los avances en las diferentes modalidades de tratamiento, la supervivencia a 5 años del CP sigue siendo limitada con cifras entre un 13 y 18%.

Trabajo de investigación:

- ❖ La mediana de supervivencia global de nuestra serie fue de 54 meses (IC95% 44-66 meses) y la supervivencia global a 2 y 5 años del 69% (IC95% 67-72%) y 49% (IC95% 46-52%), respectivamente.
- ❖ Dicha supervivencia a 5 años en nuestra cohorte, es acorde con las cifras del proyecto TNM de la IASLC, encontrándonos en el límite inferior para el estadio I y en el límite superior para el resto de estadios.
- ❖ En base al modelo de regresión de Cox multivariante concluimos que tanto las variables cuantitativas (edad avanzada y menor tasa de DLCO), como, las variables cualitativas (estadio patológico y abordaje quirúrgico) demostraron ser factores pronósticos adversos independientes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asia S, Asia S, Hdi H. Source: Globocan 2018. 2018;876:1–2.
2. Citation S, Expanded I, Reports JC. Bronconeumología. 2016;
3. Probabilidad M, Estimaci H. Las cifras del cáncer en España 2019. 2019;
4. Cruz CS Dela, Tanoue LT. Lung Cancer: E p i d e m i o l o g y , E t i o l o g y , a n d Prevention. CME [Internet]. 2018;32(4):605–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
5. Factors R. Non-Small Cell Lung Cancer Causes , Risk Factors , and Prevention Non-Small Cell Lung Cancer Risk Factors.
6. Ruano-ravina A, Fernández-villar A. Radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores Residential Radon and Risk of Lung Cancer in Never-Smokers. 2017;53(9):475–6.
7. Compostela S De. Cáncer de pulmón no relacionado con el tabaco Lung Cancer Unrelated to Smoking. 2018;54(6):301–2.
8. Is W, Lung NC. About Non-Small Cell Lung Cancer What Is Non-Small Cell Lung Cancer?
9. Tumors L, Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, et al. The 2015 World Health Organization Classification of. J Thorac Oncol [Internet]. 2015;10(9):1243–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
10. Are W, Carcinoid L. About Lung Carcinoid Tumors What Are Lung Carcinoid Tumors?
11. Cell CN, Cancer L, Found B, Prevention LC, Detection E, Lung NC, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Non-Small Cell Lung Cancer Be Found Early?
12. Goldstraw P. New TNM classification: achievements and hurdles. 2013;2(4):264–72.
13. Manual CS. Take free quizzes online at [acsjournals . com / ce](http://acsjournals.com/ce) Lung Cancer — Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. 2017;67(2).
14. Breves C. La octava edición del TNM en cáncer pulmonar : evaluación del descriptor T The 8 th edition of TNM in lung cancer: T descriptor evaluation. 2016;20(2):118–22.
15. Tnm A. REVISTA DE Patología Respiratoria. 2017;75–9.
16. Naeim A, Church TR, Ph D, Silvestri GA, Gorelick J, Ph D, et al. Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial. 2014;1793–802.
17. María J, González M. Tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en el siglo xxi Lung Cancer Surgery in the xxi Century. 2018;54(4):177–8.

18. Lung NC, Radiofrequency C, Lung NC, Radiation C, Lung NC, Chemotherapy C, et al. Treating Non-Small Cell Lung Cancer.
19. Cell S, Cancer L, Cell S, Cancer L, Therapy R, Cell S, et al. Treating Small Cell Lung Cancer.
20. Guidelines ECP. Treatment of Stage I and II Non-small Cell 3rd ed: American College of Chest Physicians. 2013;143(5).
21. Shames DS, Liu J, Ding B, Chavez AL, Kabbinavar F, Lin W, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. 2018;1–10.
22. Sánchez J, Escuín DC, López DPR, Delgado IU, Domínguez RG, Sojo MA, et al. Recidivas y segundos tumores en el cáncer de pulmón de larga supervivencia. 2016;52(4):183–8.
23. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. 2015;11(1):39–51.
24. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. :47–75.