

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA  
HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

# Influencia de la linfadenectomía mediastínica en el pronóstico del cáncer de pulmón no célula pequeña

Trabajo realizado por Laura Romero Vielva para optar al grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía

Dirección de la Tesis:  
Dr. José Antonio Mestre Alcácer  
Prof. Manuel Armengol Carrasco

BARCELONA, 2007

A mis padres y mi hermana.

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Al Dr. José Antonio Mestre Alcácer, Jefe del Servicio de Cirugía Torácica, por todo lo que me ha enseñado en mis años de residencia y siguientes. Por su insistencia y ayuda para la realización de esta tesis, por todas las horas dedicadas, por sus palabras de ánimo y su consejos.

Al Dr. Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de Cirugía de la UAB y codirector de esta tesis por sus aportaciones decisivas.

Al Dr. José Javier Sánchez, Profesor de Medicina Preventiva y Salud Pública de la UAM, por la realización del análisis estadístico ya que sin él no habría podido con todos esos números.

Al Dr. Rafael Rosell Costa, Jefe de Servicio de Oncología Médica del H. Germans Trias i Pujol por su amistad y ayuda.

A la Dra. Enriqueta Felip Font, Jefe de Sección de Oncología Médica del H. Vall d'Hebron, por su amistad y su insistencia.

Al Dr. Joaquim Majó Masferrer por su colaboración en los análisis anatomopatológicos.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Torácica (por orden alfabético): Dr. Josep Barberà Salvà, Dra. Mercedes Canela Cardona, Dra. María Deu Martín, Dr. Joan Solé Montserrat y Dr. Joan Teixidor Sureda, por su apoyo.

A la secretaria del Servicio de Cirugía Torácica María Rosa Royo Ibáñez y a los residentes del Servicio Iker López Sanz, Alberto Jáuregui Abularach y Amaia Ojanguren Arranz.

A todos los que me precedieron en este Servicio los Drs. Felipe Margarit Traversac, Juan Aguilera Mas, Carlos León González y Julio Astudillo Pombo, por haber contribuido entre todos a la formación de la escuela de Cirugía Torácica a la que me honra pertenecer.

Muchas gracias a todos.

## ÍNDICE

---

<b>1. Introducción.....</b>	<b>9</b>
1.1. Anatomía.....	11
1.2. Sistema Linfático.....	20
1.3. Epidemiología del cáncer de pulmón.....	36
1.4. Biología molecular del cáncer de pulmón.....	44
1.5. Anatomía patológica.....	55
1.6. Clínica.....	61
1.7. Diagnóstico.....	72
1.8. Estadificación.....	92
1.9. Estudio de la función pulmonar.....	105
1.10. Tratamiento.....	110
1.11. Factores pronósticos.....	121
1.12. Linfadenectomía mediastínica.....	127
<b>2. Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>161</b>
<b>3. Pacientes y métodos.....</b>	<b>165</b>
3.1. Pacientes.....	167
3.2. Variables.....	173
3.3. Análisis estadístico.....	175
<b>4. Resultados.....</b>	<b>177</b>
4.1. Análisis descriptivo.....	179

---

4.2.	Análisis de la supervivencia global de toda la serie.....	185
4.3.	Análisis del tiempo libre de enfermedad global de toda la serie.....	191
4.4.	Análisis de la supervivencia según el número de ganglios resecados.....	197
4.5.	Análisis del tiempo libre de enfermedad según el número de ganglios resecados.....	202
4.6.	Análisis de la supervivencia según la existencia o no de ganglios positivos.....	207
4.7.	Análisis del tiempo libre de enfermedad según la existencia o no de ganglios positivos.....	212
4.8.	Análisis de la supervivencia según el número de ganglios resecados y la existencia o no de ganglios positivos.....	217
4.9.	Análisis del tiempo libre de enfermedad según el número de ganglios resecados y la existencia o no de ganglios positivos.....	226
4.10.	Análisis de la supervivencia de los pacientes con ganglios negativos según el número de ganglios resecados.....	235
4.11.	Análisis del tiempo libre de enfermedad de los pacientes con ganglios negativos según el número de ganglios resecados.....	241

4.12. Análisis de la supervivencia de los pacientes con ganglios positivos según el número de ganglios resecados.....	247
4.13. Análisis del tiempo libre de enfermedad de los pacientes con ganglios positivos según el número de ganglios resecados.....	253
4.14. Análisis univariante y multivariante.....	259
<b>5. Discusión.....</b>	<b>261</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>281</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>285</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	35
Tabla 2.....	36
Tabla 3.....	37
Tabla 4.....	38
Tabla 5.....	55
Tabla 6.....	104
Tabla 7.....	123
Tabla 8.....	180
Tabla 9.....	181
Tabla 10.....	181
Tabla 11.....	182
Tabla 12.....	183
Tabla 13.....	183
Tabla 14.....	184
Tabla 15.....	207

---

Tabla 16.....	259
Tabla 17.....	259
Tabla 18.....	260

## ÍNDICE DE CURVAS

Curva 1.....	185
Curva 2.....	186
Curva 3.....	187
Curva 4.....	188
Curva 5.....	189
Curva 6.....	191
Curva 7.....	192
Curva 8.....	193
Curva 9.....	194
Curva 10.....	195
Curva 11.....	198
Curva 12.....	199
Curva 13.....	200
Curva 14.....	201
Curva 15.....	203
Curva 16.....	204
Curva 17.....	205
Curva 18.....	206
Curva 19.....	208
Curva 20.....	209
Curva 21.....	210
Curva 22.....	211
Curva 23.....	213
Curva 24.....	214
Curva 25.....	215

Curva 26.....	216
Curva 27.....	218
Curva 28.....	219
Curva 29.....	220
Curva 30.....	221
Curva 31.....	222
Curva 32.....	223
Curva 33.....	224
Curva 34.....	225
Curva 35.....	227
Curva 36.....	228
Curva 37.....	229
Curva 38.....	230
Curva 39.....	231
Curva 40.....	232
Curva 41.....	233
Curva 42.....	234
Curva 43.....	236
Curva 44.....	237
Curva 45.....	238
Curva 46.....	239
Curva 47.....	240
Curva 48.....	242
Curva 49.....	243
Curva 50.....	244
Curva 51.....	245
Curva 52.....	246
Curva 53.....	248
Curva 54.....	249
Curva 55.....	250
Curva 56.....	251

Curva 57.....	252
Curva 58.....	254
Curva 59.....	255
Curva 60.....	256
Curva 61.....	257
Curva 62.....	258

## **INTRODUCCIÓN**

---

## 1.1 ANATOMÍA<sup>1,2,3</sup>

El tórax es la región anatómica comprendida entre el desfiladero cervicotorácico, que lo separa del cuello y el diafragma, que lo separa del abdomen. Está dividida en tres compartimentos:

- La cavidad pleural derecha que contiene el pulmón derecho
- La cavidad pleural izquierda que contiene el pulmón izquierdo
- El mediastino, ocupado por órganos propios (timo y corazón), ganglios linfáticos y órganos que lo atraviesan (arterias y venas, nervios y tubo digestivo)

### 1.1.1 PULMONES

Los pulmones son dos órganos con forma piramidal que están situados en la caja torácica. Están recubiertos por la pleura visceral excepto en la zona hiliar, donde ésta se continúa con la pleura parietal, revistiendo la pared interna de la caja torácica.

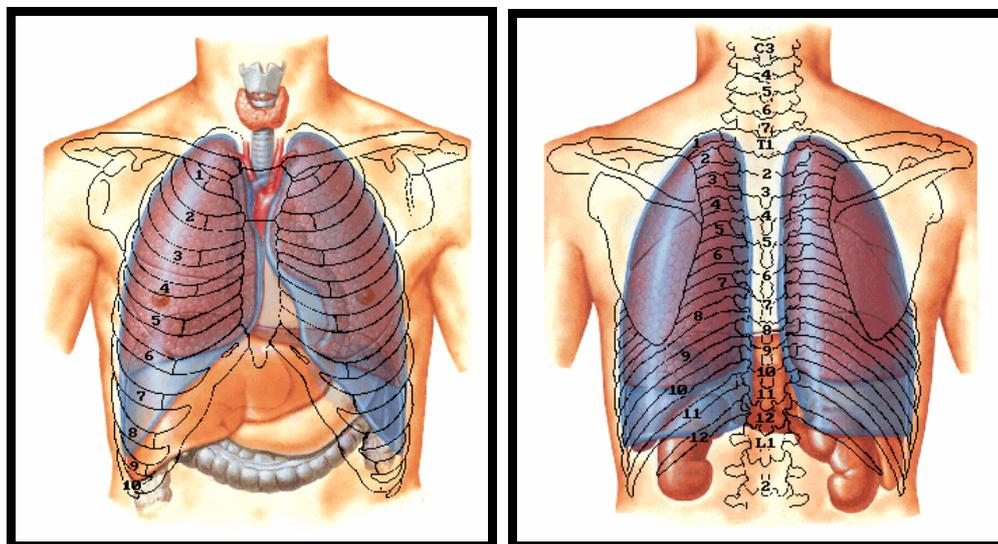


Figura 1. Pulmones. Caras anterior y posterior.<sup>1</sup>

Los pulmones presentan tres caras y tres bordes:

- *Cara diafragmática*: cóncava, corresponde a la base de los lóbulos inferiores.
- *Cara mediastínica*: triangular y apoyada sobre los órganos mediastínicos, que dejan una impresión en su superficie. En la zona central se encuentra el hilio pulmonar, donde se sitúan las dos venas pulmonares, la arteria pulmonar y el bronquio principal. El ligamento pulmonar es la unión de la pleura visceral con la parietal y se continúa desde la parte inferior del hilio hasta la base del pulmón.
- *Cara esternocostal*: convexa y lisa, presenta cisuras que dividen el pulmón en lóbulos.

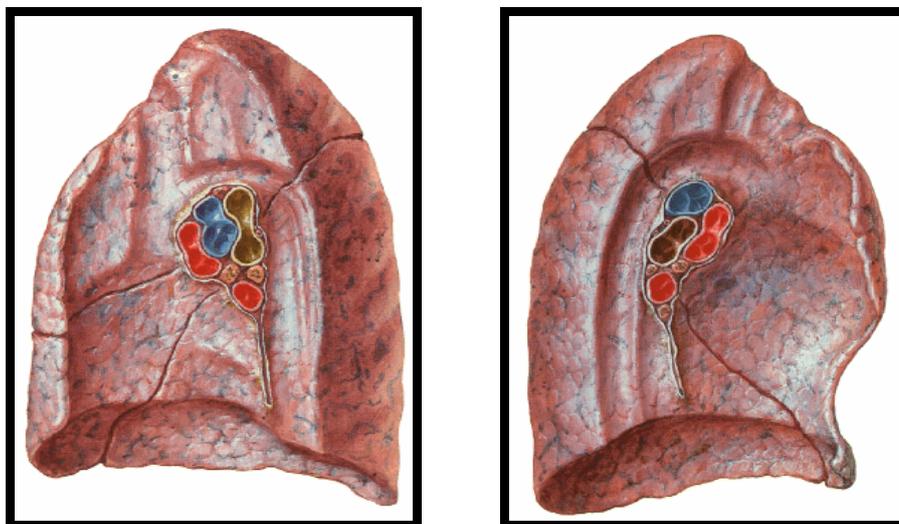


Figura 2. Caras mediastínicas (pulmón derecho y pulmón izquierdo)<sup>1</sup>

- *Borde anterior*: unión de la cara mediastínica con la esternocostal. Desciende paralelo al esternón desde la articulación esternocostal hasta el 6º cartílago costal. Se desvía

hacia el exterior desde la 4ª costilla debido a la situación del corazón.

- *Borde inferior*: corresponde a la unión de la cara diafragmática y la esternocostal y ocupa el seno costofrénico hasta D11. La situación del límite inferior varía con la inspiración profunda.
- *Borde posterior*: la unión de la cara mediastínica con la cara esternocostal. Es más romo que los anteriores. Desciende desde la cabeza de la 1ª costilla hasta D11.

Las cisuras, que pueden ser completas o incompletas, dividen el pulmón en lóbulos. En ocasiones, existen cisuras supernumerarias, que separan segmentos pulmonares.

En el pulmón derecho se observan tres lóbulos y dos cisuras. El Lóbulo superior que se sitúa superior y anterior, el Lóbulo medio que es anteroinferior y el Lóbulo inferior que es inferior y posterior.

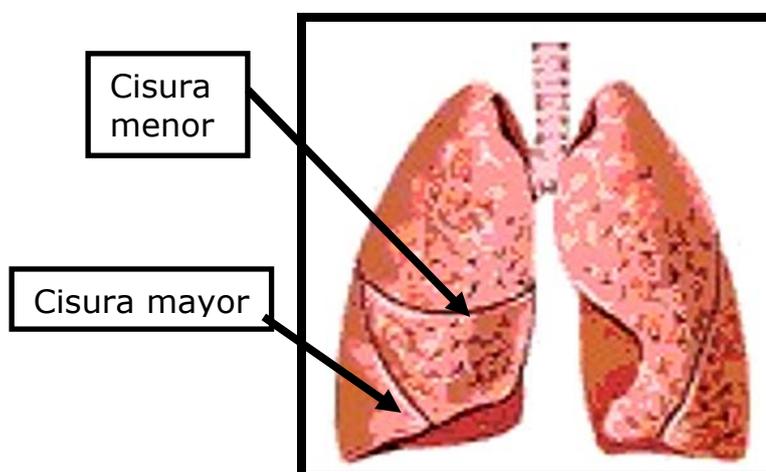


Figura 3. Cisuras del pulmón derecho<sup>1</sup>

La cisura mayor es oblicua de arriba a abajo y de atrás a delante. Se inicia a nivel de D5-D6 y desciende hasta el borde inferior, a nivel de

la 6ª unión condrocostal. Separa el lóbulo superior del inferior en su zona posterior y el inferior del medio en su parte más anterior.

La cisura menor se inicia en la cisura mayor y se dirige horizontalmente hacia delante a nivel del 4º cartílago costal. Separa los lóbulos superior y medio.

El pulmón izquierdo sólo presenta una cisura, oblicua, que se dirige desde D3-D4 hasta el borde inferior a la altura de la 7ª unión condrocostal y separa el lóbulo superior izquierdo del lóbulo inferior.

Cada lóbulo se divide en segmentos pulmonares que se corresponden a la zona de parénquima aireada por un bronquio segmentario.

### 1.1.2 ÁRBOL TRAQUEOBRONQUIAL

El aparato respiratorio se divide en tres zonas:

- **Zona de conducción:** tráquea, bronquios y bronquiolos no alveolares (en los cuales el aire no puede difundir a través de las paredes),
- **Zona de transición:** bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y sacos alveolares
- **Zona de intercambio:** alvéolos, donde se realiza el intercambio gaseoso

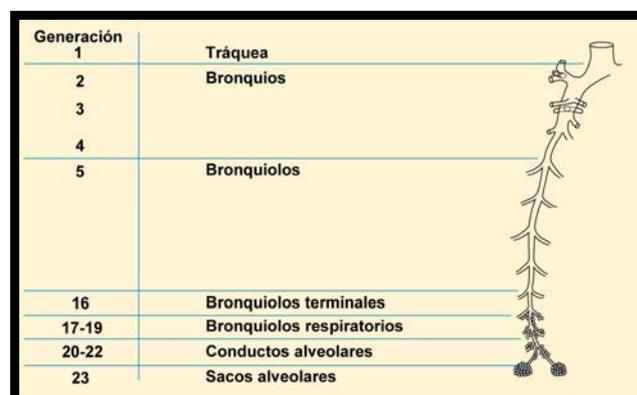


Figura 4. Divisiones bronquiales<sup>1</sup>

La tráquea se inicia en el borde inferior del cartílago cricoides y se extiende hasta la carina. Tiene una longitud de entre 10 y 14 cm. Presenta dos porciones, cervical y torácica.

La tráquea cervical se relaciona con el istmo tiroideo, los músculos esternotiroideo y esternohioideo y el tronco venoso braquiocefálico izquierdo por delante; con el esófago por detrás y a los lados con los lóbulos tiroideos, los nervios recurrentes y el paquete vasculonervioso del cuello.

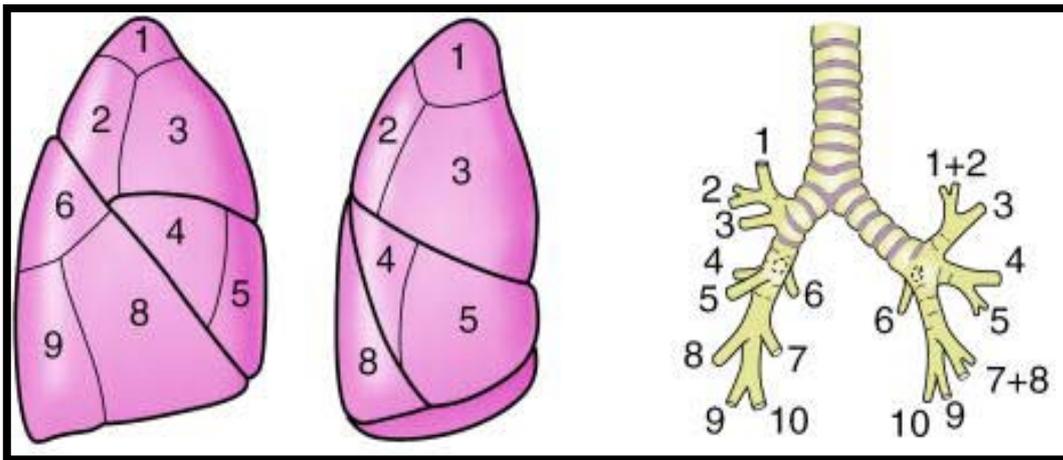
La tráquea torácica limita con el tronco venoso braquiocefálico izquierdo, el manubrio esternal, el cayado aórtico, el tronco arterial braquiocefálico y la arteria carótida izquierda por delante.

El nervio recurrente, el cayado aórtico y la pleura mediastínica se sitúan a la izquierda. A la derecha se encuentran la vena cava superior, la vena ácigos y la pleura mediastínica.

La bifurcación traqueal se sitúa a nivel de D5 dividiéndose en los dos bronquios principales. El Bronquio Principal Derecho se bifurca en un ángulo de 25-30° y tiene una longitud de 2 cm. antes de dividirse en Bronquio Lobar Superior y Bronquio Intermediario. El Bronquio Principal Izquierdo se bifurca con un ángulo de 45°, tiene unos 5 cm. de longitud y un trayecto horizontal. Está rodeado por el cayado de la aorta y hacia atrás contacta con el esófago. En su porción distal se divide en el Bronquio Lobar Superior y en el Lobar Inferior.

El Bronquio Lobar Superior Derecho se divide en tres bronquios segmentarios: anterior, posterior y apical. El Bronquio Intermediario tiene una longitud de 3-4 cm. y se bifurca en dos, el lóbulo medio y el inferior. El Bronquio del Lóbulo Medio nace de la cara anterolateral del Intermediario y se divide en dos bronquios segmentarios, lateral y medial.

El Bronquio Lobar Inferior Derecho es la continuación de la pared posterior del Intermediario y se divide en 5 bronquios segmentarios. El bronquio del segmento 6 o superior, el primero en bifurcarse, nace en la pared posterior casi en el lado opuesto del lóbulo medio. Los otros 4 forman la pirámide basal (bronquios segmentarios medial o paracardíaco, anterior, lateral y posterior).



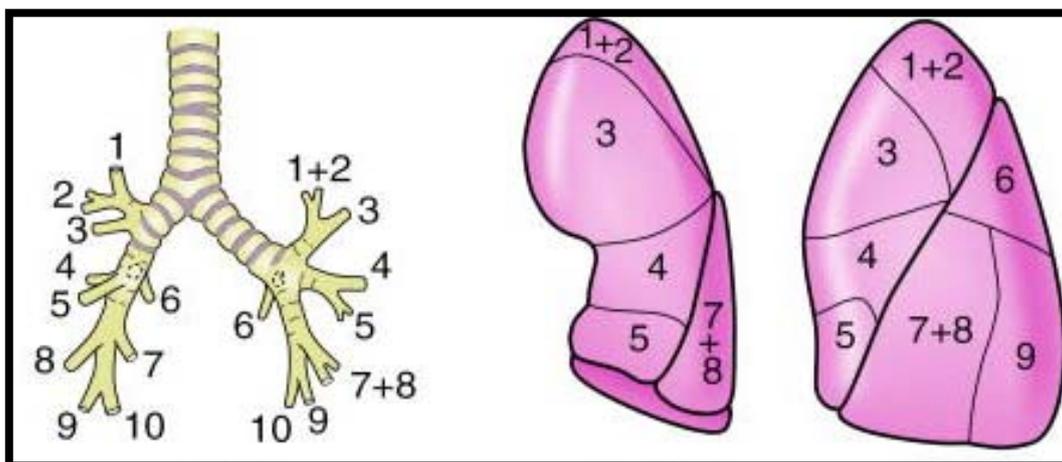
Lóbulo Superior Derecho	Lóbulo Medio	Lóbulo Inferior Derecho
1- Apical	4- Lateral	6- Apical
2- Posterior	5- Medial	7- Medial o paracardíaco
3- Anterior		8- Anterior
		9- Lateral
		10- Posterior

Figura 6. Pulmón Derecho: Segmentos y bronquios segmentarios

El Bronquio Lobar Superior Izquierdo nace de la cara externa del Bronquio Principal Izquierdo y se curva hacia arriba para dividirse en dos: la división superior, con dos bronquios segmentarios: ápico posterior y anterior; y el bronquio de la llingula, con dos bronquios segmentarios: superior e inferior.

El Bronquio Principal Izquierdo se continúa hacia abajo con el Lobar Inferior Izquierdo, que se divide en el bronquio del segmento 6 (en la cara posterior y externa) y en los bronquios anteromedial, lateral y posterior (en la cara interna).

Los bronquios segmentarios se dividen dentro del parénquima pulmonar en bronquiolos, bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios. Éstos últimos tienen alvéolos en sus paredes y terminan en duetos y sacos alveolares. Los alvéolos se comunican entre sí mediante los poros de Kohn. Los canales de Lambert comunican directamente el alvéolo con el bronquiolo terminal y respiratorio.



Lóbulo Superior Izquierdo	Lóbulo Inferior Izquierdo
1+ 2- Ápicoposterior	6- Apical
3- Anterior	7+8- Anteromedial
4- Lingular superior	9- Lateral
5- Lingular inferior	10- Posterior

Figura 7. Pulmón Izquierdo: Segmentos y bronquios segmentarios

Un lobulillo está formado por 3-5 bronquiolos terminales. El acino o unidad respiratoria se define como la zona de pulmón aireada por un

bronquiolo terminal. El parénquima pulmonar se divide en segmentos pulmonares, que reciben la misma denominación que los bronquios segmentarios que los ventilan, aunque también pueden ser nominados ordinalmente del 1 al 10 en cada pulmón.

### 1.1.3 CIRCULACIÓN PULMONAR

El pulmón presenta dos sistemas de circulación, el sistema nutricional y el sistema funcional.

El sistema nutricional está formado por las arterias y venas bronquiales, que aportan sangre de la circulación mayor. Las arterias bronquiales nacen de la aorta descendente y siguen las ramificaciones bronquiales, e irrigan también los ganglios linfáticos. Existen numerosas variaciones anatómicas.

Los plexos venosos se anastomosan en el hilio formando las venas bronquiales, que circulan por las paredes posteriores y pared anterior del bronquio, pero no son satélites de las ramas arteriales. Pueden desembocar en las venas pulmonares, en la vena ácigos o en la vena cava superior en el lado derecho y en la hemiacigos en el lado izquierdo.

El sistema funcional está constituido por las arterias y venas pulmonares, que forman parte de la circulación menor.

El tronco de la arteria pulmonar nace del ventrículo derecho y se divide en forma de T por debajo de la carina.

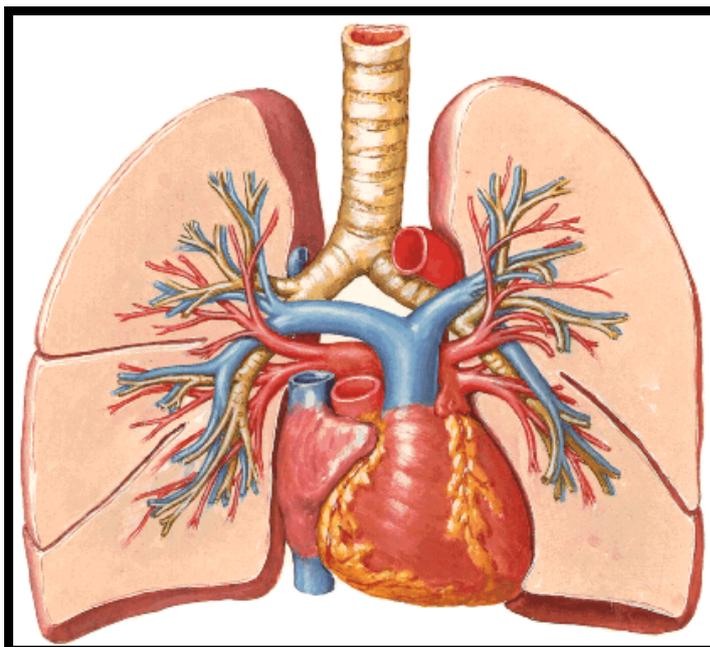


Figura 8. Arterias (en azul) y venas pulmonares (en rojo)<sup>1</sup>

La arteria izquierda es corta y cruza por delante del bronquio principal izquierdo. Se introduce en la cisura, donde da ramas para los diversos segmentos. La arteria derecha es más larga y cruza el hilio por detrás de la aorta ascendente y de la cava superior.

Las venas pulmonares dos por cada lado desembocan en la aurícula izquierda. Recogen la sangre de la circulación pulmonar a través de las venas intersegmentarias.

El sistema linfático del pulmón está descrito en el capítulo 1.2.2 Sistema Linfático Pulmonar.

## 1.2. SISTEMA LINFÁTICO

### 1.2.1 ESTRUCTURA DEL SISTEMA LINFÁTICO<sup>4</sup>

El sistema linfático se origina en los espacios tisulares y recoge la linfa que circula en el espacio intercelular, desembocando en el sistema venoso. La linfa es similar en su composición al plasma pero no contiene proteínas de elevado peso molecular.

Los capilares linfáticos, que son los vasos más pequeños y circulan junto a los capilares sanguíneos, forman el sistema linfático. La unión de los capilares forma los vasos linfáticos, más gruesos, que desembocan en los conductos linfáticos.

Los **ganglios linfáticos** son órganos pequeños, de tamaño muy variable, con forma de alubia que se disponen agrupados a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos. Están delimitados por una cápsula de tejido conectivo fibroso, que envía unos tabiques, las trabéculas, hacia el interior, formando el armazón de soporte.

A través de la superficie convexa penetran los vasos linfáticos aferentes, que drenan en el ganglio. En el hilio, que se sitúa en la superficie cóncava, se encuentra un vaso eferente, que lleva la linfa hacia vasos linfáticos de mayor tamaño. Además por el hilio también penetran la arteria y la vena que irrigan el ganglio.

Los ganglios linfáticos presentan tres compartimentos: los senos linfáticos, que se continúan con los vasos linfáticos; una red de vasos sanguíneos por donde llegan los linfocitos y el parénquima, que está formado por la corteza, la paracorteza y la médula.

Los vasos linfáticos aferentes drenan en un seno subcapsular y desde aquí se prolongan hacia la médula formando los senos corticales.

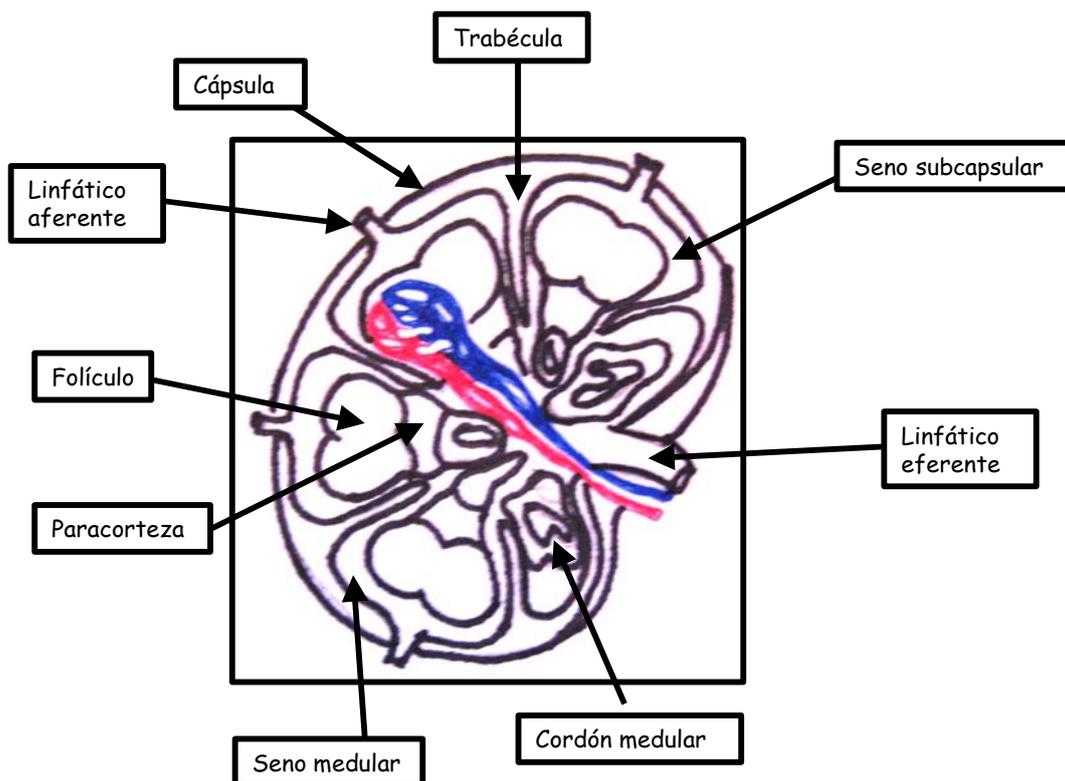


Figura 9. Estructura del ganglio linfático

En la corteza superficial se localizan los folículos linfoides primarios, que son agrupaciones de linfocitos. La mayoría de los folículos poseen centros germinales donde los linfocitos están respondiendo a los antígenos, son los folículos secundarios.

En la paracorteza se sitúan una masa de linfocitos que entran en el ganglio a través de las vénulas postcapilares, pero que no forman folículos.

La médula del ganglio está formada por cordones de linfocitos, los cordones medulares, separados por unas áreas más claras que son los senos medulares. Éstos constituyen una red de canales linfáticos que drenan en el vaso eferente.

### 1.2.2 SISTEMA LINFÁTICO PULMONAR<sup>5,6</sup>

La linfa pulmonar circula por una red linfática superficial (por debajo de la pleura visceral) y una red profunda (paralela a las venas y arterias pulmonares, en los septos interlobares). Estas dos redes están interconectadas entre sí. La linfa fluye desde estas redes, a través del parénquima pulmonar, hacia el hilio y sigue hasta los ganglios bronquiales y mediastínicos.

Dentro del parénquima pulmonar existen plexos linfáticos a lo largo de los bronquios, las arterias y las venas pulmonares. En los planos interlobulillares, en el tejido conectivo y en la pleura visceral también existen estos plexos.

En la submucosa bronquial existen canales linfáticos que desembocan en otros de mayor tamaño que circulan por la adventicia y llegan hasta los bronquiolos terminales o a veces hasta los respiratorios. Desde aquí la linfa circula por los plexos interlobulillares. Los vasos linfáticos de los bronquios se comunican con los que circulan alrededor de las ramas de la arteria pulmonar. En el tejido conectivo que rodea a las venas pulmonares también se localizan vasos linfáticos.

Existe una red de canales comunicados que se sitúa bajo la pleura visceral y que conecta todos los sistemas linfáticos de los bronquios, las arterias y las venas.

Esta red sólo es visible cuando está distendida. La parte del drenaje pleural que se sitúa cerca del hilio desemboca en los ganglios hiliares. La linfa de los vasos interlobulillares se dirige desde los plexos bronquiales, arteriales y venosos hacia los ganglios intrapulmonares y los hiliares.

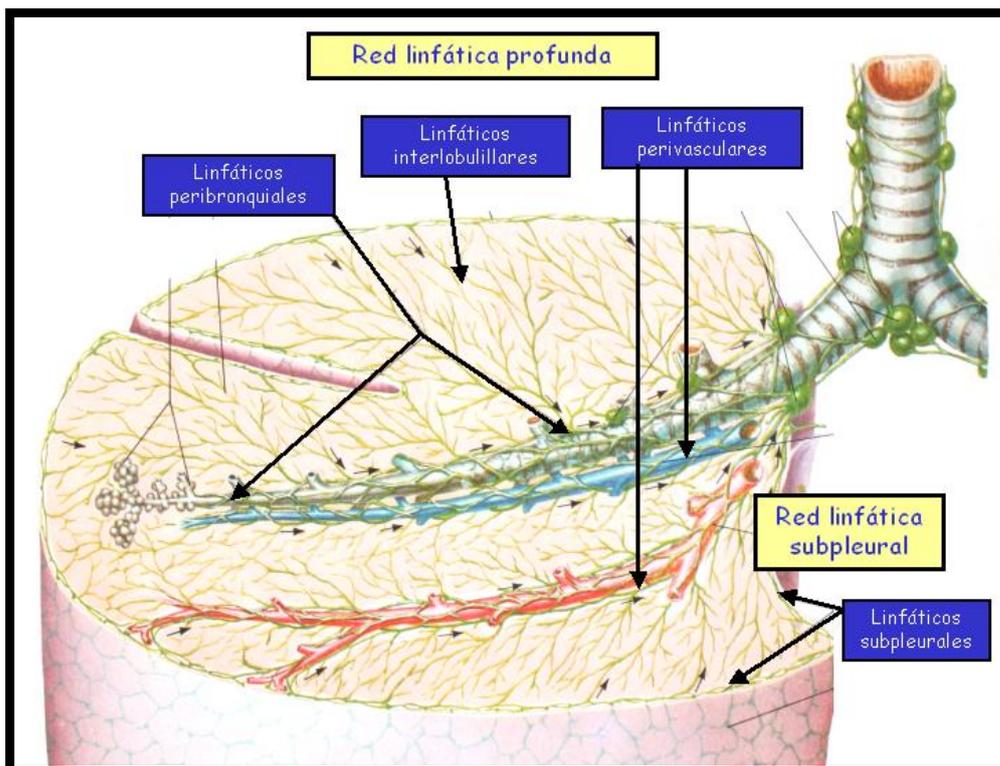


Figura 10. Redes linfáticas pulmonares<sup>1</sup>

Los **ganglios linfáticos pulmonares** se dividen entre intrapulmonares e hiliares. Los ganglios **intrapulmonares**, poco frecuentes, se localizan preferentemente subpleurales, en un septo interlobulillar o adyacentes a él y suelen medir entre 0,5 y 1 cm. En la serie de autopsias de Trapnell se encuentran en el 18% de los cadáveres.<sup>7</sup>

Los **ganglios broncopulmonares** se localizan en las divisiones bronquiales y arteriales. Los **ganglios hiliares** se sitúan alrededor de los bronquios principales, en el lado derecho desde la pared lateral hasta el cruce de la vena ácigos sobre la tráquea y hasta la carina en el borde inferior. En el lado izquierdo laterales a la arteria pulmonar, donde ésta cruza el bronquio principal izquierdo.

Borrie estudia una serie de 100 especímenes y objetiva la localización más frecuente de los ganglios broncopulmonares.<sup>6</sup>

Los **ganglios mediastínicos** se dividen en 4 grupos<sup>5</sup>:

1. ANTERIORES O PREVASCULARES: se sitúan en el mediastino anterior delante del pericardio y de los grandes vasos. En el lado derecho son paralelos al nervio frénico y se extienden a lo largo de la vena cava superior, en el espacio entre ésta y la aorta ascendente, hasta la vena innominada derecha. En el lado izquierdo se sitúan entre la arteria pulmonar y el ligamento arterioso, extendiéndose hacia el borde inferior de la vena innominada izquierda.

2. TRAQUEOBRONQUIALES: se diferencian 3 grupos ganglionares alrededor de la bifurcación traqueal. Los superiores se sitúan a ambos lados de la tráquea sobre el nacimiento de los bronquios principales. Los derechos están situados debajo del cayado de la azygos y encima de la arteria pulmonar derecha. En el lado izquierdo se sitúan debajo de la concavidad del arco aórtico. Los inferiores o subcarinales se sitúan en el ángulo de la bifurcación. Son contiguos a los hiliares en localización más medial.

3. PARATRAQUEALES: Se localizan a ambos lados de la tráquea por encima de los traqueobronquiales. Los derechos son laterales a la arteria innominada derecha. Los izquierdos se sitúan detrás del arco aórtico y de los troncos supraaórticos, suelen ser más pequeños y menos numerosos que los derechos.

4. POSTERIORES: Pueden dividirse en 2 grupos: los ganglios paraesofágicos y los ganglios del ligamento pulmonar. Los paraesofágicos son más numerosos en la porción inferior del mediastino y con mayor frecuencia se encuentran en el lado izquierdo. En el ligamento pulmonar, en ambos lados, también se

encuentran 2 o más ganglios pequeños. Existe de forma más o menos constante un ganglio que se sitúa en el borde inferior de la vena pulmonar inferior y que se denomina el ganglio centinela del ligamento pulmonar.

Los canales linfáticos mayores son el tronco linfático broncomediastínicos y el conducto linfático en el lado derecho. El tronco linfático broncomediastínico recoge toda la linfa del mediastino. El conducto linfático derecho, formado por la unión del tronco linfático yugular y el tronco subclavio, desemboca en el tronco venoso braquiocefálico.

En el lado izquierdo, el conducto torácico se sitúa por detrás de la vena yugular interna. Su unión con el tronco braquiocefálico derecho se denomina confluente yugulo-subclavio.

El drenaje linfático es diferente entre ambos pulmones y esta variación tiene importancia quirúrgica y pronóstica.

Hata<sup>8</sup> objetiva las diferentes rutas de drenaje linfático de los segmentos pulmonares mediante de la inyección de Sulfato de antimonio <sup>99m</sup>Tc o de Rhenio <sup>99m</sup>Tc en la submucosa de los bronquios segmentarios a través de una fibrobroncoscopia.

### 1.2.3 DRENAJE LINFÁTICO DEL PULMÓN DERECHO <sup>5,8,9</sup>

El drenaje linfático de cada pulmón sigue diferentes rutas. La linfa del pulmón derecho presenta vías de drenaje distintas para cada lóbulo.

Los segmentos apical y posterior del lóbulo superior derecho se dirigen desde los ganglios hiliares derechos (1) hacia los

traqueobronquiales derechos (2), los paratraqueales (3) y finalmente a los escalenos derechos (4) (Figura 11).

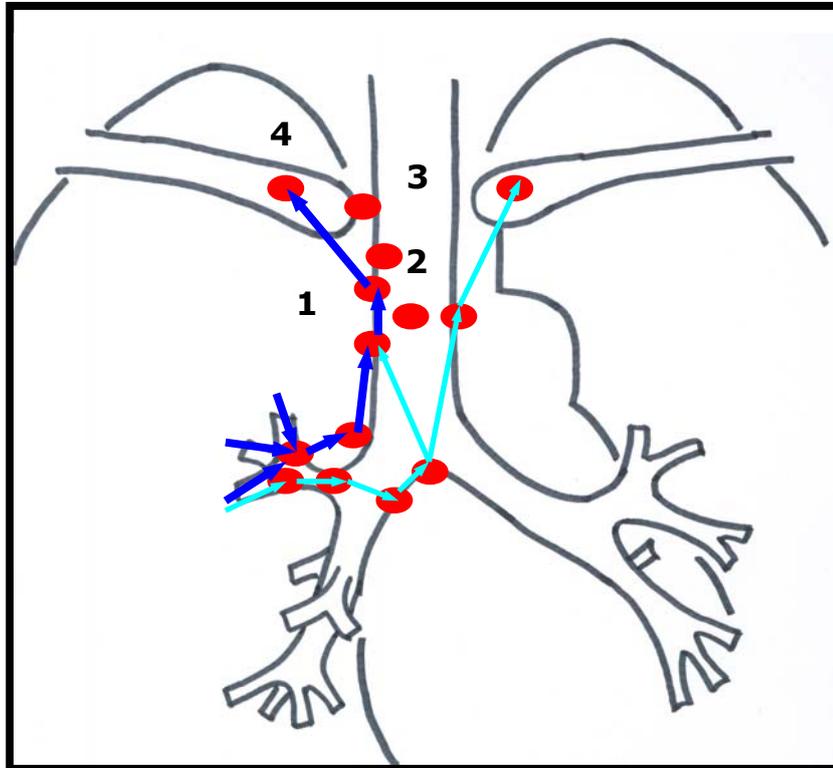


Figura 11. Drenaje linfático de los segmentos apical y posterior de LSD

El segmento anterior del lóbulo superior presenta dos vías de drenaje posibles. El 50% siguen la misma ruta que los segmentos apical y posterior (Figura 12, líneas azul oscuro) y la otra mitad se divide en 2 rutas (Figura 12, líneas azul claro):

- A. (1) ganglios hiliares  $\Rightarrow$  (2) ganglios subcarinales  $\Rightarrow$  (3) pretraqueales  $\Rightarrow$  (4) paratraqueales derechos  $\Rightarrow$  (5) escalenos (*una pequeña parte se dirige a través de los paratraqueales izquierdos (6)*)

B. (1) ganglios hiliares  $\Rightarrow$  (2) ganglios subcarinales  $\Rightarrow$  (3) ganglios del mediastino anterior  $\Rightarrow$  (7) tronco braquiocefálico  $\Rightarrow$  (8) escalenos izquierdos

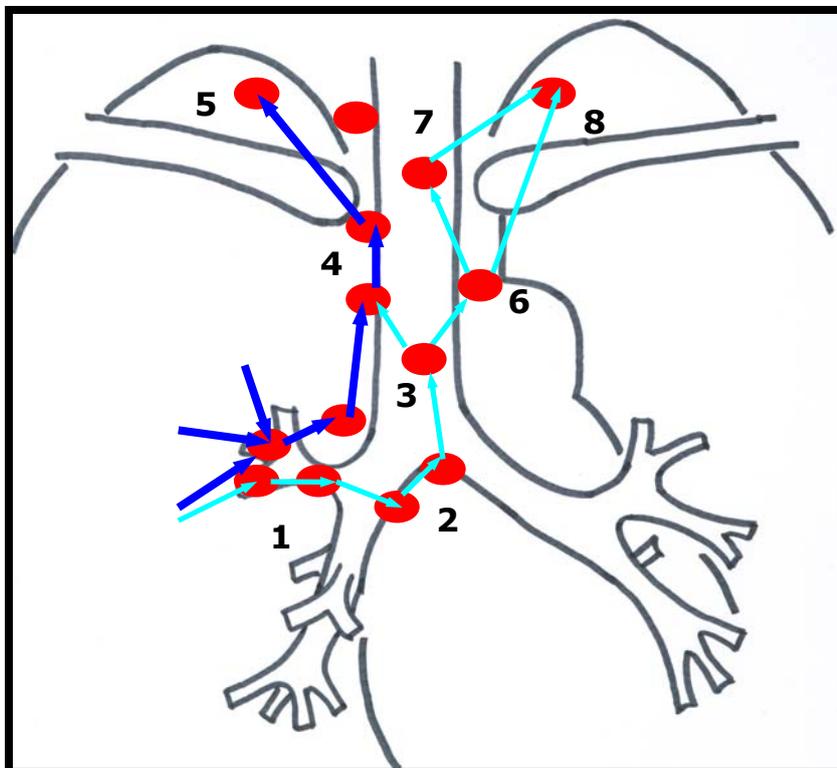


Figura 12. Drenaje linfático del segmento anterior de LSD

La ruta de drenaje del lóbulo medio y el segmento 6 del lóbulo inferior derecho se inicia en los ganglios subcarinales (1) y después puede seguir dos vías, la principal asciende desde los ganglios traqueobronquiales derechos (2), hacia los paratraqueales derechos (3) y hasta los escalenos derechos (4) (Figura 13, líneas azul oscuro).

Una pequeña cantidad de linfa circula desde los ganglios subcarinales (1) hacia los mediastínicos anteriores (6), los paratraqueales izquierdos (5 y 7) y los escalenos izquierdos (8) (Figura 13, línea azul claro).

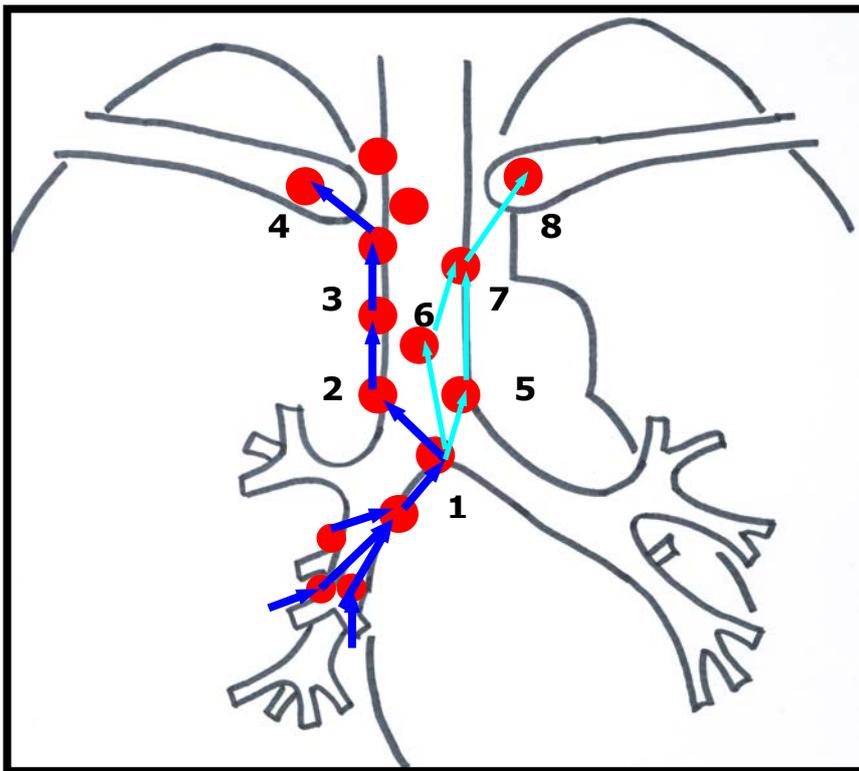


Figura 13. Drenaje linfático de LM y segmento apical de LID

Los segmentos basales del lóbulo inferior derecho drenan a través de los ganglios hiliares (1) hacia los ganglios subcarinales (2), de aquí a los pretraqueales (3), los paratraqueales derechos (4) y finalmente a los escalenos derechos (5), (Figura 14).

Toda la linfa de los segmentos basales se dirige a través de los ganglios subcarinales.

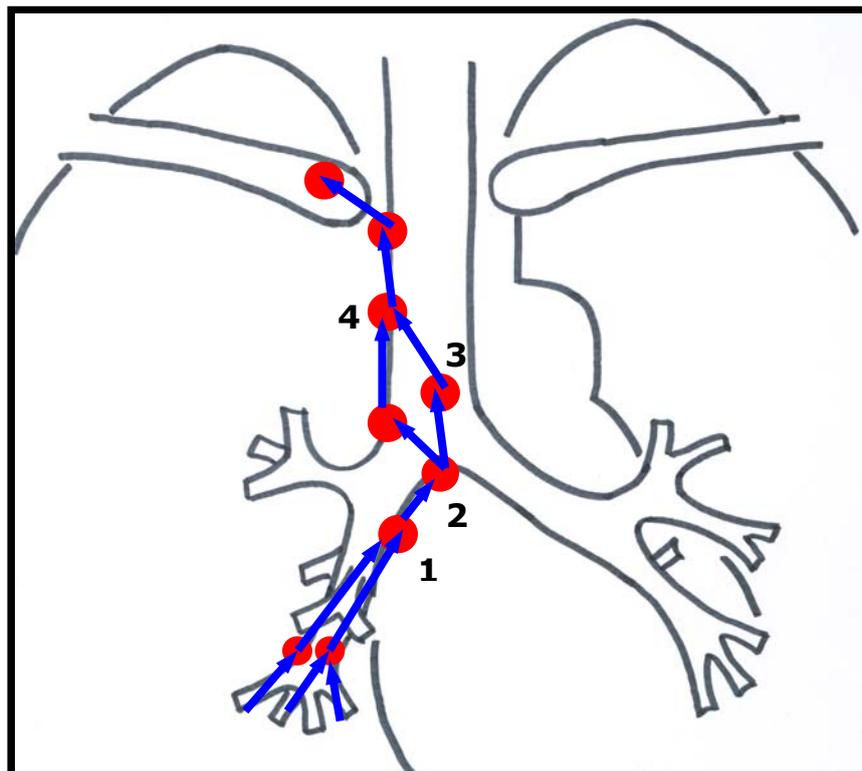


Figura 14. Drenaje linfático de segmentos basales de LID

#### 1.2.4 DRENAJE LINFÁTICO DEL PULMÓN IZQUIERDO <sup>5,8,9</sup>

Para el todo el pulmón izquierdo objetiva 4 rutas de drenaje linfático:

La primera ruta (figura 15) se origina en los ganglios hiliares (1), se dirige a través de los ganglios subaórticos y se divide en dos:

- A. A lo largo del nervio vago izquierdo (2) llega a los ganglios escalenos izquierdos (4)
- B. Acompaña al nervio recurrente laríngeo izquierdo (3) hasta los ganglios escalenos izquierdos (4)

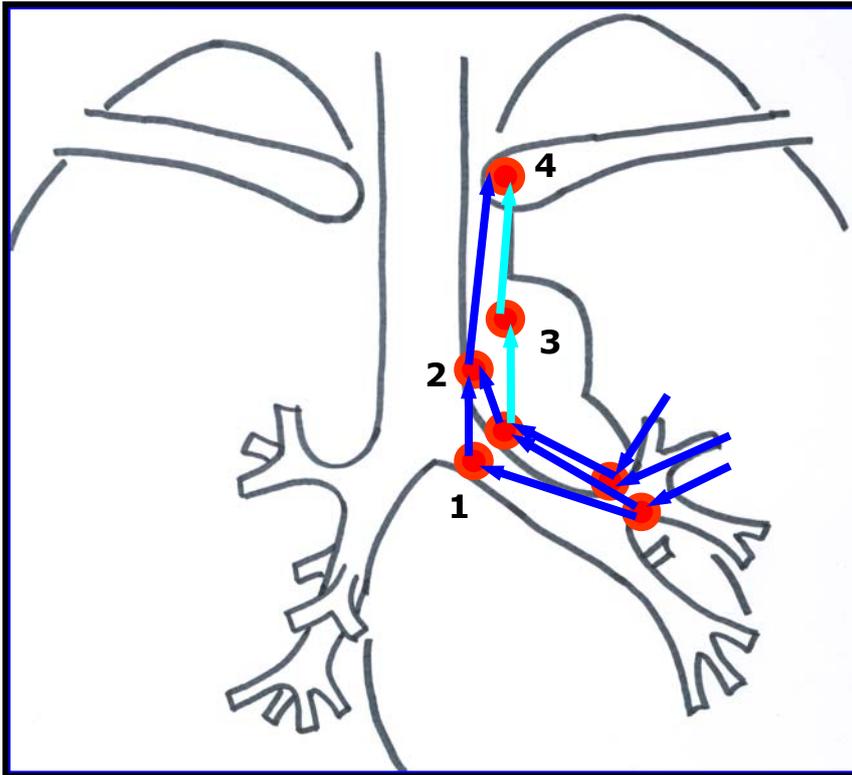


Figura 15. Primera ruta

La segunda ruta (figura 16) de drenaje se dirige desde los ganglios hiliares izquierdos (1), recorriendo el nervio frénico izquierdo (2) hasta los ganglios paraaórticos (3) y los escalenos izquierdos (4).

La tercera ruta (figura 17) se inicia en los ganglios hiliares izquierdos (1), dirigiéndose hacia los ganglios subcarinales (2) y se posteriormente dividiéndose en dos:

- A. Desde los paratraqueales derechos (3 y 4) llega a los escalenos derechos (5)
- B. Ascende por los ganglios paratraqueales izquierdos (6 y 7) hasta los ganglios escalenos izquierdos (8)

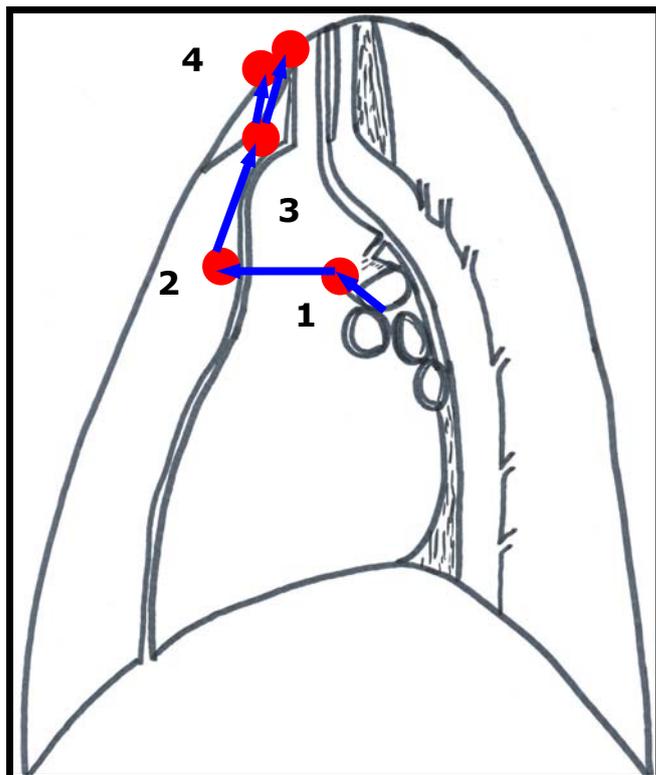


Figura 16. Segunda ruta

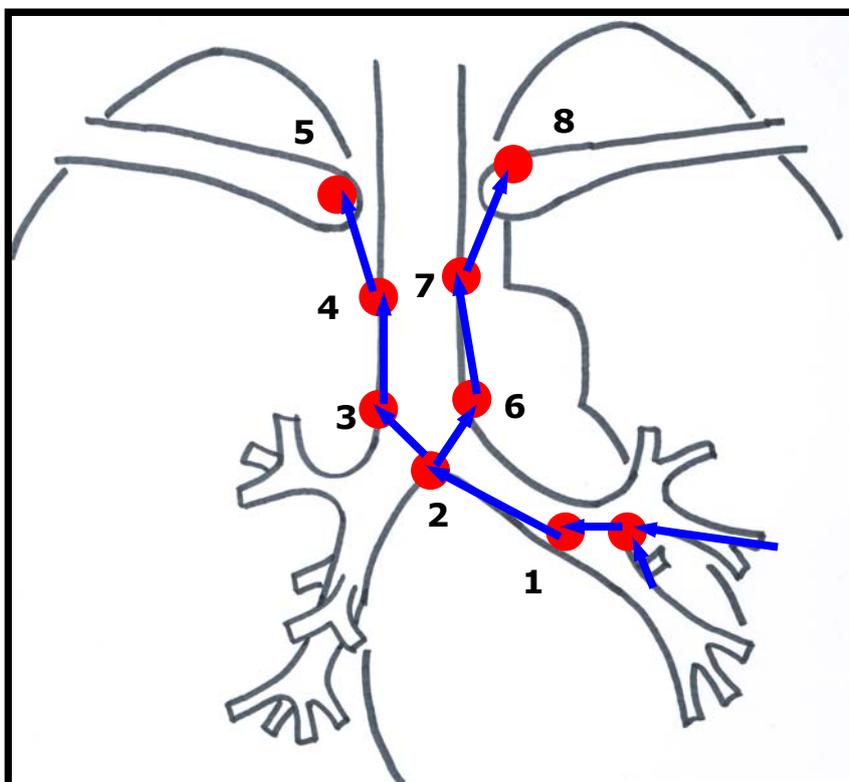


Figura 17. Tercera ruta B

Por debajo del bronquio principal fluye la última ruta (figura 18). Se dirige desde los ganglios hiliares (1) hacia los ganglios subcarinales (2), de aquí a los pretraqueales (3) y paratraqueales altos derechos (4) y a los escalenos derechos (5). Algunas ramas se dirigen hacia los ganglios paratraqueales izquierdos (6) y los escalenos izquierdos (7).

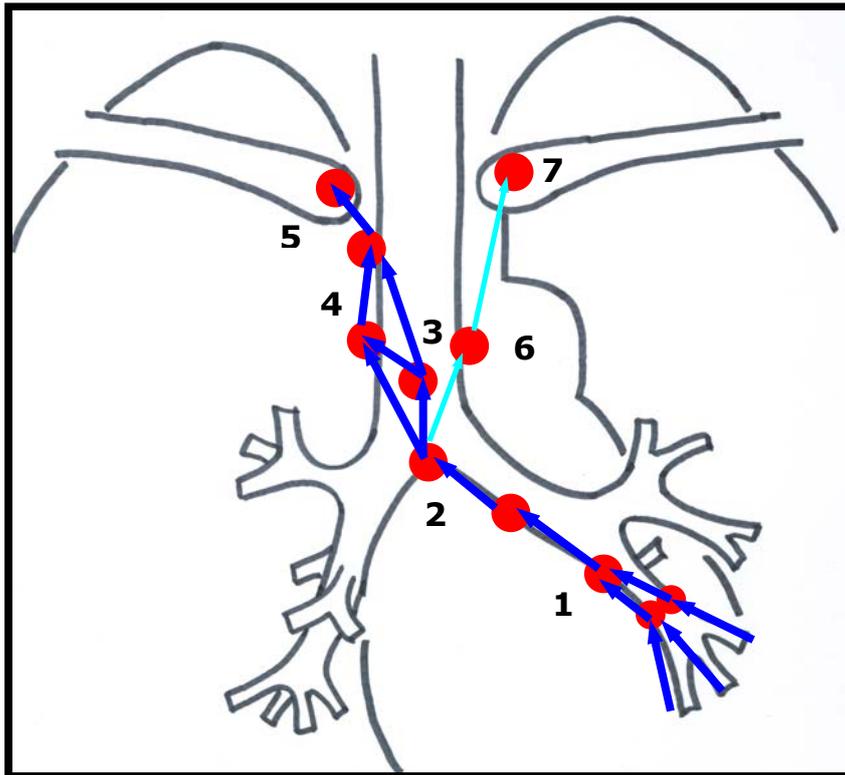


Figura 18. Cuarta ruta

El drenaje izquierdo es variable, pero es posible distinguir una ruta principal para cada segmento pulmonar:

- Segmento ápico-posterior: la ruta más importante es la primera ruta (Figura 15)

- Segmento anterior del lóbulo superior y segmentos lingulares: la más importante es la segunda ruta, pero también drenan la linfa a través de las demás rutas (Figura 16)
- Segmento 6 del lóbulo inferior izquierdo: el drenaje se realiza a través de las rutas primera, tercera y cuarta (Figura 15, 17 y 18 respectivamente)
- Segmentos basales del lóbulo inferior izquierdo: la principal ruta es la cuarta ruta (Figura 18)

Los canales linfáticos derechos e izquierdos se cruzan en dos puntos: uno a nivel de los ganglios subcarinales y la red linfática de la bifurcación traqueal; y el otro es la red linfática situada a lo largo del tronco venoso braquiocefálico.

La serie de Riquet sobre 260 cadáveres de adultos es uno de los pocos estudios que existen sobre el drenaje linfático descrito por segmentos.<sup>10</sup>

Observa que en el 90.5% de los casos, los segmentos pulmonares drenan siguiendo las rutas descritas anteriormente, pero que en un 9.5% la linfa difunde hacia los segmentos contiguos (esto ocurre de forma más frecuente en los lóbulos inferiores)<sup>10</sup>

En el 22.2% de los segmentos derechos y en el 25% de los segmentos izquierdos estudiados, observa un **drenaje directo** de los segmentos pulmonares a los ganglios mediastínicos. Más del 50% de estos canales directos son únicos y se sitúan superficiales en la pleura visceral.<sup>10</sup> Solamente 15 vías linfáticas penetran en el parénquima pulmonar. Parece que estos canales de drenaje directo son más frecuentes en los lóbulos superiores.<sup>10</sup> También observa un segmento posterior y uno anterior del lóbulo superior derecho que drena a los

ganglios supraclaviculares y un segmento posterior al conducto torácico.<sup>10</sup>

Riquet también observa que puede existir un drenaje directo de linfa a ganglios de otro territorio de drenaje diferente al que le correspondería. Esto ocurre de forma más frecuente en los segmentos basales. Además demuestra en este estudio que un segmento lingular, un segmento basal derecho y tres segmentos basales izquierdos presentan un drenaje a ganglios contralaterales.<sup>10</sup>

En otro estudio sobre cadáveres y pacientes con cáncer de pulmón y ganglios mediastínicos afectos operados, Riquet observa que **cada cadena linfática sería como una unidad funcional**, ya que drena la linfa directamente a la circulación sistémica, a los confluentes venosos o al conducto torácico.<sup>9</sup> La frecuencia de estas comunicaciones directas de los lóbulos pulmonares con el conducto torácico puede ser infraestimada en la práctica habitual.<sup>9</sup>

Existen además diferencias entre el número y el tamaño de los ganglios mediastínicos dependiendo de su localización.

Beck y Beattie, en 1958, fueron los primeros autores en describir la existencia de una media de 3 ganglios en el mediastino anterior y una media de 50 ganglios en la región traqueobronquial, encontrando 11 ganglios subcarinales, 16 peribronquiales y 23 paratraqueales.<sup>5</sup>

Genereux y Howie fueron algunos de los autores que comenzaron a investigar el tamaño normal de los ganglios mediastínicos, encontrando diferencias significativas entre el tamaño de los ganglios del mediastino superior frente a los subcarinales<sup>11</sup>. Midiendo el tamaño del diámetro máximo de los ganglios por TC en el 95% es menor de 11mm en el 99% es menor de 16mm. En el estudio sobre

cadáveres la media fue de 12.6 x 8.3mm (largo x ancho), aunque observan ganglios mucho más grandes en la anatomía que en la TC.<sup>11</sup>

<b>Región anatómica</b>	<b>Tamaño (largo x ancho) (mm.)</b>
Espacio retroinnominado	6,2 x 3,5
Espacio pretraqueal	13,3 x 9,2
Espacio precarinal/subcarinal	<b>20 x 13,9</b>
Ventana aortopulmonar	11,2x6,6

Tabla 1. Tamaño de ganglios en los niveles mediastínicos.  
Genereux GP, Howie JI.<sup>11</sup>

Un estudio anatómico realizado sobre 40 cadáveres por Kiyono<sup>12</sup> objetiva que el diámetro del eje mayor varía entre 3,9 y 10 mm. y el menor entre 2,4 y 5,6 mm. y que el número de ganglios es variable dependiendo de los diferentes niveles, siendo mayor en los 4L y 6.

Estos autores encuentran que los ganglios con mayor tamaño son los del nivel 7 con un diámetro menor de 5,6mm de media y un diámetro mayor de 10mm; y los del 10R con un diámetro menor de 4,5mm y un diámetro mayor de 7,9mm.<sup>12</sup>

En este estudio de Kiyono<sup>12</sup> se sugiere establecer el tamaño normal a través del diámetro menor en 8mm para los niveles 2, 5, 6, 8, 9 y 10L; en 10mm para los niveles 4 y 10R y de 12mm para los ganglios del nivel 7.

### 1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en el mundo, con 1,2 millones de casos nuevos diagnosticados en el año 2000.<sup>13,14,15</sup> Es la causa más frecuente de muerte por cáncer en todo el mundo, con 1,18 millones de muertes en el 2002.<sup>16</sup>

En la revisión publicada por en 2005 el número de nuevos casos diagnosticados en EEUU se estimaba en 172.570, con una cifra de muertes estimada de 163.510, lo que representa el segundo cáncer diagnosticado y la primera causa de muerte en ambos sexos.<sup>17</sup>

El número de casos se ha incrementado en un 20% desde 1990, un 17% entre los hombres y un 27% entre las mujeres.<sup>14,15</sup>

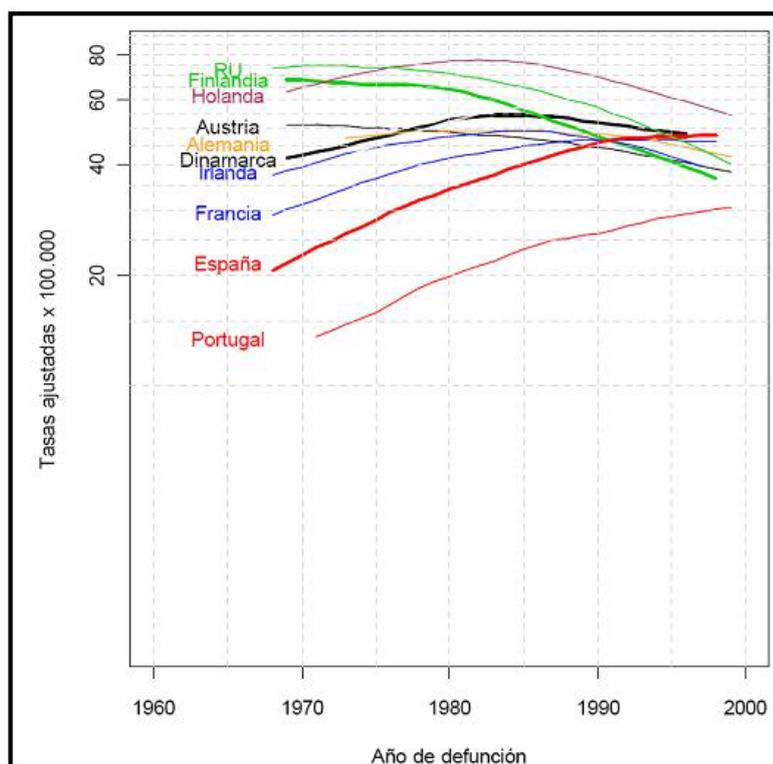


Tabla 2. Mortalidad por cáncer de pulmón. (Europa, hombres)<sup>19</sup>

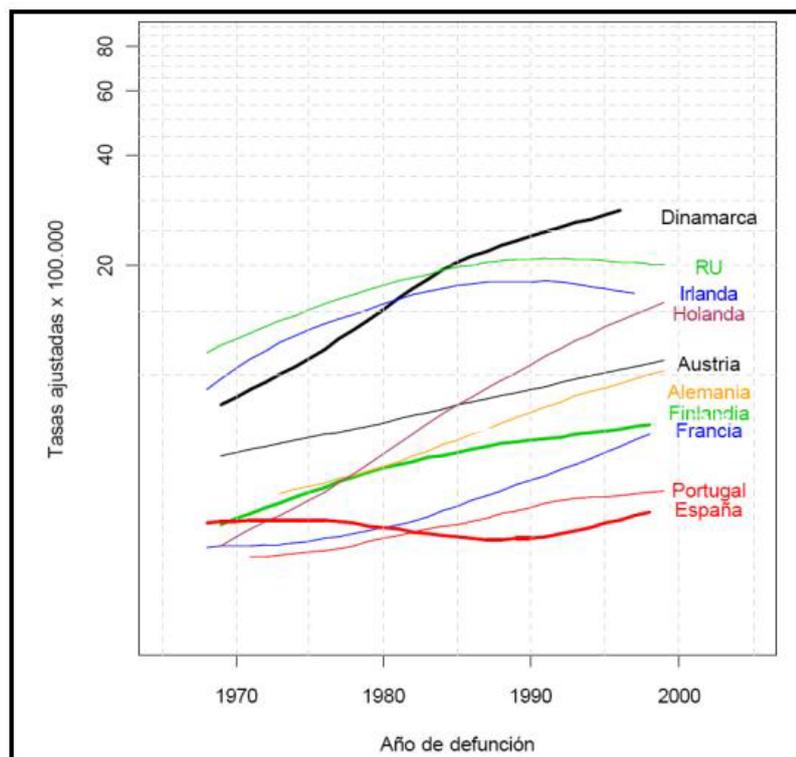


Tabla 3. Mortalidad por cáncer de pulmón. (Europa, mujeres)<sup>19</sup>

En España la incidencia en el año 2000 fue de 18.500 casos y produjo 17.308 muertes<sup>18</sup>. Es el tipo de cáncer más frecuente en hombres y el quinto más frecuente en mujeres, con una incidencia de 12,1/100000 habitantes y de 35,5/100000 en mujeres y hombres respectivamente.<sup>16</sup>

La media de edad de los varones españoles muertos por cáncer de pulmón fue de 68,14 años, con unas cifras absolutas de mortalidad de 16503 casos. En el caso de las mujeres la media de edad fue de 66,58 años y 2251 muertes en el año 2003<sup>19</sup>.

La supervivencia a los 5 años para el cáncer de pulmón se ha mantenido estable durante las últimas décadas entorno a un 15% para todos los estadios en conjunto.<sup>15</sup> En EEUU las cifras de

supervivencia son de un 15%, en Europa de un 10% y en los países en desarrollo de un 9,8%.<sup>16</sup>

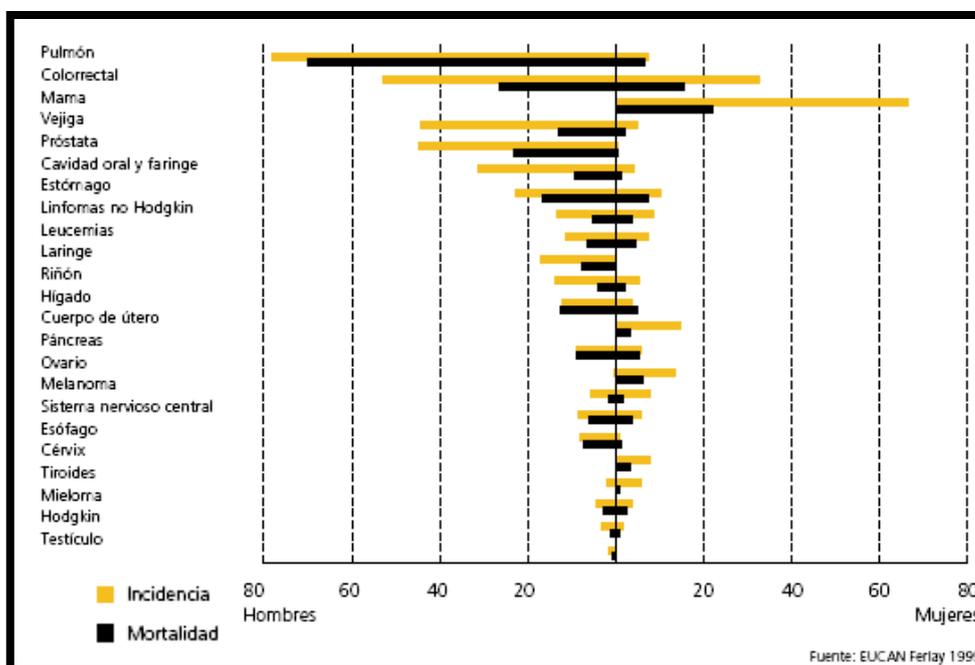


Tabla 4. Incidencia y Mortalidad por cáncer en España, hombres y mujeres.<sup>18</sup>

En EEUU las cifras de mortalidad se han incrementado en un 197% y un 612% desde 1950 entre hombres y mujeres respectivamente.<sup>13</sup> El cáncer de pulmón en las mujeres ha sobrepasado al cáncer de mama como principal causa de muerte en EEUU.<sup>20</sup>

Los principales factores de riesgo en el cáncer de pulmón son el tabaco, los carcinógenos ambientales, sobretudoo a nivel laboral y la dieta pobre en vegetales.

### 1.3.1 TABACO

Es el factor de riesgo más importante, responsable del 90% de todos los cánceres de pulmón en fumadores, del 30% en fumadores pasivos, del 25% de todos los cánceres en hombres y del 4% en mujeres.<sup>15,18,21,22</sup>

El tabaco es el responsable de unos 5 millones de muertes al año en todo el mundo.<sup>13</sup> El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón es mayor cuanto más tiempo lleva fumando la persona. Existen varios posibles efectos cancerígenos:

- Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos presentes en el humo del tabaco, inducen mutaciones en el gen de la *p53*, que participa en la regulación del ciclo celular.
- Los compuestos N-nitroso, que son potentes carcinógenos animales, se han observado en la orina de los fumadores.
- Los benzopirenos inducen una transición Guanina por Timina en el codon 12 del gen *K-ras*<sup>23</sup>.

El tabaco se ha asociado principalmente al carcinoma escamoso y al carcinoma de célula pequeña.

La aparición de nuevos cigarrillos con filtro bajos en alquitrán y nicotina y con elevado contenido en nitrosaminas parece que se asocian más al adenocarcinoma.<sup>13,23</sup>

En estudios recientes no se observan diferencias en el riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores de cigarrillos con contenido en alquitrán medio y muy bajo.<sup>13,23</sup>

La teoría de tabaquismo compensatorio podría explicar estos datos. Los fumadores que cambian a cigarrillos bajos en nicotina mantienen su dosis aumentando el volumen inspirado o manteniendo más tiempo el humo en el pulmón.<sup>23</sup>

Esas inhalaciones más frecuentes y profundas distribuyen los carcinógenos a la periferia del pulmón aumentando así la prevalencia

de adenocarcinoma<sup>13,23</sup> y quizás del carcinoma bronquioloalveolar (hipótesis, esta última, no demostrada).

La combustión completa del tabaco produce un aumento en la producción de nitrosaminas, que se han propuesto como uno de los principales factores relacionados con la aparición de adenocarcinomas.<sup>23</sup>

Los carcinógenos presentes en el humo de la combustión que no se inhala parece que pueden ser más potentes, dado que son más pequeños y al llegar a zonas más distales del pulmón no se eliminan.<sup>15</sup>

Diferentes estudios sugieren que la mujer sería más susceptible a los efectos cancerígenos del humo del tabaco, porque tendría una menor capacidad de reparación del DNA<sup>24</sup>. Las mutaciones del gen *K-ras* son más frecuentes en mujeres fumadoras que en hombres<sup>25,26,27</sup> y también se han observado en mujeres no fumadoras pero no en hombres<sup>28</sup>.

Los carcinógenos del tabaco pueden actuar de tres formas:

1. Asociándose al ADN de las células del epitelio bronquial y formando compuestos, que si no son reparados por los mecanismos de reparación del ADN, se transmiten a otra línea celular
2. Las nitrosaminas pueden asociarse a los receptores de los reguladores del ciclo celular e inhibir la apoptosis, aumentar la angiogénesis y acelerar la transformación celular
3. La irritación directa de las mucosas por el humo del tabaco puede actuar sinérgicamente con las dos alteraciones expuestas anteriormente promoviendo la carcinogénesis.

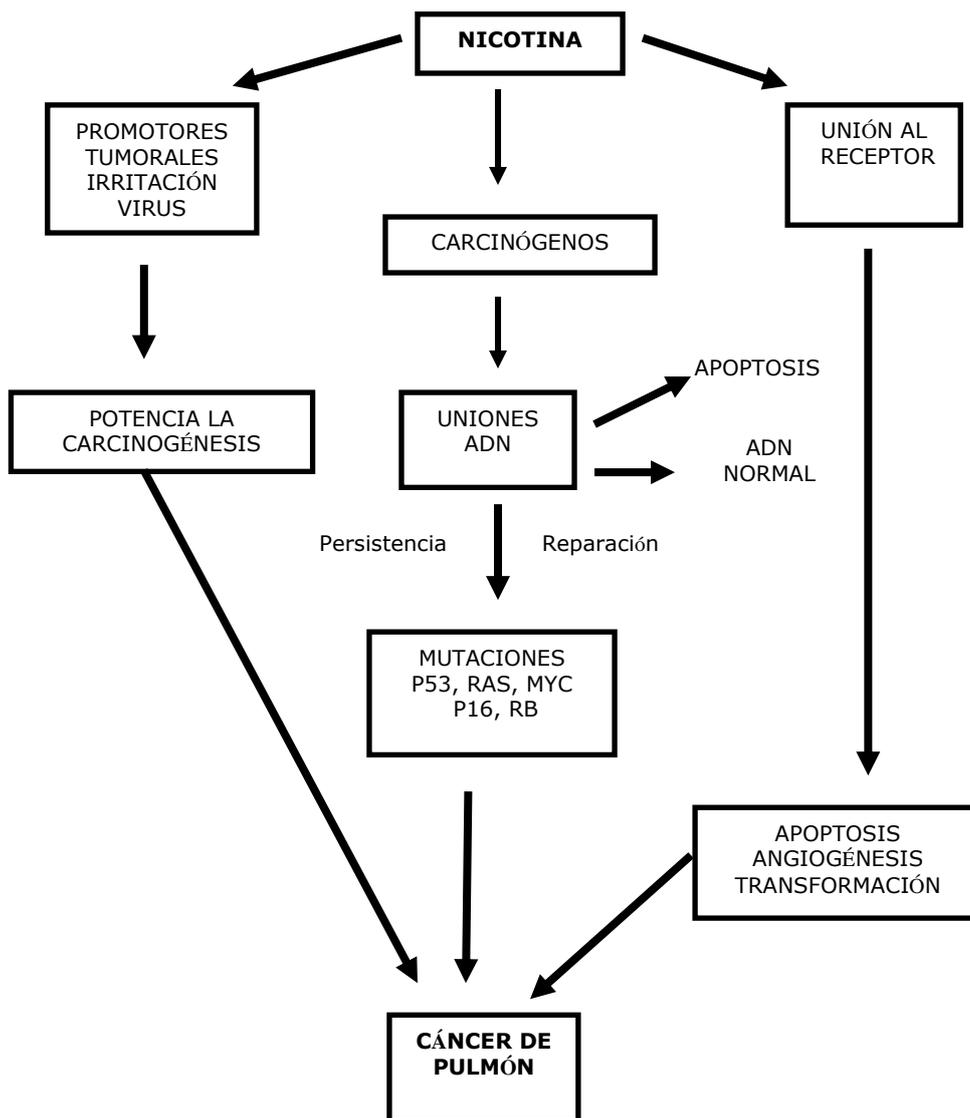


Figura 19. Efectos de los carcinógenos del tabaco

### 1.3.2 RADÓN

Es un gas radioactivo que procede de la descomposición natural del uranio del suelo. La exposición al radón que puede difundir por el suelo a los edificios, es también causa de un 10% del cáncer de pulmón.<sup>15</sup> El radón inhalado también tiene efecto carcinogénico, debido a la emisión de partículas alfa. Presenta un efecto sinérgico con el humo del tabaco.<sup>15</sup>

### 1.3.3 EXPOSICIÓN AL HUMO DEL TABACO AMBIENTAL

Los no fumadores que viven con un fumador tienen entre un 20% y un 30% más riesgo de padecer un cáncer de pulmón debido al humo inhalado.<sup>13,21,29</sup>

### 1.3.4 POLUCIÓN ATMOSFÉRICA

Tiene un efecto sinérgico con el hábito tabáquico y sería responsable de entre un 1 y un 2% de los cánceres de pulmón.<sup>15</sup>

### 1.3.5 EXPOSICIÓN LABORAL

Los principales agentes cancerígenos reconocidos son: asbesto, arsénico, níquel, cromo (riesgo relativo de 4), cadmio, cobre, sílice y berilio.

Esta exposición daría lugar al 18% de los casos de cáncer de pulmón en hombres y al 1% en mujeres.<sup>15,18</sup>

Los pacientes expuestos a sílice tienen un riesgo relativo de 1,5 veces más de desarrollar un cáncer de pulmón, aunque no presenten clínica de silicosis.<sup>29</sup>

### 1.3.6 FACTORES GENÉTICOS

Diversas alteraciones de los genes implicados en la regulación del ciclo celular o en los procesos de reparación del ADN están implicadas en la aparición del cáncer de pulmón, como se explica en el capítulo 1.4 Biología molecular.<sup>29</sup>

### 1.3.7 DIETA POBRE EN VEGETALES

Los antioxidantes, presentes en los vegetales frescos y la fruta, tienen un efecto protector frente al daño oxidativo del DNA y por lo tanto protector frente al cáncer.<sup>23</sup>

Existen múltiples estudios que evidencian que el consumo de fruta y vegetales reduce el riesgo de cáncer de pulmón en un 25%, tanto en los fumadores, los exfumadores como en los no fumadores<sup>30</sup>.

El consumo de alcohol se ha relacionado con un aumento del riesgo en la aparición de cáncer de pulmón.<sup>23</sup>

#### 1.3.8 SEGUNDO CÁNCER DE PULMÓN

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer de pulmón es de 1-2%.

#### 1.3.9. CÁNCER DE PULMÓN Y OTROS CÁNCERES

En el caso de las mujeres que han tenido un cáncer de mama, que son fumadoras y que han recibido radioterapia el riesgo aumenta.

#### 1.3.10. DIAGNÓSTICO PRECOZ

Parte de la elevada mortalidad del cáncer de pulmón se debe a la falta de pruebas de screening. Sólo el 15% de los pacientes se diagnostican en un estadio precoz.<sup>22</sup>

Los fumadores de hoy en día presentan un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón durante 40 años, por lo que las medidas de prevención secundaria encaminadas a la detección precoz también son importantes para reducir las muertes por esta patología.<sup>14,22</sup>

Hasta ahora no se dispone de métodos de screening válidos. La detección de ADN o ARN alterado circulante en sangre parece ser uno de los posibles métodos de diagnóstico precoz en el futuro.

## 1.4 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN

El ciclo celular se divide en cuatro fases, que están reguladas por quinasas (CDK o quinasa dependiente de ciclinas), activadas o inhibidas a su vez, por otras proteínas (ciclinas o proteínas inhibidoras de las CDK respectivamente). Estas cuatro fases son:

1. **Fase G1 o de la presíntesis de ADN:** la célula responde a las proteínas codificadas por protooncogenes y genes supresores tumorales replicando el ADN y dividiéndose para completar el ciclo. Pasado el punto de restricción, que corresponde a la fosforilación de la proteína supresora de tumores Rb, la célula sólo puede progresar hacia la siguiente fase.
2. **Fase S:** se realiza la síntesis y replicación del ADN.
3. **Fase G2:** postsíntesis de ADN
4. **Fase M:** se produce la mitosis de la célula

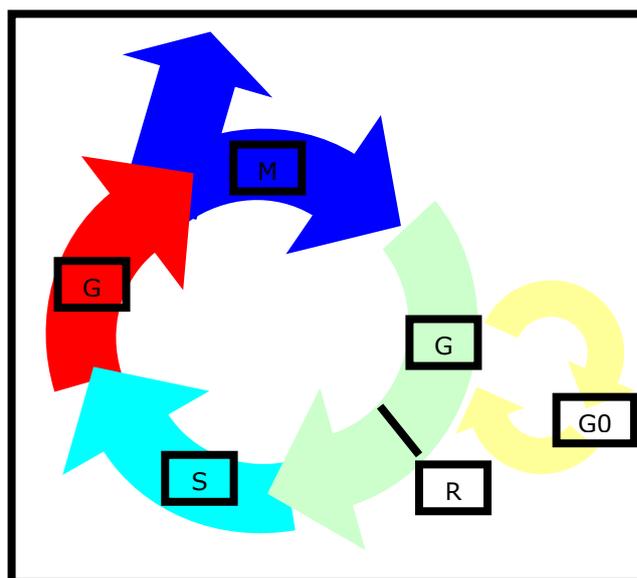


Figura 20. Ciclo celular

Existe un punto durante la fase G1 (R) en el que la célula decide si continua con el ciclo o por el contrario entra en una fase de quiescencia (G0), en la que no existe replicación.

La carcinogénesis es un proceso que se caracteriza por la acumulación de anormalidades genéticas y epigenéticas sucesivas, que alteran los mecanismos de control del ciclo celular, dando lugar a un clon de células con capacidad de crecimiento descontrolado.<sup>15,22,23</sup>

Las alteraciones moleculares aparecen años, e incluso décadas, antes de que el epitelio bronquial o alveolar presente lesiones preneoplásicas.<sup>22</sup>

En el caso del cáncer de pulmón estas anormalidades genéticas serían causadas por los carcinógenos del tabaco (como los benzopirenos y las nitrosaminas), que crearían compuestos en las células del epitelio bronquial que permanecen incluso años después de haber dejado de fumar.<sup>15,31</sup>

Los mecanismos de reparación del ADN entrarían en marcha para reparar estas lesiones y si los genes dañados los eluden, se transmitiría el material genético erróneo a otra línea celular.

Es posible encontrar seis características en todos los cánceres<sup>32</sup>:

1. independencia de respuesta a las señales de crecimiento
2. insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento
3. evasión de la apoptosis
4. potencial de replicación ilimitado
5. angiogénesis
6. capacidad de invasión tisular y de metástasis.

En los diferentes tipos de cáncer se pueden encontrar alteraciones tales como:

- pérdida o ganancia de genes,
- pérdida de la heterocigosidad: que es la pérdida de una copia de las secuencias de ADN alélico
- alteraciones de la regulación tanto por incremento (upregulation) como por disminución (downregulation).
- amplificación de genes
- deleción
- alteraciones en la transcripción del ADN
- Mutaciones del genoma mitocondrial
- alteraciones de las secuencias microsatélite: son secuencias de ADN formadas por la repetición en serie de varios nucleótidos. La inestabilidad de estos microsatélites es un marcador de los defectos de reparación del ADN. En un estudio de González <sup>22</sup> las alteraciones de los microsatélites se detectan en el 43% de los pacientes en estadio I y en el 45% de los que presentan tumores de más de 2cm., con una especificidad del 100%.
- Cambios epigenéticos: Los mecanismos epigenéticos regulan los cambios en la expresión de los genes pero sin modificar la secuencia de ADN y contienen información sobre donde, cuando y como se debe usar esa información genética. Uno de estos mecanismos es la metilación de ADN y su alteración está presente en diferentes tipos de tumores.<sup>22</sup>

En el plasma de pacientes con cáncer pueden detectarse diferentes alteraciones como son amplificación de genes, delección o alteraciones en la transcripción del ADN.

Los polimorfismos de estos genes que dan lugar a alteraciones en su estructura, su función o las enzimas que codifican están relacionados con la respuesta a los carcinógenos y se asocian a un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón<sup>33</sup>.

Existen enzimas de fase I o activadoras de los carcinógenos que están relacionadas con la activación de carcinógenos presentes en el humo del tabaco. Entre estas enzimas se encuentran los genes del citocromo p450 (CYP). Alteraciones genéticas precoces como delecciones en el brazo corto del cromosoma 3 se asocian al tabaquismo.<sup>23</sup>

Las enzimas de fase II son las detoxificantes de cancerígenos y la más representativa es la GST. El déficit de una de sus isoenzimas se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de pulmón.<sup>33</sup>

Se detecta metilación de gen supresor tumoral p16 en el esputo del 4% de fumadores sin cáncer y en el 32% de los pacientes con cáncer de pulmón<sup>23</sup> y se asocia con la cantidad de cigarrillos fumados.

Existen varias etapas en la evolución natural del carcinoma escamoso de pulmón y en cada una de ellas se pueden detectar diferentes alteraciones genéticas:<sup>23</sup>

- Mucosa bronquial con anormalidades moleculares: Pérdidas de la heterocigosidad en el cromosoma 3p, cambios epigenéticos en el gen supresor tumoral *p16*, alteraciones microsatélite, delecciones teloméricas.

- Hiperplasia de células basales: desregulación de la telomerasa, sobreexpresión del oncogen *myc*, cambios epigenéticos en *p16*.
- Metaplasia escamosa: pérdida alélica en el cromosoma 8p, cambios epigenéticos en *p16*.
- Displasia escamosa: pérdida del cromosoma 17p, mutaciones de la *p53*, aneuploidia, cambios epigenéticos en *p16*.
- Carcinoma in situ: deleciones en zonas contiguas al cromosoma 3p, mutaciones del oncogen K-*ras*.
- Carcinoma escamoso: alteraciones epigenéticas en *p16*, en APC, en MGMT, aumento progresivo en las aberraciones epigenéticas de *p16* y en APC que aumentan con el aumento en el estadio

La identificación de estas alteraciones aporta información sobre el pronóstico y por tanto, ayudará a elegir el tratamiento.

#### 1.4.1 ONCOGENES, GENES SUPRESORES TUMORALES y FACTORES DE CRECIMIENTO

Los genes que participan en la regulación del ciclo celular, se denomina oncogenes y protooncogenes y codifican proteínas como factores de crecimiento celular, receptores de los factores de crecimiento celular, proteínas transductoras de señal o proteínas nucleares implicadas en la regulación transcripcional.<sup>34</sup>

Los protooncogenes codifican proteínas que son componentes de las rutas de transducción de señales que regulan el ciclo celular y la diferenciación en las células normales. En las células no neoplásicas la expresión de estos protooncogenes está estrechamente regulada.

Los procesos oncogénicos inducen mutaciones, amplificaciones y traslocaciones de varios protooncogenes, lo que provoca una sobreexpresión del producto normal o la expresión de una proteína más activa, dando como resultado un crecimiento celular incontrolado.

Las mutaciones más conocidas de los oncogenes y los genes supresores tumorales implicados en el cáncer de pulmón se detallan a continuación.

#### **1.4.1.1 Oncogenes *myc***

Es una familia formada por tres genes: *C-myc*, *L-myc* y *N-myc*, que codifican factores de transcripción nuclear, mediadores de la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Se sobreexpresan en el 80% de los carcinomas de células pequeñas (el más frecuente es el *C-myc*). Recientemente Mitani<sup>34</sup> ha descrito la existencia de amplificación del *C-myc* en la mayoría de carcinomas no microcíticos. La amplificación o la sobreexpresión del *C-myc* se relacionan con un peor pronóstico.<sup>34</sup>

#### **1.4.1.2 Oncogenes *ras*<sup>26,27</sup>**

La familia de oncogenes *ras*: *H-ras*, *K-ras* y *N-ras* codifican proteínas G de la membrana. Se unen a los receptores del Factor de Crecimiento que participan en la transducción de señales proliferativas al núcleo.

Mutaciones puntuales de los codones 12, 13 o 61 transforman estas proteínas en oncogénicas. Estas alteraciones se han identificado entre el 30% y el 40% de los carcinomas no microcíticos y generalmente son del gen *K-ras*.<sup>22</sup>

Varios estudios han demostrado que las mutaciones de los oncogenes *ras* aparecen casi exclusivamente en pacientes con adenocarcinomas e historia de tabaquismo, porque la exposición a benzopirenos induce daños en el codon 12 del gen *K-ras* en las células del epitelio bronquial.<sup>22</sup>

La aparición de esta mutación se asocia con un peor pronóstico. Estas mutaciones del *k-ras* pueden detectarse en sangre periférica meses antes del diagnóstico clínico por lo que podrían usarse en el diagnóstico precoz.<sup>22</sup>

#### **1.4.1.3 Oncogenes *c-jun* y *c-fos*<sup>34</sup>**

Los productos de estos dos oncogenes constituyen el factor de transcripción AP1, que estimula la expresión de numerosos genes que participan en la proliferación celular.

La expresión inadecuada de los genes *c-jun* y *c-fos* provoca una activación continua y por tanto un crecimiento celular neoplásico.

El gen *c-jun* se expresan en el 31-51% de los carcinomas de pulmón y en la mayoría de lesiones preneoplásicas, pero no en el epitelio normal.

El gen *c-fos* se expresa en el 41-60% de los carcinomas de pulmón y la expresión de ambos es más frecuente en fumadores.

#### **1.4.1.4 Familia *bcl-2*<sup>34</sup>**

La apoptosis es una forma de muerte celular programada que interviene en numerosos procesos tanto fisiológicos como patológicos.

La apoptosis está estrechamente regulada y una gran variedad de señales intra y extracelulares pueden activarla.

La proteína codificada por el oncogen *bcl-2* inhibe la vía de la apoptosis. Los productos de la *p53* y del oncogen *C-myc* también pueden regular la apoptosis mediante la regulación directa de la *bcl-2*.

La proteína *bcl-2* se ha identificado en el 15-40% de los carcinomas pulmonares, con mayor frecuencia en el carcinoma escamoso y parece estar relacionado con una mejor supervivencia en los estadios precoces.

Los genes supresores tumorales codifican reguladores negativos del ciclo celular, por lo tanto la pérdida o la inactivación de su función permite un crecimiento celular incontrolado.

La pérdida de la función requiere una lesión de los dos alelos del gen ya sea por deleciones de alelos, mutaciones inactivas o metilación de los promotores.

#### **1.4.1.5 Familia *p53***

El gen supresor tumoral *p53*, localizado en el brazo corto del cromosoma 17, codifica un factor de transcripción que regula el arresto del ciclo celular y la muerte celular tras un daño de DNA.

La pérdida de la actividad normal de la *p53* es la alteración genética más frecuente en todos los tipos de cáncer y también en el cáncer de pulmón.

Se encuentra en el 90% de los carcinomas microcíticos y en el 60% de los no microcíticos y aparece de forma precoz en el proceso de la carcinogénesis.<sup>15,22,23,34</sup>

Está relacionado con diferentes carcinógenos como el tabaco y el radón.<sup>34</sup>

#### **1.4.1.6 Familia *RB***<sup>34</sup>

El gen supresor tumoral *RB1* codifica una proteína que juega un papel central en la regulación de la progresión del ciclo celular, el paso de la célula de la fase G1 a la fase S de síntesis y replicación de DNA.

La pérdida de la expresión de esta proteína da como resultado una proliferación celular incontrolada ya que se pierde el principal punto regulador del ciclo celular.

El 90% de los carcinomas microcíticos presentan defectos en la expresión del gen *RB1* o de la función de su proteína. En los carcinomas no microcíticos es menos frecuente y aparecen en el 30-40% de ellos.

#### **1.4.1.7 *P16***<sup>34</sup>

La alteración de la región 21 del brazo corto del cromosoma 9 es una de las alteraciones que se encuentra con mayor frecuencia en los cánceres humanos y también en el cáncer de pulmón.

Es un gen supresor tumoral que regula el ciclo celular a través de la proteína *RB*. La pérdida de la función de la *p16* provoca también una proliferación incontrolada puesto que se inhibe la función de la proteína *RB*.

Esta alteración es más frecuente en los carcinomas no microcíticos, apareciendo también en las displasias moderadas y en el carcinoma *in situ*.

#### **1.4.1.8 Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)<sup>34</sup>**

Los factores de crecimiento se unen a sus receptores de membrana y participan en las vías de transducción de señales, activando el ciclo celular.

La disregulación de la expresión de estos factores de crecimiento tiene como resultado una proliferación incontrolada y una transformación celular maligna.

El EGFR es un receptor tirosin-kinasa codificado por el oncogen *c-erb-B1*. En numerosos estudios se ha objetivado una sobreexpresión del EGFR en los carcinomas no microcíticos, con mayor frecuencia en los carcinomas escamosos.

La activación del EGFR en las células tumorales inhibe la apoptosis y promueve la proliferación celular, la angiogénesis, la invasión y el desarrollo de metástasis.

#### **1.4.1.9 C-erb-B2**

Codifica un factor de crecimiento y se sobreexpresa en las fases iniciales de la transformación celular. Está relacionado con una menor supervivencia y una mayor agresividad del tumor<sup>34</sup>

Las alteraciones moleculares también influyen sobre el tratamiento quimioterápico ya que algunas de las mutaciones genéticas confieren quimioresistencia a las células tumorales (como alteraciones del ERCC1 con el cisplatino, la  $\beta$ -tubulina con los taxanos y las deleciones en 11p15.5 con la gemcitabina, la p53 y el cisplatino).<sup>34</sup>

En cuanto a las alteraciones del ERCC1 en el cáncer de pulmón, se observa que su expresión implica buen pronóstico y también resistencia al tratamiento con cisplatino.<sup>34</sup>

En aquellos pacientes en los que su expresión sea baja parece que tendrían una mejor respuesta a la quimioterapia y la detección de este gen determinaría un subgrupo de pacientes que se beneficiarían de quimioterapia postoperatoria.<sup>34,35.</sup>

Pacientes muy fumadores presentan un aumento en la expresión de los genes reparadores del ADN, como el BRCA1 y este aumento se asocia con resistencia al cisplatino, por lo que pacientes con niveles bajos de BRCA1 se beneficiarían de un tratamiento con cisplatino solo. Si los niveles son elevados el tratamiento con docetaxel o paclitaxel produciría mejores respuestas<sup>35</sup>.

El análisis de ADN o ARN en sangre periférica como posible detección precoz del cáncer de pulmón está actualmente en desarrollo.

Algunos estudios han detectado la presencia de alteraciones en el ADN y que calculando la cantidad de ADN circulante, una cifra de 20ng/ml se asocia con un riesgo de presentar un cáncer de pulmón muy elevada.<sup>34</sup>

Niveles de CYFRA 21-1 elevados, positividad para el VEGF, sobreexpresión del C-erbB-2 y *p53* alterada se relacionan también con un peor pronóstico.

## 1.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Según la clasificación histológica de la OMS (2004)<sup>36</sup>, los tumores pulmonares se diferencian por la arquitectura general, el tamaño celular, los puentes celulares, la queratinización, la diferenciación glandular y las tinciones.

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS	
1. Carcinoma escamoso (20-40%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variante papilar</li> <li>Variante de célula clara</li> <li>Variante de célula pequeña</li> <li>Variante basaloide</li> </ul>
2. Carcinoma de célula pequeña	<ul style="list-style-type: none"> <li>Combinado con otros tipos de carcinoma</li> </ul>
3. Adenocarcinoma (25_40%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixto</li> <li>Acinar</li> <li>Papilar</li> <li>Bronquioloalveolar               <ul style="list-style-type: none"> <li>No mucinoso</li> <li>Mucinoso</li> <li>Mixto o indeterminado</li> </ul> </li> <li>Adenocarcinoma sólido con mucina</li> <li>Adenocarcinoma fetal</li> <li>Carcinoma mucinoso (coloide)</li> <li>Cistadenocarcinoma mucinoso</li> <li>Adenocarcinoma de células en anillo de sello</li> <li>Adenocarcinoma de célula clara</li> </ul>
4. Carcinoma de célula grande (10-15%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma de célula grande neuroendocrino</li> <li>Carcinoma de célula grande neuroendocrino combinado</li> <li>Carcinoma de célula clara</li> <li>Carcinoma basaloide</li> <li>Carcinoma pseudoinfoepitelioma</li> <li>Carcinoma de célula grande con fenotipo rabdoide</li> </ul>
5. Carcinoma adenoescamoso	
6. Carcinoma sarcomatoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma pleomórfico</li> <li>Carcinoma fusocelular</li> <li>Carcinoma de célula gigante</li> <li>Carcinosarcoma</li> <li>Blastoma pulmonar</li> </ul>
7. Tumor carcinoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoide típico</li> <li>Carcinoide atípico</li> </ul>
8. Tumores de tipo glándula salival	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma mucoepidermoide</li> <li>Carcinoma adenoide quístico</li> <li>Carcinoma epitelial-mioepitelial</li> </ul>

Tabla 5. Clasificación de tumores epiteliales malignos<sup>36</sup>

Cada uno de ellos se clasifica, además, en carcinoma bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), pobremente diferenciado (G3) o mal diferenciado (G4). Los tumores con mejor grado de diferenciación son menos agresivos.

### 1.5.2 CARCINOMA ESCAMOSO<sup>37,38</sup>

Es el tipo histológico de cáncer de pulmón más frecuente y el que presenta mayor relación con el antecedente de tabaquismo. Representa el 25% de todos los cánceres pulmonares en mujeres y el 40% en hombres. Se origina en el epitelio bronquial y suele ser de localización central o en bronquios segmentarios. Sus principales características microscópicas son la formación de queratina y los puentes intercelulares en los carcinomas bien diferenciados.

En las técnicas de inmunohistoquímica se observa su positividad para citotoqueratina y CEA. El 7% expresan TTF-1.

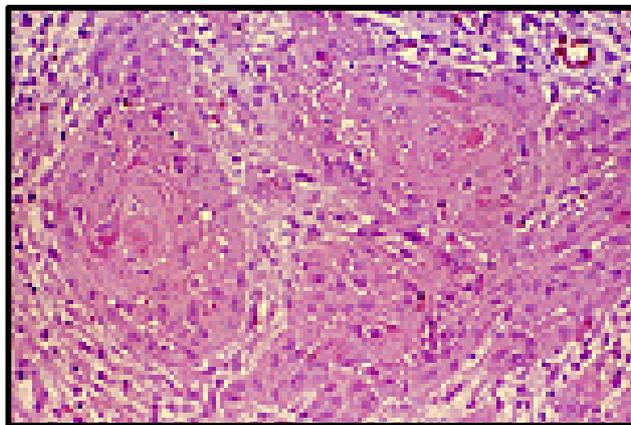


Figura 21. Carcinoma escamoso

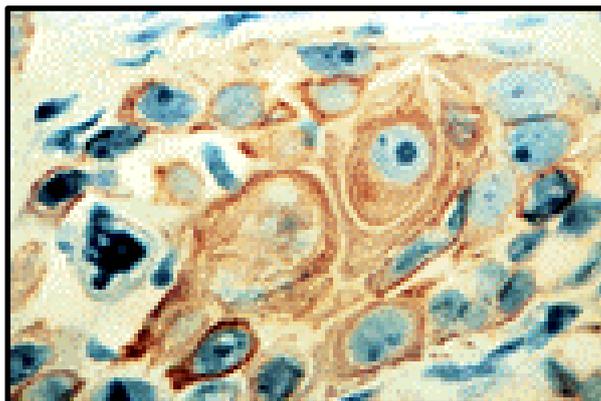


Figura 22. Tinción positiva frente a citoqueratinas

### 1.5.3 ADENOCARCINOMA Y CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR <sup>37,38</sup>

Es tipo histológico de cáncer de pulmón más frecuente en mujeres y en no fumadores (42% de todos los tumores pulmonares). Presenta un crecimiento más lento que los carcinomas epidermoides y puede asociarse a lesiones cicatriciales antiguas, sobretodo a TBC (*scar cancer*).

Deriva del epitelio glandular bronquial y de bronquios subsegmentarios, por lo que suele presentarse en forma de masa periférica con infiltración pleural.

Los adenocarcinomas bien diferenciados presentan elementos glandulares y los poco diferenciados aparecen como masas sólidas con escasas glándulas productoras de mucina.

Las positividad para las tinciones inmunohistoquímicas varía en función del subtipo y el grado de diferenciación: EMA, CEA, CK7, CAM 5.2. El 80% son positivos para el TTF-1.

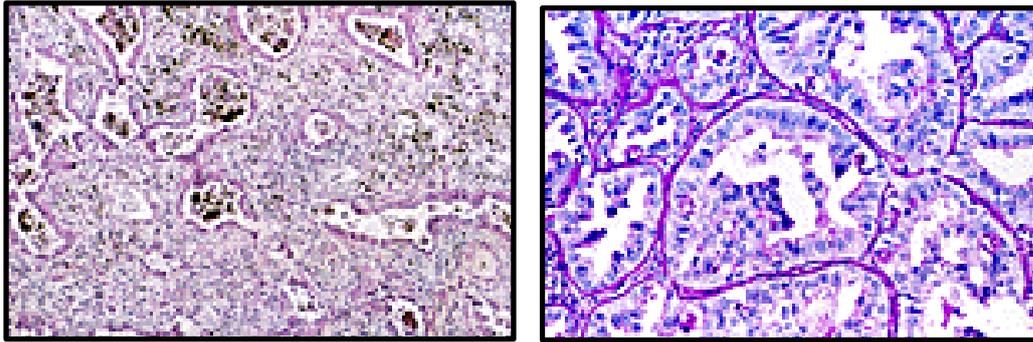


Figura 23. Adenocarcinoma

El **CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR** es un subtipo histológico peculiar. Se origina de los bronquiolos terminales o de las paredes alveolares y tiene poca relación con el tabaco.

Puede presentarse como un nódulo único, o de forma multicéntrica similar a una neumonía.

Las células epiteliales que lo forman, entre cilíndricas y cuboideas, recubren toda la superficie del alveolo y pueden formar ramificaciones dentro del espacio alveolar. Suelen presentar abundante secreción de tipo mucinoso.

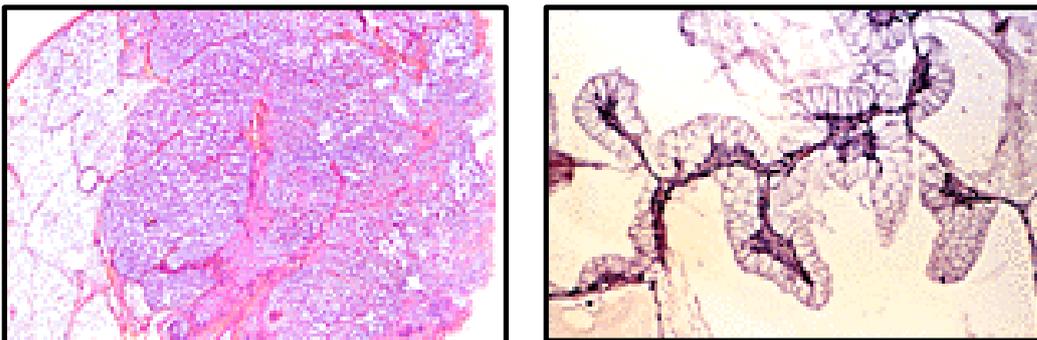


Figura 24. Adenocarcinoma bronquioloalveolar

#### 1.5.4 CARCINOMA DE CÉLULA GRANDE<sup>37,38</sup>

Es un grupo de tumores pleomórficos que no presentan diferenciación glandular ni escamosa, por lo tanto su diagnóstico se realiza por exclusión.

Representan el 9% de los tumores pulmonares. Probablemente corresponden a carcinomas epidermoides o adenocarcinomas muy indiferenciados. Están formados por células poligonales de gran tamaño.

El 50% expresan TTF-1 y presentan tinción positiva para citoqueratinas. En algunos casos existe reactividad para marcadores neuroendocrinos.

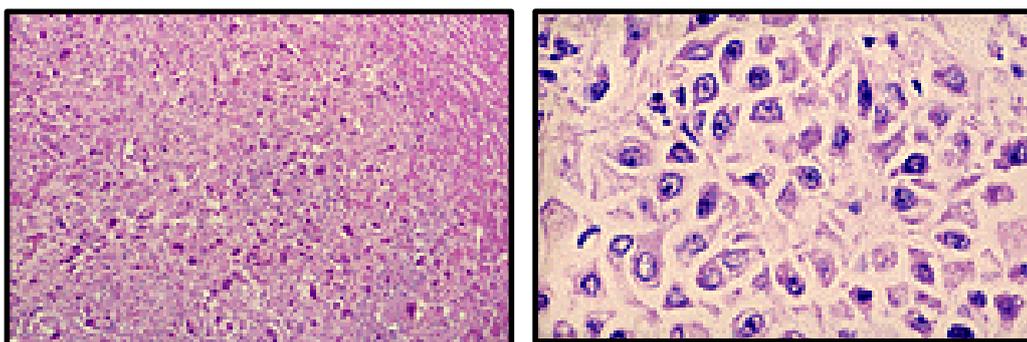


Figura 25. Carcinoma de células grandes

#### 1.5.5 CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CÉLULA PEQUEÑA<sup>37,38</sup>

Representa el 20-25% de todos los cánceres de pulmón y casi todos ellos están relacionados con el tabaco.

Deriva de las células de Kulchitsky del epitelio bronquial, que derivan del neuroectodermo, son células neuroendocrinas que contienen gránulos neurosecretorios.

Se denomina "oat-cell" o "carcinoma de células en avena" debido a que presentan células pequeñas y con escaso citoplasma y núcleos alargados, hipercromáticos y sin nucleolo, similares a los linfocitos.

Estos tumores suelen ser de localización central y son los más agresivos, con una elevada tasa de crecimiento celular y desarrollo precoz de metástasis (70% presentes al diagnóstico).

Son positivos para marcadores inmunohistoquímicos como la sinaptofisina y la cromogranina (en el 10% de los casos no). El 90% expresan TTF-1.

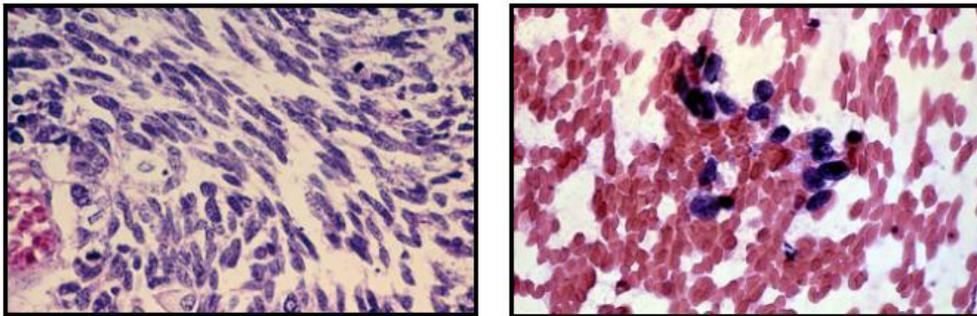


Figura 26. Carcinoma de célula pequeña

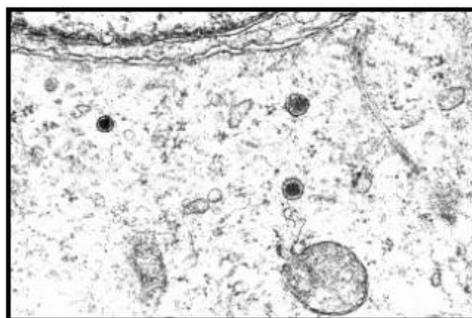


Figura 27. Gránulos neurosecretorios, M.E.

## 1.6 CLÍNICA

Los síntomas que presenta el paciente pueden estar relacionados con el tumor primario, con su extensión intratorácica o con la aparición de metástasis a distancia. Como síntomas precoces de la aparición de un cáncer de pulmón es posible distinguir entre:

1. Síntomas pulmonares
  - a. Tos
  - b. Expectoración hemoptoica
  - c. Neumonía obstructiva
2. Síntomas no pulmonares
  - a. Astenia
  - b. Anorexia
  - c. Acropaquias
  - d. Dolores articulares

### 1.6.1 SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL TUMOR PRIMARIO<sup>29,39,42</sup>

#### 1.6.1.1 Tos

La tos irritativa es el síntoma más frecuente. La mayoría de pacientes con cáncer de pulmón presentan previamente tos y expectoración debido a su bronquitis crónica, por lo que la tos puede no ser valorada de forma correcta como síntoma inicial.

Por lo tanto, cualquier **cambio en la tos o expectoración** debe tenerse en cuenta.

Puede estar causada por tumores centrales endobronquiales, que actúan como un cuerpo extraño y pueden producir neumonitis obstructiva, o por aumento de las adenopatías.

### **1.6.1.2 Hemoptisis**

Aparece en un **tercio de los casos como síntoma inicial**. Es frecuente de forma precoz y puede no valorarse de forma correcta en pacientes con EPOC.

Puede variar desde una pequeña cantidad que sólo tiñe el esputo hasta una hemoptisis masiva.

En pacientes mayores de 40 años, fumadores y con expectoración hemoptoica es necesario realizar un estudio para descartar un cáncer de pulmón aunque la radiografía de tórax sea normal.<sup>29,39</sup>

### **1.6.1.3 Neumonía obstructiva**

Los pacientes que presentan neumonías recurrentes con la misma localización deben ser sometidos a un estudio para descartar la presencia de un cáncer de pulmón.

Pueden presentar fiebre como consecuencia de una neumonitis obstructiva, o causada por la necrosis del tumor que puede dar lugar a la formación de un absceso pulmonar.

### **1.6.1.4 Disnea**

Suele ser un síntoma tardío aunque puede aparecer de forma precoz en el 60% de los pacientes. Suele ser consecuencia de la obstrucción de un bronquio principal o de la tráquea por el tumor. El estridor aparece si el tumor afecta a la tráquea.

En los tumores periféricos también puede ser el resultado de un derrame pleural o si son tan grandes como para interferir en la función pulmonar. Si existe linfagitis carcinomatosa el paciente también puede presentar disnea.

## 1.6.2 SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA EXTENSIÓN INTRATORÁCICA<sup>29,39,42</sup>

### **1.6.2.1 Dolor torácico**

La mitad de los pacientes refieren dolor torácico al diagnóstico. Es más frecuente en los tumores periféricos. Es un dolor sordo, que no se relaciona con la tos ni los movimientos respiratorios y que generalmente se localiza en la línea media o en el lado del tumor.

Cuando el dolor es más severo, persistente y bien localizado, con características pleuríticas puede significar afectación tumoral de la pleura o de la pared torácica.

La presencia de dolor a nivel del hombro puede ser debido a un tumor del sulcus superior o a un tumor que invade la porción central del diafragma.

### **1.6.2.2 Parálisis del Nervio Recurrente Laríngeo o del Nervio Frénico**

La afectación del nervio frénico o del recurrente son síntomas poco frecuentes al diagnóstico y corresponden a tumores en fases avanzadas.

La disfonía por compresión o invasión del nervio recurrente, frecuente en los tumores izquierdos por aumento de las adenopatías de la ventana aortopulmonar, es excepcional en el lado derecho.

La parálisis frénica puede contribuir a la aparición de disnea y puede observarse en la radiografía de tórax como una elevación del hemidiafragma.

### **1.6.2.3 Síndrome De Pancoast**

Los tumores del sulcus superior se localizan en los lóbulos superiores junto al plexo braquial. Presentan síntomas relacionados con la infiltración de las raíces nerviosas del plexo braquial C8, D1 y D2.

Puede aparecer dolor en el hombro con irradiación cubital, atrofia cutánea y muscular y alteración de la temperatura del brazo.

Si existe compromiso del ganglio estrellado de la cadena simpática puede aparecer un síndrome de Claude-Bernard-Horner: ptosis, miosis, enoftalmos y anhidrosis de la cara y del brazo ipsilateral.

### **1.6.2.4 Síndrome De Vena Cava Superior**

El síndrome de vena cava superior puede deberse a un cáncer de pulmón entre el 46-75% de los casos, tanto por compresión o invasión de la misma.

Los pacientes presentan edema en esclavina y aumento de la circulación colateral del cuello y de la pared anterior del tórax. Puede asociarse también cefalea, vértigo, visión borrosa, disnea, dolor torácico, disfagia y síncope.

Es más frecuente en los tumores de células pequeñas seguido del carcinoma escamoso.

### **1.6.2.5 Pleura y Diafragma**

La afectación pleural ocurre entre el 8 y el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón y en el 25% de los casos es asintomática.

El líquido suele ser serohemático y los síntomas que puede producir son el dolor pleurítico, la disnea y la tos.

El derrame pleural en los pacientes con cáncer de pulmón puede deberse a la afectación directa de la pleura visceral por el tumor, a una atelectasia obstructiva o a compresión de los vasos linfáticos por bloqueo tumoral de los ganglios mediastínicos.

Un derrame pleural en un paciente con un cáncer de pulmón no siempre es signo de inoperabilidad. Por otra parte la negatividad de una citología no indica que el proceso no sea maligno.<sup>40</sup>

### **1.6.2.6 Disfagia**

Es un síntoma poco frecuente (2%) y puede deberse a la invasión directa por el tumor o por compresión extrínseca debido al aumento de tamaño de los ganglios mediastínicos.

### **1.6.2.7 Corazón**

La invasión local y las metástasis por diseminación hematógica o por diseminación linfática retrógrada pueden provocar afectación del corazón o del pericardio.

La afectación pericárdica se presenta de dos formas: arritmias, síntomas de fallo cardiaco derecho o taponamiento cardiaco por un derrame pericárdico.

### 1.6.3 SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA EXTENSIÓN EXTRATORÁCICA<sup>29,39,42</sup>

La frecuencia de la afectación extratorácica depende del tipo histológico y del grado de diferenciación del cáncer de pulmón. Los carcinomas de células pequeñas y los carcinomas indiferenciados presentan mayor número de metástasis a distancia.

#### **1.6.3.1 Hígado**

La afectación hepática, que aparece hasta en el 35% de los pacientes, puede dar lugar a astenia y pérdida de peso, dolor epigástrico y hepatomegalia. La ictericia es poco frecuente. En los hallazgos analíticos se objetiva un aumento de las transaminasas.

#### **1.6.3.2 Sistema Nervioso Central**

Las metástasis en el sistema nervioso central aparecen en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico.

El cáncer de pulmón es la neoplasia que causa con más frecuencia metástasis cerebrales. Entre el 40 y el 60% de las metástasis cerebrales son producidas por esta causa.

El 80-85% se localizan en los lóbulos frontales y el 10-15% en el cerebelo. Estas lesiones aparecen con mayor frecuencia en el cáncer de pulmón de células pequeñas seguido del carcinoma de células grandes.

Las metástasis cerebrales pueden producir síntomas como cefalea, náuseas y vómitos, crisis comiciales o focalidad neurológica. La cefalea suele presentarse por la mañana, aumentando de intensidad y puede acompañarse de signos de hipertensión intracraneal

(papiledema, confusión y letargia). Las metástasis a nivel del cerebelo pueden cursar con ataxia.

### **1.6.3.3 Huesos**

El 25% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan metástasis óseas y en su mayoría localizadas en el esqueleto axial: columna, costillas, fémur y cadera.

Los signos y síntomas más frecuentes son dolor localizado, fracturas patológicas e hipercalcemia, aunque el 20-25% pueden ser asintomáticos.

En la radiografía simple se observan imágenes osteolíticas, pero en algunos casos de adenocarcinoma pueden aparecer imágenes osteoblásticas.

### **1.6.3.4 Glándulas Suprarrenales**

Las metástasis suprarrenales por cáncer de pulmón son en su mayoría asintomáticas y aparecen hasta en el 20% de los pacientes. Es importante el estudio radiológico con TC abdominal durante el estudio de extensión para detectarlas.<sup>41</sup>

### **1.6.3.5 Localizaciones Infrecuentes**

Existen además otras posibles afectaciones metastásicas aunque son infrecuentes como el tracto gastrointestinal y los riñones que suelen ser asintomáticos.

Las metástasis cutáneas o subcutáneas pueden aparecer como masas eritematosas indoloras de crecimiento rápido, generalmente localizadas en el tronco, el cráneo o el cuello.

#### 1.6.4 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS<sup>29,39,42</sup>

Los tumores pulmonares también pueden dar lugar a signos y síntomas secundarios a sustancias que secreta el propio tumor como polipéptidos, hormonas, anticuerpos o citoquinas.

Aparecen en el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón y son más frecuentes en los carcinomas de células pequeñas. Pueden ser el primer síntoma y suelen desaparecer tras la exéresis del tumor. Pueden ser el primer signo de recurrencia.

##### **1.6.4.1 Síndromes Endocrinos**

Existen varios síndromes paraneoplásicos endocrinos asociados con el cáncer de pulmón, siendo el más frecuente de ellos el **Síndrome de Cushing**. Se produce por una secreción ectópica de ACTH, aunque sólo es clínicamente evidente en el 2-7% de los casos.

Se asocia con mayor frecuencia al carcinoma de células pequeñas, siendo un factor de mal pronóstico. Los signos y síntomas pueden aparecer antes, de forma concomitante o después del diagnóstico del tumor. Los pacientes pueden presentar alcalosis hipocaliémica, edema, atrofia muscular, confusión o depresión.

Otro Sd. paraneoplásico es la **Hipercalcemia no Metastásica** por secreción de PTH-rP, una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH), más frecuente en los carcinomas escamosos. La clínica se caracteriza por síntomas neurológicos como irritabilidad, confusión, cefalea, letargia y deshidratación.

**El Síndrome por Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIADH)** provoca una diabetes insípida, con hiponatremia, aumento de la excreción urinaria de sodio, anorexia, náuseas y vómitos, confusión e incluso coma.

La **Ginecomastia** dolorosa, uni o bilateral, puede aparecer de forma más frecuente en los adenocarcinomas por un aumento en la secreción de HCG (Gonadotropina Coriónica Humana).

#### **1.6.4.2 Síndromes Neurológicos**

Aparecen sólo en un 4-5% de los pacientes con cáncer de pulmón. Para su diagnóstico es necesario descartar primero la afectación metastásica del sistema nervioso, alteraciones hidroelectrolíticas, enfermedades cerebrovasculares, infecciones o intoxicaciones.

La mayoría son debidos a una reacción autoinmune ya que el tumor comparte antígenos con el tejido nervioso normal. Se asocian con mayor frecuencia al carcinoma de células pequeñas, pueden aparecer mucho antes del diagnóstico y ser el primer signo de recurrencia.

La **Neuropatía Periférica Sensorial** es la neuropatía periférica más característica que se asocia al carcinoma de célula pequeña. Se presenta como una pérdida de sensibilidad, especialmente de la propioceptiva de inicio subagudo. La atrofia muscular, la arreflexia y la pérdida de sensibilidad distal son los síntomas principales.

La pérdida neuronal y la infiltración linfocítica perivascular del complejo hipocampo-amigdalario, el tronco del encéfalo, la médula y el cerebelo, da lugar a una **Encefalomiелitis Paraneoplásica**. La clínica depende de la zona de mayor afectación: alteración de la memoria, demencia y alteraciones psiquiátricas si se afecta el sistema límbico; parálisis sensitiva y motora de inicio subagudo si se afecta la médula; ataxia, disartria e hipotonía si existe afectación del cerebelo.

La **Neuropatía Autonómica** es un síndrome paraneoplásico menos frecuente. Los pacientes presentan alteración de las funciones

reguladas por el sistema autonómico: hipotensión ortostática, vejiga neurógena o pseudoobstrucción intestinal.

Otra posible afectación es la **Retinopatía asociada al Cáncer** de pulmón de células pequeñas, que cursa con una pérdida de visión de forma rápida por degeneración de los fotorreceptores.

El **Síndrome Miasteniforme de Eaton-Lambert** es poco frecuente pero suele aparecer en mujeres y antes de la aparición de signos de cáncer de pulmón. La fatiga muscular, la sequedad de boca, la disartria, la disfagia, la diplopia y la ptosis palpebral son algunos de los síntomas.

#### **1.6.4.3 Síndromes Cutáneos**

Son un grupo de dermatosis que podrían ser causadas por la secreción de citoquinas por parte del tumor. Dentro de este grupo se encuentran:

- **Hipertrichosis Lanuginosa**, crecimiento rápido de un pelo fino y largo en las orejas o la frente.
- **Síndrome de Bazex**, hiperqueratosis eritematosa de palmas y plantas, pruriginosa, que aparece en el carcinoma escamoso y responde a la exéresis del tumor primario.
- **Síndrome de Láser-Trelat**: aparición de zonas de hiperqueratosis seborreica pruriginosas y que pueden asociarse a acantosis nigricans. Se observa con mayor frecuencia en los adenocarcinomas.
- **Tromboflebitis migratoria o Síndrome de Trousseau**. Son flebitis espontáneas en miembros superiores e inferiores que aparecen y vuelven a recidivar. Suele ser precoz y a veces

aparecen antes del diagnóstico. Su etiología en parte se explica por la presencia de procoagulantes en el tumor, como tPA o el llamado "procoagulante del cáncer", un activador independiente del factor X, que es activo en ausencia de factor VII y por otra parte por el aumento de factores de la coagulación circulantes, trombocitosis reactiva, trastornos de la función plaquetaria y por hiperviscosidad sanguínea resultante de la eritrocitosis e hiperglobulinemia.

#### **1.6.4.4 Osteopatía Hipertrófica**

La osteopatía hipertrófica se caracteriza por la existencia de dedos en palillo de tambor, proliferación perióstica de los huesos largos y artritis. Se asocia con mayor frecuencia a los carcinomas escamosos y a los adenocarcinomas.

También puede asociarse a patología no neoplásica como fibrosis pulmonar, neumoconiosis o procesos pulmonares supurativos.



Figura 28. Dedos en palillo de tambor

## 1.7 DIAGNÓSTICO

La sospecha del cáncer de pulmón debe realizarse por la clínica, si bien existe un 5% de los pacientes que no presentan ninguna sintomatología y se diagnostica como un hallazgo radiológico.

En las fases precoces de la enfermedad los síntomas inespecíficos suelen pasar desapercibidos para el paciente, o no son valorados correctamente por su médico.

En la serie de Carbone de 678 pacientes con cáncer de pulmón sólo el 6% eran asintomáticos, el 27% presentaban síntomas relacionados con el tumor primario y el 32% presentaban síntomas sistémicos.<sup>42</sup>

Cuando se sospecha un cáncer de pulmón es necesario tener una confirmación citológica o histológica y estadificarlo para poder aplicar el tratamiento más correcto en cada caso.

Están disponibles una serie de exploraciones, más o menos invasivas, que permiten llegar al diagnóstico clínico y realizar un estudio de extensión.

Hay que tener en cuenta que muchas veces el paciente no da importancia a los síntomas que presenta y otras veces es el médico el que no está atento a los signos y síntomas precoces.

Existen varios estudios que han analizado el retraso entre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con un cáncer de pulmón.

La media de retraso entre la aparición de síntomas y la primera visita a un médico suele ser de 15 días, siendo la media entre la aparición del primer síntoma y el tratamiento de 4 meses<sup>43</sup>.

En una serie del Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico Español la media entre el diagnóstico y el tratamiento era de unos 45 días.<sup>44,45</sup>

### 1.7.1 ANAMNESIS

El interrogatorio debe incluir datos sobre la exposición a tabaco y a carcinógenos ambientales y antecedentes de otras neoplasias.

Es muy importante hacer hincapié sobre síntomas a los que se les da poca importancia, como la tos, esputos hemoptoicos o el motivo del abandono del hábito tabáquico, que indica que el paciente presenta síntomas que atribuye al hecho de fumar, por lo que voluntariamente cesa en el hábito.

Dado que la mayoría de los pacientes que presentan un cáncer de pulmón son fumadores y presentan tos y expectoración de forma habitual, es necesario tener en cuenta cualquier cambio en la tos y la expectoración de estos pacientes.

Los esputos hemoptoicos deben ser también un síntoma a tener en cuenta, ya que en ocasiones el paciente es derivado al ORL y únicamente se realiza una exploración laríngea, pasando desapercibido un posible cáncer de pulmón.

Debe investigarse la presencia de síntomas como el dolor torácico (de gran valor para el diagnóstico de la afectación de pared), disfagia o disnea.

La historia de neumonías de repetición o una neumonía que no evoluciona de forma correcta deben hacer pensar en la posibilidad de un cáncer de pulmón subyacente.

Insistiendo en la historia clínica de forma retrospectiva se pueden descubrir síntomas precoces, ocurridos meses o incluso años antes, a los que el paciente y muchas veces el médico no dieron importancia.

Algunos de los “síntomas ultraprecoces” que se pueden encontrar son:

- Abandono del hábito tabáquico
- Dolores articulares
- Acropaquia
- Tos
- Expectoración hemoptoica

Si únicamente se sospecha un cáncer de pulmón cuando aparecen síntomas tales como la disfonía, la disfagia, la disnea o la anorexia, el diagnóstico dará como resultado un estadio avanzado y por tanto con peor pronóstico.

Una pérdida de peso importante, síntomas locales como dolor óseo o cefalea pueden indicar la presencia de metástasis a distancia<sup>46</sup>.

Las metástasis suprarrenales o hepáticas suelen ser asintomáticas, no así las óseas o las del SNC.

Es posible definir un tipo de “paciente de riesgo” para el desarrollo de un cáncer de pulmón:

- Mayor de 40 años con una persistencia del hábito tabáquico de más de 20 años.
- Antecedentes de TBC
- EPOC
- Laringectomía por cáncer de laringe

Ante cualquier síntoma sospechoso en estos pacientes de riesgo es necesario iniciar todas las exploraciones para descartar la existencia de un cáncer de pulmón.

### 1.7.2 EXPLORACIÓN FÍSICA

Durante la exploración física es imprescindible buscar adenopatías palpables escalénicas o en la fosa supraclavicular.

También es posible objetivar un síndrome de vena cava superior, una masa en pared torácica, palpar puntos costales dolorosos, etc. Se puede constatar una disfonía por parálisis del nervio recurrente.

Las acropaquias, presentes también en algunas enfermedades pulmonares no neoplásicas, pueden pasar desapercibidas para el médico e incluso para el propio paciente.

La auscultación pulmonar puede detectar zonas de hipofonesis ya sea por la existencia de una masa pulmonar, de una condensación o de derrame pleural.

### 1.7.3 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

#### **1.7.3.1 Analítica general**

Siempre es necesario realizar un estudio analítico hematológico y bioquímico general. Otros estudios analíticos serán necesarios en función de la clínica que presente el paciente.

La afectación hepática por metástasis se observa como un aumento de transaminasas. Niveles elevados de fosfatasa alcalina pueden ser signos de afectación ósea.<sup>42</sup>

En las fases avanzadas de la enfermedad es posible encontrar una anemia normocítica o microcítica que puede deberse a diversos factores como una enfermedad crónica, déficit de hierro o infiltración de la médula ósea.<sup>42</sup>

También es posible observar alteraciones en los leucocitos como aparición de mieloblastos y mielocitos en sangre periférica, leucocitosis o eosinofilia o reacciones leucemoides por infiltración de la médula ósea.<sup>42</sup>

La trombocitosis suele ser frecuente cuando la enfermedad está en una fase avanzada.<sup>42</sup>

### **1.7.3.2 Citología de esputo**

Es un método no invasivo, sencillo y efectivo, pero depende de la capacidad del paciente para expectorar y de la situación del tumor, ya sea central o periférica.

La muestra para el análisis se recoge de la primera expectoración de la mañana y del esputo inducido tras nebulizaciones o tras broncoscopia.

Su sensibilidad varía entre el 65% y el 87%, siendo mayor en carcinomas escamosos.<sup>47,48</sup>

Existen también falsos positivos en neumonías, tuberculosis e infartos pulmonares. El análisis citológico del esputo combinado con nuevas técnicas de detección de las alteraciones moleculares podría aumentar su sensibilidad.

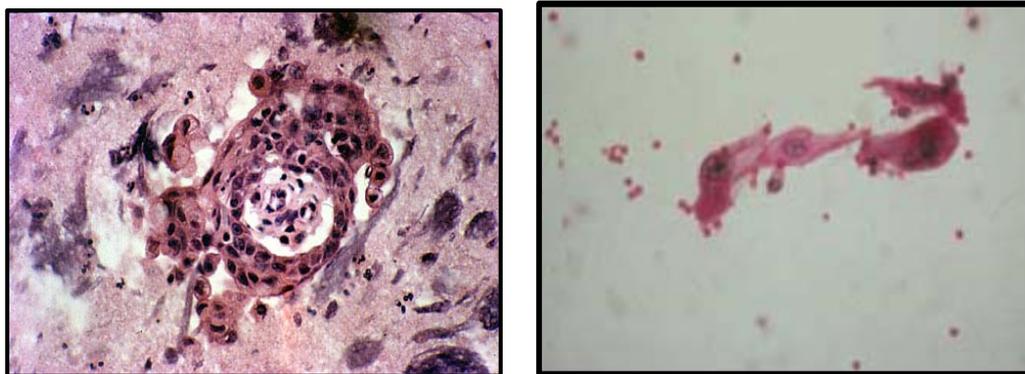


Figura 29. Citología de esputo de carcinoma escamoso

#### 1.7.4 TÉCNICAS DE IMAGEN

##### 1.7.4.1 Radiografía de tórax

Actualmente es una exploración de baja sensibilidad y especificidad que complementa al TC, pero que no puede ser la base para el diagnóstico porque pasan desapercibidos el 79% de los tumores de menos de 2 cm. y el 50% de los de más de 2 cm.<sup>14</sup>

En una revisión de Queckel se observa que no se diagnostican lesiones visibles en la radiografía en el 50% de los pacientes y que entre el 60 y el 80% de los tumores diagnosticados con TC pasan desapercibidos en la radiografía.<sup>15,47</sup>

El 25% del parénquima queda enmascarado por otras estructuras anatómicas.<sup>15,47</sup>

La radiología simple informa de la presencia de derrame pleural, de la existencia de otros nódulos pulmonares, de la afectación costal o de una parálisis diafragmática.

**Una radiografía negativa da sensación de falsa normalidad.** La obtención de una radiografía de tórax normal en un "paciente de riesgo" con algún síntoma de sospecha no debe descartar la realización de otras exploraciones más sensibles.

#### **1.7.4.2 TC Toracoabdominal**

La TC Toracoabdominal es, en este momento, la exploración radiológica fundamental. Esta técnica de imagen permite el estudio de extensión a nivel torácico y abdominal, necesario para el estudio de posibles metástasis a nivel hepático o suprarrenal.

En un estudio recientemente publicado en el que se realizaron TC de screening a 31.567 pacientes con riesgo pero asintomáticos, a los pacientes a los que se les diagnosticó un cáncer de pulmón el 85% estaban en estadio I y la supervivencia estimada a los 10 años fue del 88%.<sup>49</sup>

Con los TC helicoidales es posible detectar nódulos de menos de 5mm que pasan desapercibidos en la radiografía simple. También mejora la detección de nódulos situados en las bases, que con la TC convencional podrían pasar desapercibidos por los movimientos respiratorios. En el estudio de Costello se detecta un 40% más de nódulos pulmonares con la TC helicoidal que con el convencional.<sup>50,51</sup> Es muy útil para definir la relación del tumor con las estructuras vecinas.<sup>48,52</sup>

La TC es una exploración muy valiosa en la evaluación del mediastino, tanto de las estructuras vasculares como de las adenopatías.

La TC presenta una sensibilidad que varía entre el 57% y el 67% y una especificidad del 82-83%, siendo su precisión diagnóstica del 78%.<sup>15,46,53,54,55</sup>

En el caso de la evaluación de la afectación ganglionar, en general se consideran como afectados los ganglios que presentan un diámetro menor mayor de 1cm. Pero es necesario tener en cuenta que los ganglios mediastínicos presentan diferentes diámetros según su localización y que existe controversia sobre cuál es el diámetro más apropiado para medir el tamaño.<sup>11,51,56</sup>

Diferentes autores consideran que es necesario tomar como referencia para el tamaño el diámetro del eje corto del ganglio, puesto que al tener una disposición oblicua esta medida sería más precisa.<sup>51</sup>

Los ganglios más grandes son los del nivel 7 ( $6.2 \pm 2.2\text{mm}$ ), seguidos de los del nivel 10R ( $5.9 \pm 2.1\text{mm}$ ). Los ganglios del nivel 2 son más pequeños que los del nivel 4 y estos menores que los hiliares.<sup>51,56</sup>

El tamaño para la estadificación ganglionar no es del todo fiable porque pueden existir falsos positivos por otras causas como la neumonitis obstructiva.<sup>53-55,57</sup>

McLoud encuentra un 13-15% de ganglios positivos con un tamaño menor de 1 cm. en la TC.<sup>53,57</sup>

La aparición de un ganglio de crecimiento mediano con un área central de densidad grasa se considera una variante de la normalidad.<sup>51</sup>

Se pueden distinguir varias características radiológicas de cada tipo histológico de cáncer de pulmón.<sup>52</sup> El carcinoma escamoso suele ser

central y aparece como una atelectasia o como una masa cavitada (82%).<sup>52</sup>

El adenocarcinoma es típicamente periférico y solo se cavita en el 4 % de los casos. En la TC se puede observar una opacidad en vidrio esmerilado que crece muy lentamente o una masa sólida de crecimiento muy rápido.<sup>52</sup>

En el caso del carcinoma bronquioloalveolar existen tres posibles formas de presentación: un nódulo o masa pulmonar único (41%), una enfermedad multicéntrica (36%), o un área de consolidación parenquimatosa (22%). En la TC se observan de forma característica un broncograma aéreo o una zona de baja atenuación dentro de la masa.<sup>52</sup>

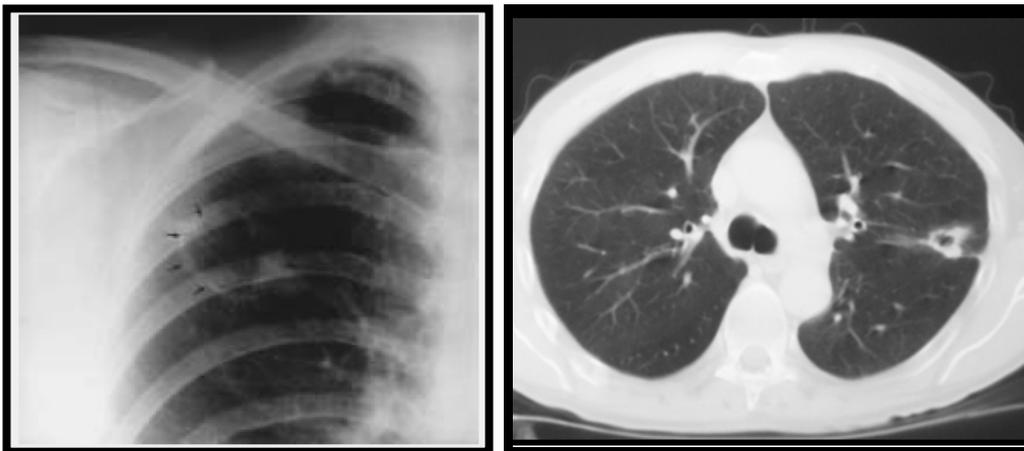


Figura 30. Masa pulmonar cavitada (carcinoma escamoso)

Una zona de condensación periférica persistente con nódulos pulmonares en el mismo o en otros lóbulos también sugiere la existencia de un carcinoma bronquioloalveolar.

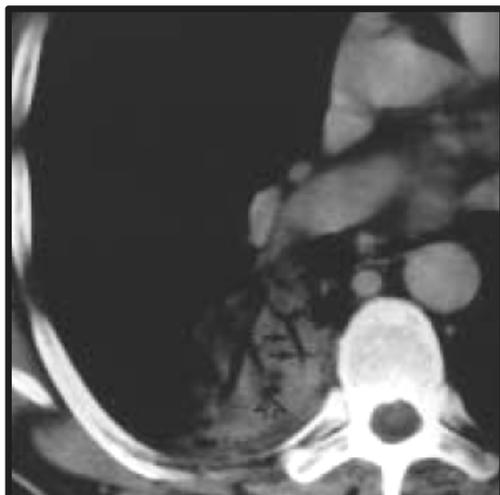


Figura 31. Imagen de condensación con broncograma aéreo (carcinoma bronquioloalveolar)

El carcinoma indiferenciado de célula pequeña suele presentarse como grandes conglomerados ganglionares hiliares y mediastínicos y en el 41% de los casos se observa un nódulo en el parénquima adyacente.

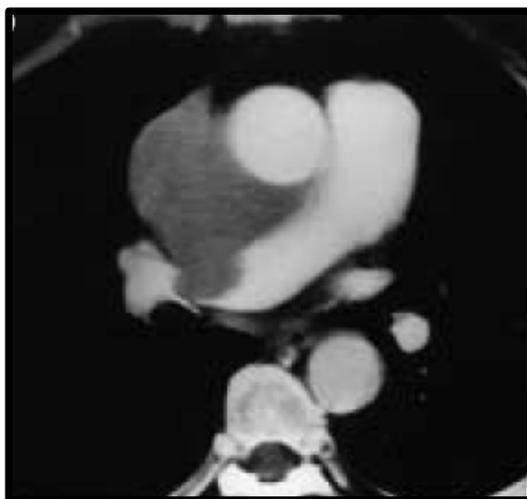


Figura 32. Masa mediastínica invadiendo arteria pulmonar (carcinoma indiferenciado de célula pequeña)

### 1.7.4.3 Resonancia Magnética Nuclear

La Resonancia Magnética ofrece mejor definición de las lesiones que afectan pared, diafragma, corazón y grandes vasos, cuerpos vertebrales, el canal medular y el plexo braquial.<sup>46,52,57</sup>

Aporta mayor precisión en el diagnóstico de los tumores del sulcus superior y de la invasión de mediastino que la TC<sup>46,52</sup>, pero no consigue mejorar los datos ofrecidos por la TC sobre el parénquima pulmonar. Además requiere mayor tiempo de exploración y su coste es más elevado.

Si existe clínica de cefalea u otro tipo de alteración neurológica del SNC, la resonancia magnética cerebral permite detectar la existencia de metástasis con mayor sensibilidad que la TC. Es también útil en la diferenciación entre adenomas y metástasis suprarrenales.

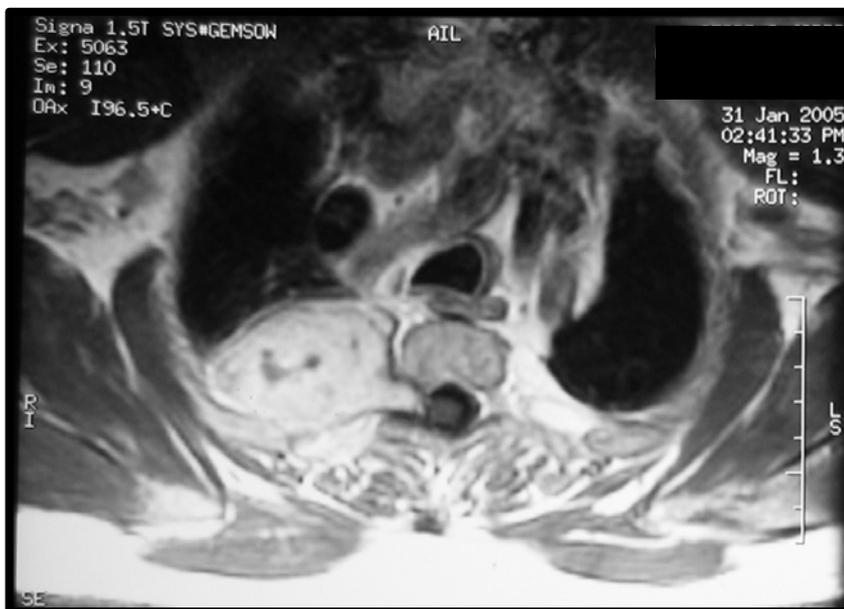


Figura 33. RM: masa tumoral invadiendo el canal vertebral

#### **1.7.4.4 Tomografía por emisión de positrones (PET)**

Es una técnica de imagen que mide la actividad metabólica de las células tumorales, las cuales presentan una elevación en el consumo de glucosa.

Es útil en el estudio del nódulo pulmonar solitario y para descartar metástasis a distancia (glándulas suprarrenales o hígado), pero su resolución anatómica espacial es peor que la TC.

El PET tiene una sensibilidad entre el 84 - 96.8% y una especificidad del 77.8 al 89%. Presenta menor sensibilidad en lesiones de menos de 1.2cm.<sup>15,46,52-54,57,58,59</sup>

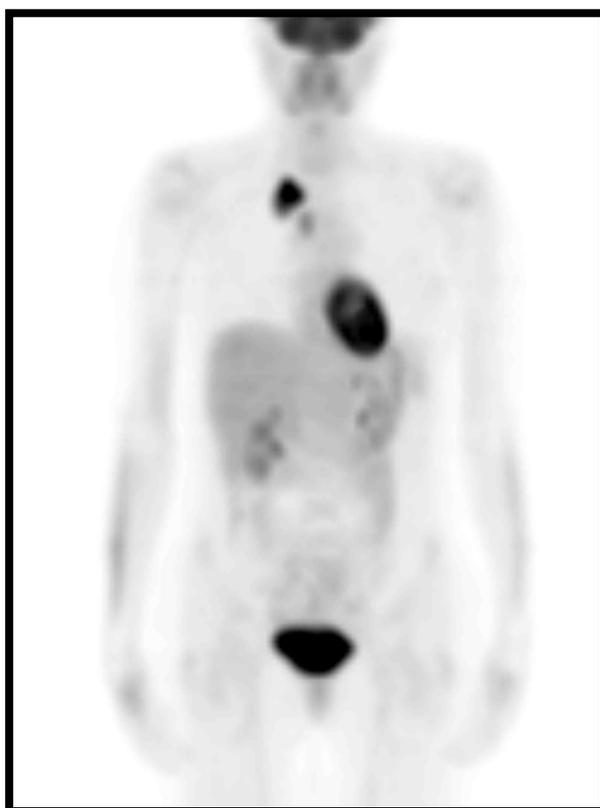


Figura 34. PET: Captación patológica de masa en LSD y ganglios mediastínicos

Comparado con la TC y la Ecografía Endoscópica, el PET tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de adenopatías mediastínicas, con un valor predictivo positivo y negativo del 78% y del 93% respectivamente.<sup>15,53,57,58</sup>

Pueden existir falsos positivos en caso de enfermedades inflamatorias o granulomatosas por lo que a veces es necesaria una confirmación histológica de dicha afectación ganglionar.<sup>15,52,53,57</sup>

Las lesiones de menos de 10mm, los tumores carcinoides y algunos adenocarcinomas pueden producir falsos negativos.<sup>15,52,53,57</sup>

Actualmente se realizan combinaciones de TC y PET obteniendo mejor resolución anatómica de estas lesiones.<sup>15,57</sup>

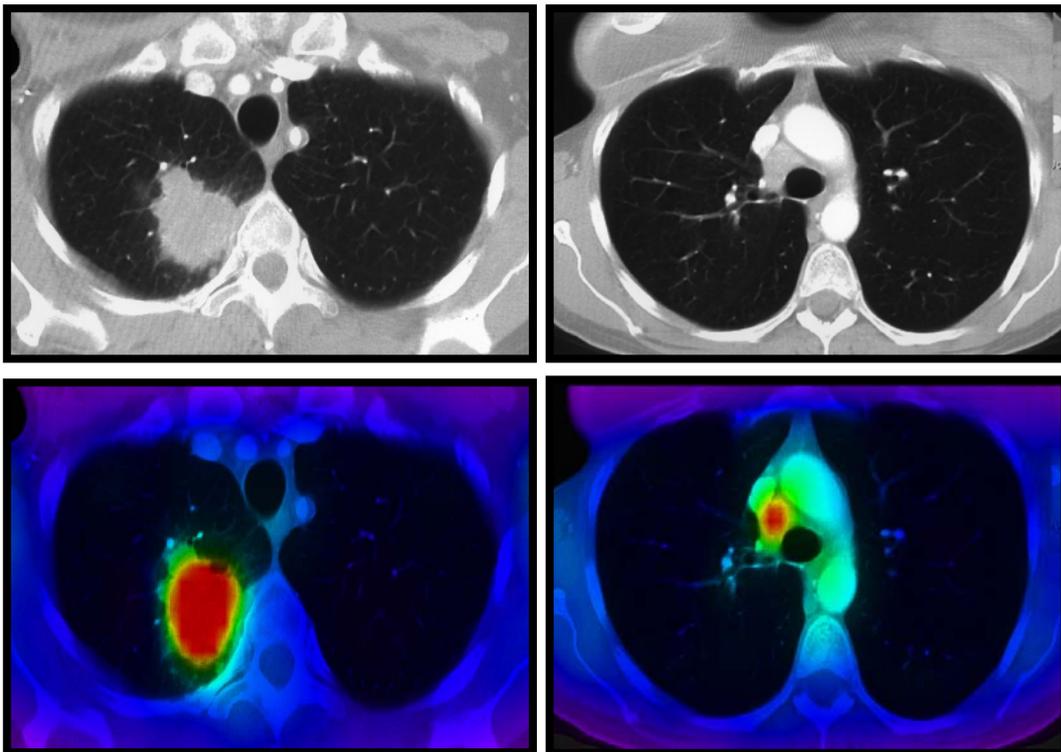


Figura 35. Masa pulmonar y adenopatía retrocava, imagen de TC y PET

#### **1.7.4.5 Gammagrafía ósea**

La gammagrafía ósea con Tc99m es la técnica de imagen de elección para objetivar metástasis óseas.

Es una exploración muy sensible pero poco específica y no se realiza de forma rutinaria, sólo cuando el paciente presenta dolor a nivel esquelético. Sin embargo, en pacientes con fosfatasas alcalinas elevadas o con dolor óseo, un aumento en la captación del trazador presenta una especificidad del 80-90%.<sup>46</sup>

### **1.7.5 TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS**

#### **1.7.5.1 Fibrobroncoscopia**<sup>48,57,60</sup>

Es una técnica invasiva que permite explorar el árbol traqueobronquial hasta la 2ª - 3ª división subsegmentaria, el aspecto, el color y la vascularización de la mucosa endobronquial. Es imprescindible para estadificar correctamente el tumor.

Se realiza bajo anestesia local y sedación y permite la obtención de diferentes muestras. Es una técnica con una mortalidad del 0,04% y una tasa de complicaciones del 0,12%, entre las que destacan el sangrado y el neumotórax.

Existen varios métodos para obtener muestras de tejido mediante la fibrobroncoscopia:

- Broncoaspirado y Lavado broncoalveolar (BAS y BAL): se pueden obtener muestras para citología de neoplasias periféricas.
- Cepillado bronquial: utilizando un cepillo pequeño se consiguen muestras citológicas de lesiones visibles o periféricas.

- Punción transbronquial o transcarinal: útil para obtener muestras de masas mediastínicas que están en contacto con algún bronquio o masas subcarinales. La punción transbronquial presenta una elevada rentabilidad en aquellos pacientes con compresión extrínseca, infiltración submucosa o una masa exofítica con superficie necrótica.<sup>60</sup> Su rendimiento, entre un 20 y un 89%, se relaciona con el tamaño y la localización de la lesión y con la experiencia del broncoscopista.<sup>57</sup>
- Biopsia bronquial: mediante unas pinzas se puede obtener mucosa bronquial de lesiones sospechosas de malignidad.

En las lesiones periféricas presenta mejor rendimiento si la obtención de muestras se realiza bajo control radiológico.

#### **1.7.5.2 Punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF)**<sup>15,48,57,61,62,63</sup>

Se puede realizar a través de fibrobroncoscopia o endoscopia esofágica. Existen ecoendoscopios que disponen de señal Doppler, lo que permite visualizar la existencia de flujo sanguíneo.

Una vez localizadas las adenopatías se realiza una punción a través de la pared de la tráquea, bronquios o esófago. Es una técnica que presenta una morbilidad muy baja, con una sensibilidad y una especificidad que oscila entre el 90-100% y una precisión del 92%.

#### **1.7.6 TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS**

Para llegar a un diagnóstico histológico se dispone de diferentes técnicas, como la punción transtorácica de los nódulos pulmonares o la biopsia de los ganglios mediastínicos a través de la mediastinoscopia.

### **1.7.6.1 Punción-aspiración con aguja fina transtorácica (PAAF) guiada por TC**<sup>15,46,48,64,65,66,67</sup>

Es muy útil en tumores periféricos para conocer la estirpe celular, pero un **resultado negativo no excluye la malignidad** y se deben continuar las exploraciones hasta llegar al diagnóstico definitivo, que generalmente se hace por toracotomía y biopsia intraoperatoria.<sup>46,67</sup>

Su rentabilidad diagnóstica es de un 80-95%. Pueden obtenerse muestras de nódulos de 10-20mm. La principal complicación es el neumotórax, con una incidencia del 22-45% según las series.

No está indicada su realización en el nódulo pulmonar solitario únicamente como diagnóstico ya que no cambiaría la actitud terapéutica.<sup>68</sup>

Si no existe diagnóstico es necesario realizar una PAAF siempre que el paciente deba recibir quimioterapia o radioterapia preoperatoria.

### **1.7.6.2 Mediastinoscopia**<sup>46,48,63,69,70,71</sup>

Es una técnica, descrita por Carlens en 1959, de alta rentabilidad diagnóstica para valorar la afectación de adenopatías mediastínicas paratraqueales, traqueobronquiales y subcarinales.

A través de una incisión supraesternal se accede al espacio pretraqueal y a los ganglios de los niveles 2, 3 y 4 derechos; 2, 4 y 5 izquierdos y a los ganglios subcarinales anteriores (nivel 7).

El principal riesgo es la lesión las estructuras vasculares vecinas, sobre todo en caso de tumores de gran volumen o de síndrome de vena cava, por la posible distorsión o infiltración de éstos. Como complicaciones se describen la lesión del nervio laríngeo recurrente en el lado izquierdo, el neumotórax y el sangrado.

La mortalidad de la mediastinoscopia en las series largas varía entre el 0 y el 0,8%, con una tasa de complicaciones del 3%.

La complicación más importante es el sangrado masivo por lesión del arco aórtico o alguna de sus ramas, de la vena cava superior, la vena azygos, o la arteria pulmonar. Estas lesiones pueden hacer necesaria una esternotomía para controlar el sangrado.

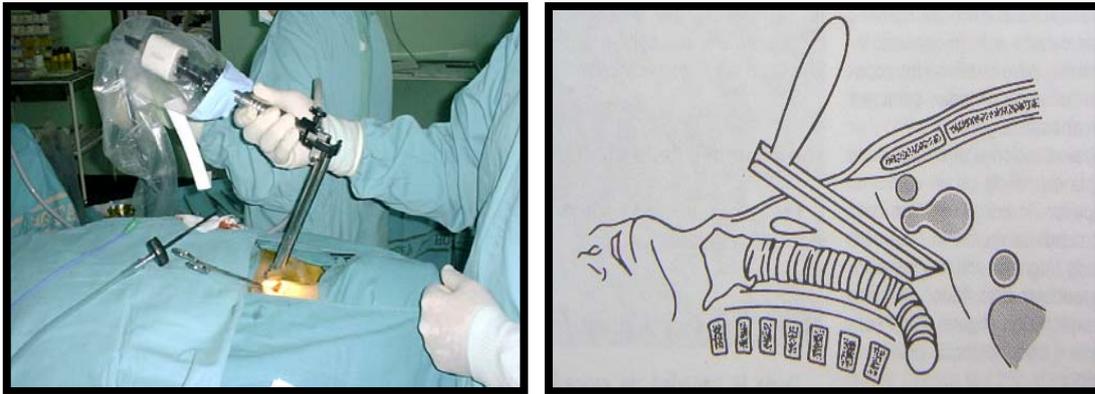


Figura 36. Mediastinoscopia: acto quirúrgico y esquema

La mediastinoscopia extendida descrita por Ginsberg<sup>72</sup> en 1987 proporciona acceso a los ganglios del nivel 5 y 6 a través de una incisión cervical introduciendo el mediastinoscopio por delante del arco aórtico.

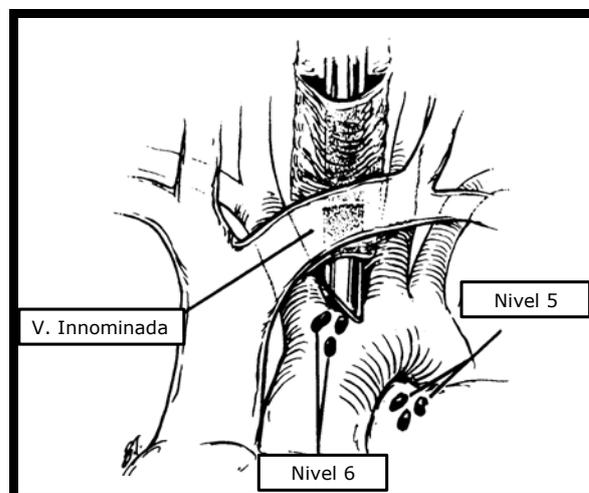


Figura 37. Mediastinoscopia extendida<sup>72</sup>

### 1.7.6.3 Mediastinotomía anterior<sup>46,63,70</sup>

La mediastinotomía es una técnica invasiva que permite acceder a las zonas del mediastino anterior que se encuentran más alejadas de la línea media y por tanto no accesibles por mediastinoscopia.

En el lado izquierdo, permite biopsiar adenopatías hiliares (nivel 10), de la ventana aortopulmonar (nivel 5) y prevasculares (nivel 6). En el lado derecho se pueden tomar muestras de los ganglios hiliares (nivel 10) y ocasionalmente a nivel de la vena cava superior y de la vena ácigos. A través de una incisión transversa sobre el 2º o 3º cartílago costal y rechazando la pleura mediastínica se accede a estas regiones.

Las posibles complicaciones son el sangrado por lesión de la aorta, la arteria pulmonar o la vena pulmonar superior.

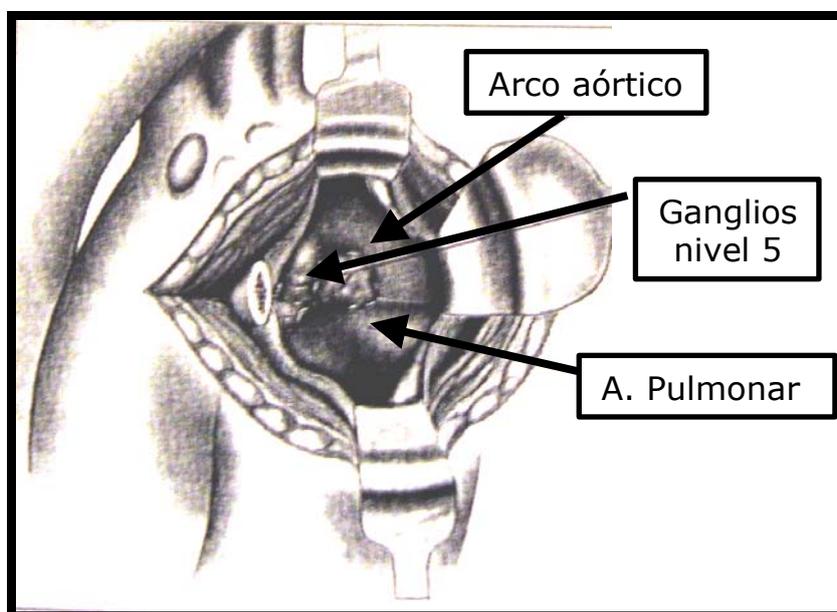


Figura 38. Mediastinotomía

#### **1.7.6.4 Toracocentesis**<sup>48,64,73</sup>

Es una técnica mínimamente invasiva útil en tumores con derrame pleural asociado por metástasis pleurales (un 19% de los pacientes con cáncer de pulmón).

Es posible encontrar células malignas entre el 50-90% de los casos. La rentabilidad mejora si se realizan citologías seriadas, porque se incrementa la cantidad de células descamadas que se analizan.

Está descrita la posibilidad de encontrar células malignas en el líquido pleural sin que ello suponga la existencia de metástasis pleurales.<sup>40</sup>

Probablemente la presencia de estas células se deba al roce del tumor con la pared durante los movimientos respiratorios, a la exudación a través de los linfáticos subpleurales, o por obstrucción linfática local regional.

Las posibles complicaciones son el neumotórax (la más frecuente) y el hemotórax por lesión de una arteria intercostal.

#### **1.7.6.5 Biopsia pleural percutánea**<sup>48</sup>

Es una técnica invasiva que permite diagnosticar la invasión pleural. Se realiza una biopsia bajo anestesia local introduciendo una aguja roma (aguja de Abrams) por el espacio intercostal.

La rentabilidad en los derrames neoplásicos es del 60%, dependiendo de la extensión y de la distribución del tumor, aunque un resultado negativo no excluye la invasión.

Las posibles complicaciones son el neumotórax, el sangrado y la lesión de alguno de los órganos abdominales (hígado, bazo, riñón).

#### **1.7.6.6. Toracoscopia**<sup>46,48</sup>

Permite explorar la cavidad torácica en su totalidad a través de una pequeña incisión por donde se introduce la óptica del toracoscopio. Se puede realizar bajo anestesia local y sedación o bajo anestesia general.

La toracoscopia permite la inspección ocular directa de toda la cavidad y elegir así el lugar más adecuado para tomar muestras de biopsia.

La principal indicación es el diagnóstico de los derrames pleurales. En aquellos pacientes con derrame pleural no filiado mediante toracocentesis o biopsia pleural, es preceptivo realizar una biopsia pleural a través de una toracoscopia.

Puede ser útil en la biopsia de adenopatías mediastínicas situadas en zonas no accesibles por mediastinoscopia como es el mediastino inferior (niveles 8 y 9). También permite tomar muestras del tumor si es éste es periférico.

## 1.8 ESTADIFICACIÓN

La estadificación pronóstica del cáncer de pulmón permite planificar el tratamiento adecuado para cada paciente. Se utilizan parámetros relacionados con el tumor (T), las adenopatías regionales (N) y las metástasis a distancia (M).

La clasificación TNM es únicamente morfológica, no incluye datos biológicos ni histológicos que también tienen importancia pronóstica, como ya es conocido.

La normativa actual de la clasificación TNM se basa en los datos publicados en 1986 y la revisión realizada por el American Joint Comitee on Cancer (AJCC) y la UICC (Union Internationale Contre le Cancer), con vigencia para 10 años<sup>74</sup>. La nueva revisión se llevará a cabo en el año 2007.

El T indica el tamaño y la localización del tumor primario, el N la localización de la afectación ganglionar y el M la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Es necesario especificar el momento clasificatorio del TNM:

- Clasificación clínica TNMc: clasificación basada en la clínica y las pruebas complementarias previas al tratamiento.
- Clasificación quirúrgica TNMq: La clasificación realizada a partir de los datos obtenidos durante la cirugía.
- Clasificación patológica TNMp: Incluye todos los datos de la clasificación clínica, de la clasificación quirúrgica y del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica y de los ganglios extirpados. **ES LA ÚNICA REAL.**

### 1.8.1 TUMOR PRIMARIO T

#### **Tx**

No se puede valorar el tumor primario, o hay tumor demostrado por citología de esputo o de lavado bronquial positiva para células malignas pero no se visualiza por técnicas de imagen o broncoscopia.

#### **T0**

No hay evidencia de tumor primario

#### **Tis**

Carcinoma in situ

#### **T1**

Tumor menor o igual a 3cm. de diámetro máximo, rodeado de pulmón o pleura visceral. Sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar.

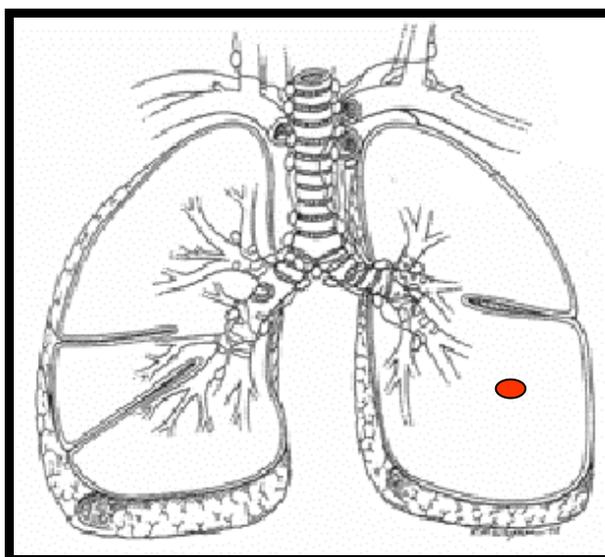


Figura 39. T1

**T2**

Tumor de más de 3 cm. de diámetro mayor.

Tumor que afecta al bronquio principal a 2 cm. o más de carina.

Tumor que invade pleura visceral

Tumor que presenta atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no afecta al pulmón completo

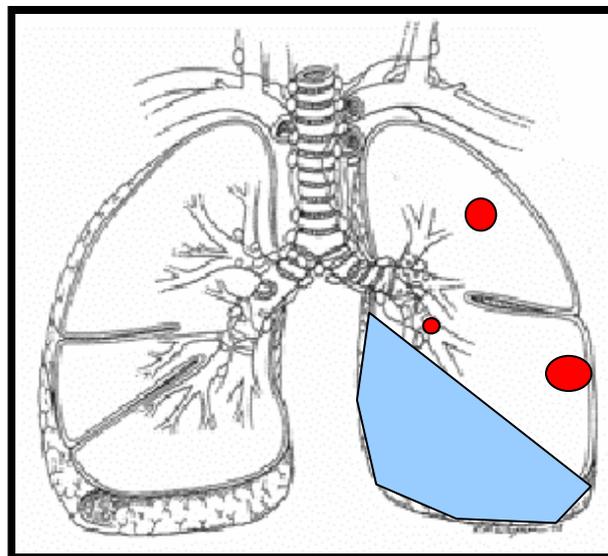


Figura 40. T2

**T3**

Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras:

- pared torácica (incluye los tumores del sulcus superior),
- diafragma,
- nervio frénico,
- pleura mediastínica o pericardio parietal.

Tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm. de carina, pero sin afectación de ésta.

Tumor con atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón completo.

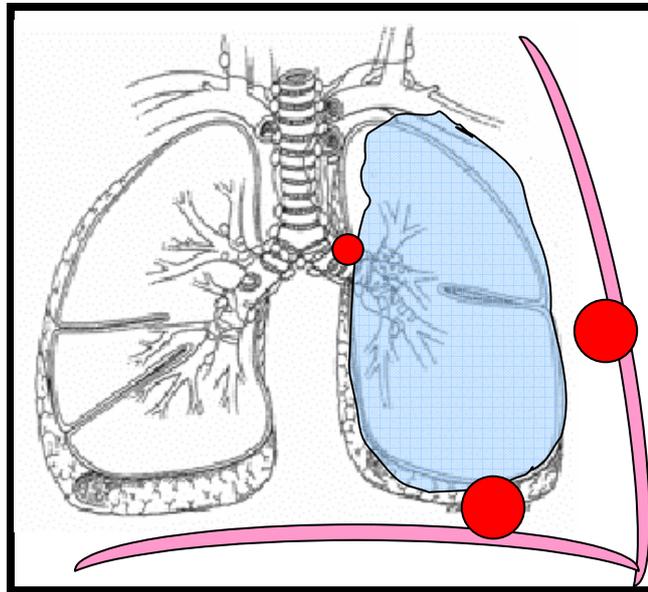


Figura 41. T3

#### **T4**

Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las estructuras mediastínicas:

- corazón,
- grandes vasos,
- tráquea y/o carina,
- esófago,
- cuerpo vertebral.

Tumor que produce parálisis de cuerda vocal por afectación del nervio recurrente laríngeo.

Tumor del sulcus que se extiende al agujero de conjunción, o presenta síndrome de Horner, afectación de vasos subclavios o de porciones profundas del plexo braquial.

Tumor con nódulos tumorales separados del original pero en el mismo lóbulo.

Tumor con derrame pleural/pericárdico maligno (citologías positivas para células malignas). La mayoría de derrames asociados al cáncer de pulmón se deben al tumor, sin embargo, hay algunos pacientes en los que los estudios histopatológicos del líquido pleural de forma repetida son negativos para células malignas, el líquido no es hemático ni exudado. Cuando todos los elementos indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debe excluir como elemento clasificatorio y no debe estadificarse como T4.

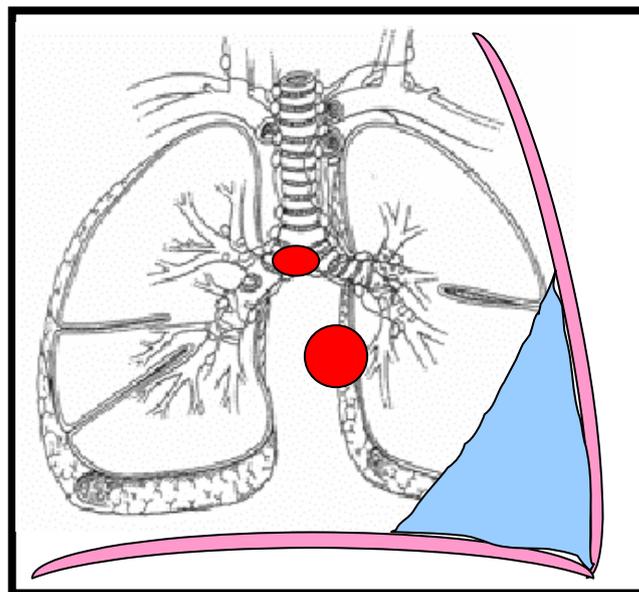


Figura 42. T4

### 1.8.2 GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES N

La clasificación de las estaciones ganglionares que se incluyen en el TNM fue establecida por Mountain y Dresler<sup>74</sup>, que combinaron las características de dos mapas linfáticos usados desde hace 30 años.

Un mapa basado en el trabajo de Naruke y defendido por el American Joint Comitee on Cancer y el segundo el mapa ganglionar propuesto por la ATS y adoptado después por el North American Lung Cancer Study Group.<sup>46,75</sup>

La descripción de la categoría N se basa en la información recogida de los pacientes tratados entre 1975 y 1982.

El mapa de los niveles ganglionares que se incluye en la clasificación TNM para la estadificación del cáncer de pulmón, se adoptó por la AJCC y la UICC, consensuando las dos clasificaciones más utilizadas en los años anteriores.<sup>74,76,77,78</sup>

Ambos mapas son similares, diferenciándose en la denominación del nivel 10 (hiliares en el mapa de Naruke; traqueobronquiales derechos los 10R y peribronquiales izquierdos los 10L en el de la ATS) y el nivel 4 que incluye los paratraqueales bajos y los ganglios de la vena azygos.

Los ganglios que se sitúan distalmente a la reflexión pleural mediastínica y por dentro de la pleura visceral son los niveles 10, 11, 12, 13 y 14 (Figura 42). Se dividen en intraparenquimatosos e hiliares<sup>8,74,78</sup>

Se diferencia su localización añadiendo detrás del número del nivel la letra **R** si son derechos y **L** si son izquierdos. Los prevasculares y los retrotraqueales se consideran ipsilaterales.

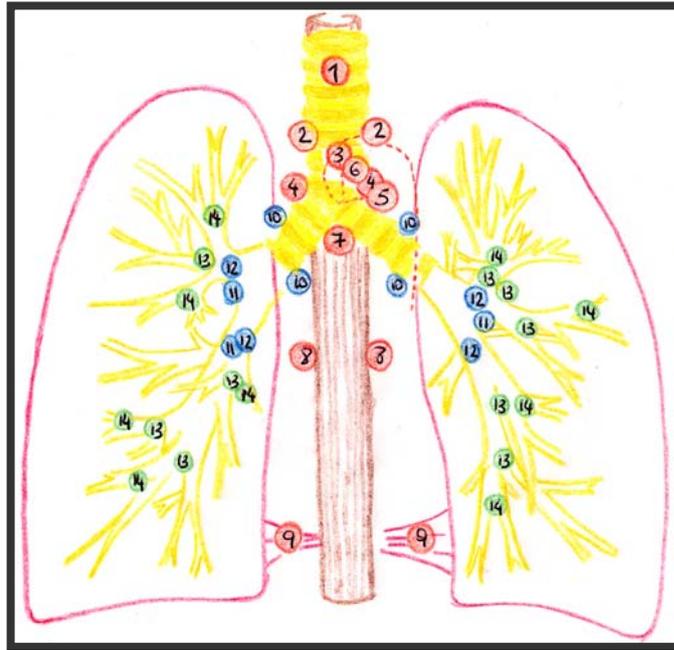


Figura 43. Ganglios mediastínicos, hiliares e intrapulmonares

Según el mapa los ganglios mediastínicos se definen como:

- **Nivel 1: Mediastínicos altos.**- situados en el tercio superior de la tráquea, tronco braquiocefálico y vena innominada, dentro del tórax.
- **Nivel 2: Paratraqueales altos.**- entre el límite inferior de los ganglios mediastínicos altos y los traqueobronquiales, son laterales a la tráquea.
- **Nivel 3:** Se clasifican **en Pretraqueales (3), Retrotraqueales (3p) y Mediastínicos Anteriores (3a)**. Los ganglios pretraqueales se sitúan caudales a los mediastínicos altos, en la pared anterior de la tráquea y en la pared posterior de la vena cava superior y el tronco venoso braquiocefálico. Los retrotraqueales (3p) se encuentran por detrás de la tráquea.

Delante del tronco venoso braquiocefálico y la porción superior del la vena cava superior se localizan los ganglios del nivel 3a.

- **Nivel 4: Traqueobronquiales.**- Se sitúan en el ángulo obtuso entre la tráquea y cada uno de los bronquios principales. En el lado derecho se sitúan por encima del bronquio principal y la vena azygos. En el lado izquierdo entre la tráquea, el nacimiento del bronquio principal izquierdo y el conducto arterioso, mediales a los subaórticos.
- **Nivel 5: Ventana aortopulmonar o subaórticos.**- Sólo situados en el lado izquierdo. Adyacentes al ductus, entre la aorta y la arteria pulmonar izquierda.
- **Nivel 6: Paraórticos.**- Anteriores y laterales a la aorta ascendente y al cayado.
- **Nivel 7: Subcarinales.**- situados por debajo de la bifurcación traqueal.
- **Nivel 8: Paraesofágicos.**- a ambos lados de la línea media, caudales a la carina y adyacentes a la pared esofágica.
- **Nivel 9: Ligamento pulmonar.**- situados dentro del ligamento pulmonar, incluyendo los ganglios de la pared posterior de la vena pulmonar inferior.

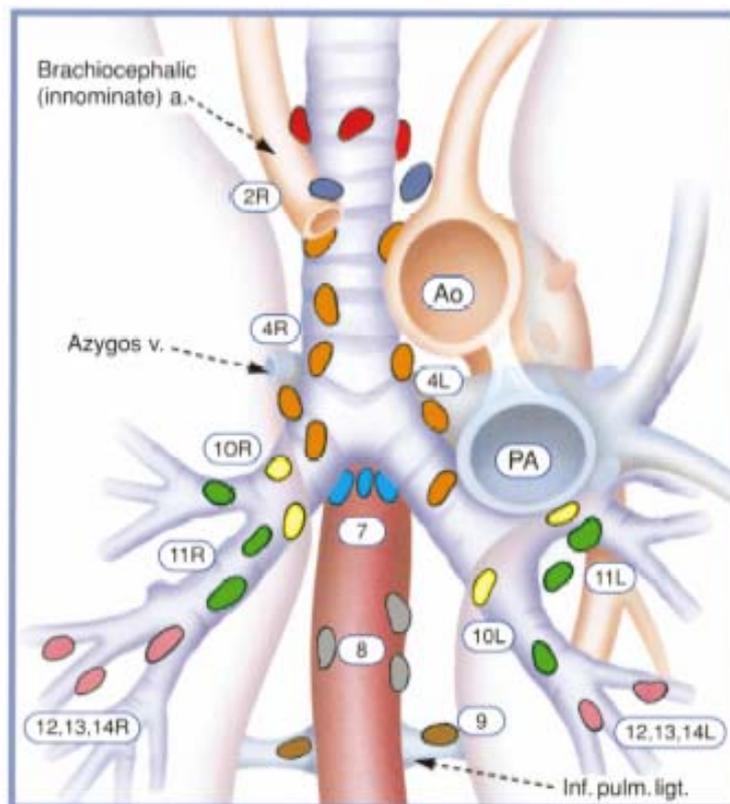
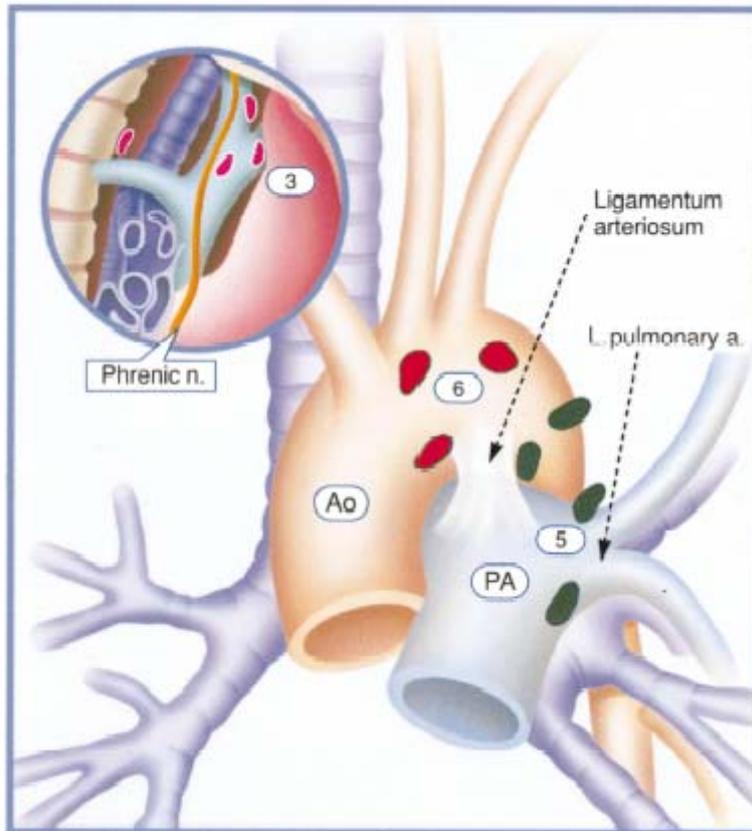


Figura 44. Mapa ganglionar de Mountain y Dresler<sup>74</sup>

- **Nivel 10: Hiliares.**- situados alrededor de los bronquios principales.
- **Nivel 11: Interlobares.**- situados entre los bronquios lobares. En el lado derecho se clasifican como 11s (ganglios entre el lóbulo superior y el medio) y 11i (entre el medio y el inferior).
- **Nivel 12: Lobares.**- se localizan alrededor de los bronquios lobares.
- **Nivel 13: Segmentarios.**- se encuentran a lo largo de los bronquios segmentarios.
- **Nivel 14: Subsegmentarios.**- se encuentran alrededor de los bronquios subsegmentarios y/o de los bronquios periféricos.

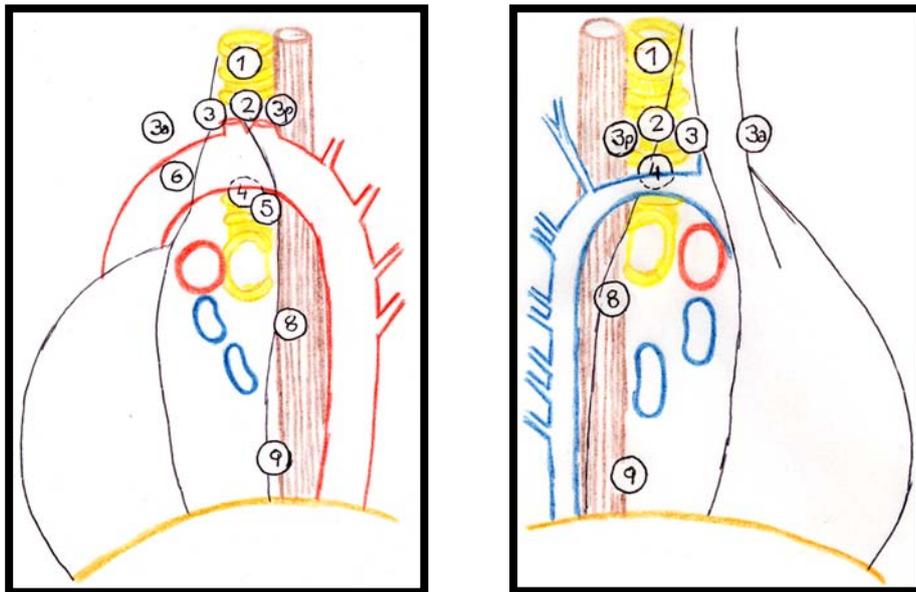


Figura 45. Niveles ganglionares mediastínicos, vista lateral

La categoría N se subdivide en:

**Nx**

No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales.

**N0**

Sin metástasis ganglionares.

**N1**

Metástasis ganglionares peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa.

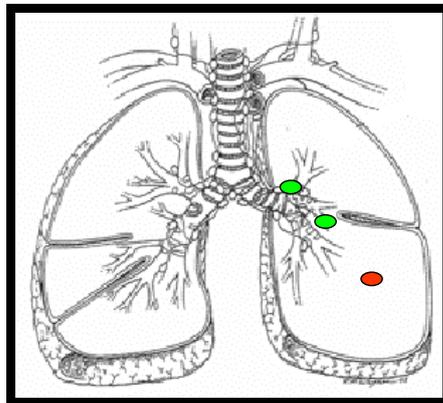


Figura 46. N1

**N2**

Metástasis ganglionares mediastínicas ipsilaterales y/o subcarinales.

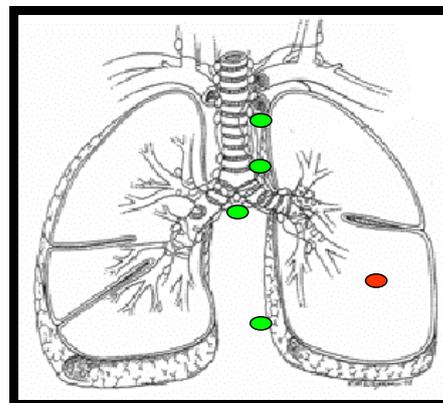


Figura 47. N2

### **N3**

Metástasis ganglionares mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas o supraclaviculares (ipsi o contralaterales).

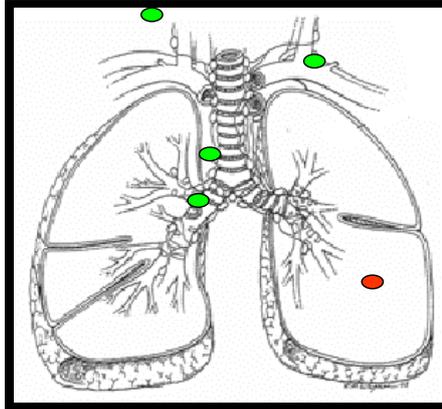


Figura 48. N3

#### 1.8.3 METÁSTASIS A DISTANCIA M

##### **Mx**

No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.

##### **M0**

No existe evidencia de metástasis a distancia.

##### **M1**

Metástasis a distancia, incluyendo nódulos tumorales en otro lóbulo pulmonar ipsi o contralateral.

De acuerdo con las categorías TNM se establece una clasificación por estadios, que agrupa a pacientes con un pronóstico similar y que recibirán una pauta terapéutica común<sup>75,46</sup>:

	T1	T2	T3	T4
N0	<b>IA</b>	<b>IB</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIB</b>
N1	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	
N2	<b>IIIA</b>			
N3	<b>IIIB</b>			

**CUALQUIER T CUALQUIER N M1 ESTADIO IV**

Tabla 6. Clasificación TNM por estadios

## 1.9 ESTUDIO DE FUNCIÓN PULMONAR

El estudio funcional preoperatorio es necesario para valorar el riesgo terapéutico, independientemente de si el tratamiento es quirúrgico, quimioterápico o radioterápico. Los parámetros que se utilizan son los siguientes.

### 1.9.1 PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

#### 1.9.1.1 Espirometría<sup>79,80</sup>

Es la exploración básica para el estudio de la función pulmonar. Es una prueba estática y dinámica que mide tanto la capacidad pulmonar como el volumen de aire movilizado en función del tiempo. Los resultados se expresan de forma numérica y gráfica. La representación gráfica se realiza mediante las curvas de volumen/tiempo y de flujo/volumen.

El valor de cada variable obtenido por el paciente se compara con el valor de referencia para los individuos de su misma edad y peso y se expresa en tantos por ciento (%).<sup>81</sup>

El FEV1 postoperatorio inferior al 40% se considera un factor de riesgo quirúrgico sobre todo cuando se realiza una neumonectomía. Cuanto mayor es la amputación pulmonar mayor es el riesgo quirúrgico.

#### 1.9.1.2 Capacidad de difusión de CO<sup>79,80,82</sup>

Esta prueba permite conocer el estado del intercambio gaseoso y aporta información sobre el estado del lecho capilar pulmonar que contacta con los alvéolos que están ventilados.

Se utiliza para evaluar el riesgo quirúrgico y en aquellos casos en que los valores espirométricos son patológicos, la DLCO es el indicador funcional más importante de morbimortalidad postoperatoria.

Existe mayor riesgo si el valor de la DLCO es menor del 50%. Actualmente este parámetro parece más significativo que el FEV1. Se altera con algunos tratamientos quimioterápicos como la combinación de gemcitabina y platinos.<sup>83,84</sup>

### **1.9.1.3 Gasometría arterial**<sup>79,80,82</sup>

Es otra de las pruebas básicas para medir la función pulmonar. Aporta información de la presión parcial de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> en sangre periférica.

Se realiza a través de una punción arterial, normalmente de la arteria radial a nivel del túnel carpiano, también pueden tomarse muestras sanguíneas de arteria humeral o de la femoral a nivel inguinal.

Unas cifras de PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg y de PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg se relacionan con un elevado riesgo quirúrgico aunque por sí solo no es un criterio que excluya la cirugía.

### **1.9.2 CÁLCULO DE LA FUNCIÓN PULMONAR POSTOPERATORIA**<sup>79,80,82</sup>

Otro parámetro para valorar la operabilidad de un paciente es el cálculo de la función pulmonar que le quedaría después de la resección pulmonar.

Existen varios métodos para calcular el porcentaje de función pulmonar correspondiente al pulmón que se va a reseccionar: la gammagrafía de perfusión cuantificada con <sup>99m</sup>Tc, la gammagrafía de

ventilación cuantificada con  $Xe^{133}$  o el cálculo según los segmentos resecaados según la fórmula de Juhl y Frost.

El método más utilizado es la gammagrafía de perfusión, que proporciona información sobre la distribución relativa de la perfusión y la ventilación de los pulmones, mediante la detección y el registro de la distribución de un radiofármaco.

Habitualmente se utiliza  $^{99m}Tc$ . Las regiones hipoperfundidas se observan como áreas en las que la concentración del trazador disminuye.

El valor teórico del FEV1 y de la DLCO que quedaría después de la resección pulmonar puede calcularse a partir de la distribución de la perfusión pulmonar y de los segmentos a resecaar, mediante las siguientes ecuaciones.

$FEV_{1-ppo} = FEV_1 pre - (FEV_1 pre. \times (N^{\circ} seg. resecaados / N^{\circ} total de seg. ambos pulmones))$ .

$FEV_{1-ppo} = FEV_1 pre - (FEV_1 pre. \times \% perfusión del pulmón afectado \times (N^{\circ} seg. resecaados / N^{\circ} seg. pulmón afectado))$ .

Numerosos estudios han demostrado una buena correlación entre el valor postoperatorio real del FEV1 medido tras la cirugía y el calculado, aunque siempre tiende a sobreestimarse.

Un valor postoperatorio de FEV1 menor del 40% y una DLCO menor del 40% indican un riesgo muy elevado y se deberían realizar más estudios funcionales.

### 1.9.3 PRUEBAS DE EJERCICIO

#### **1.9.3.1 Pruebas de esfuerzo**<sup>80,82</sup>

Estos tests miden la capacidad de respuesta al ejercicio del sistema cardiovascular y respiratorio. Progresivamente se incrementa el esfuerzo de modo que el corazón y los pulmones del paciente se ven obligados a aumentar la reserva funcional que utilizan progresivamente, hasta alcanzar su respuesta máxima.

Permiten cuantificar la intolerancia al ejercicio. Pueden realizarse sobre tapiz rodante o sobre cicloergómetro (bicicleta estática). Permiten medir el flujo espiratorio, el consumo de oxígeno por minuto y peso del paciente, la tensión arterial y registran el electrocardiograma.

La capacidad de cada paciente para realizar una actividad física se mide por equivalentes metabólicos (MET). Entre 1 y 6 MET de energía se gastan en las actividades básicas. Si un paciente no consigue realizar un esfuerzo de 4 MET se considera de alto riesgo.

El consumo máximo de O<sub>2</sub> durante el ejercicio puede expresarse en valor absoluto o en porcentaje y puede calcularse el MVO<sub>2</sub> postoperatorio. Un valor de <15 ml/Kg./min. indica un elevado riesgo quirúrgico.

Una saturación de O<sub>2</sub> menor del 90% durante un ejercicio es también útil en la determinación del riesgo. La desaturación durante el ejercicio también se considera factor de riesgo quirúrgico.

Un valor de MVO<sub>2</sub> 15ml/kg/min. y/o una desaturación del 4% comportan un riesgo quirúrgico muy elevado y probablemente contraindicarían la cirugía.

### **1.9.3.2 Prueba de caminar 6 minutos**<sup>80,82</sup>

Existen otras pruebas de ejercicio, como la prueba de caminar 6 minutos, que también calculan la capacidad máxima de ejercicio de una forma más sencilla. Determinan la distancia recorrida sobre un terreno plano y la saturación de oxígeno.

Con todos los datos clínicos y funcionales se pueden considerar como inoperables a aquellos pacientes<sup>79,80,82</sup>:

- Escala de Karnofsky  $\leq 50\%$
- Comorbilidad severa incontrolable
- Presencia de infarto de miocardio en las 6 semanas previas a la intervención
- FEV1 predicho postoperatorio  $< 30\%$
- DLCO  $< 40\%$  irreversible salvo que exista atelectasia completa de todo el pulmón
- CV  $< 45\%$  irreversible salvo que exista atelectasia completa de todo el pulmón
- PaCO<sub>2</sub>  $> 45\text{mmHg}$  irreversible y no secundaria a síndromes neuromusculares, de obesidad-hipoventilación o a fármacos
- Otros datos que hacen referencia a la edad se consideran únicamente orientativos siendo necesario un estudio individualizado de cada caso.

## 1.10 TRATAMIENTO

### 1.10.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento de elección del cáncer de pulmón es la cirugía.

Los objetivos de la cirugía oncológicamente radical son extirpar la enfermedad, asegurando unos límites de resección libres de tumor y realizar una linfadenectomía mediastínica sistemática con doble finalidad: poder estadificar de manera correcta cada caso y reducir la carga tumoral.

Todos los pacientes con un cáncer de pulmón son candidatos a tratamiento quirúrgico si no presentan ninguna de las contraindicaciones siguientes:

- Generales: deterioro del estado general, insuficiencia renal severa, cardiopatía severa
- Histológicas: el carcinoma de células pequeñas
- Funcionales: FEV1 postoperatorio previsto <35%
- Tumorales: si la resección prevista no va a ser a priori completa. Son el grupo de pacientes en los que la enfermedad afecta a otros órganos: aurícula, vena cava superior, carina, columna (T4) o presentan M1 (cerebro, suprarrenal, hígado). En estos casos se debe evaluar cada uno por separado.

### 1.10.1.1 Vías de abordaje<sup>85,86,87</sup>

Es posible realizar la resección pulmonar a través de varias vías de abordaje. La Toracotomía posterolateral es la vía de abordaje habitual para la cirugía del cáncer de pulmón.

Otros abordajes menos frecuentes son la Toracotomía anterior, Esternotomía media y la Toracotomía anterior transesternal o incisión de Clamshell y la VATS.

### 1.10.1.2 Resecciones pulmonares<sup>85,87</sup>

Existen varios tipos de resección pulmonar que se detallan a continuación.

- Lobectomía y Bilobectomía o resección pulmonar parcial. La lobectomía es la extirpación de un lóbulo pulmonar y la Bilobectomía la resección de dos lóbulos derechos. **Es la resección mínima oncológicamente aceptada** y es el procedimiento más empleado. La disminución de la función pulmonar es menor que la de la neumonectomía y presenta menos morbimortalidad.
- Neumonectomía o resección pulmonar total. La neumonectomía es la resección de todo el pulmón. Es radical desde el punto de vista oncológico, pero presenta un mayor número de complicaciones postoperatorias y una importante disminución de la capacidad pulmonar. Está indicada en aquellos casos en que la lobectomía no proporcionaría una resección completa.
- Resecciones broncoplásticas. Se definen como aquellas resecciones más o menos amplias de un bronquio con su lóbulo

correspondiente y anastomosis terminoterminal que evitan la realización de una neumonectomía.

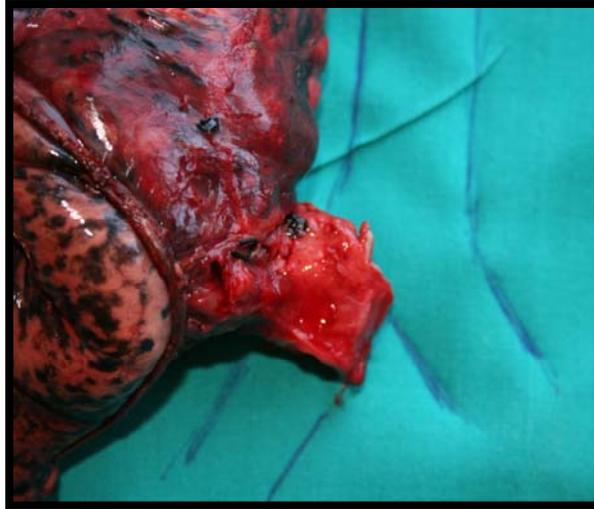


Figura 49. Lobectomía superior derecha en manguito

- Resecciones ampliadas. En ocasiones son necesarias resecciones más amplias debido a la extensión local del tumor (afectación de pared torácica, diafragma, pericardio, pared muscular de esófago, aurícula, carina, vena cava superior, arteria pulmonar en situación mediastínica o de cuerpos vertebrales).

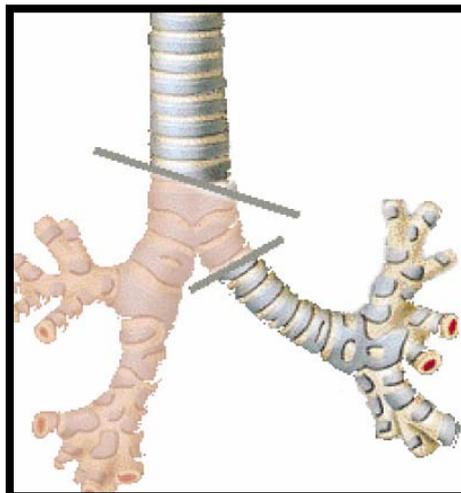


Figura 50. Esquema de Neumonectomía derecha con resección de carina



Figura 51. Neumonectomía izquierda con resección de carina

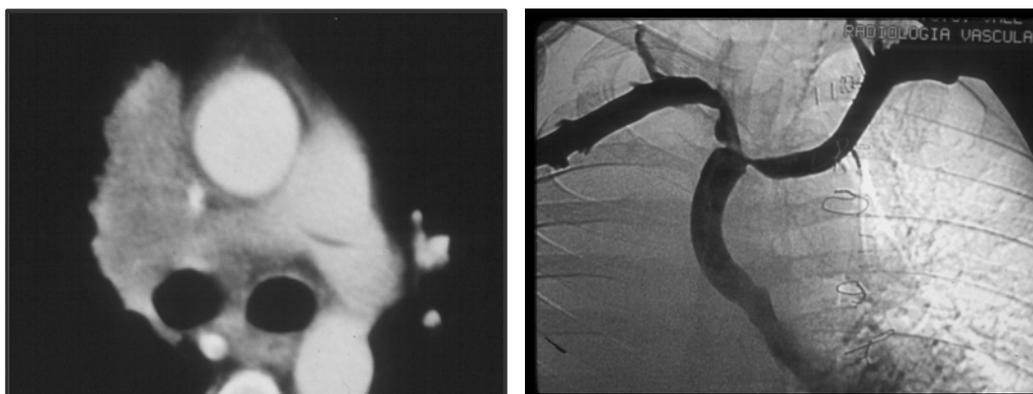


Figura 52. Invasión de Vena Cava Superior e imagen radiológica posquirúrgica.

En los pacientes con afectación de cuerpos vertebrales la resección en bloque del tumor junto con la vértebra (ya sea un vertebrectomía parcial o total) presenta supervivencias de un 40%.<sup>88,89,90</sup> Si existe afectación vertebral debe valorarse el tratamiento quirúrgico conjunto con equipos de cirugía ortopédica en pacientes jóvenes con buen estado general y buen pronóstico. En algunos casos seleccionados T4 (afectación vertebral, afectación de aurícula, carina, tráquea, pared muscular de esófago, aorta, vena cava, nódulos satélites en el mismo

lóbulo) puede valorarse el tratamiento quirúrgico tras quimioterapia +/- radioterapia.<sup>91,92</sup>

Parece condición indispensable en estos pacientes la no existencia de afectación ganglionar mediastínica.

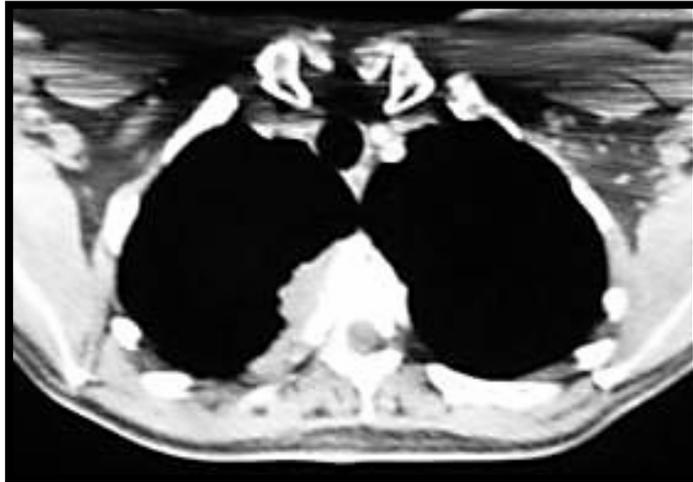


Figura 53. Invasión de cuerpo vertebral. Imagen de TC

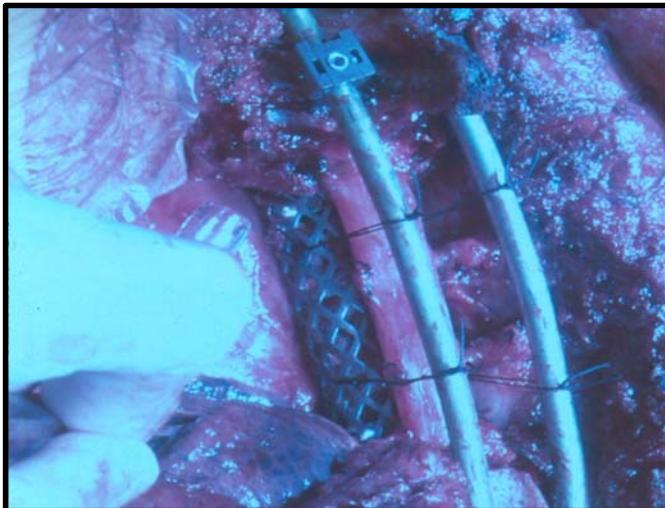


Figura 54. Invasión de cuerpo vertebral: imagen de campo quirúrgico

La supervivencia de pacientes T3 por afectación de pared torácica se sitúa en torno al 45%, si no existe afectación ganglionar mediastínica.<sup>91</sup>

A pesar de una resección completa, la recidiva puede deberse a enfermedad microscópica no detectada, siendo los pacientes candidatos potenciales a un tratamiento quimioterápico postoperatorio.

En estos casos se puede reconstruir el defecto con material sintético según su localización y extensión.

- Resección de Cáncer de Pulmón con Metástasis única en SNC o suprarrenal. En el caso de los pacientes con metástasis cerebrales el tumor cerebral se abordaría en un primer tiempo, por ser la lesión cerebral sintomáticamente más agresiva y presentar un postoperatorio más corto. El tratamiento puede hacerse bien por cirugía o bien por radiocirugía. La radiocirugía se considera, si está indicada, tan radical como la cirugía convencional. Posteriormente a la resección pulmonar se administra la quimioterapia y la radioterapia postoperatorias.<sup>93,94,95</sup>

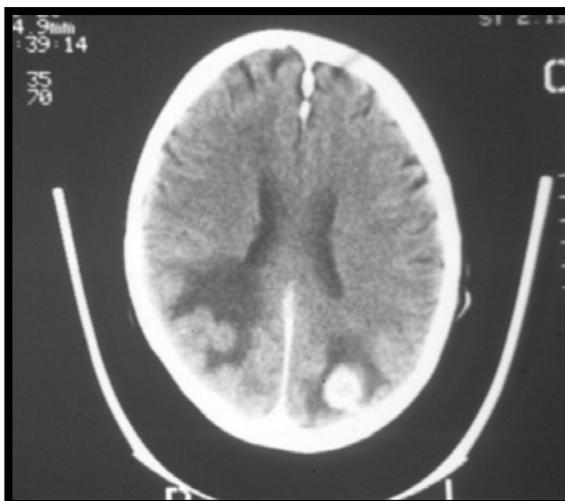


Figura 55. Metástasis cerebral. Imagen de TC

En los pacientes con metástasis suprarrenal en un primer abordaje quirúrgico se realiza la adrenalectomía por vía abierta o laparoscópica.<sup>41,96</sup>



Figura 56. Metástasis suprarrenal izquierda. Imagen de TC

Todas estas resecciones se consideran radical y oncológicamente aceptables. De forma excepcional se pueden utilizar resecciones radicalmente incompletas como son la segmentectomía o la resección en cuña.

La segmentectomía es la resección reglada de un segmento pulmonar y es la que presenta mayor dificultad técnica de todas. La resección en cuña es la exéresis del tumor con el parénquima circundante sin seguir límites anatómicos definidos se denomina resección en cuña.

Desde el punto de vista oncológico tanto la segmentectomía como la resección en cuña sólo son aceptables en pacientes con una función pulmonar muy deprimida que no permite una resección mayor. La segmentectomía es la técnica de elección en este tipo de pacientes siempre que sea posible, porque permite reseca los linfáticos de drenaje de dicho segmento.<sup>97</sup>

No se consideran oncológicamente radicales puesto que existen linfáticos intersegmentarios, no permite el estudio de los ganglios y presenta elevado riesgo de recidiva locoregional.<sup>15,98,99,100,101</sup>

Es necesario realizar siempre una exéresis de los ganglios intrapulmonares, hiliares y mediastínicos para obtener una estadificación correcta.

### **1.10.1.3 Morbimortalidad postoperatoria<sup>102,103,104</sup>**

La morbilidad postoperatoria ha disminuido progresivamente debido a una mejor selección de los casos, a un mejor cuidado pre y postoperatorio y a la prevención de las posibles complicaciones.

La mortalidad también depende de la extensión de la resección, de la edad y de la comorbilidad. La neumonectomía derecha, asociada o no a tratamiento preoperatorio, presenta mayor morbilidad que la izquierda (relacionada con la mayor incidencia de fístula broncopulmonar, empiema y edema pulmonar).

Ginsberg describe una mortalidad postoperatoria (30 días) de un 6% las neumonectomías y de un 2,9% en las lobectomías y Romano y Mark de un 11,6% y un 4,2% respectivamente.<sup>104</sup>

Otro factor muy importante es la experiencia del cirujano y el volumen de pacientes operados en un servicio de cirugía torácica. No hay que dejar de considerar al "Cirujano" como el principal factor de riesgo.

Bach realiza un estudio comparando pacientes operados por cáncer de pulmón en hospitales con un gran volumen de intervenciones pulmonares (entre 67 y 100 al año) frente a hospitales con poco volumen (menos de 9 al año)<sup>105</sup>.

Obtiene que la supervivencia de los pacientes operados en un servicio con gran volumen de intervenciones es del 44% a los 5 años y aquellos operados en servicios de poco volumen presentan una supervivencia del 33%.<sup>105</sup>

La mortalidad a los 30 días y las complicaciones también son significativamente menores en los pacientes operados en hospitales con más de 70 intervenciones al año (3% vs 6%; 20% vs 44% respectivamente).<sup>105</sup>

Existen también estudios que valoran la supervivencia de los pacientes operados según la especialización del cirujano. Encuentran una mortalidad del 5,3% en las lobectomías y del 20,2% en las neumonectomías en pacientes operados por cirujanos generales frente a una mortalidad del 3% y del 11,8% respectivamente en los pacientes operados por un cirujano torácico.<sup>106,107</sup>

La mortalidad media a los 30 días se sitúa entre el 0,6% y el 5,2%.<sup>108</sup> En un estudio de Ginsberg se objetiva una mortalidad del 24% en los pacientes sometidos a una neumonectomía derecha después de recibir tratamiento quimioterápico.<sup>103</sup>

### 1.10.2 QUIMIOTERAPIA

No está todavía demostrado de forma clara el beneficio de la quimioterapia en estadios iniciales, aunque estudios en marcha (NATCH) parecen indicar un claro beneficio combinando la cirugía y la quimioterapia pre o postoperatoria.<sup>92,99,115</sup> Lo que sí está demostrado es que en los estadios avanzados los tratamientos de quimio-radioterapia combinados con la cirugía mejoran la supervivencia.<sup>99,109,110,111,112,113</sup>

Aproximadamente un tercio de los pacientes debutan con enfermedad localmente avanzada y el tratamiento quirúrgico sólo no obtiene buenos resultados. La quimioterapia preoperatoria es el tratamiento inicial en el cáncer localmente avanzado pero resecable, T3 y N2, tal como fue demostrado en los estudios de Rosell<sup>112</sup> y Roth<sup>113</sup>.

La quimioterapia preoperatoria consigue remisiones completas en el 14% de los pacientes.<sup>35</sup>

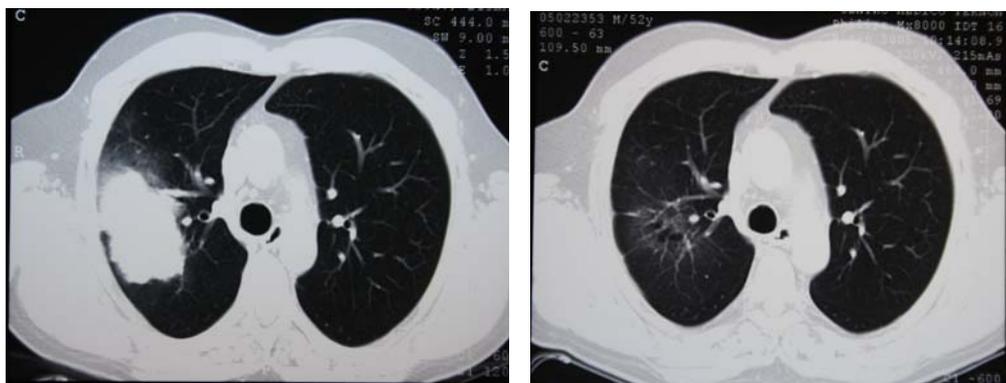


Figura 57. Respuesta completa tras quimioterapia

La quimioterapia postoperatoria se realiza después del tratamiento quirúrgico en todos aquellos pacientes con afectación ganglionar mediastínica. Los resultados de los estudios randomizados recientes sugieren que la quimioterapia postoperatoria en estadios precoces mejora la supervivencia a los 5 años entre un 5 y un 15%.<sup>99,114,115,116,117</sup>

La quimioterapia postoperatoria mejora la supervivencia al actuar sobre la enfermedad residual microscópica, datos que refleja un meta-análisis de 14 ensayos clínicos.<sup>99,114,118</sup>

### 1.10.3 RADIOTERAPIA

Sólo se administra como tratamiento de elección en aquellos pacientes irresecables o en aquellos que tienen alguna contraindicación para la cirugía.

La administración de radioterapia de forma postoperatoria se debe considerar en la actualidad en el subgrupo de pacientes que presenta altas tasas de recidiva, como son aquellos con afectación ganglionar múltiple y/o extracapsular o los que presentan márgenes de resección afectos.<sup>91,119</sup>

En el 25% de los pacientes en los que la extensión tumoral o la comorbilidad asociada no permiten un tratamiento con intención curativa se realiza tratamiento radioterápico paliativo.

Es efectiva en el control de la sintomatología local: dolor, hemoptisis y atelectasia por obstrucción endobronquial y de los síntomas derivados de metástasis óseas y cerebrales.<sup>119,120</sup>

La braquiterapia endobronquial puede usarse como complemento de la radioterapia externa y permite aplicar altas dosis de radiación sobre un área reducida. Puede aliviar la sintomatología debida a la presencia de tumores endobronquiales y es posible aplicarla con intención curativa en algunos casos.<sup>121</sup>

La radioterapia como tratamiento preoperatorio en los tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast), ya sea sola o asociada a quimioterapia preoperatoria mejora las cifras de resecciones completas y también las cifras de supervivencia.<sup>122,123</sup>

La radioterapia postoperatoria disminuye el número de recidivas locales pero no mejora las cifras de supervivencia global.<sup>119</sup>

## **1.11 FACTORES PRONÓSTICOS**

Existen numerosos factores que influyen en la evolución de los pacientes con cáncer de pulmón. El estudio de estos factores permite evaluar el pronóstico de cada paciente. Se pueden subdividir según su relación con el paciente, la enfermedad o el tratamiento.

### **1.11.1 FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL PACIENTE**

#### **1.11.1.1 Sintomatología**

En 1990, Feinstein y Wells, establecieron la siguiente clasificación, que tiene relevancia pronóstica:<sup>39</sup>

1. Paciente asintomático o con síntomas pulmonares leves
2. Síntomas pulmonares o sistémicos primarios
3. Síntomas regionales o mediastínicos, o pérdida de peso mayor del 20% en más de 6 meses
4. Pérdida de peso extrema (más del 20% en menos de 6 meses), disnea severa o sintomatología metastásica
5. Efectos severos del tumor o comorbilidad diagnóstica

#### **1.11.1.2 Pérdida de peso**

Existen estudios que demuestran que la pérdida de más de 4,5 Kg, o de más de un 5% del peso se asocia a un descenso de la supervivencia (Stanley<sup>124</sup>), aunque otros autores no han demostrado esta asociación.

En un estudio de Gullón objetivan que aquellos pacientes con pérdida de peso presentan peor respuesta al tratamiento oncológico.<sup>124</sup>

Un índice de masa corporal bajo y la hipoalbuminemia son dos factores de riesgo de complicaciones postoperatorias.<sup>89</sup>

La obesidad también comporta aumento del riesgo de atelectasias y problemas cardiacos en el postoperatorio.<sup>29</sup>

### **1.11.1.3. Performance status o grado de capacidad física**

Es uno de los factores más importantes. Se mide mediante diferentes sistemas, como el ECOG y la Clasificación funcional de Karnofsky (1949). (Tabla 7)

Está directamente relacionada con la supervivencia y con la respuesta al tratamiento. Los pacientes con un índice de Karnofsky menor o igual a 70 presentan menor supervivencia.<sup>8,29,125</sup>

### **1.11.1.4 Comorbilidad asociada<sup>82,126</sup>**

Otras patologías del paciente, agudas o crónicas, influyen también en el pronóstico.

Pueden ser enfermedades respiratorias (EPOC, fibrosis pulmonares), cardiovasculares (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, arritmias, enfermedad cerebrovascular) o sistémicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal).

### **1.11.1.5 Edad**

La edad se considera un factor predictor independiente de mortalidad en la cirugía de resección pulmonar.<sup>82</sup>

Pacientes mayores de 70 años presentan un 14% de mortalidad si se realiza una Neumonectomía, el doble que en los pacientes de 60 años.<sup>82</sup>

<b>A</b>		<b>CAPACIDAD DE REALIZAR ACTIVIDAD NORMAL Y TRABAJAR</b>
	100%	Sin enfermedad
	90%	Signos / síntomas menores
	80%	Actividad normal con esfuerzo
<b>B</b>		<b>INCAPAZ DE TRABAJAR; VIVE EN CASA, ATIENDE SUS NECESIDADES, PERO PRECISA AYUDA</b>
	70%	No actividad normal
	60%	Precisa asistencia ocasional
	50%	Precisa asistencia frecuente y cuidados médicos
	40%	Requiere cuidados especiales
<b>C</b>		<b>INCAPAZ DE CUIDARSE POR SÍ MISMO. PRECISA HOSPITALIZACIÓN</b>
	30%	Hospitalización necesaria
	20%	Estado grave; tratamiento de soporte
	10%	Moribundo
	0%	Muerto

Tabla 7. Índice de Karnofsky
------------------------------

### 1.11.1.6 Sexo

En varios estudios randomizados las mujeres presentan mejores cifras de supervivencia tanto en enfermedad resecable como en enfermedad avanzada.<sup>127,128,129,130</sup>

## 1.11.2 FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TUMOR

### **1.11.2.1 Histología**<sup>101</sup>

Las diferentes series quirúrgicas muestran peor supervivencia para el cáncer de pulmón indiferenciado de células grandes y el adenocarcinoma, que para el carcinoma epidermoide, debido a su mayor tendencia a metastatizar.

El grado de diferenciación de las células, que se determina en la pieza quirúrgica, también tiene valor pronóstico.

### **1.11.2.2 Extensión de la enfermedad**

Es el factor pronóstico mejor caracterizado. Se utiliza la clasificación TNM establecida en 1986. Determina el pronóstico y orienta en el tratamiento.

Los tumores pequeños y bien localizados presentan mayor supervivencia a largo plazo.<sup>14,57,101</sup>

La afectación ganglionar peribronquial y mediastínica disminuye la supervivencia, así como la invasión linfática y vascular del parénquima.<sup>57,101</sup> Los factores de mal pronóstico asociados a las adenopatías son la afectación extracapsular, afectación de múltiples niveles y las adenopatías de gran tamaño.<sup>57,101</sup>

La invasión de pleura visceral también implica un peor pronóstico. Se asocia con mayor frecuencia a la afectación ganglionar mediastínica. Las células descamadas del tumor drenarían por los linfáticos pleurales hacia el mediastino afectando los ganglios.<sup>131</sup>

### **1.11.2.3 Parámetros biológicos del tumor**

La cantidad de ADN puede determinarse mediante citometría de flujo. Los tumores aneuploides presentan menor grado de diferenciación histológica y se correlaciona con menor supervivencia.

El oncogen *K-ras* es el que se encuentra mutado con más frecuencia en estos tumores y también se relaciona con peor supervivencia.<sup>31</sup>

La presencia de una elevada densidad de vasos neoformados se relaciona con una pobre supervivencia y con una mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia.<sup>34,101,132</sup>

Los niveles elevados de mRNA del Receptor  $\beta$  del Acido Retinoico se correlacionan con peor supervivencia en los estadios I, pero si se encuentran niveles elevados del mRNA del ERCC1 la supervivencia es mejor.<sup>31</sup>

### **1.11.2.4 Marcadores serológicos (CEA, CA-125, CA 19.9).**

El más estudiado es el CEA, con una marcada relación entre sus cifras elevadas prequirúrgicas y las recidivas posteriores. Las cifras de LDH aumentadas también se han relacionado con un peor pronóstico.<sup>8,125</sup>

### **1.11.3 FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO<sup>98,99,115,125</sup>**

La resección quirúrgica completa tras los tratamientos preoperatorios es el principal factor para conseguir prolongar la supervivencia. Las resecciones atípicas presentan mayor tasa de recidiva.<sup>15,98-101</sup>

Existen factores de buen pronóstico asociados a la quimioterapia preoperatoria como son la obtención de una respuesta completa

patológica tanto a nivel tumoral como a nivel de los ganglios linfáticos mediastínicos.

La supervivencia a los 5 años del cáncer de pulmón depende básicamente del estadio patológico final. Las diferentes series muestran las siguientes supervivencias por estadios:<sup>15,35,133</sup>

- Estadio IA: 69-80%
- Estadio IB: 56-62%
- Estadio IIA: 37-68%
- Estadio IIB: 42-48%
- Estadio IIIA: 21-26%
- Estadio IIIB: 6-31%
- Estadio IV: 1-22%

## 1.12 LINFADENECTOMÍA MEDIASTÍNICA

El **ganglio** se define como aquella estructura nodular perteneciente al sistema linfático, que se localiza a lo largo de los vasos linfáticos y tiene como funciones el filtrado de la linfa y la maduración y activación de linfocitos. Se diferencia del término **adenopatía** que hace referencia a aquellos ganglios aumentados de tamaño de forma anormal. En este estudio se habla de ganglios y no de adenopatías porque a priori no es posible saber si esta estructura está afectada por células tumorales o no.

La linfadenectomía mediastínica es la exéresis de ganglios mediastínicos durante la cirugía por cáncer de pulmón para poder estadificar correctamente cada caso. Cahan fue el primero en describir una linfadenectomía mediastínica en 1951 al resear en bloque los ganglios linfáticos durante una neumonectomía.<sup>97</sup>

Pero la extensión necesaria para una correcta estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón y su efecto terapéutico todavía no está clara. Sí está demostrado que la afectación mediastínica ganglionar es el factor pronóstico más importante en los pacientes con cáncer de pulmón reseado de forma completa.<sup>134</sup>

Existen varios **argumentos a favor** de la realización de una linfadenectomía mediastínica completa:

- La identificación de la afectación tumoral sólo puede hacerse histológicamente
- Una estadificación correcta y lo más precisa posible permite tratar al paciente de la forma más idónea. Aunque la toma de decisiones terapéuticas se basa en la estadificación clínica, el pronóstico y el tratamiento postoperatorio se basa en la

estadificación patológica, que muchas veces no coincide con la previa.<sup>135</sup>

- La linfadenectomía mediastínica completa no aumenta el riesgo operatorio, la morbimortalidad ni la calidad de vida postoperatoria<sup>136,137</sup>
- Existen numerosos estudios que indican que la linfadenectomía mediastínica completa mejora la supervivencia<sup>8,138,139,140,141,142</sup>

Por el contrario también se encuentran algunos **argumentos en contra** de esta resección ganglionar completa:

- La linfadenectomía mediastínica completa es difícil y conseguir la exéresis del 100% de los ganglios puede no ser posible
- Al resecar los ganglios que no presentan afectación tumoral se disminuye la capacidad del sistema inmune normal<sup>5</sup>
- Algunos autores han observado un aumento en el riesgo quirúrgico

Como se ha visto antes no existe una definición estándar ni consenso en la literatura sobre la extensión de la linfadenectomía y es posible encontrar diferentes procedimientos:<sup>70,138</sup>

#### 1.12. 1 MUESTREO GANGLIONAR

Sólo se resecan los ganglios que aparentemente se ven afectados durante la cirugía.

### 1.12.2 MUESTREO SISTEMÁTICO

Se realiza exéresis de forma rutinaria del ganglio de mayor tamaño en niveles especificados por el cirujano.

Gaer y Goldstraw demostraron la imposibilidad para el cirujano de predecir intraoperatoriamente la existencia de afectación ganglionar, por esto la técnica de muestro sistemático es preferible a la de muestreo aleatorio.<sup>143</sup>

### 1.12.3 LINFADENECTOMÍA MEDIASTÍNICA ABREVIADA

Mediante esta técnica se realiza la exéresis de los ganglios de los niveles mediastínicos correspondientes al drenaje del lóbulo donde se sitúa el tumor y se analizan por congelación en el intraoperatorio. Si no existe afectación mediastínica no se continua la exéresis.

El lóbulo superior derecho metastatiza con mayor frecuencia a los ganglios pretraqueales (nivel 3); el lóbulo medio y el lóbulo inferior derecho a los ganglios subcarinales; el lóbulo superior izquierdo a los subaórticos y el lóbulo inferior izquierdo a los ganglios del nivel 7 (Watanabe <sup>144</sup>, Asamura <sup>145</sup>)

En el lóbulo superior derecho y en el lóbulo medio se realiza la exéresis de todos los ganglios paratraqueales situados en el compartimento superior, entre la tráquea y la vena cava superior, desde la vena azygos hasta la arteria subclavia derecha y el nervio recurrente laríngeo derecho (niveles 2 y 4) y la resección de los ganglios subcarinales, en el espacio comprendido entre los bronquios principales, la vena pulmonar inferior, el esófago y el pericardio (nivel 7).

En el lóbulo inferior derecho se realiza la exéresis de los ganglios de los niveles 2, 4, 7 y además, de los ganglios del mediastino inferior (niveles 8 y 9), situados en la vecindad del esófago y del ligamento pulmonar.

En los tumores del lóbulo superior izquierdo se resecan todos los ganglios de la ventana aortopulmonar, situados entre la arteria pulmonar izquierda y el arco aórtico desde el nervio laríngeo recurrente hasta el frénico (nivel 5), los prevasculares (nivel 6) y los mediastínicos inferiores (nivel 4), además de los subcarinales.

En el lóbulo inferior izquierdo se realiza la exéresis de todas los ganglios del mediastino superior, los subcarinales y los del mediastino inferior.

#### 1.12.4 LINFADENECTOMÍA MEDIASTÍNICA COMPLETA

Se resecan todas los ganglios y el tejido graso circundante en los diferentes niveles especificados.

La definición de la linfadenectomía mediastínica completa descrita por Martini en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center comprende la disección en el lado derecho de los ganglios de 3 compartimentos mediastínicos:<sup>139</sup>

- todos los ganglios paratraqueales, del compartimento superior, que se sitúa entre la tráquea y la vena cava superior, desde la vena azygos hasta la arteria subclavia derecha y el nervio recurrente laríngeo derecho. Este compartimento es abordable al abrir la pleura mediastínica derecha por encima del cayado de la vena azygos. Se realiza la exéresis de toda la grasa situada en la zona que contiene los ganglios, respetando la azygos y el nervio

vago. Desde este lado se puede también acceder a la región paratraqueal izquierda.

- todos los ganglios subcarinales que se sitúan en el espacio comprendido entre los bronquios principales, la vena pulmonar inferior, el esófago y el pericardio.
- todos los ganglios situados en la vecindad del ligamento pulmonar. El compartimento inferior es abordable abriendo la pleura mediastínica posterior, desde el bronquio principal hasta el ligamento pulmonar, dejando accesibles los ganglios subcarinales, los paraesofágicos y los del ligamento pulmonar.

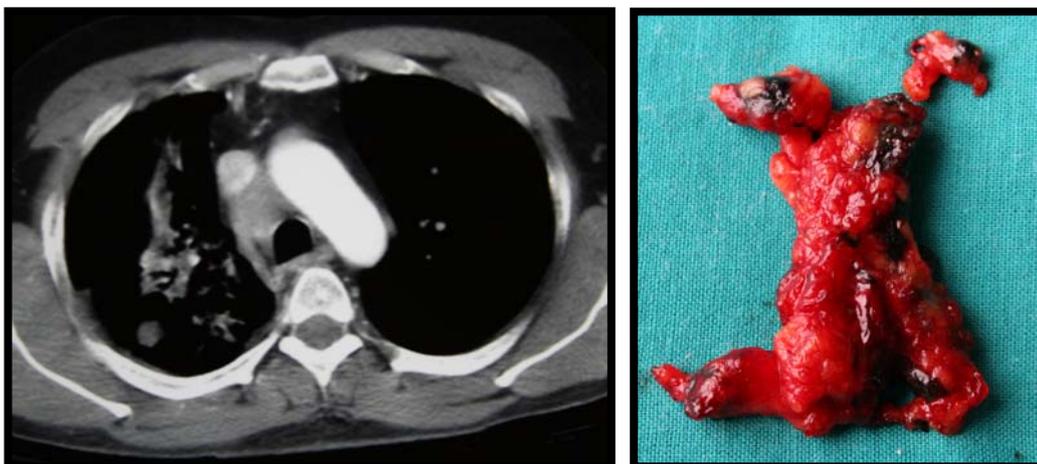


Figura 58. Ganglios nivel 4, imagen TC y pieza quirúrgica.

En el lado izquierdo la disección completa incluye:

- todos los ganglios de la ventana aortopulmonar, situados entre la arteria pulmonar izquierda y el arco aórtico desde el nervio laríngeo recurrente hasta el frénico.
- todos los ganglios subcarinales
- todos los ganglios del ligamento pulmonar

No se realiza la disección del mediastino anterior, situado en la cara anterior de la vena cava superior, en ninguno de los dos lados, ni del superior por encima del arco aórtico en el lado izquierdo, si no es para la exéresis de ganglios aumentados de tamaño que se objetivan durante la toracotomía.

La linfadenectomía mediastínica completa consigue la exéresis de más ganglios que el muestreo (entre 25-40), tan sólo añade unos 30 minutos más al tiempo quirúrgico y no aumenta la morbilidad.<sup>139,140</sup>

#### 1.12.5 LINFADENECTOMÍA MEDIASTÍNICA BILATERAL

Es la exéresis de los ganglios de todos los niveles de ambos hemitórax.

En el hemitórax derecho se practica la linfadenectomía completa por toracotomía. Se realiza una incisión longitudinal en la pleura mediastínica a lo largo de la traquea y el esófago, desde el ápex a la base del tórax.

Para poder realizar una exéresis ganglionar completa en los tumores del lado izquierdo algunos equipos japoneses utilizan la toracotomía asociada a la esternotomía.<sup>146</sup>

El abordaje de los ganglios del mediastino inferior se realiza de la misma forma que en el lado derecho. Si únicamente se abre la pleura por debajo del arco aórtico únicamente se accede a las adenopatías de los niveles 5 y 6.

Mediante la linfadenectomía mediastínica bilateral (utilizando como vía de abordaje la toracotomía izquierda y la esternotomía media en el mismo acto quirúrgico) que realizan algunos equipos japoneses en

los tumores de los lóbulos superiores izquierdos, encuentran más N2 y N3 que los que se sospechan clínicamente. Hata en su estudio presenta una supervivencia a los 5 años del 50% en los N2 con resección completa y linfadenectomía bilateral por esternotomía.<sup>8</sup>

De todos modos este abordaje no se asocia a un claro beneficio en la supervivencia y si que aumenta la morbilidad de la intervención. Por este motivo esta técnica no se ha difundido más allá de Japón.<sup>139</sup>

Los detractores de la linfadenectomía se decantan por realizar un muestreo ganglionar para evitar las posibles complicaciones de una linfadenectomía muy extensa. Los autores contrarios a la linfadenectomía mediastínica completa afirman que aumenta la morbimortalidad perioperatoria y altera la cicatrización del muñón bronquial, pero no se han demostrado diferencias significativas de mortalidad postoperatoria ni aumento en la incidencia de fístulas bronquiales.<sup>136,137,140</sup>

También exponen que tendrían un efecto negativo sobre el pronóstico a largo plazo al disminuir la respuesta inmune local, dato que no está comprobado.<sup>5</sup>

Es evidente que la linfadenectomía mediastínica completa aumenta el tiempo quirúrgico, pero la evolución postoperatoria es la misma que para en el caso del muestreo ganglionar. Una de las escasas contraindicaciones para realizar una linfadenectomía serían aquellos casos en los que se objetiva un mediastino fibrosado debido a tratamientos quimio o radioterápicos previos.

Las posibles complicaciones que podrían aparecer al realizar una linfadenectomía mediastínica completa serían:

- Aumento del riesgo de fístula broncopleural por disminución de la vascularización del muñón. No es probable que el muñón bronquial quede devascularizado puesto que existe suficiente irrigación de la circulación bronquial y de la mucosa para nutrir el bronquio.
- Lesión del nervio frénico. Estas lesiones se deben a infiltración de dicho nervio por el tumor o por mala técnica quirúrgica al realizar la linfadenectomía.
- Lesión del nervio recurrente. La exéresis de los ganglios en el nivel 5, cuando está infiltrado el nervio recurrente por tejido tumoral, conlleva la exéresis del mismo en la mayor parte de los casos, porque de otro modo esa linfadenectomía no sería completa. No puede ser por lo tanto considerado como una complicación.
- Aumento del riesgo de hemotórax si la técnica quirúrgica y hemostática no es cuidadosa.
- Aumento del riesgo de quilotórax. La exéresis de un ganglio puede comportar la salida al tórax de una pequeña cantidad de linfa, pero autolimitada en un breve período de tiempo, no como en el caso de la lesión del conducto torácico.

En un estudio randomizado prospectivo realizado por Allen sobre 498 pacientes a los que se practicó un muestreo ganglionar y 525 a los que se practicó disección ganglionar completa no demuestra diferencias significativas en cuanto a las pérdidas sanguíneas durante la cirugía, el tiempo quirúrgico, el débito de los drenajes, la duración de los drenajes y la estancia hospitalaria entre ambas técnicas<sup>147</sup>. Tampoco aprecian diferencias entre la frecuencia de aparición de quilotórax, hemorragia postoperatoria que requirió reintervención, el

número de pacientes que necesitó transfusión sanguínea, la lesión del nervio recurrente o las fístulas broncopleurales.<sup>147</sup>

Lewis<sup>148</sup> apunta que la linfadenectomía mediastínica completa podría liberar grandes cantidades de factores de crecimiento y citoquinas que estimularían el crecimiento tumoral. Allen demuestra en un estudio randomizado que no existe aumento de la morbimortalidad en la linfadenectomía mediastínica completa.<sup>149</sup>

En el estudio de Keller<sup>138</sup> que comparaba muestreo ganglionar con linfadenectomía no se recogieron datos sobre morbilidad, pero no detectan diferencias entre ambos en cuanto al tiempo operatorio, las pérdidas sanguíneas o la necesidad de transfusión. Tampoco aparecen estas diferencias en las series de Bollen<sup>150</sup>, Izbicki<sup>151</sup> ni Hata<sup>8</sup>.

Una encuesta realizada a cirujanos del Reino Unido muestra que el 45% no realizan muestreo si los ganglios mediastínicos presentan un aspecto macroscópico normal y que solo el 23% realizan una linfadenectomía completa de rutina.<sup>152</sup>

Muchas veces si el cirujano no ve ganglios macroscópicos no los reseca. Además el uso de las nuevas técnicas de resección videoasistida ha hecho que algunos equipos no practiquen la linfadenectomía en tumores periféricos pequeños.

También ocurre que si en la TC preoperatorio no se observan ganglios mediastínicos aumentados de tamaño, puede que el cirujano decida no realizar una linfadenectomía mediastínica y se sienta aliviado cuando en el análisis anatomopatológico no se observe afectación metastásica de los N1.<sup>153</sup>

Gaer y Goldstraw<sup>143</sup> demostraron que los cirujanos no son capaces durante el acto quirúrgico, de detectar si los ganglios linfáticos están o no infiltrados por tejido tumoral basándose únicamente en el aspecto que tienen. La palpación y la exploración visual de estos ganglios presenta una sensibilidad del 70% y un valor predictivo positivo del 64%. Además, la evaluación de los ganglios a través de la pleura mediastínica, sin abrirla, produce unos resultados más imprecisos aún.

En su serie, Takizawa observa que en el 68% de los pacientes el cirujano no pudo saber si los ganglios estaban afectados o no porque aparentemente eran normales.<sup>154</sup>

En el estudio de Riquet sobre 237 pacientes con cáncer de pulmón y ganglios mediastínicos positivos, el 20% de los ganglios mediastínicos positivos fueron clasificados como negativos por el cirujano, lo que demuestra que la valoración ocular es totalmente imprecisa.<sup>155</sup>

Si se tienen en cuenta estos datos es necesaria una exéresis completa de los ganglios linfáticos durante la resección pulmonar para poder estadificar de forma correcta y establecer el pronóstico de cada paciente.

El número de ganglios resecados está en relación con la técnica empleada, es decir, si se realiza una linfadenectomía completa la media de ganglios que se pueden extirpar es de 10 a 19 y sólo de 3 si se realiza muestreo.<sup>64</sup>

En la literatura existen varios estudios que han intentado establecer un punto de corte en el número de ganglios resecados a partir del cual se puede considerar una linfadenectomía como sistemática:

- En el estudio de Doddoli se considera que la linfadenectomía es completa si se resecan más de 10 ganglios de 2 niveles mediastínicos como mínimo.<sup>156</sup>
- Wu en su serie de 321 pacientes considera como punto de corte 15 ganglios resecaos para definir una linfadenectomía completa. Establece que una linfadenectomía que obtenga como resultado la exéresis de menos de 15 ganglios es inadecuada para la estadificación y para el control local del cáncer de pulmón.<sup>5,157</sup>
- En el estudio de Lardinois que compara linfadenectomía versus muestreo obtiene una media de 17,3 ganglios mediante linfadenectomía sistemática.<sup>140</sup>
- En el estudio de Oda la media de ganglios resecaos en cada paciente fue de 14.3 +/- 6.5.<sup>158</sup>
- En dos series publicadas por Asamura la media de ganglios resecaos durante la intervención fue de 19<sup>145</sup> y de 21 ganglios.<sup>137</sup>
- Casali en su serie de 183 pacientes N2 operados reseca 12,3 ganglios mediastínicos de media en cada paciente.<sup>134</sup>
- En la serie de Luzzi la media de ganglios resecaos en cada paciente fue de 12.<sup>132</sup>

Habitualmente la estadificación clínica de los ganglios mediastínicos se realiza por métodos de imagen como la TC, pero hay que tener en cuenta que puede dar lugar a falsos negativos. Diversos estudios muestran que hasta un 44% de los ganglios de menos de 1 cm. son positivos por análisis anatomopatológico convencional.<sup>53,55,159</sup>

Kerr y Vogel en dos estudios observan que no existe correlación estadísticamente significativa entre el tamaño y la afectación

ganglionar metastásica.<sup>159</sup> El 11% de los pacientes estadificados como N0 en la serie de Nomori tenían ganglios mediastínicos positivos.<sup>160</sup>

Prenzel realiza un estudio en 2891 ganglios de 256 pacientes operados por cáncer de pulmón observando la relación entre el tamaño de los ganglios, su tamaño en la TC y su afectación metastásica.<sup>159</sup> En este estudio Prenzel mide el diámetro máximo antes y después de fijarlos con formaldehído e incluirlos en parafina. En 847 ganglios mediastínicos negativos hallan una media de diámetro de  $7.07 \pm 4.13$  mm., mientras que los ganglios positivos eran significativamente mayores, con una media de  $11.31 \pm 5.14$  mm.<sup>159</sup> En el 18.2% de los pacientes con ganglios metastásicos ninguno de éstos era mayor de 10 mm. El 44.6% de los pN0 y el 32.9% de los pN1 tenían al menos un ganglio mediastínico mayor de 10mm.<sup>159</sup>

Kayser<sup>161</sup> realiza un estudio morfológico sobre los ganglios de 544 pacientes, disecándolos y pesándolos por separado. Encuentra que el 10% de los ganglios de menos de 2.1 cm. presentan invasión metastásica. Detecta que el tamaño de los ganglios metastáticos presenta variaciones en los diferentes niveles extrapulmonares.

El tamaño de los ganglios positivos en los niveles 5 y 6 es mayor que en el resto. En el nivel 5 los ganglios de  $\geq 10$  cm<sup>3</sup> estaban afectados en casi todos los casos (78/80). En el resto de niveles los ganglios de ese tamaño solo fueron positivos en el 50% de los casos.<sup>161</sup>

La determinación de la afectación metastásica ganglionar mediante el tamaño puede dar lugar a falsos negativos porque los ganglios no patológicos no tienen el mismo tamaño en los diferentes niveles mediastínicos.

Genereux y Howie fueron de los primeros autores en investigar anatómicamente sobre cadáver el tamaño normal de los ganglios mediastínicos, encontrando diferencias significativas entre el tamaño de los ganglios del mediastino superior frente a los subcarinales.<sup>11</sup> El 95% de los ganglios medidos por TC presentan un diámetro máximo de menos de 11mm y el 99% de menos de 16mm. En el estudio la media fue de 12.6 x 8.3mm (largo x ancho), aunque existían ganglios mucho más grandes en la anatomía que en la TC.<sup>11</sup>

En el corte transversal de la TC se mide el diámetro mayor del ganglio, que no siempre se corresponde con el diámetro real, porque la orientación espacial de los ganglios es variable.

En el estudio de Glazer los diámetros menores de los ganglios medidos por TC son diferentes dependiendo de su localización según el mapa de la ATS.<sup>56</sup> Los ganglios más grandes son los del nivel 7 ( $6.2 \pm 2.2\text{mm}$ ), seguidos de los del nivel 10R ( $5.9 \pm 2.1\text{mm}$ ). Los ganglios del nivel 2 son más pequeños que los del nivel 4 y estos menores que los hiliares.<sup>56</sup>

Un estudio anatómico realizado sobre 40 cadáveres por Kiyono muestra resultados similares. Los ganglios con mayor tamaño son los del nivel 7 y los del 10R.<sup>12</sup>

En un estudio de Watanabe se objetiva que un 55,2% de los pacientes estaban infraestadificados por TC, es decir, que el análisis de la pieza quirúrgica clasificaba a los pacientes en un estadio superior.<sup>46</sup>

A pesar de disponer en la actualidad de nuevas técnicas de imagen como el PET, que han mejorado la estadificación mediastínica preoperatoria, no se pueden diagnosticar todos los ganglios metastásicos del mediastino. En las series de Oda<sup>158</sup>, Passlick<sup>162</sup> y

Asamura,<sup>137</sup> un 10-20% de N0 clínicos presenta afectación mediastínica, incluso en los cT1, después de realizar PET y mediastinoscopia.<sup>140</sup>

Otra técnica que se utiliza para la estadificación clínica de los ganglios es la mediastinoscopia, mediante la que se obtienen muestras para el análisis histológico de los niveles 2, 3, 4 y de los ganglios de nivel 7 anteriores.<sup>163</sup> Es necesario tener en cuenta que la mitad de los ganglios mediastínicos que resultan afectados en el análisis de la pieza de resección son ganglios no abordables a través de mediastinoscopia.<sup>163,158</sup> Además en los tumores de los lóbulos superiores izquierdos los ganglios que se afectan con más frecuencia son de nivel 5 y 6, niveles que son abordables por mediastinoscopia con mucha dificultad.<sup>163,158</sup>

Graham encuentra en su serie que en el grupo de pacientes a los que se había realizado una mediastinoscopia previa a la intervención, la incidencia de ganglios positivos era mayor de la prevista, lo que indica que esta técnica no presenta un 100% de sensibilidad para diagnosticar la afectación mediastínica ganglionar.<sup>152</sup>

El tamaño del tumor y su localización, ya sea periférica o central, tampoco ayuda a predecir si existirá afectación de los ganglios mediastínicos.

En cuanto al tamaño en el estudio de Oda<sup>158</sup> se objetiva la afectación de varios niveles mediastínicos e incluso de los ganglios N3 en los adenocarcinomas de 10mm, por lo que la linfadenectomía incompleta dejaría pacientes N2 sin diagnosticar.

Asamura y Ginsberg observan en sus series que en tumores de menos de 3cm existen ganglios mediastínicos positivos en el 26.1%

de los casos y en los de menos de 2cm encuentran un 19.5% de afectación mediastínica.<sup>145,164</sup>

En cuanto a la localización del tumor, Sakurai en su estudio observa que el 25% de tumores periféricos menores de 3cm presentan ganglios mediastínicos positivos.<sup>165</sup>

En otros estudios las cifras son algo menores pero no despreciables, el 8% de los tumores de 2cm. y el 11% de los de 3 cm. presentan ganglios mediastínicos positivos.<sup>152</sup>

La estirpe histológica también influye en la aparición de metástasis ganglionares. En el estudio de Oda<sup>5</sup> observa que los pacientes con Adenocarcinoma tienen mayor incidencia de N2 y N3 que los Carcinomas escamosos. Además en los Adenocarcinomas la aparición de ganglios mediastínicos positivos tiene mayor relación con el tamaño tumoral.<sup>5</sup>

Oda encuentra que en los pacientes N2 con un tumor primario en los lóbulos inferiores más del 70% de los Adenocarcinomas y el 40% de los Carcinomas escamosos presentan metástasis en los ganglios del mediastino superior.<sup>5</sup> Además el 28% de los tumores de los lóbulos inferiores presentan afectación de los ganglios del mediastino superior y no del inferior.<sup>5</sup>

En la serie de Casali los pacientes con Adenocarcinoma presentan mayor frecuencia de afectación mediastínica ganglionar de varios niveles (66% frente a 48% de los Carcinomas escamosos)<sup>134</sup>

El análisis anatomopatológico de rutina consiste en la preparación de 1 o 2 secciones del área central del ganglio analizado y su tinción con Hematoxilina-Eosina para el examen microscópico. Dado que la

sección que se realiza es aleatoria y que para confirmar la invasión se necesita al menos un 2% de tejido tumoral, este método puede ser impreciso y de esta manera pueden pasar desapercibidas micrometástasis que solo son detectables con métodos inmunohistoquímicos o moleculares.<sup>166,167,168,169,170</sup> Éstas, serían metástasis en los ganglios mediastínicos que no se detectan con las técnicas convencionales de análisis anatomopatológico, pero que podrían ser descubiertas si se realizaran tinciones inmunohistoquímicas o técnicas moleculares en todos los ganglios.

Hoy en día estas técnicas no se realizan porque comportarían una necesidad de tiempo y recursos muy elevados.

Existen diversos estudios en la literatura en los que se observa que entre el 15 y el 25% de los pacientes con estadio N0 patológico son infraestadiados por los métodos habituales.<sup>157, 166,171</sup>

En un estudio de Chen sobre 588 ganglios de 60 pacientes estadificados como N0 se detecta un 63% de micrometástasis en ganglios negativos tras el examen con hematoxilina-eosina.<sup>167</sup>

También realiza análisis con anticuerpos policlonales antiqueratina en 72 ganglios de 5 pacientes con metástasis en algunos ganglios. En un 10% de los ganglios que fueron negativos por técnicas convencionales también detectaron metástasis.<sup>167</sup>

Estas células tumorales se encontraban en la zona subcapsular o en la médula del ganglio. Los ganglios que contenían micrometástasis estaban situados a nivel peribronquial e hilar principalmente.<sup>167</sup>

La glicoproteína de superficie MUC1 se expresa en la mayoría de tejidos epiteliales, así como en el tejido pulmonar normal y aproximadamente en el 80-100% de células de cáncer de pulmón no

célula pequeña. No se encuentra esta glicoproteína en los ganglios linfáticos normales ni en la patología benigna pulmonar.<sup>169</sup>

Salerno realiza un estudio comparando la sensibilidad de la tinción inmunohistoquímica para la MUC1 con una técnica molecular de detección del mRNA (reacción en cadena de la polimerasa para transcriptasa reversa RT-PCR). Estas técnicas moleculares son capaces de detectar una célula tumoral entre diez millones de células control. En este estudio concluye que la sensibilidad de la RT-PCR es mayor que la tinción inmunohistoquímica para MUC1 para detectar micrometástasis ocultas ( $p < 0.01$ ).<sup>169</sup>

Mediante la detección de mRNA de la glicoproteína MUC1 seis pacientes en estadio I se reestadificaron en estadio IIIA. Y este cambio en la estadificación tiene efecto sobre el pronóstico, con un cambio en la supervivencia del 68% al 28%.<sup>169</sup>

En un estudio de Vollmer sobre detección por tinción inmunohistoquímica mediante anticuerpos anticitoqueratina AE1/3 encuentra micrometástasis ocultas en ganglios negativos por tinción de hematoxilina-eosina. El 7.3% de los pacientes se reestadificaron en N2.<sup>170</sup>

La detección de micrometástasis en aquellos ganglios que son negativos por técnicas habituales mejora la estadificación y tiene implicación pronóstica y terapéutica.<sup>157,167,169,172,173</sup>

En un estudio de Yoshino la supervivencia en los pacientes con micrometástasis ganglionares era del 76% y en aquellos con metástasis ganglionares macroscópicas del 26.7%. La resección de todos los ganglios posibles podría tener implicación pronóstica al disminuir todo el tejido tumoral.<sup>167,178</sup>

Además de realizar una correcta estadificación de los pacientes, numerosos estudios sugieren que la linfadenectomía mediastínica completa aumenta la supervivencia y disminuye las recurrencias locales.<sup>8,174</sup>

Existen pocos estudios que comparen la supervivencia entre tumores del lado derecho y tumores del lado izquierdo. En diferentes series las diferencias no son significativas pero la supervivencia es menor si el tumor se localiza en el lado izquierdo (Okada<sup>175</sup>, Friedel<sup>176</sup>, Watanabe<sup>146</sup>).

El estudio de Keller<sup>138</sup> demuestra que en los pacientes con cáncer de pulmón localizado en el pulmón derecho, la linfadenectomía completa aumenta la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Las posibles explicaciones a estos datos serían:

- **Diferencias en el número de ganglios accesibles.** La disección izquierda puede ser insuficiente debido a la mayor dificultad en la resección de los niveles 2, 3 y 4 y por eso la supervivencia de los pacientes con ganglios mediastínicos izquierdos afectados sería menor. Por esta limitación de abordaje algunos autores proponen movilizar el arco aórtico, liberando el ductus, para reseccionar los ganglios paratraqueales izquierdos.
- **Diferencias en el modo de diseminación linfática.** Los tumores derechos metastatizan a los ganglios mediastínicos ipsilaterales y los tumores del lóbulo inferior izquierdo, a través de los ganglios subcarinales llegan al mediastino contralateral. Los pacientes con afectación ganglionar metastásica del nivel 7 presentan peor pronóstico porque en estos casos la presencia de afectación del mediastino contralateral es más fácil, por las características del drenaje linfático izquierdo.

- El abordaje de los **ganglios mediastínicos paratraqueales izquierdos es más difícil por toracotomía**. Por esternotomía se realiza mejor la exéresis del mediastino superior bilateral en los tumores izquierdos, lo que permitiría descartar los posibles N3 ocultos, mejorando así la estadificación.

En un estudio de Wu se objetiva un aumento de la supervivencia y una disminución en las recidivas locales en los tumores de los lóbulos superiores en estadios I-IIIa.<sup>177</sup>

En la literatura se encuentran diferentes datos sobre la supervivencia de los pacientes comparando aquellos en los que se realiza una linfadenectomía mediastínica completa o simplemente un muestreo linfático.

Sugi no observa diferencias significativas entre la linfadenectomía completa y el muestreo ganglionar en cuanto a tasas de recurrencia o supervivencia en tumores periféricos de menos de 2 cm.<sup>178</sup>

En la serie de Nakanishi la supervivencia de los pN2 varía entre 13.5%-34% y del cN2 entre 6.6%-18%. Esto sugiere que si el cN2 es asintomático y resecable no existen diferencias en el pronóstico comparado con los N2 diagnosticados en la cirugía.<sup>179</sup>

Es necesario tener en cuenta también las diferencias en la supervivencia de los pacientes según que exista afectación ganglionar mediastínica de un nivel o de varios.

Según Izbicki, la linfadenectomía completa aumenta el porcentaje de pacientes en los que se detectan ganglios mediastínicos afectados a diferentes niveles y existen diferentes estudios en los que estos pacientes tienen peor pronóstico.<sup>151</sup> Estos pacientes deberían identificarse para recibir quimioterapia postoperatoria y la única

forma de poder reconocerlos es la exéresis de un número suficiente de ganglios.<sup>151</sup>

En el estudio de Keller en los pacientes con ganglios mediastínicos afectados aparecen más niveles positivos si se realiza linfadenectomía mediastínica completa que muestreo.<sup>138</sup>

En la literatura existen numerosas series en las que se objetiva que la supervivencia en pacientes con resección completa y afectación ganglionar mediastínica que presentan afectación de un solo nivel ganglionar mediastínico es mejor que si existe afectación de más de un nivel.<sup>9,132,134,141,155,180,181,182,183,184,185</sup>

Asamura encuentra que los pacientes en los que solo está afectado un nivel mediastínico el pronóstico a largo plazo es mejor, obteniendo una supervivencia a los 5 años del 55% y del 48% si existe afectación de más niveles ( $p= 0.0002$ ). También observa que los pacientes con un solo ganglio mediastínico afectado presentan mejor pronóstico.<sup>137</sup>

En la serie de Riquet la supervivencia a los 5 años de los N2 con un solo nivel invadido era del 26,3%, significativamente mejor que la de pacientes en los que presentan afectación de varios niveles ganglionares (8,34%)<sup>155</sup>

En la serie de Ohta la supervivencia a los 5 años de pacientes con afectación N2 de un solo nivel era del 27,1%, con una media de supervivencia de 22 meses.<sup>184</sup>

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con un solo nivel mediastínico afecto de la serie de Andre fue del 25% y del 7% si los pacientes presentaban más de un nivel metastático (diferencias estadísticamente significativas)<sup>185</sup>

Estos datos indican que los pacientes con enfermedad ganglionar mediastínica serían un grupo muy heterogéneo con diferente pronóstico dependiendo de la afectación de uno o de varios niveles y de la extensión extracapsular.<sup>57,101</sup>

Existen varios autores que diferencian el pronóstico en función de la localización del nivel afecto. La invasión de los ganglios del nivel 7 presenta peor pronóstico. Si además el tumor se sitúa en el pulmón izquierdo el pronóstico también empeora.<sup>78,154,180</sup>

En la serie de Allen sobre pacientes con afectación ganglionar mediastínica descubierta durante la cirugía se observa que la invasión de los ganglios del mediastino superior presenta mayor supervivencia que si los ganglios afectados son los del inferior, independientemente de la localización del tumor.<sup>141,180</sup>

La supervivencia de los pacientes con afectación de los ganglios del mediastino superior (niveles 2 y 4 en el lado derecho y 5 y 6 en el izquierdo) no presenta diferencias estadísticamente significativas, pero si aparecen diferencias en los otros niveles.<sup>141,180</sup>

Los pacientes con afectación del nivel 7 tienen una supervivencia a los 5 años del 12,8% frente al 28,8% si son negativos ( $p=0.002$ ). En cuanto a la afectación del mediastino inferior (niveles 8 y 9) la supervivencia es del 5% y del 23,7% si no están afectados ( $p=0,01$ ).<sup>180</sup>

Okada en su serie también encuentra diferencias en la supervivencia, pero en su caso los pacientes con metástasis en el mediastino inferior tienen mejor supervivencia.<sup>175</sup>

En un estudio reciente de Sakao sobre 53 pacientes N2, las metástasis ganglionares en el mediastino alto, es decir, las que se

localizan por encima de la vena innominada, se relacionan con un peor pronóstico.<sup>186</sup> Encuentra una supervivencia a los 3 años del 52% para los pacientes N2 sin afectación del mediastino superior y del 21% si existen metástasis ganglionares en él.<sup>186</sup>

En una serie Casali sobre 183 pacientes operados con afectación ganglionar mediastínica, la aparición de metástasis ganglionares en el mediastino inferior se relaciona con peor pronóstico frente a la afectación del mediastino superior.<sup>134</sup>

Otro dato a analizar es la localización de la afectación ganglionar más frecuente dependiendo de la situación del tumor.

En la serie de Ohta si el tumor primario se localiza en los lóbulos superiores la mayoría de pacientes presentan afectación de los ganglios del mediastino superior y del inferior si el tumor está en el lóbulo inferior.<sup>184</sup> También existe afectación del mediastino no regional en un número no despreciable de pacientes.<sup>184</sup>

Los tumores del lóbulo superior derecho metastatizan con mayor frecuencia a los ganglios del nivel 3.<sup>134,141,144,145,187</sup> El 36% también presentan afectación del nivel 7<sup>144</sup> y con menor frecuencia a los ganglios paratraqueales derechos (niveles 2, 3 y 4).<sup>53</sup>

Los tumores que se localizan en el lóbulo medio presentan una afectación mediastínica similar a los del lóbulo superior más frecuente en los niveles 3 y 7<sup>144,145,187</sup> y en menor número a los ganglios mediastínicos superiores.<sup>53,134,141,187</sup>

En el caso de los cánceres de pulmón localizados en el lóbulo inferior derecho, el nivel afectado con mayor frecuencia es el 7.<sup>144,145,187</sup> En el 47% se encuentran también metástasis ganglionares en mediastino superior, en el nivel 3.<sup>144,187</sup> Asamura en su serie encuentra

afectación del nivel 3 con mayor frecuencia que del 7, lo que indicaría la existencia de vías de drenaje directas al mediastino superior que no pasan a través de los ganglios subcarinales.<sup>141</sup>

En el lóbulo superior izquierdo el nivel 5 y en el 20% los ganglios del nivel 7<sup>144,134,187</sup> son los más frecuentemente afectados. En los segmentos del culmen es más frecuente encontrar ganglios positivos en el nivel 5 que en el 6. En cambio en los segmentos de la llingula se encuentra más afectación de los ganglios subcarinales.<sup>141</sup>

En el lóbulo inferior izquierdo, la mayor frecuencia de afectación mediastínica se localiza en el nivel 7<sup>134,141,144,145,187</sup> y cuando se encuentran ganglios metastásicos en el mediastino superior, es más frecuente que se localicen en el nivel 4<sup>144</sup> y el nivel 5.<sup>53</sup>

En una serie de Watanabe concluye que en los tumores de ambos lóbulos superiores no es necesaria la exéresis de los ganglios del nivel 7 si los del mediastino superior son negativos. Cuando el tumor se localiza en los segmentos basales de ambos lóbulos inferiores, si los subcarinales no son positivos no es necesaria la resección del mediastino superior. En cambio en los segmentos apicales de los lóbulos inferiores existe mayor frecuencia de afectación de los ganglios del mediastino superior por lo que sí es necesaria su exéresis.<sup>188</sup>

En el estudio de Shinckel concluye que no es predecible la localización de la afectación ganglionar por la situación del tumor debido a la variabilidad anatómica del drenaje linfático.<sup>189</sup>

En una serie de Okada<sup>190</sup> se propone no realizar la exéresis de los ganglios subcarinales en los tumores de los lóbulos superiores si los hiliares y los del mediastino superior (2, 3, 4 en el lado derecho y 5 y 6 en el izquierdo) son negativos.

Riquet objetiva la existencia de un 10.7% de afectación del nivel 7 en los tumores superiores<sup>191</sup> y en su estudio anatómico también se observa que un 10.4% de los tumores superiores derechos presentan afectación ganglionar subcarinal.<sup>10</sup>

Watanabe en su estudio publicado en 1990 en Chest encuentra un 22% de afectación del mediastino superior si el tumor se localiza en los lóbulos inferiores y un 8% en el mediastino inferior si el tumor es superior.<sup>144</sup>

Las cifras en los estudios de Izbicki son mayores, 47% de afectación mediastínica inferior si el tumor se localiza en los lóbulos superiores y un 22% al contrario.<sup>172</sup>

A raíz de estas diferencias en la frecuencia de afectación de los niveles mediastínicos según la localización del tumor primario se han iniciado estudios sobre la posibilidad de establecer un ganglio centinela, igual que en otros tumores como la mama, para poder predecir la posible afectación ganglionar y ahorrarle al paciente una linfadenectomía mediastínica completa.

El ganglio centinela se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una lesión tumoral primaria y por lo tanto el primero que estará afectado por las posibles metástasis.

En este caso el análisis histológico del ganglio centinela informaría del estado del resto de ganglios de la ruta de drenaje de dicha lesión. Algunos autores defienden que si se desarrolla una técnica que permita detectar cual es éste ganglio intraoperatoriamente, se podrían dividir a los pacientes en dos grupos:

- aquellos que requerirán una linfadenectomía completa para eliminar todo el tejido tumoral,

- aquellos en los que no es necesario, porque el primer ganglio de la ruta de drenaje no está afectado.

En los últimos años la determinación del ganglio centinela se ha utilizado durante el tratamiento quirúrgico de tumores como el melanoma, cáncer de mama y los tumores gastrointestinales, pero su utilización en el cáncer de pulmón es un tema controvertido.

La localización del ganglio centinela mediastínico depende del lóbulo donde se sitúa el tumor:<sup>5</sup>

- niveles 3 y 4 para el lóbulo superior derecho
- niveles 3 y 7 para el lóbulo medio
- nivel 7 para el lóbulo inferior derecho
- niveles 5 y 6 para el lóbulo superior izquierdo
- nivel 7 para el lóbulo inferior izquierdo

Existen pocos estudios sobre ganglios centinela<sup>160,192,193</sup>, entre ellos los estudios de Nomori<sup>160,192</sup> en los que realiza una inyección peritumoral de Tc<sup>99m</sup> el día previo a la intervención y después lo identifica durante el acto quirúrgico.

Posteriormente realiza un examen anatomopatológico intraoperatorio del ganglio centinela mediastínico y si éste es positivo completan la linfadenectomía mediastínica. Si el ganglio centinela no es mediastínico, es decir, es intraparenquimatoso y es negativo realizan una linfadenectomía abreviada.<sup>160,192</sup>

La tasa de identificación de ganglios centinelas fue del 87%, siendo éstos ganglios mediastínicos entre el 20 y el 35%.<sup>160,192</sup> Los principales problemas son el riesgo de neumotórax, de sangrado y

que se necesitan más de 6 horas para que el trazador se distribuya hasta los ganglios. Otro problema que se presenta es la dificultad de identificar de forma correcta estos ganglios en los pacientes EPOC, debido a que disminuye la densidad de tejido linfático en el pulmón.<sup>160,192</sup>

Una forma distinta de realizar un análisis de los ganglios mediastínicos sin practicar una linfadenectomía completa es el que presenta Yoshimasu, resecando un ganglio de 3 niveles del mediastino regional para cada lóbulo (correspondientes a los patrones de drenaje linfático) y si el análisis intraoperatorio es negativo no realizan la linfadenectomía completa.<sup>194</sup>

El grupo de pacientes que más podrían beneficiarse de ésta técnica serían aquellos pacientes con tumores pequeños en estadio N0 clínico, porque la incidencia de metástasis ganglionares es del 15 al 20%. En estos casos la identificación de un ganglio centinela negativo podría reducir la necesidad de una linfadenectomía mediastínica.<sup>195</sup>

El inconveniente de detectar el ganglio centinela es la existencia de metástasis en los ganglios mediastínicos sin que exista afectación de los ganglios intrapulmonares (metástasis (N1-)N2, comentadas más adelante).

La posibilidad de analizar intraoperatoriamente el primer ganglio de drenaje del tumor y no realizar exéresis ganglionar completa si éste es negativo, dejaría pacientes sin estadificar correctamente debido a estas metástasis no contiguas y también a la posible existencia de micrometástasis y de metástasis en cualquier otro ganglio no resecado.

De los mapas actuales de clasificación de los ganglios linfáticos se plantea un problema a la hora de asignar a los ganglios situados

alrededor de los bronquios principales (nivel 10) como N1 o N2, ya que este límite anatómico no está claro. En el mapa de Naruke<sup>78</sup> se definen como los ganglios situados alrededor del bronquio principal y se incluyen como N1, por dentro de la pleura visceral.

En el mapa de la ATS<sup>196</sup> son los ganglios localizados en el ángulo traqueobronquial y son considerados como N2. En el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y en el mapa de Mountain<sup>74</sup>, el límite entre los ganglios N1 y N2 se situó en la reflexión pleural mediastínica y los ganglios alrededor de los bronquios principales, se clasifican como nivel 4 y por tanto N2 porque la mayoría se localizan dentro de esa reflexión pleural. El nivel 10 está situado distalmente a la reflexión pleural mediastínica y es N1.

Durante la resección quirúrgica se plantea el problema de la clasificación entre los ganglios 7 y 10, ya que el bronquio se sitúa por dentro y fuera de la pleura mediastínica.<sup>74</sup>

Estas variaciones en la clasificación y la dificultad del cirujano a la hora de identificar los límites de los niveles durante la cirugía hace difícil la comparación de los datos de los estudios. Para algunos autores la afectación ganglionar del nivel 10 está más próxima al N2 que al N1, pero existen diversas controversias.

En el estudio de Rea que utiliza la clasificación de Naruke y por tanto los ganglios peribronquiales son N1, encuentra diferencias significativas en la supervivencia de los N1 con afectación del nivel 10 y los N2.<sup>196</sup>

El nivel 10 representa un subgrupo de pacientes con un pronóstico intermedio entre los N1 y los N2, similar al de los pacientes N2 que presentan un solo nivel ganglionar afecto y por tanto, deberían considerarse como un estadio N2 precoz.<sup>196</sup>

Estos hallazgos son consistentes con los de un estudio de Riquet en el que la supervivencia de los pacientes con afectación ganglionar N1 intraparenquimatosa (niveles 12 y 13) es de 53,6% y la de aquellos en que los ganglios N1 son extralobares (niveles 10 y 11) es significativamente menor (38,5%).<sup>197</sup>

Los resultados de los estudios de Yano<sup>198</sup> y de van Velzen<sup>199</sup> también muestran una mejor supervivencia de los N1 intraparenquimatosos.

Okada<sup>175</sup> no encuentra diferencias en la supervivencia entre la afectación del nivel 7 y del nivel 10 en los pacientes de su serie. Esto demostraría que situar el límite entre el N1 y el N2 en la reflexión de la pleura mediastínica no sería adecuado y que quizá estos ganglios deberían clasificarse como intermedios entre N1 y N2. También observa que los pacientes con afectación N1 intraparenquimatosa presentan mejores cifras de supervivencia que si los N1 positivos son de niveles 10 (diferencias estadísticamente significativas)<sup>175</sup>

En 1971 Kirsh observa por primera vez la presencia de ganglios N2 positivos sin afectación de los N1.<sup>200</sup> Libshitz en 1986 estudia este fenómeno denominándolo "skip metástasis o salto de la metástasis". Observa que aparece en el 29.5% de los pacientes con afectación N2.<sup>200</sup>

Posteriormente se ha descrito en numerosos estudios como los de Martini y Flehinger<sup>201</sup>, Ishida<sup>202</sup>, Riquet<sup>10,203</sup> y Asamura.<sup>145</sup> Esta afectación ganglionar mediastínica sin afectación intraparenquimatosa se encuentra entre el 25-40% de los pacientes N2<sup>8,134,152,153,154,171,181,187,190,204,205,206,207</sup>

En la literatura aparecen varios términos que se refieren a este tipo de afectación ganglionar: skip metástasis, afectación ganglionar no por contigüidad, o (N1-)N2. Mediante el término **skip** se denominaría

aquellas **metástasis ganglionares que no se sitúan en el lugar del mediastino regional correspondiente** (en el superior si el tumor es superior y viceversa).

En cambio el término metástasis ganglionares no por contigüidad o **(N1-)N2** hace referencia a la **afectación ganglionar mediastínica sin que exista afectación N1.**<sup>191</sup>

El mecanismo de este tipo de afectación ganglionar no es bien conocido y existen varias hipótesis. Riquet realiza diversos estudios sobre cadáveres de adultos inyectando marcadores en los linfáticos subpleurales. Determina la existencia de canales de drenaje linfático directos desde el parénquima subpleural hacia el mediastino, sin pasar por los ganglios broncopulmonares, en el 22% de los segmentos del pulmón derecho y en el 25% del izquierdo. La mayoría de estos canales son superficiales pero existen algunos que penetran en el parénquima.<sup>10</sup>

En el estudio de Yoshino en el que compara una serie de pacientes (N1-)N2 con otra de pacientes N1N2, la localización del tumor y de las metástasis ganglionares mediastínicas son similares en los 2 grupos, lo que implicaría la existencia de otros factores, a parte de los anatómicos, que contribuyen a esta afectación metastásica.<sup>181</sup>

Otra posible explicación es la existencia de micrometástasis en los ganglios N1 no diagnosticadas por los métodos histológicos habituales.<sup>191,206</sup>

En un estudio de Ohta observan que existen diferencias en la capacidad de linfangiogénesis entre los pacientes que presentan afectación ganglionar N1N2 y los (N1-)N2.<sup>184</sup>

Además, la presencia de N1 intraparenquimatosos depende del rigor con que el patólogo busca los ganglios. Si no se envían por separado durante la resección pulmonar el patólogo no realiza la disección y análisis histológico de los ganglios intrapulmonares.<sup>191</sup>

Habitualmente se realiza un examen anatomopatológico convencional de la sección mayor de cada ganglio. En la serie de Gustaron en la que se reevaluaron de secciones seriadas de dichos ganglios se detectaron hasta un 20% de falsos negativos.<sup>208</sup>

Passlick describe que mediante técnicas de inmunohistoquímica para detectar citoqueratinas que se expresan en las células del cáncer de pulmón, aparecen células tumorales en la médula ósea del 22,5% de los pacientes N0 por métodos convencionales.<sup>209</sup>

Prenzel realiza un análisis de los (N1-)N2 correlacionándolo con la expresión de marcadores moleculares como p21, p53, Bcl-2, cErb-2. En el 17.6% de estos pacientes observa la presencia de micrometástasis detectadas por tinción AE1/AE3 (Anticuerpos anticitoqueratina) en los ganglios N1.<sup>206</sup>

En los estudios de Riquet también se pone de manifiesto otro mecanismo por el que podría aparecer esta afectación ganglionar.

Los tumores que invaden la pleura visceral presentan mayor porcentaje de afectación de N2 en uno o varios niveles. Esto podría deberse a la descamación de células tumorales en el espacio pleural, que se absorben por los canales linfáticos de la pleura parietal o diafragmática. Este tipo de drenaje, que iría directo al mediastino, podría dar como resultado afectación ganglionar (N1-)N2.<sup>191</sup>

En una serie de Graham se observa un mayor porcentaje de metástasis ganglionares (N1-)N2 en los tumores periféricos.<sup>134</sup>

Por último características biológicas del tumor, como la capacidad de fijación de las células tumorales sobre el endotelio de los vasos linfáticos está mediada por el potencial proliferativo de las células tumorales, por las moléculas de adhesión presentes en ambas y por las citoquinas y los factores de crecimiento.<sup>181,191</sup>

Esta forma de metástasis ganglionar tiene importantes implicaciones pronósticas, puesto que un muestreo ganglionar puede dejar sin diagnóstico a alguno de estos pacientes. Se detectan más (N1-)N2 por linfadenectomía completa que por muestreo ganglionar.

Existe al menos un estudio internacional que aboga por no realizar una linfadenectomía mediastínica si no se observan ganglios aumentados de tamaño en el diagnóstico.<sup>190</sup> Se basa en la premisa de que la afectación ganglionar es por contigüidad y que si no existe afectación macroscópica N1 tampoco la habrá N2, si los estudios preoperatorios son negativos.<sup>153</sup>

Bonner en su estudio sobre pacientes operados entre 1987 y 1990, encuentra una 22% de afectación (N1-)N2.<sup>153</sup> Observa que en los pacientes con ganglios aumentados de tamaño en la TC y en los T1-T2 la presencia de este tipo de invasión ganglionar es más frecuente, aunque las diferencias no son significativas (29.5% en los ganglios aumentados en TC vs. 16.2% en los no aumentados; 19.8% en los T1-T2 vs. 8.1% en los T3-T4).<sup>153</sup>

Tampoco encuentran diferencias en la supervivencia entre los N0, N1, (N1-)N2 ni N1N2; pero los (N1-)N2 tienen mejores cifras de supervivencia que los N1N2.<sup>153</sup>

Un dato sorprendente es que los tumores pequeños, T1-T2, presenten mayor frecuencia de afectación ganglionar (N1-)N2. Bonner sugiere que podría deberse a que los tumores pequeños

tendrían mayor probabilidad de diseminarse a través de un solo grupo linfático.<sup>153</sup>

Riquet realiza un estudio sobre 209 pacientes donde el 28.6% de todos los N2 son (N1-)N2.<sup>191</sup> Encuentra mayor frecuencia de este tipo de metástasis ganglionares en los tumores de los lóbulos superiores (diferencias estadísticamente significativas). El 79.4% sólo tenían afectación de un nivel ganglionar y el 20.8% de más de dos niveles.<sup>191</sup>

La presencia de afectación p(N1-)N2 es un factor de mejor pronóstico en el cáncer de pulmón que la afectación pN1N2, con un 34,4% de supervivencia a los 5 años vs. un 18.5% en los pN1N2 ( $p=0.00006$ ).<sup>191</sup>

También presentan mejor supervivencia si existe únicamente afectación de un nivel ganglionar. La afectación pN1N2 de un nivel y la afectación p(N1-)N2 de varios niveles presentan cifras de supervivencia similares (20.7% vs. 24.1%).<sup>191</sup>

En varios estudios más se encuentra que estos pacientes presentan mejor pronóstico que los N1N2 (supervivencia a los 5 años de entre 12-14 meses y de los (N1-)N2 de 58-59 meses), siendo diferencias estadísticamente significativas.<sup>175,206</sup>

Esta mejor supervivencia de los (N1-)N2 puede estar influida porque con mayor frecuencia presentan afectación de sólo un nivel ganglionar, dato que también se refleja en la serie de Yoshino, donde la supervivencia de los (N1-)N2 es de 35% y de los N1N2 del 13%.<sup>181</sup>

Yoshino en su serie encuentra que la mayoría de los pacientes con afectación ganglionar mediastínica sin N1 tienen metástasis en un solo nivel ganglionar (90.9% frente a un 32.5% en los N1N2).<sup>181,184</sup>

Prenzel también observa que los pacientes (N1-)N2 tienen menor número de ganglios afectados, dato que podría explicar el mejor pronóstico.<sup>171,184</sup>

Gunluoglu<sup>210</sup>, Misthos<sup>211</sup> y Riquet<sup>191</sup> demuestran que es más frecuente realizar una lobectomía en los (N1-)N2 que una neumonectomía, lo que se explicaría porque si no existe afectación de los ganglios interlobares, la lobectomía resulta más fácil.

En cuanto a la histología, las diferentes series muestran que los adenocarcinomas presentan con mayor frecuencia esta afectación ganglionar (N1-)N2.

Tanto en el estudio de Riquet<sup>191</sup> como en el de Okada<sup>190</sup> aparece con mayor frecuencia en los adenocarcinomas que en los carcinomas escamosos, pero las diferencias no son significativas.

Todos estos hallazgos indican que los (N1-)N2 son un subgrupo de N2 diferente y que debido a la frecuencia de afectación mediastínica no contigua y a que estos pacientes presentan una mejor supervivencia la linfadenectomía mediastínica completa está justificada en todos los pacientes.<sup>171,175,181,191</sup>

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

Los estudios existentes en la literatura nos permiten postular que la linfadenectomía mediastínica completa en el tratamiento del cáncer de pulmón, permitiría detectar un mayor número de ganglios positivos y estadificar de forma correcta a los pacientes y conseguir una mejor supervivencia.

En este contexto los objetivos de este estudio son los siguientes:

1. Conocer la diferencia entre la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad de los pacientes con ganglios mediastínicos positivos y de aquellos con ganglios mediastínicos negativos.
2. Valorar el papel de la extensión de la linfadenectomía para realizar una estadificación más correcta al obtenerse mayor número de ganglios y detectarse mayor número positivos.
3. Estudiar los subgrupos de pacientes en los cuales la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad sean mejores en función del número de ganglios obtenidos en la linfadenectomía.
4. Determinar si la linfadenectomía extensa mejora la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en función del número de ganglios obtenidos.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

---

## **3.1 PACIENTES**

Se realizó un estudio retrospectivo sobre 579 pacientes consecutivos intervenidos en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron entre 1995 y 2001, con un seguimiento de 5 años.

### **3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

#### **3.1.1.1 Selección de pacientes**

Los pacientes incluidos en este estudio fueron seleccionados para tratamiento quirúrgico por El Comité multidisciplinario de Tumores Torácicos del H. Vall d'Hebron, formado por los servicios de Cirugía Torácica Oncología médica, Radioterapia, Neumología, Radiología y Anatomía Patológica.

De acuerdo con su protocolo de actuación los pacientes se clasificaron en función de la clasificación TNM actual<sup>76</sup>, indicándose un tratamiento quirúrgico en los pacientes T1 y T2 sin evidencia de afectación ganglionar mediastínica. Los pacientes T3 fueron sometidos a quimioterapia, radioterapia o ambas previamente, independientemente de su afectación ganglionar mediastínica.

Los pacientes T4 que se consideraron técnica y oncológicamente resecables fueron sometidos a quimioterapia, radioterapia o ambas previamente a la intervención quirúrgica, independientemente de su afectación ganglionar mediastínica.

La afectación ganglionar mediastínica evidenciada mediante TC obligó a la realización de mediastinoscopia para obtener confirmación histológica de la misma. En caso de confirmación, los pacientes T1 y T2 fueron sometidos a quimioterapia preoperatoria. La confirmación

de afectación ganglionar contralateral N3 fue motivo de exclusión definitiva de tratamiento quirúrgico.

En nuestra serie no se realizó mediastinoscopia de rutina.

Los pacientes con metástasis al diagnóstico (cerebral o suprarrenal) fueron valorados individualmente, considerándose la posibilidad de resección radical de la metástasis y de la tumoración primitiva.

Una de las condiciones para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con metástasis cerebral o suprarrenal fue la ausencia de afectación ganglionar mediastínica.

La mayor parte de los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica tenían diagnóstico histológico previo obtenido por los métodos habituales: citología de esputo, PAAF transtorácica, fibrobroncoscopia o mediastinoscopia.

Los pacientes que realizaron tratamiento con quimioterapia preoperatoria fueron reevaluados en el Comité y sometidos a un nuevo estudio funcional respiratorio, incluyendo estudio de difusión de CO para determinar la posible toxicidad de la quimioterapia sobre el pulmón.

En aquellos pacientes con evidencia clínica y radiológica de cáncer de pulmón pero sin diagnóstico histológico confirmativo (caso del nódulo pulmonar) no se practicaron procedimientos diagnósticos agresivos que no cambiaran la actitud terapéutica, haciéndose el diagnóstico mediante biopsia intraoperatoria.

Fueron excluidos de la cirugía los pacientes con una función pulmonar postoperatoria calculada inferior al 35% de FEV1.

La edad no constituyó un factor excluyente, si bien en aquellos pacientes de edad avanzada (mayores de 80 años) se realizó una selección de aquellos casos más favorables, excluyendo los de riesgo elevado.

Todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico fueron controlados en Consultas Externas de Cirugía Torácica por el resto de su vida.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes en los que la resección pulmonar no fue completa y aquellos en los que faltaba algún dato de la historia clínica bien por pérdida del paciente, seguimiento en otro centro, o por dificultad en obtener algún dato.

De un total de 579 pacientes se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión. Se incluyeron 485 pacientes intervenidos por cáncer de pulmón no célula pequeña entre los años 1995 y 2001. El seguimiento fue de 5 años.

### 3.1.2 MÉTODOS

#### **3.1.2.1 Técnica Quirúrgica**

Los pacientes fueron intervenidos por cualquiera de los seis cirujanos del Servicio aplicando cada uno sus preferencias en cuanto al tipo de linfadenectomía durante la intervención quirúrgica.

La anestesia se realizó mediante intubación selectiva con tubo simple introducido en el bronquio contralateral. Todos los pacientes fueron extubados en quirófano. En todos los casos se realizó profilaxis antibiótica, antitrombótica, antiulcerosa y fisioterapia respiratoria. El

postoperatorio inmediato, en las primeras 24 horas, se realizó en la unidad de Reanimación y el tardío en la planta de Cirugía Torácica.

El abordaje de la cavidad torácica se realizó en la mayoría de los casos por toracotomía posterolateral. Otros abordajes se reservaron para casos individualizados.

El abordaje por esternotomía media se utilizó con preferencia en los pacientes con afectación de los lóbulos superiores, que presentaban una mala función pulmonar.

La toracotomía anterior bilateral fue la preferida en las tumoraciones bilaterales. La toracotomía anteroaxilar se utilizó ocasionalmente en resecciones del lóbulo medio y del lóbulo superior izquierdo.

Se realizó la resección pulmonar correspondiente para la exéresis completa del tumor, siguiendo el criterio de que la resección mínima admisible en cáncer de pulmón es la **lobectomía**.

La disección del hilio pulmonar se realizó individualizando los vasos arteriales en primer lugar y realizando la sección de los mismos tras doble ligadura. Se utilizaron grapadoras-cortadoras mecánicas para los vasos de grueso calibre como el tronco de la arteria pulmonar o las venas pulmonares.

La sutura bronquial se realizó con sutura mecánica en las neumonectomías siempre que la distancia al tumor lo permitiera. En caso contrario se realizó sutura manual con puntos sueltos de material absorbible. En las lobectomías y bilobectomías la sutura bronquial se realizó de forma manual o mecánica según las características del muñón o las preferencias del cirujano.

La linfadenectomía mediastínica se realizó a criterio de cada cirujano, variando desde la linfadenectomía completa, tal como se describe en

la introducción, hasta el simple muestreo de algún ganglio visiblemente patológico.

El cierre de la toracotomía se realizó previa comprobación de la estanqueidad del bronquio, sumergiendo la sutura en suero fisiológico.

Se dejaron dos drenajes torácicos, uno en posición anterosuperior y otro en posición posteroinferior, en caso de lobectomía o bilobectomía. En las neumonectomías se dejó un drenaje pleural pinzado que se retiró a las 48 horas.

### **3.1.2.2 Estudio Histopatológico**

Los ganglios linfáticos obtenidos durante el tratamiento quirúrgico oncológico del cáncer de pulmón ya sea en caso de lobectomía o neumonectomía, los ganglios linfáticos de diversas estaciones regionales se reciben en botes separados y etiquetados de forma precisa con la estación. Estos ganglios se reciben en formaldehído al 10% y se procesan según el siguiente procedimiento.

Estos ganglios linfáticos se incluyen en su totalidad. La inclusión consiste en seleccionar y distribuir el material tisular en cápsulas de plástico para su preparación en procesadores histológicos. Los fragmentos de grosor inferior a 3mm se procesan juntos en la misma capsula o cápsulas, mientras que los fragmentos o ganglios de grosor igual o superior a 3 mm. son bi-seccionados e incluidos en cápsulas individuales para cada fragmento o ganglio.

La vía habitual es la fijación del tejido durante 24 horas seguido de procesamiento tisular y primera aproximación diagnóstica en 48 horas.

Se obtienen dos preparaciones teñidas con Hematoxilina-eosina de 4 micras de grosor cortadas con el micrótopo, en al menos dos niveles diferentes del tejido. A partir de aquí empieza el estudio microscópico que puede resultar en tres escenarios distintos:

a) Si claramente se observa que se trata de un proceso reactivo, se obtiene el diagnóstico de benignidad.

b) En caso de duda debido a mínimos depósitos metastáticos, se procede a obtener más niveles hísticos para estudio microscópico y se realiza una inmunotinción con Pancitoqueratina. Si estos estudios son negativos se realiza el diagnóstico de benignidad. Si los estudios demuestran depósito neoplásico se obtiene el diagnóstico de metástasis y si es posible del tipo de tumor.

c) En caso de claro depósito metastático en el tejido estudiado, se pretende además de del diagnóstico de malignidad, de informar sobre el tipo de tumor, el número de fragmentos afectados y de la posibilidad de afectación extracapsular (no siempre factible de determinar con certeza).

En los últimos años se dispone de nuevos anticuerpos monoclonales para técnicas de inmunohistoquímica que ayudan al diagnóstico en casos de carcinoma cuyo origen primario no queda claro. Desde 1999 se procede al estudio del perfil de citoqueratinas CK7/CK20<sup>212</sup> y desde 2003 se ha añadido el estudio de TTF1<sup>213</sup> (2). Este panel es útil en caso de adenocarcinomas pulmonares, carcinoma pulmonar de célula grande y carcinoma pulmonar de célula pequeña, que suelen expresar en un alto porcentaje de casos el perfil CK7+/CK20-, TTF1+. En caso de carcinoma escamoso el perfil suele ser CK7+/CK20-, TTF1-, similar al que expresan carcinomas escamosos de otros

orígenes (cérvix, esófago, región ORL...) y por lo tanto mucho menos útil para este menester.

## 3.2 VARIABLES

Todas las historias de todos los pacientes fueron revisadas por la misma persona (autora de la presente tesis), recogiendo datos sobre:

- *Edad*
- *Sexo*
- *Fecha de intervención*
- *Estadio clínico y Estadio patológico.* Se utilizó la clasificación TNM publicada en 1986 y la revisión realizada por el American Joint Comitee on Cancer (AJCC) y la UICC (Union Internationale Contre le Cancer), con vigencia para 10 años<sup>74</sup>.
- *Tipo de resección.* Se agruparon como resección pulmonar parcial las lobectomía y bilobectomías y como resección pulmonar total las neumonectomías, distinguiendo éstas entre derecha e izquierda.
- *Histología*
- *Número de ganglios resecados y número de ganglios afectados.* Durante la resección se enviaron fijados en formol todos los ganglios resecados separándolos por cada nivel. El número de ganglios resecados se obtuvo del informe de Anatomía Patológica.
- *Tratamiento quimioterápico y/ o radioterápico*

- *Fecha de recidiva.* Se anotó la fecha de diagnóstico de recidiva local o de aparición de metástasis a distancia valorada a través de signos radiológicos y clínicos.
- *Fecha de último control.*

Se ha realizado seguimiento de todos los pacientes hasta Febrero de 2006, con visitas en Consultas Externas cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses hasta completar los 5 años y posteriormente cada año durante el resto de la vida del paciente.

Se estudian únicamente los ganglios mediastínicos independientemente de la presencia o no de ganglios intrapulmonares afectos, para ver la relación pronóstica de cada grado de T con los diferentes tipos de linfadenectomía mediastínica y la positividad o no de los ganglios en cada grupo.

El hecho de ignorar en nuestro estudio el factor N1 se debe al poco valor y a la poca fiabilidad del mismo, dado que pocas veces se realizan estudios minuciosos de la pieza para detectar ganglios intrapulmonares N1 y solo se analizan como N1 los ganglios que el cirujano envía por separado al patólogo con esta denominación. Por otra parte este tipo de ganglios suele corresponder al nivel 10 derecho e izquierdo, que en muchas ocasiones son imposibles de diferenciar del nivel 4R y del 5L. Después de una linfadenectomía completa se pueden obtener hasta 30 o 40 ganglios mediastínicos y sólo ocasionalmente algún ganglio intrapulmonar.

Se tomó como punto de corte para los análisis de supervivencia y tiempo libre de enfermedad la cifra de 10 ganglios resecaos que está próximo a la media de ganglios resecaos en nuestra serie y con lo que se obtenían dos grupos de pacientes de similares en número.

El hecho de realizar todos los estudios agrupando los pacientes según la T de la clasificación TNM sin tener en cuenta el estadio patológico completo se debió a que el T es el dato más fiable con el que se encuentra el cirujano durante el acto quirúrgico puesto que la existencia de afectación ganglionar por enfermedad metastásica sólo es posible conocerla tras el análisis histopatológico.

### **3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el tratamiento de los datos, se diseñó una base de datos utilizando el SGBD ACCESS<sup>®</sup> trabajando en un ordenador personal y con sistema operativo Windows XP Profesional<sup>®</sup>. Para el cálculo de los diferentes estadísticos, pruebas de hipótesis, análisis univariante de supervivencia y análisis multivariante, se utilizó el programa SPSS<sup>®</sup> ver 12 en entorno Windows.

#### **3.3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Para cada una de las variables cualitativas, se calcularon los estadísticos frecuencia absoluta y relativa expresada en tanto por ciento.

Para las variables cuantitativas se procedió al cálculo de los estadísticos de tendencia central media, mediana y de dispersión desviación típica y recorrido de la variable.

#### **3.3.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL**

Con la finalidad de analizar las posibles diferencias entre la distribución conjunta de variables cualitativas, se crearon una serie de tablas de contingencia. Para poder evaluar la hipótesis de homogeneidad ( $H_0$ ) o de dependencia ( $H_1$ ) se aplicaron las pruebas estadístico de Chi al cuadrado con la corrección de Yate o bien el

Test exacto de Fisher para tablas de 2x2. También se aplicó la prueba de comparación de proporciones en determinados casos.

### 3.3.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para el estudio de posibles asociaciones entre diferentes variables y la supervivencia y tiempo libre de enfermedad, definidos como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte y recaída respectivamente, se crearon las curvas siguiendo el método de Kaplan-Meier. Para la comparación entre las diferentes curvas de supervivencia o tiempo libre de enfermedad, según la modalidad de cada factor estudiado, se utilizaron las pruebas de hipótesis log-rank, Breslow y Tarone-Ware en función de la existencia o no de riesgos proporcionales en las diferentes submuestras.

### 3.3.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Con el fin de encontrar posibles asociaciones entre los diferentes factores pronósticos clínico-moleculares (covariables) y el tiempo libre de enfermedad o supervivencia, se aplicó el modelo de Cox obteniendo de esta manera los diferentes HR ("Hazard Ratio") y su intervalo de confianza al 95%, asociado a cada variable independiente, teniendo de esta manera una idea cuantitativa de su importancia pronóstica.

Tanto en el caso del análisis univariante como multivariante, se tomó como nivel de significación un valor igual o menor al 5% ( $\alpha \leq 0,05$ ) y una potencia para un test bilateral del 80% ( $1-\beta = 0,8$ ).

## **RESULTADOS**

---

## 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

De los 579 pacientes operados por cáncer de pulmón en el Servicio de Cirugía Torácica entre 1995 y 2001 se excluyeron 94 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión expuestos anteriormente.

La mediana de edad de los 485 pacientes analizados es de 64 años (mínimo de 21 y máximo de 84). El 90,1% son hombres y el 9,9% mujeres.

En cuanto al tipo histológico del cáncer de pulmón 249 pacientes presentan un carcinoma escamoso (51,3%), 160 un adenocarcinoma (33,0%) y en 76 casos el tumor es un carcinoma de células grandes (15,7%).

El **tipo de resección** más frecuente ha sido la lobectomía y la bilobectomía (62,3%). En el caso de las neumonectomías (37,8%) la más frecuente es la Neumonectomía izquierda (22,5%) y 74, un 15,3 % son derechas. Se han excluido del estudio las resecciones atípicas porque no son oncológicamente aceptadas para el tratamiento del cáncer de pulmón.<sup>15,98-101</sup>

En esta serie se encuentran 58 T1 patológicos (11,96%), 309 T2 (63,71%), 95 T3 (19,59%) y 23 T4 (4,74%). Los pacientes clasificados como T2N0M0 son los más frecuentes (39,6%).

Se han estadificado los casos de la siguiente forma: 47 pacientes IA (9,7%); 201 IB (41,4%); 6 IIA (1,2%); 95 IIB (19,6%); 101 IIIA (20,8%); 23 IIIB (4,7%) y 12 pacientes en estadio IV (2,5%). Han realizado tratamiento con quimioterapia 300 pacientes (61,9%) y 316 con radioterapia (65,2%).

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Nº DE PACIENTES</b>	<b>%</b>
<b>SEXO</b>		
HOMBRE	437	90,1
MUJER	48	9,9
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>		
CARCINOMA ESCAMOSO	249	51,3
ADENOCARCINOMA	160	33,0
CARCINOMA DE CÉLULA GRANDE	76	15,7
<b>RESECCIÓN</b>		
LOBECTOMÍA/BILOBECTOMÍA	302	62,3
NEUMONECTOMÍA IZQUIERDA	109	22,5
NEUMONECTOMÍA DERECHA	74	15,3
<b>ESTADIO PATOLÓGICO</b>		
IA	47	9,7
IB	201	41,4
IIA	6	1,2
IIB	95	19,6
IIIA	101	20,8
IIIB	23	4,7
IV	12	2,5
<b>QUIMIOTERAPIA</b>		
SI	300	61,9
NO	185	38,1
<b>RADIOTERAPIA</b>		
SI	316	65,2
NO	169	34,8

Tabla 8. Características de los pacientes
---

La linfadenectomía se ha practicado según el criterio de cada cirujano, reseándose un total de 5411 ganglios, con una media de 11,16 ganglios, un mínimo de 0 y un máximo de 48 ganglios en un paciente.

Se ha analizado la probabilidad de encontrar ganglios positivos para metástasis de carcinoma de pulmón en función de la extensión de la linfadenectomía, observando que depende del número de ganglios reseados. A mayor número de ganglios reseados mayor porcentaje de ganglios positivos se obtienen siendo las diferencias estadísticamente significativas (Tabla 9).

<b>Ganglios reseados</b>	<b>Ganglios negativos</b>	<b>Ganglios positivos</b>
<b>&lt; 10 (N=227)</b>	166 (50,61%)	61 (38,85%)
<b>≥10 (N=258)</b>	162 (49,39%)	96 (61,14%)

Chi-cuadrado 5,89 (p<0,025)

Tabla 9. Porcentaje de ganglios positivos y negativos obtenidos

<b>Ganglios reseados</b>	<b>Ganglios Positivos</b>			
	<b>N</b>	<b>(%)</b>		
	<b>0</b>	<b>≤5</b>	<b>5-10</b>	<b>&gt;10</b>
<b>&lt;10 (N=227)</b>	166 (50,61)	59 (44,70)	2 (10,53)	0 (0)
<b>≥10 (N=258)</b>	162 (49,39)	73 (55,30)	17 (89,47)	6 (100)

Chi-cuadrado 17,47 (p<0,001)

Tabla 10. Número de ganglios positivos obtenidos

El número de ganglios positivos que aparecen también aumenta al resear más de 10 ganglios durante la linfadenectomía (diferencias estadísticamente significativas) (Tabla 10).

Para analizar la probabilidad de obtener ganglios positivos en cada T se estudian 2 subgrupos: uno con los pacientes en los que se researon más de 10 ganglios y otro con los pacientes en los que se researon menos de 10 ganglios.

En cuanto a los T1 (Tabla 11), la probabilidad de encontrar ganglios positivos en los pacientes en los que se researon más de 10 ganglios durante la linfadenectomía es del 72,73% y sólo del 27,27% si se researon menos de 10 ganglios. La relación en este caso entre los ganglios extraídos y la posibilidad de obtener ganglios positivos es estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ).

<b>T1</b>	<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>	
	NO	SI
<b>GANGLIOS EXTRAIDOS</b>		
<b>&lt;10 (N=33)</b>	30 (63,83%)	3 (27,27%)
<b>≥10 (N=25)</b>	17 (36,17%)	8 (72,73%)

Chi-cuadrado 4,8574 ( $p=0,005$ )

Tabla 11. Porcentaje de ganglios positivos y negativos en pacientes T1

En el caso de los T2 (Tabla 12) las diferencias no son estadísticamente significativas pero se obtiene un 62,75% de ganglios positivos si se resean más de 10 ganglios durante la linfadenectomía y un 32,25% si son menos de 10 los ganglios extirpados.

<b>T2</b>	<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>	
	NO	SI
<b>GANGLIOS EXTRAIDOS</b>		
<b>&lt;10 (N=132)</b>	94 (45,41%)	38 (32,25%)
<b>≥10 (N=177)</b>	113 (54,59%)	64 (62,75%)

Chi- cuadrado 1,85 ( $p \leq 0,20$ )

Tabla 12. Porcentaje de ganglios positivos y negativos en pacientes T2

Los pacientes con T3 presentan un 48,57% de ganglios positivos si se resecan más de 10 ganglios frente a un 51,43% si se resecan menos de 10, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 13).

<b>T3</b>	<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>	
	NO	SI
<b>GANGLIOS EXTRAIDOS</b>		
<b>&lt;10 (N=53)</b>	35 (58,33%)	18 (51,43%)
<b>≥10 (N=42)</b>	25 (41,67%)	17 (48,57%)

Chi-cuadrado 0,42 ( $p \leq 1$ )

Tabla 13. Porcentaje de ganglios positivos y negativos en pacientes T3

En el grupo de los T4 se obtiene un 77,8% de ganglios positivos si la linfadenectomía da como resultado la exéresis de más de 10 ganglios y solamente un 22,2% si es menor de 10, no siendo en este caso las diferencias estadísticamente significativas (Tabla 14).

<b>T4</b>	<b>GANGLIOS POSITIVOS</b>	
	NO	SI
<b>GANGLIOS EXTRAIDOS</b>		
<b>&lt;10 (N=9)</b>	7 (50%)	2 (22,2%)
<b>≥10 (N=14)</b>	7 (50%)	7 (77,8%)

Chi-cuadrado 1,77 ( $p \leq 1$ )

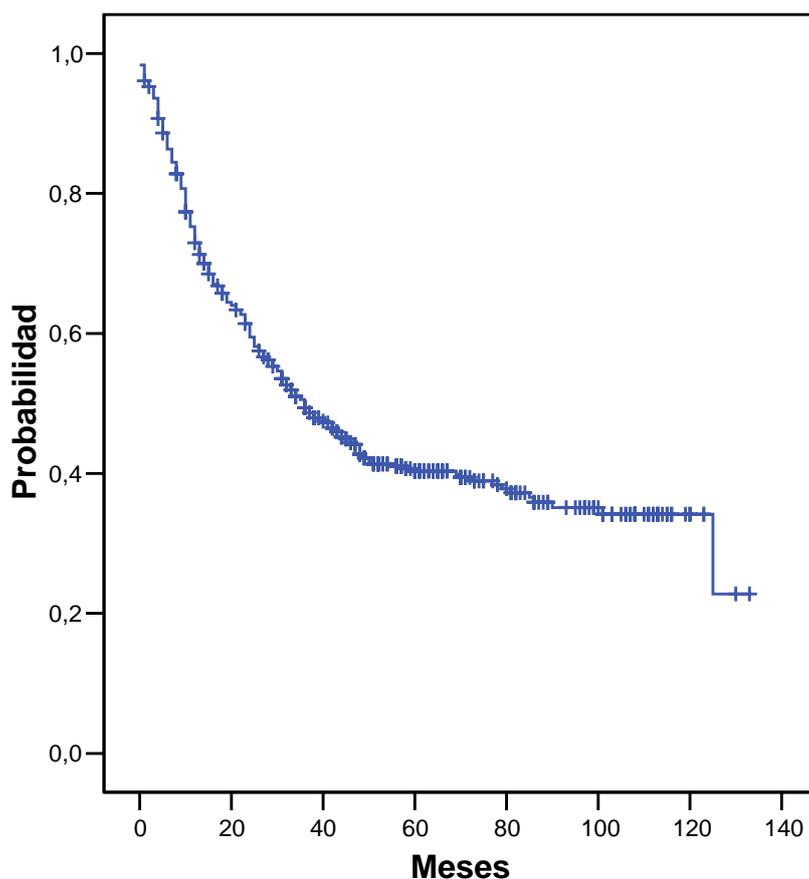
Tabla 14. Porcentaje de ganglios positivos y negativos en pacientes T4

## 4.2 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE TODA LA SERIE

### 4.2.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se ha realizado el análisis de la supervivencia de toda la serie de pacientes y posteriormente agrupando los pacientes según las variables estudiadas. La mediana de supervivencia es de 36 meses con una supervivencia global a los 5 años del 40%, un dato concordante con las distintas series publicadas (Curva 1).

#### Supervivencia



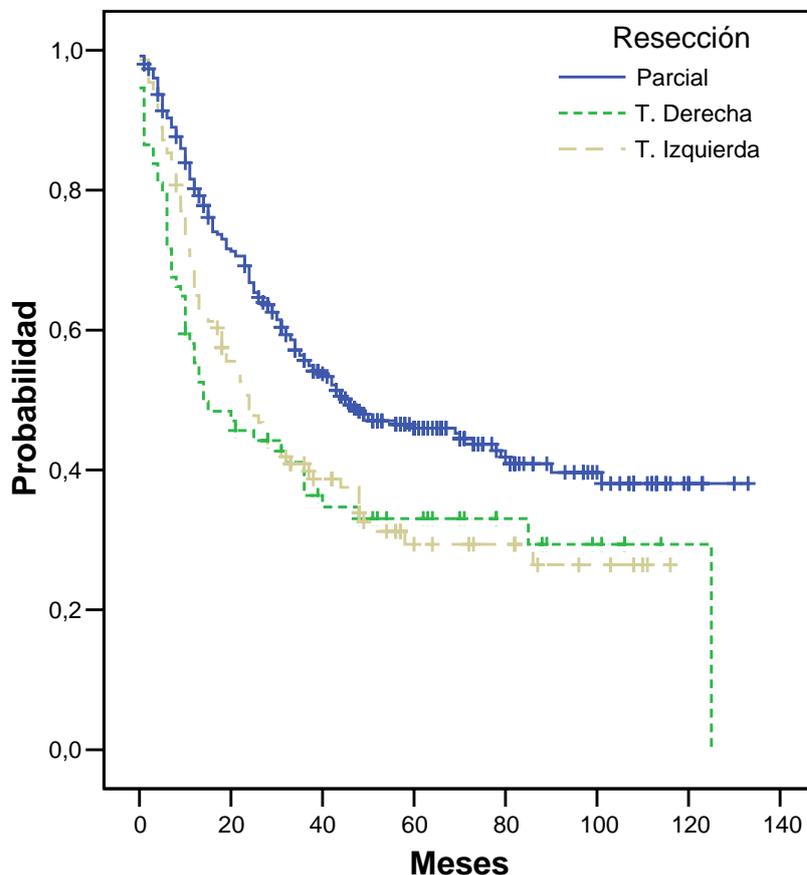
Mediana 36 (29-43)

Curva 1.

#### 4.2.2 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TIPO DE RESECCIÓN

La supervivencia de los pacientes en los que se realizó una lobectomía o bilobectomía (resección pulmonar parcial) es de 46 meses, la de los pacientes sometidos a una neumonectomía derecha (resección pulmonar total derecha) de 14 meses y la de los pacientes en los que se realizó una neumonectomía izquierda (resección pulmonar total izquierda) de 24 meses (Curva 2).

#### Supervivencia



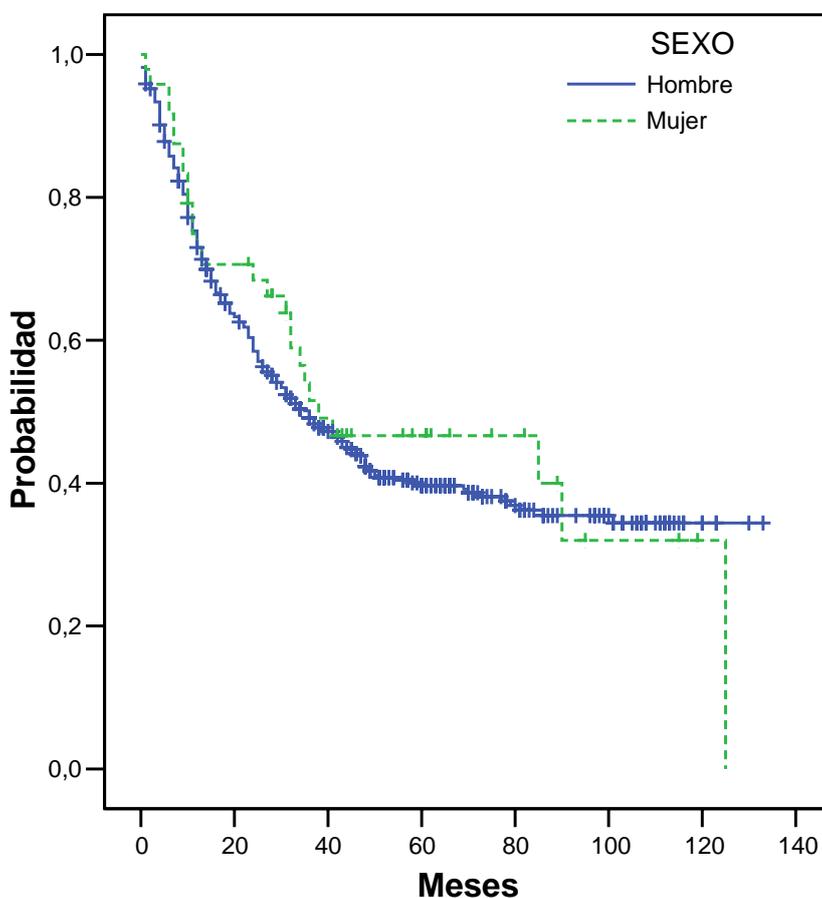
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>P</b>
<b>Parcial</b>	302	46	28-64	0,0003
<b>T. Derecha</b>	74	14	1-27	
<b>T. Izquierda</b>	104	24	17-31	

Curva 2.

### 4.2.3 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL SEXO

No existen diferencias significativas entre sexos en cuanto a la mediana de supervivencia, 36 meses para los hombres y 38 meses para las mujeres de nuestra serie (Curva 3).

#### Supervivencia



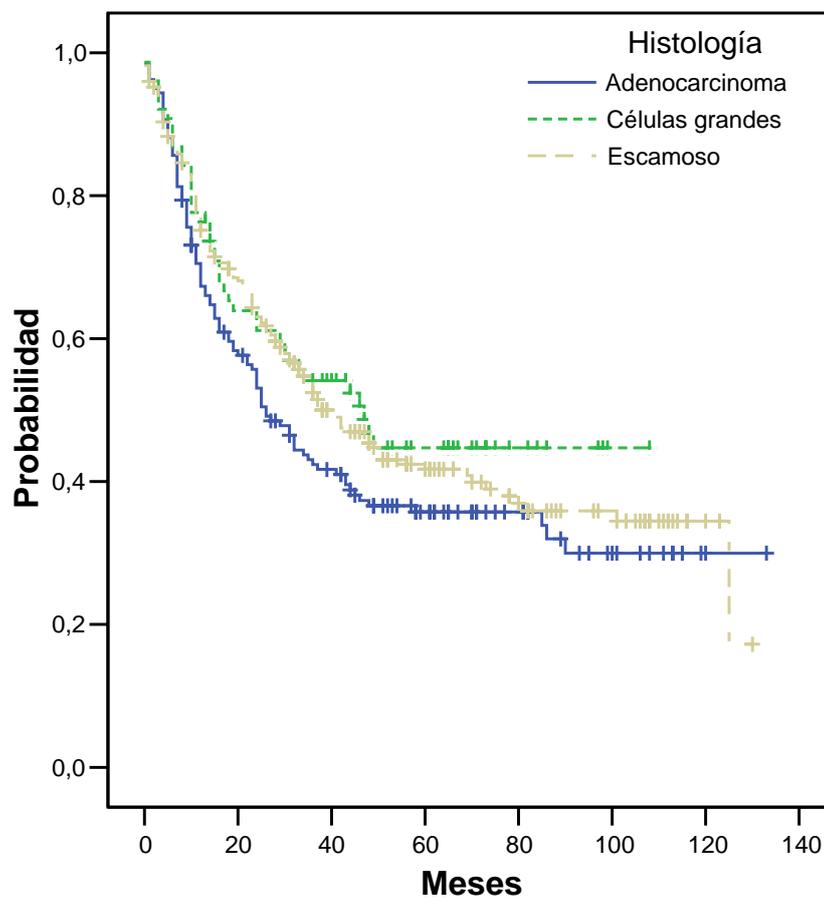
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>P</b>
<b>Hombre</b>	437	36	28-44	0,58
<b>Mujer</b>	48	38	0-84	

Curva 3.

#### 4.2.4 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO

Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre las medianas de supervivencia de los diferentes tipos histológicos: 26 meses para el adenocarcinoma, 47 meses para el carcinoma de células grandes y 40 meses para el carcinoma escamoso (Curva 4).

#### Supervivencia

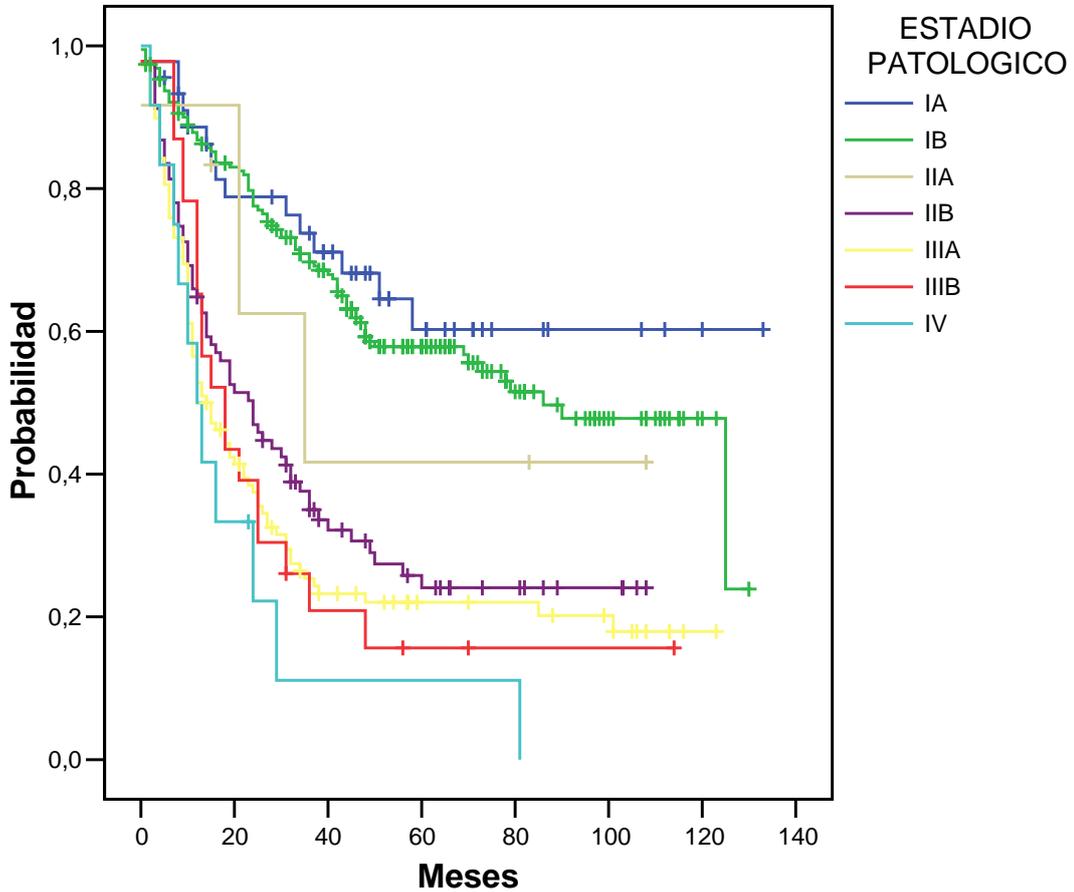


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>P</b>
<b>Adenocarcinoma</b>	160	26	20-32	0,17
<b>Célula grande</b>	76	47	30-64	
<b>Escamoso</b>	249	40	31-49	

Curva 4.

4.2.5 SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO

**Supervivencia**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>P</b>
<b>IA</b>	45	NA	-	0,00001
<b>IB</b>	192	86	71-101	
<b>IIA</b>	6	35	6-64	
<b>IIB</b>	91	24	16-32	
<b>IIIA</b>	108	14	9-19	
<b>IIIB</b>	23	18	10-26	
<b>IV</b>	12	12	7-17	

Curva 5.

Agrupando los pacientes según el estadio patológico (Curva 5) se observa que aquellos estadificados como IA no han alcanzado la

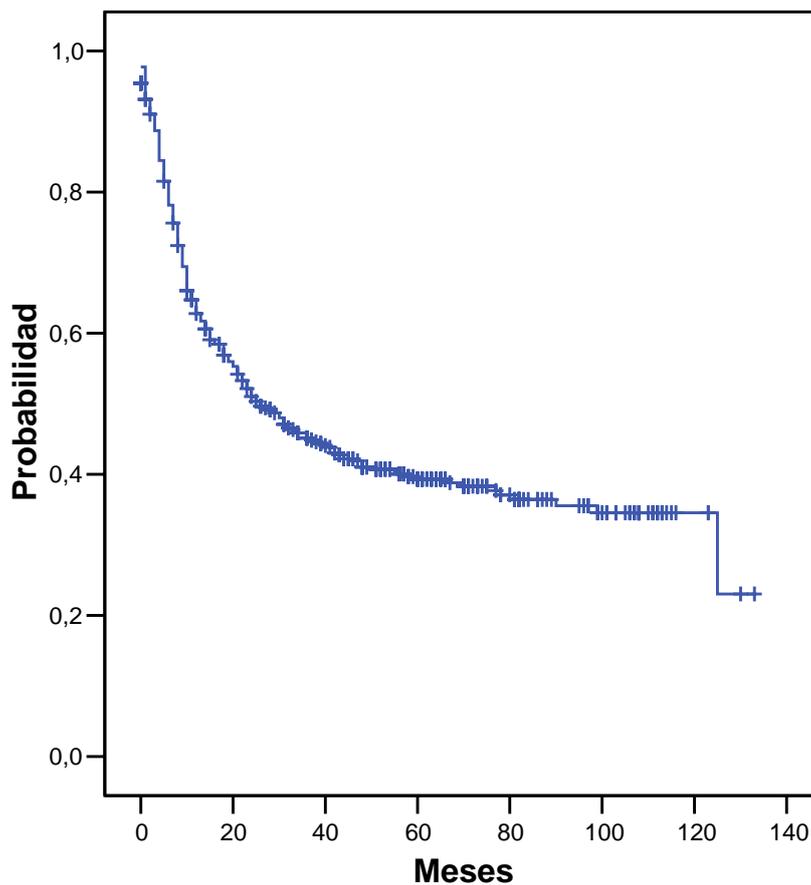
mediana de supervivencia. Los pacientes en estadio IB presentan 86 meses de mediana de supervivencia, los pacientes IIA de 35 meses, los IIB de 24 meses, los IIIA de 14 meses, los IIIB de 18 meses y por último los pacientes clasificados como estadio IV presentan una mediana de supervivencia de 12 meses (diferencias estadísticamente significativas).

## 4.3 ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL DE TODA LA SERIE

### 4.3.1 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL

Se realiza el análisis del tiempo libre de enfermedad de toda la serie agrupando los pacientes según las variables estudiadas. La mediana de tiempo libre de enfermedad de toda la serie es de 26 meses (Curva 6).

**Tiempo libre de enfermedad**



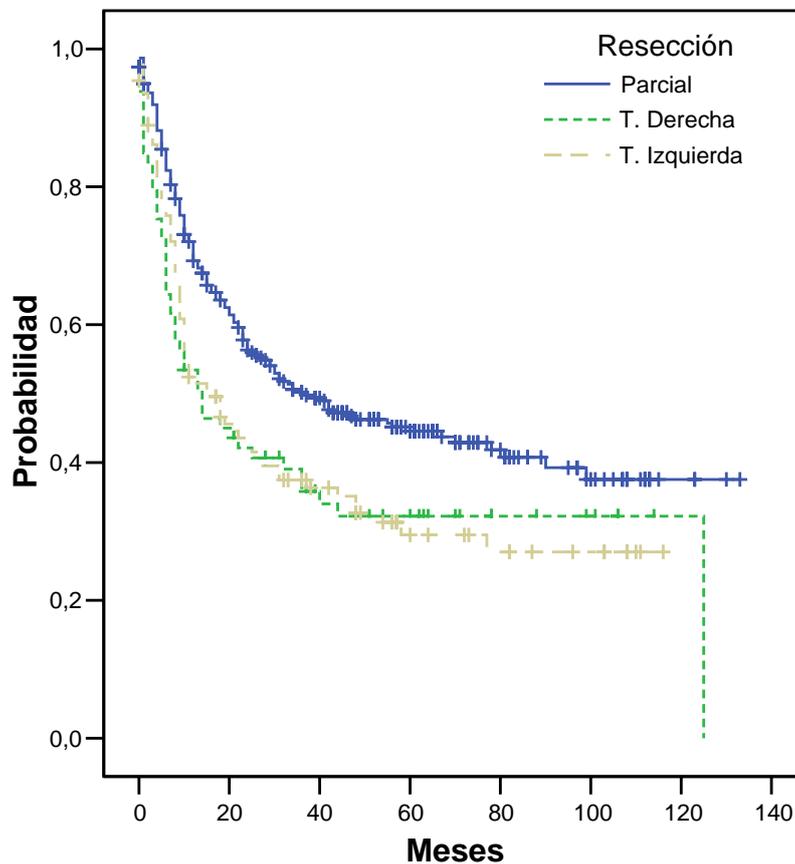
Mediana 26 (19-33)

Curva 6.

#### 4.3.2 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL TIPO DE RESECCIÓN

Agrupando los pacientes según el tipo de resección la mediana de supervivencia de las lobectomías y bilobectomías (resección pulmonar parcial) es de 37 meses, la de las neumonectomías derechas (resección pulmonar total derecha) de 14 meses y la de las neumonectomías izquierdas (resección pulmonar total izquierda) de 15 meses (Curva 7).

#### Tiempo libre de enfermedad



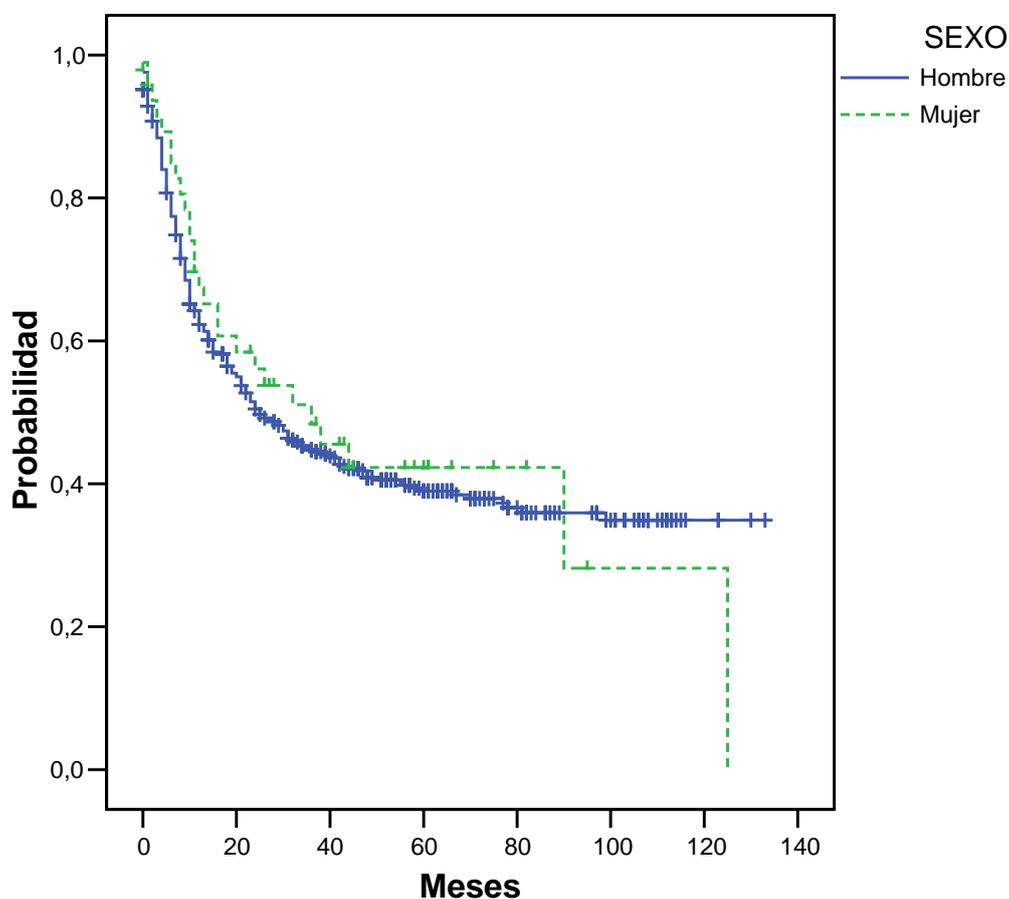
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>Parcial</b>	302	37	19-55	0,002
<b>T. derecha</b>	73	14	5-23	
<b>T. izquierda</b>	109	15	5-25	

Curva 7.

### 4.3.3 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL SEXO

La mediana de tiempo libre de enfermedad no presenta diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexos, siendo de 25 meses en el caso de los hombres y de 36 meses en el de las mujeres (Curva 8).

**Tiempo libre de enfermedad**



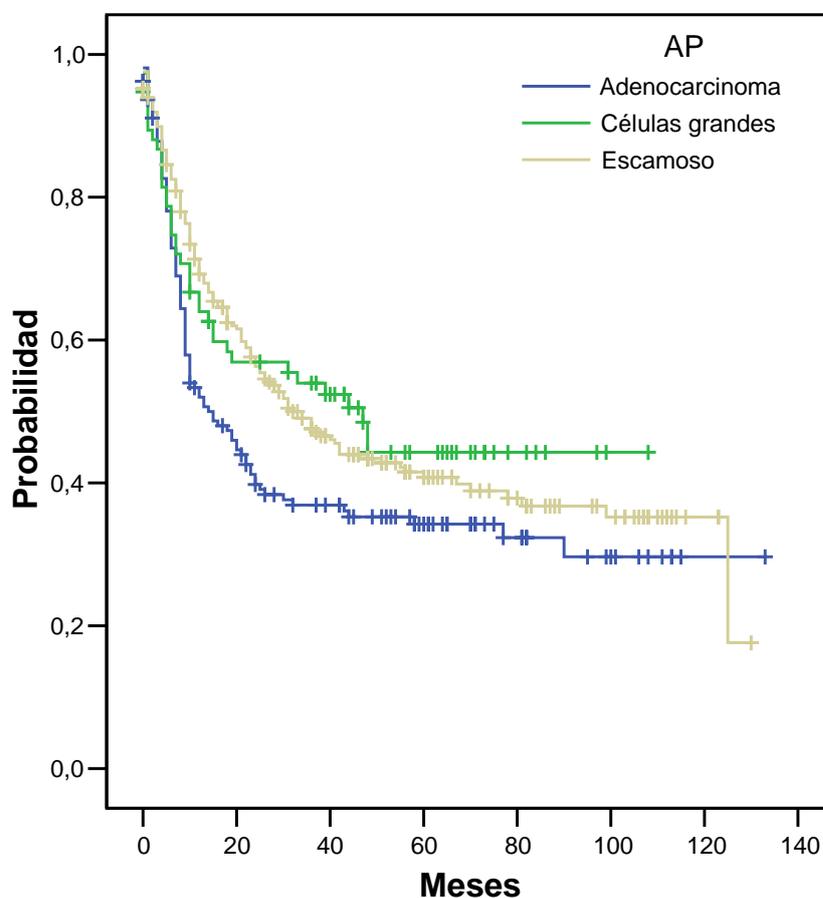
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>Hombre</b>	436	25	17-33	0,69
<b>Mujer</b>	48	36	14-58	

Curva 8.

#### 4.3.4 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO

En los pacientes con carcinoma de células grandes de pulmón (Curva 9) la mediana de tiempo libre de enfermedad es de 47 meses, en los pacientes con carcinoma escamoso de 32 meses y en los pacientes con adenocarcinoma de 14 meses (diferencias estadísticamente significativas).

#### Tiempo libre de enfermedad

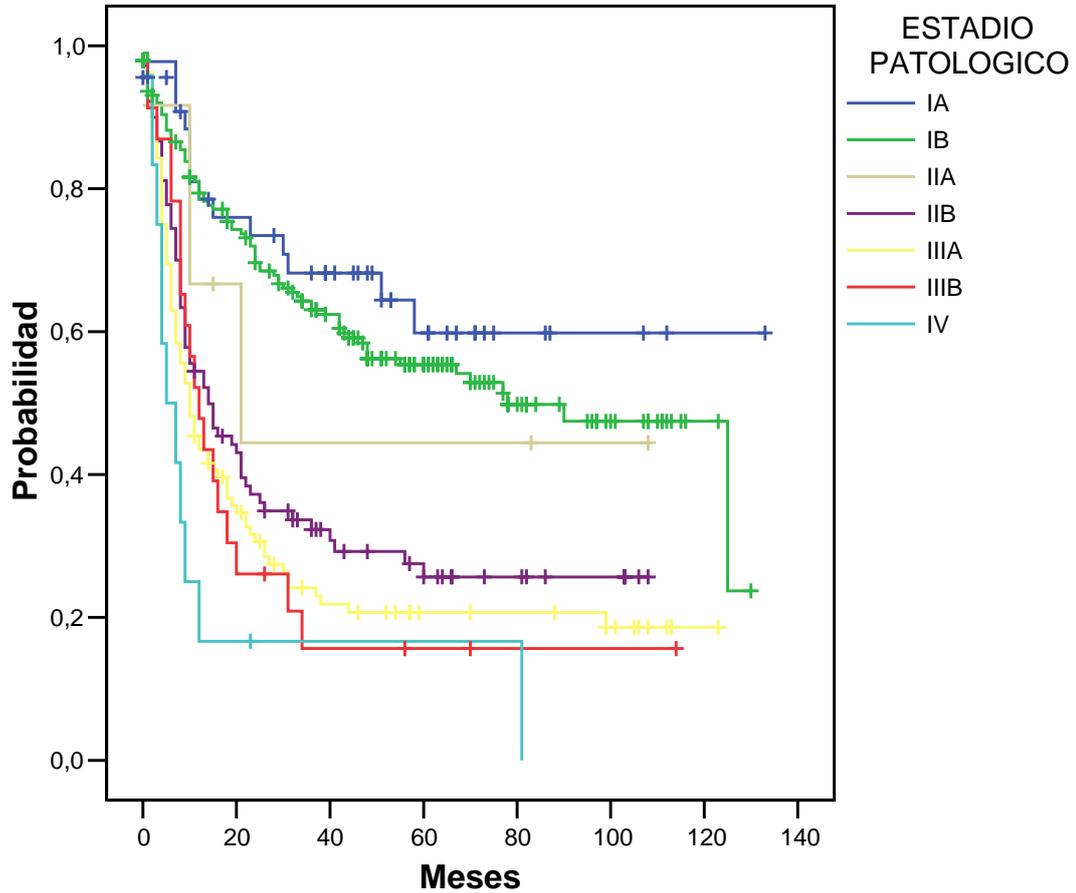


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>Adenocarcinoma</b>	159	14	7-21	0,05
<b>Células grandes</b>	76	47	29-65	
<b>Escamoso</b>	249	32	22-42	

Curva 9.

4.3.5 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL ESTADIO

Tiempo libre de enfermedad



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>IA</b>	45	NA	-	0,00001
<b>IB</b>	192	78	59-97	
<b>IIA</b>	6	21	0-43	
<b>IIB</b>	91	14	6-22	
<b>IIIA</b>	108	10	7-13	
<b>IIIB</b>	23	12	7-17	
<b>IV</b>	12	5	0-10	

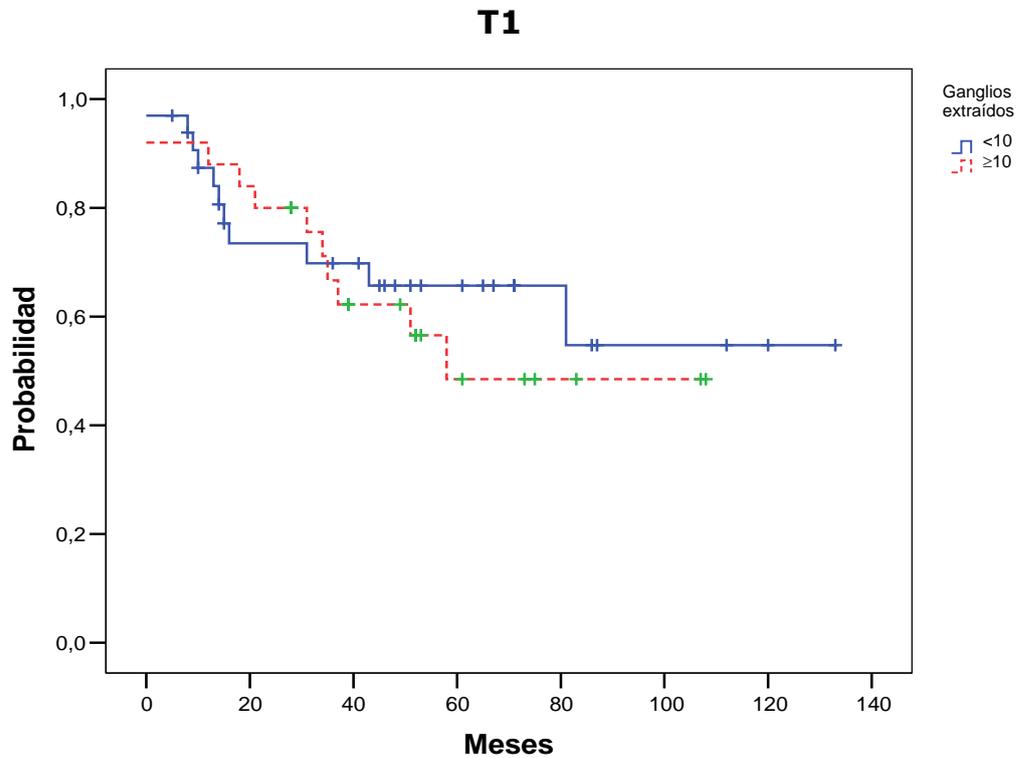
Curva 10.

Agrupando los pacientes según los estadios patológicos (Curva 10) se observa que la mediana de tiempo libre de enfermedad de los pacientes IA no se ha alcanzado todavía. En los pacientes IB la mediana de tiempo libre de enfermedad es de 78 meses, en los IIA de 21 meses, en los IIB de 14 meses, en los IIIA de 10 meses, en los pacientes estadificados como IIIB de 12 meses y por último el estadio IV presenta una mediana de tiempo libre de enfermedad de 5 meses (diferencias estadísticamente significativas).

## **4.4 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS**

Se realiza el análisis de la supervivencia de cada grupo de pacientes clasificándolos según la T y comparando el grupo de pacientes en el que se resecaron más de 10 ganglios con el grupo en el que se resecaron menos de 10 ganglios.

#### 4.4.1 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T1 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

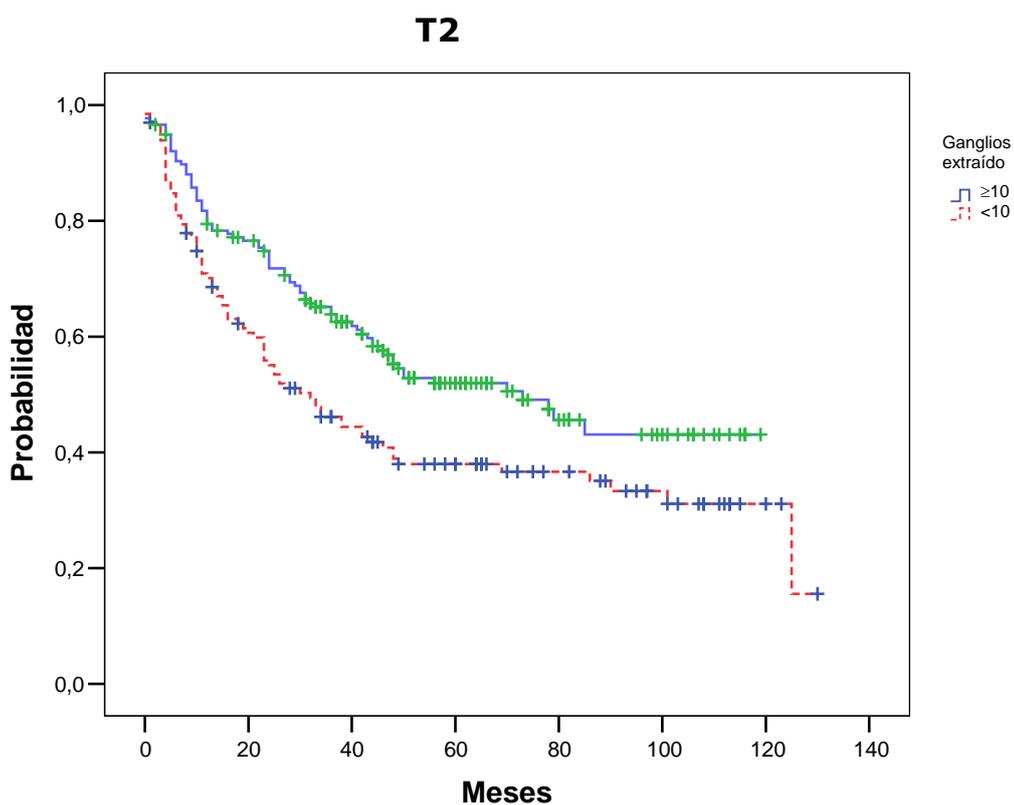


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>P</b>
<b>&lt;10 ganglios</b>	33	NA	-	0,65
<b>≥ 10 ganglios</b>	25	58	-	

Curva 11.

En los pacientes con cáncer de pulmón T1 (Curva 11) la mediana de supervivencia de aquellos en los que se resecan menos de 10 ganglios no se ha alcanzado y en los que se resecan más de 10 es de 58 meses (diferencias estadísticamente no significativas).

#### 4.4.2 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T2 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

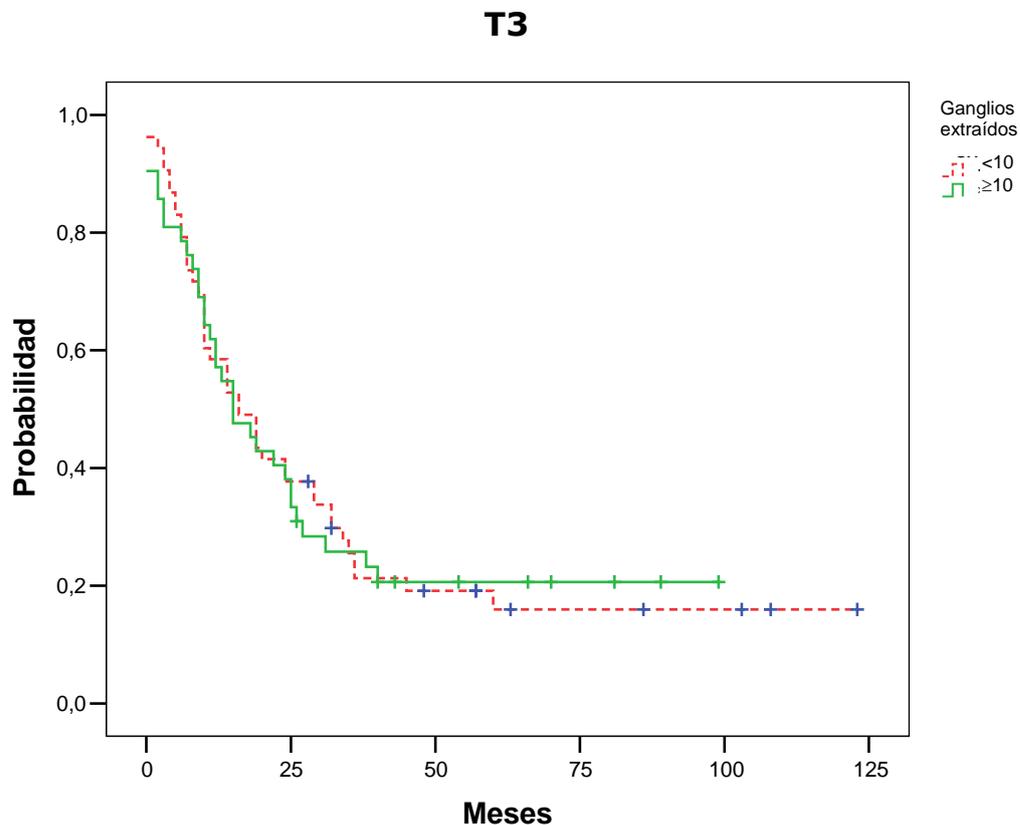


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt;10 ganglios</b>	132	32	20,6-43,9	0,005
<b>≥ 10 ganglios</b>	177	73	47,5-98,5	

Curva 12.

En los pacientes con T2 (Curva 12) la mediana de supervivencia en aquellos con una exéresis de más de 10 ganglios es de 73 meses y de 32 meses en los que se resecan menos de 10 ganglios (diferencias estadísticamente significativas).

#### 4.4.3 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T3 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS



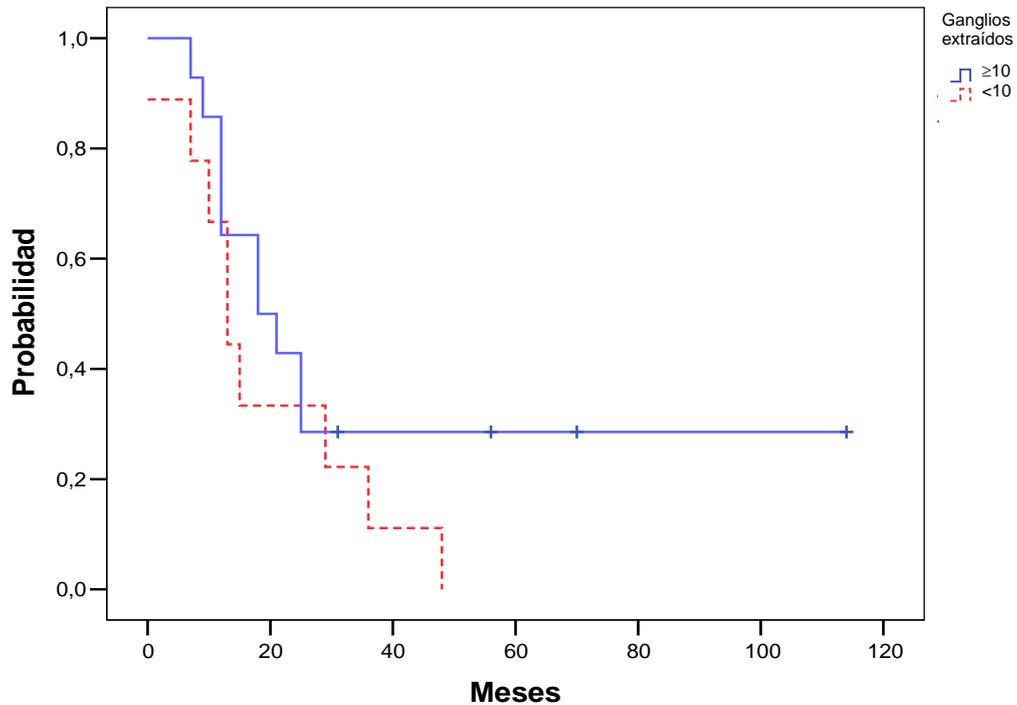
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt;10 ganglios</b>	53	34,3	22,8-45,7	0,96
<b>≥ 10 ganglios</b>	42	31,6	20,7-42,5	

Curva 13.

En cuanto a los pacientes con cáncer de pulmón T3 la mediana de supervivencia de aquellos en los que la exéresis ganglionar obtiene más de 10 ganglios es de 31,6 meses y de 34,3 meses en aquellos en los que se resecan menos de 10 ganglios (diferencias no significativas) (Curva 13).

#### 4.4.4 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T4 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

##### T4



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt;10 ganglios</b>	9	13	8,6-17,4	0,21
<b>≥ 10 ganglios</b>	14	18	7-29	

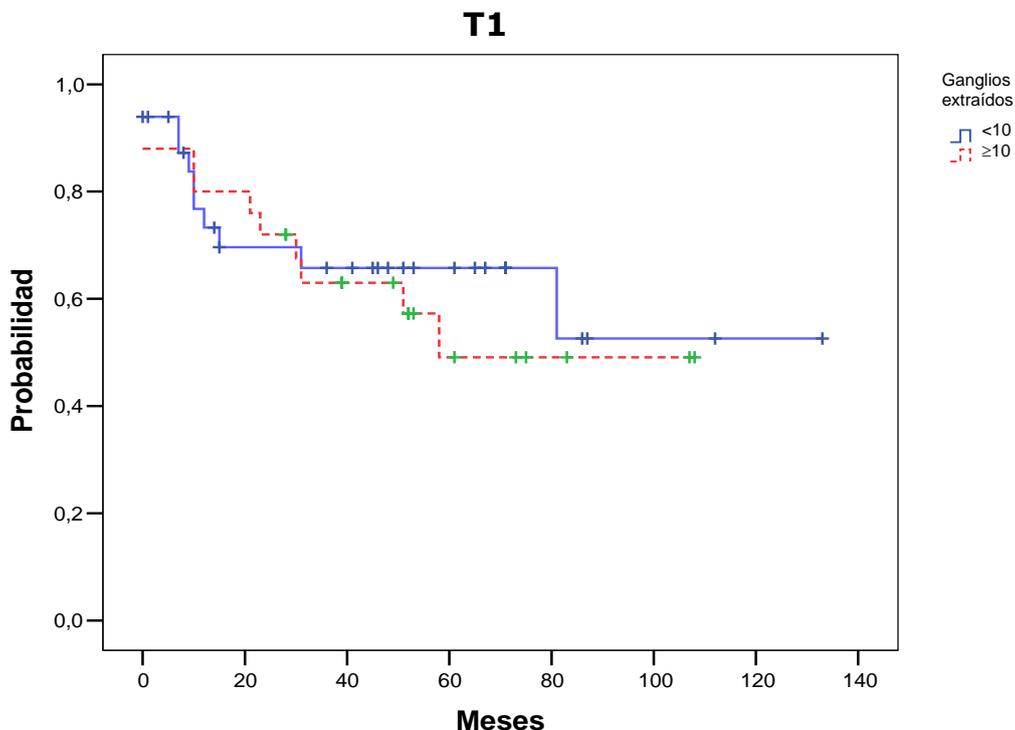
Curva 14.

El análisis de la supervivencia de los pacientes con T4 en los que se resecan más de 10 ganglios no presenta diferencias significativas con la supervivencia de aquellos pacientes en los que se resecan menos de 10 ganglios (18 meses y 13 meses respectivamente) (Curva 14).

## **4.5 ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.**

Se realiza el análisis del tiempo libre de enfermedad de cada grupo de pacientes clasificándolos según la T y comparando el grupo de pacientes en el que se resecan más de 10 ganglios con el grupo en el que se resecan menos de 10 ganglios.

#### 4.5.1 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T1 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

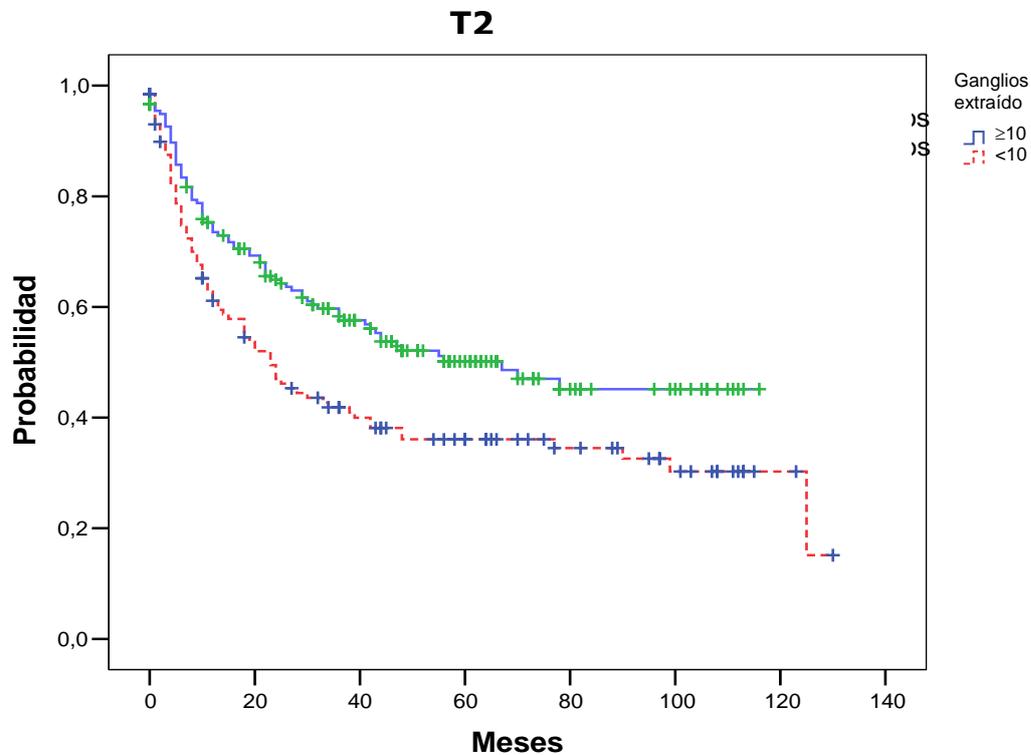


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>P</b>
<b>&lt;10 ganglios</b>	33	NA	-	0,68
<b>≥ 10 ganglios</b>	25	58	-	

Curva 15.

El tiempo libre de enfermedad en los pacientes T1 (Curva 15) con menos de 10 ganglios resecados no ha sido alcanzado y es de 58 meses en los pacientes T1 con más de 10 ganglios resecados (diferencias no estadísticamente significativas).

#### 4.5.2 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T2 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

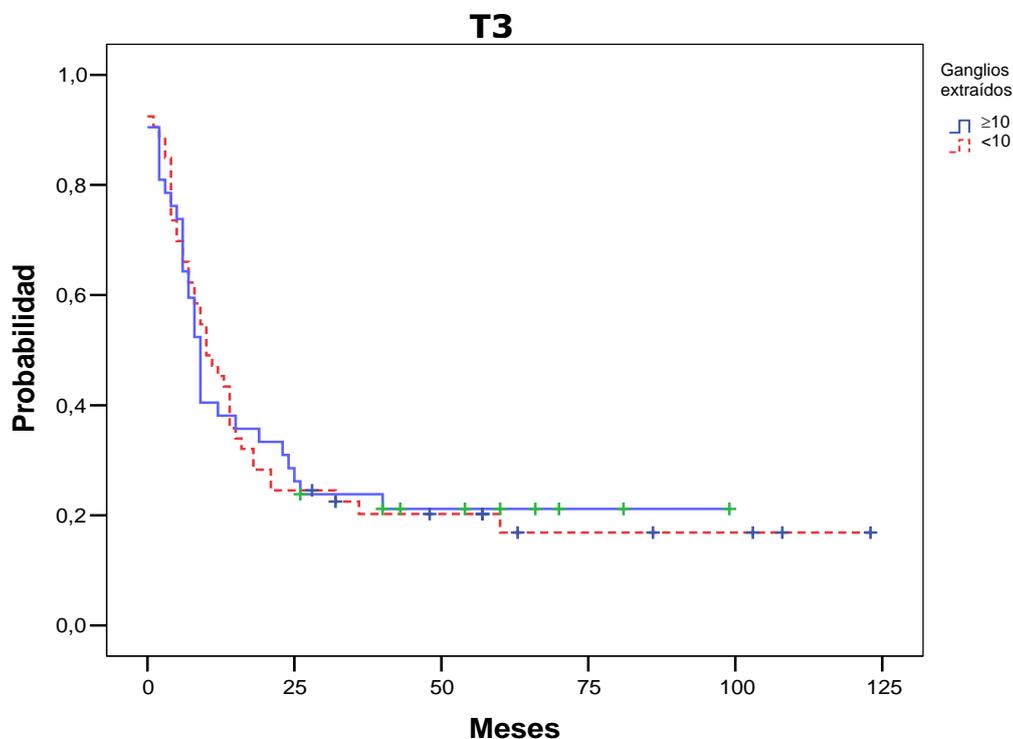


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 10 ganglios</b>	132	23	-	0,006
<b>≥ 10 ganglios</b>	177	67	25,8-56,2	

Curva 16.

El tiempo libre de enfermedad de los pacientes T2 (Curva 16) con más de 10 ganglios resecados es de 67 meses frente a 23 meses en los que se resecan menos de 10 (diferencias estadísticamente significativas).

#### 4.5.3 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T3 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

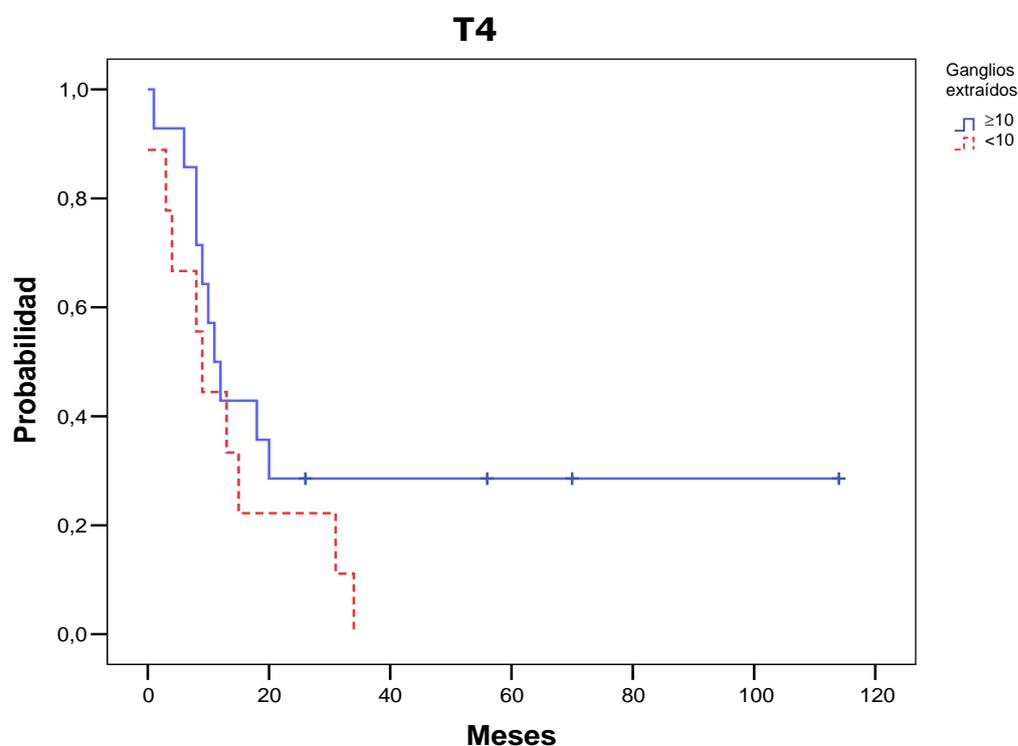


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 10 ganglios</b>	53	10	7,4-10,6	0,95
<b>≥ 10 ganglios</b>	42	9	5,5-14,4	

Curva 17.

La mediana de tiempo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de pulmón T3 y más de 10 ganglios resecados es de 9 meses frente a 10 meses de los pacientes con menos de 10 ganglios resecados (diferencias no significativas) (Curva 17).

#### 4.5.4 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T4 SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 10 ganglios</b>	9	9	6,1-11,9	0,19
<b>≥ 10 ganglios</b>	14	11	7,3-14,7	

Curva 18.

El análisis del tiempo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de pulmón T4 tampoco muestra diferencias significativas. En los pacientes en los que se resecan más de 10 ganglios es de 11 meses y en los que se resecan menos de 10 ganglios es de 9 meses (Curva 18).

## 4.6 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA EXISTENCIA O NO DE GANGLIOS POSITIVOS

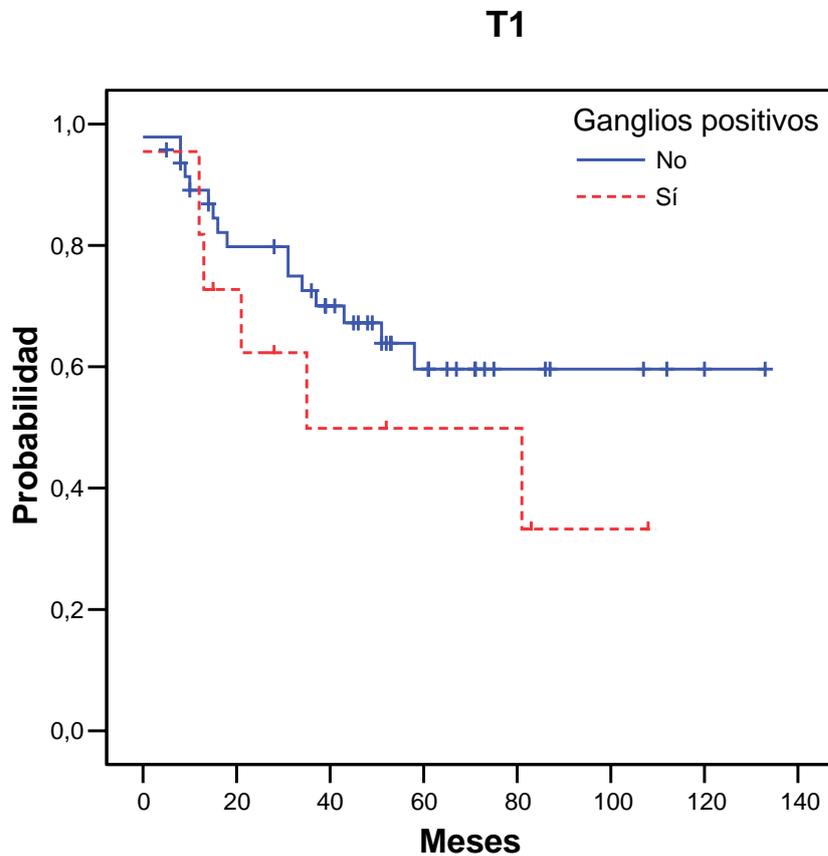
Se ha realizado un análisis de la supervivencia de grupos de pacientes con cáncer de pulmón comparando la existencia de ganglios positivos y ganglios negativos, independientemente del número de ganglios extraídos.

En la Tabla 15 se puede observar la supervivencia de todos los pacientes de la serie y de aquellos que presentan algún ganglio positivo. La supervivencia a 5 años de toda la serie es del 40% y la supervivencia de los pacientes que presentan algún ganglio positivo a los 5 años disminuye hasta el 21%.

<b>meses</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>120</b>
	A riesgo p(s)						
<b>Todos</b>	484 1	346 0,73	274 0,59	209 0,49	151 0,43	112 0,40	5 0,34
<b>Ganglios positivos</b>	156 1	86 0,55	57 0,39	34 0,27	26 0,24	19 0,21	0 0

Tabla 15. Pacientes a riesgo y probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo para todos los pacientes y para aquellos con algún ganglio positivo.

#### 4.6.1 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T1 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

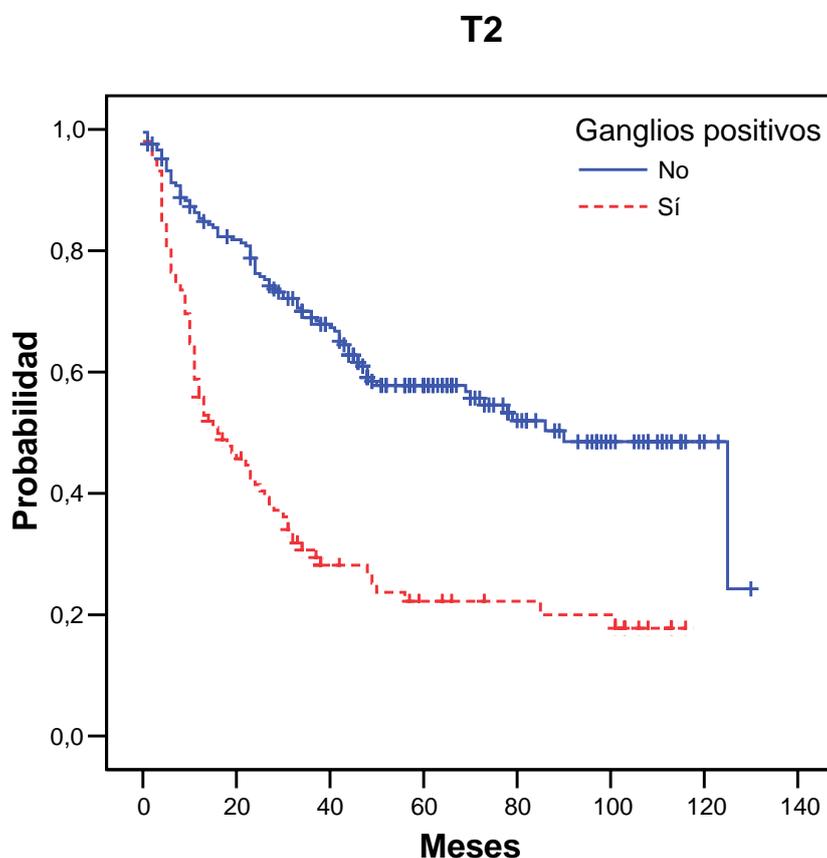


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	47	NA	-	0,22
<b>Sí</b>	11	35	0-101	

Curva 19.

Para los pacientes con T1 (Curva 19) la mediana de supervivencia en los pacientes que no presentan ganglios positivos no ha sido alcanzada todavía y es de 35 meses en los pacientes que si los presentan (diferencias estadísticamente no significativas).

#### 4.6.2 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T2 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

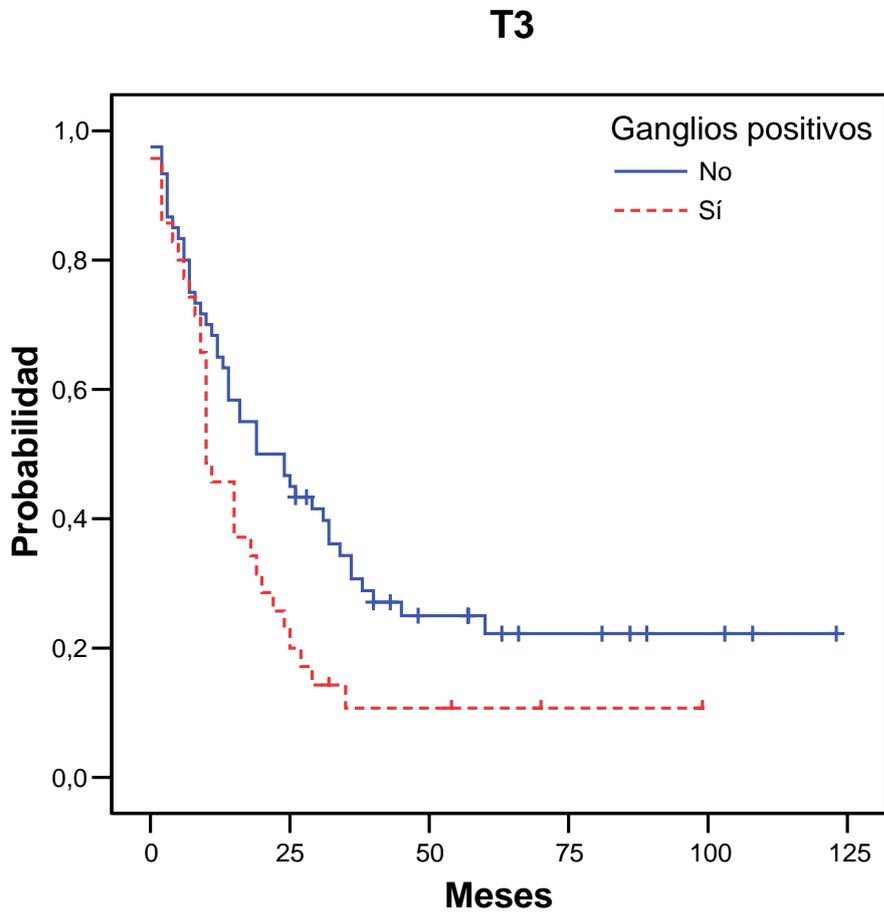


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	207	90	75-105	<0,00001
<b>Sí</b>	102	16	4-25	

Curva 20.

En el grupo de pacientes T2 (Curva 20) la mediana del tiempo libre de enfermedad de aquellos con ganglios positivos es de 16 meses y en los pacientes sin ganglios positivos de 90 meses (diferencias estadísticamente significativas).

#### 4.6.3 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T3 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

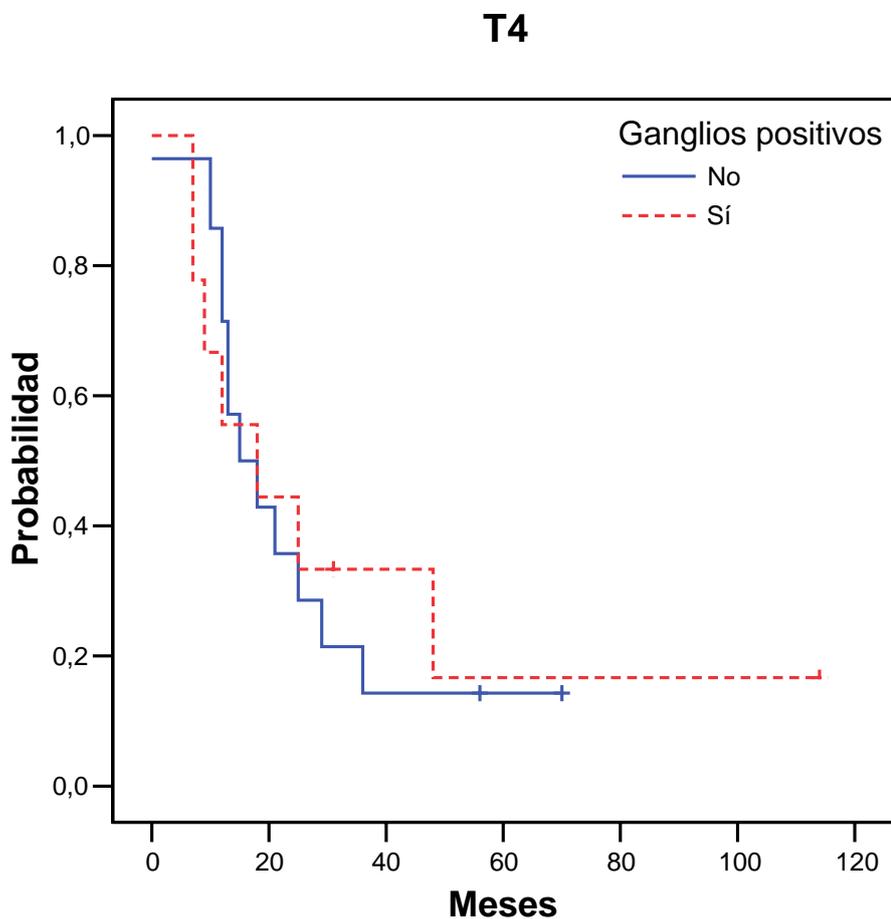


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	60	19	8-30	0,02
<b>Sí</b>	35	10	7-13	

Curva 21.

En los pacientes con T3 (Curva 21) la mediana de supervivencia es de 19 meses para los que no presentan ganglios positivos y de 10 meses para los que sí (diferencias estadísticamente significativas).

#### 4.6.4 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T4 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	14	15	6-24	0,85
<b>Sí</b>	9	18	0-36	

Curva 22.

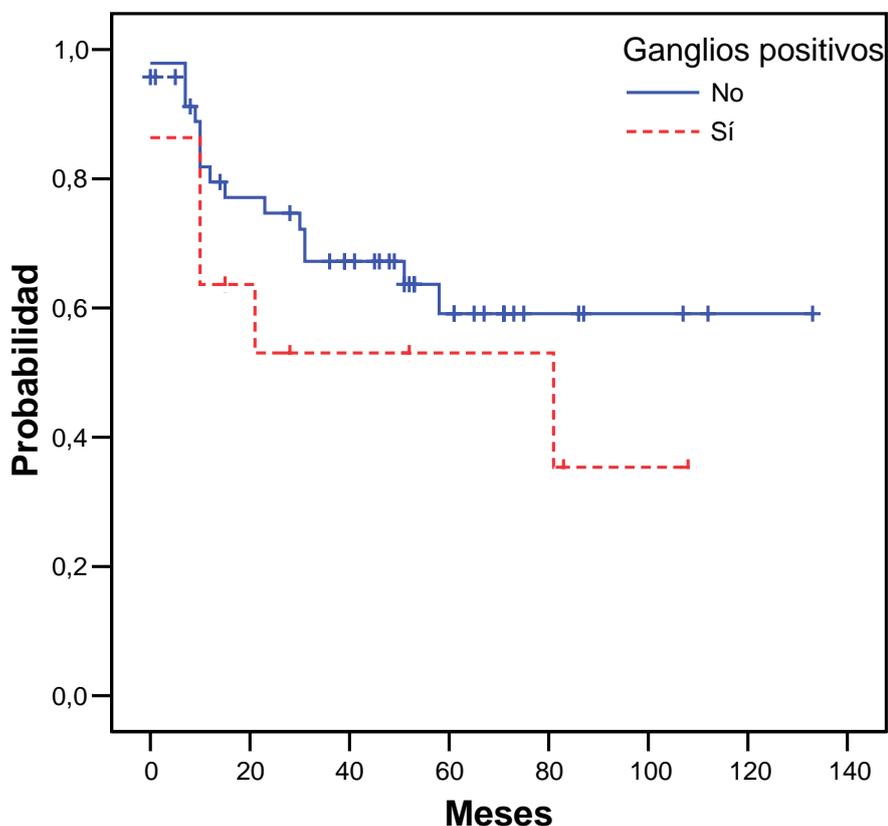
Los pacientes con cáncer de pulmón T4 (Curva 22) muestran una mediana de supervivencia de 15 meses si los ganglios son negativos y de 18 meses si son positivos, sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

## **4.7 ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN LA EXISTENCIA O NO DE GANGLIOS POSITIVOS**

Se analiza el tiempo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de pulmón agrupados según la T comparando la existencia de ganglios positivos con ganglios negativos, independientemente del número de ganglios extraídos.

4.7.1 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T1 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

**T1**

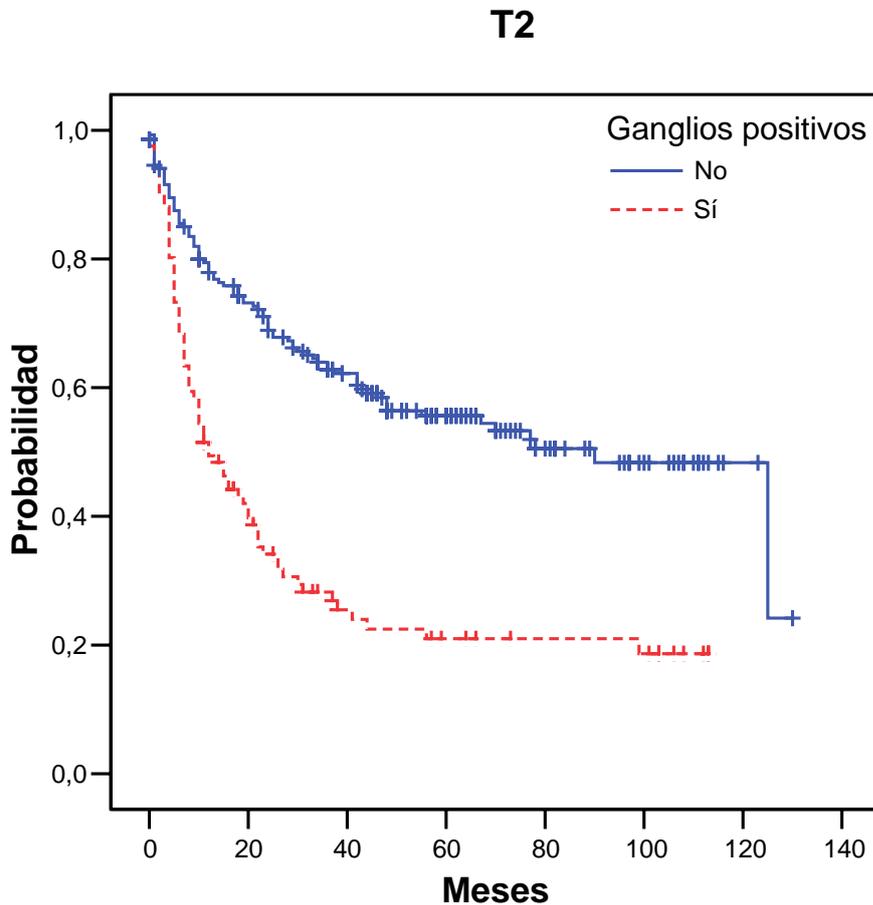


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	47	NA	-	0,21
<b>Sí</b>	11	30	0-100	

Curva 23.

En cuanto al tiempo libre de enfermedad de los pacientes T1 (Curva 23) no se ha alcanzado la mediana en aquellos en los que no se obtienen ganglios positivos y es de 30 meses en los que si aparecen ganglios positivos (diferencias estadísticamente no significativas).

#### 4.7.2 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T2 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS



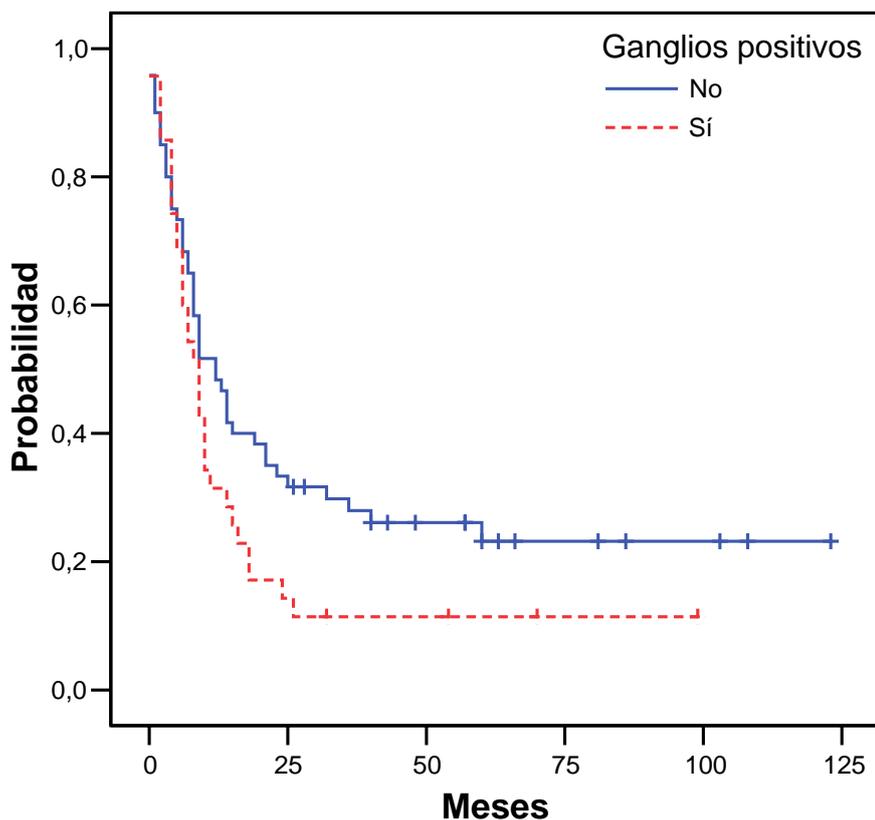
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	207	90	70-110	<0,00001
<b>Sí</b>	101	12	7-17	

Curva 24.

En cuanto a aquellos pacientes T2 en los que no se obtienen ganglios positivos la mediana de tiempo libre de enfermedad es de 90 meses y de 12 meses en aquellos con ganglios positivos (diferencias estadísticamente significativas) (Curva 24).

#### 4.7.3 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T3 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

### T3



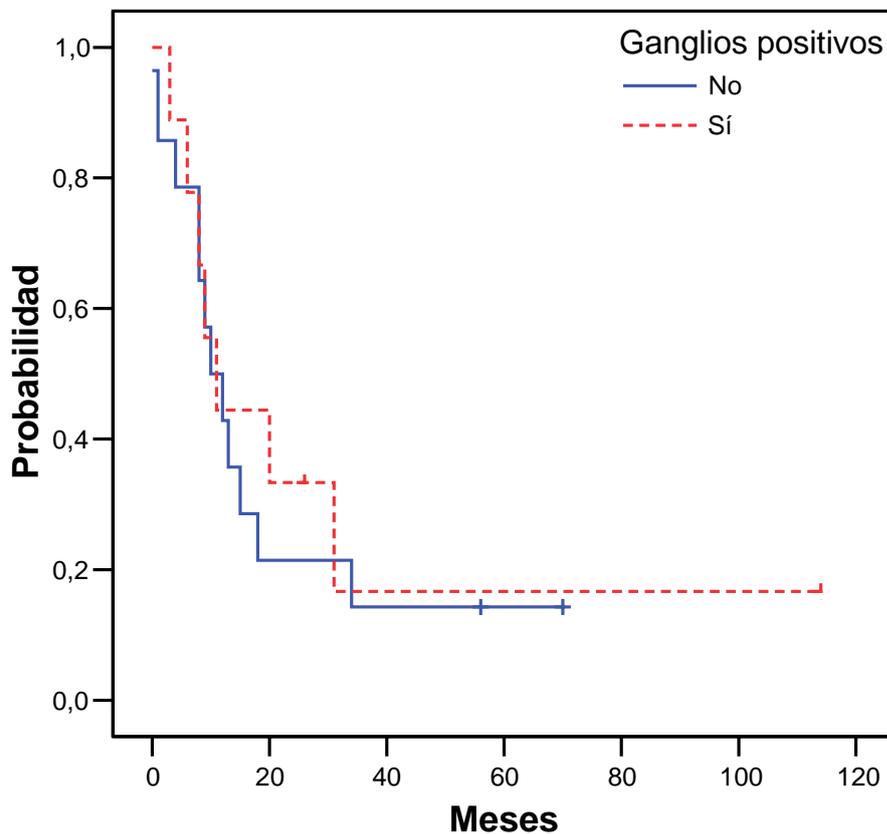
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	60	12	7-17	0,08
<b>Sí</b>	35	9	6-12	

Curva 25.

El tiempo libre de enfermedad de los pacientes T3 (Curva 25) es de 12 meses para los que no presentan ganglios positivos y de 9 meses para los que si (diferencias no estadísticamente significativas).

#### 4.7.4 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T4 SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

### T4



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C.95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	14	10	4-16	0,72
<b>Sí</b>	9	11	5-17	

Curva 26.

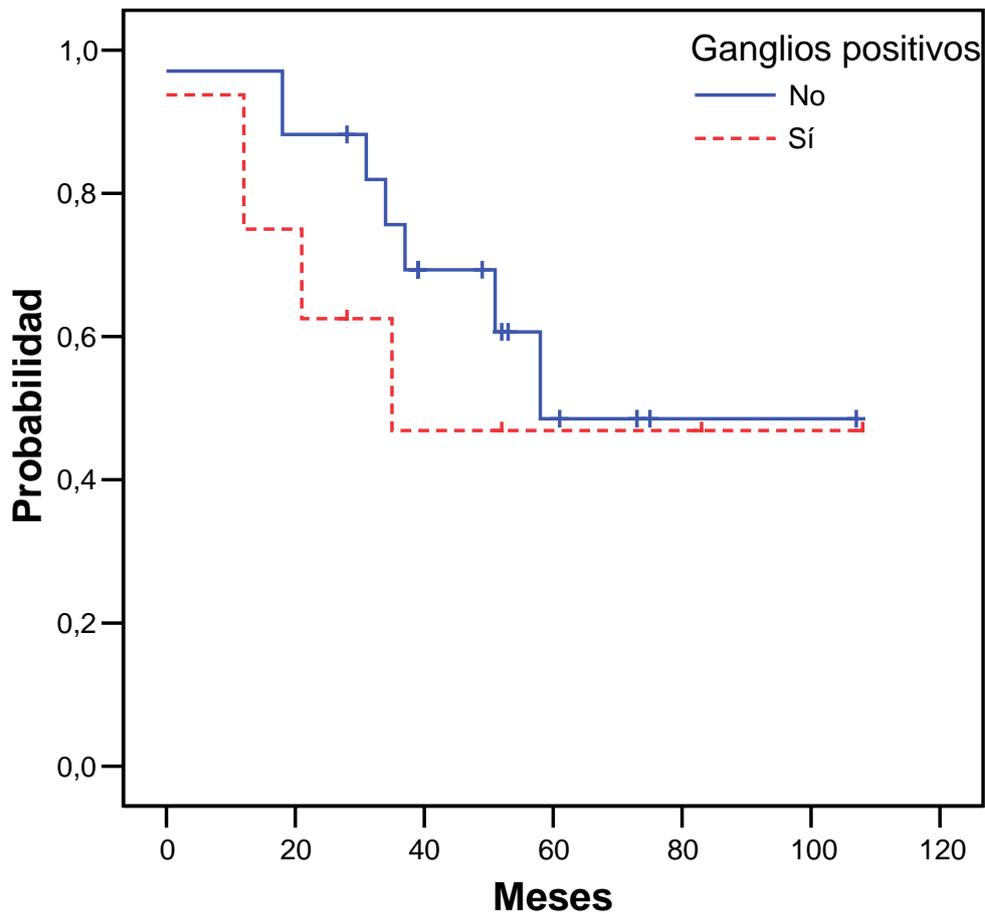
El tiempo libre de enfermedad de los T4 tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con ganglios positivos (11 meses) y los pacientes sin ganglios positivos (10 meses) (Curva 26).

## **4.8 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS Y LA EXISTENCIA O NO DE GANGLIOS POSITIVOS.**

Se ha analizado también la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad de cada grupo de pacientes en relación al número de ganglios extraídos durante la linfadenectomía y al porcentaje de los ganglios positivos y negativos obtenidos en cada grupo.

#### 4.8.1 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T1 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

##### T1 >10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	17	58	-	0,48
<b>Sí</b>	8	35	-	

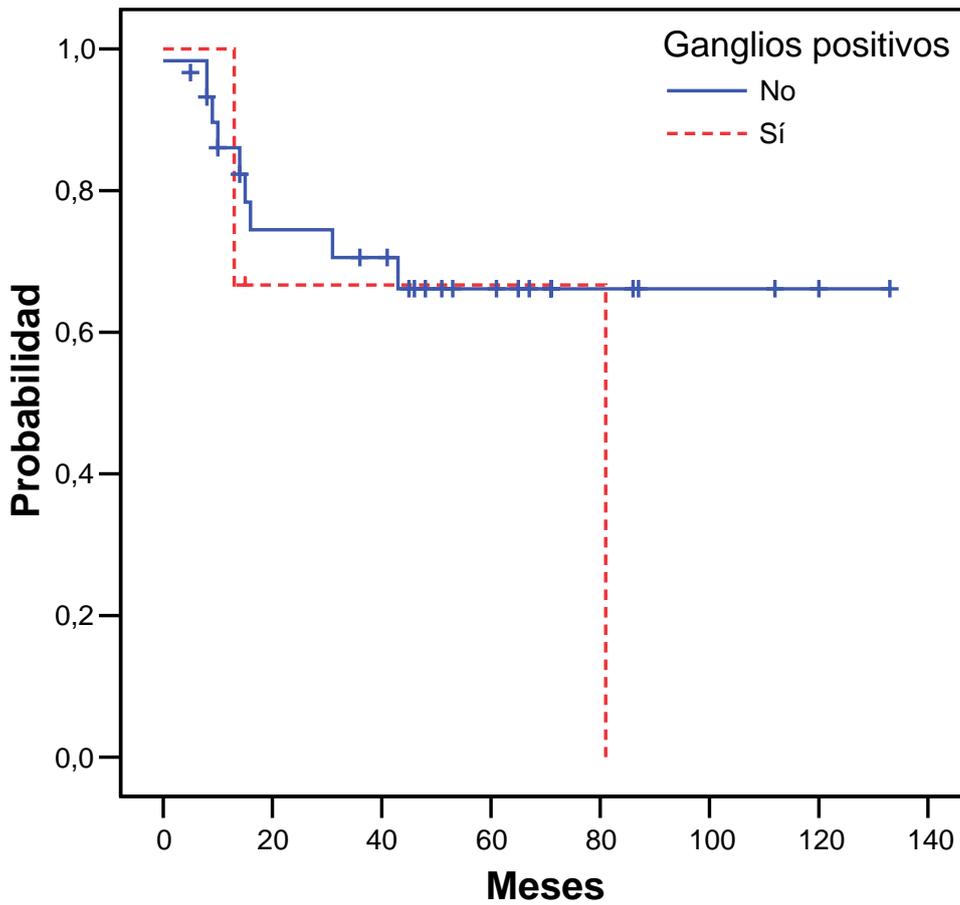
Curva 27.

T1 con más de 10 ganglios resecados (Curva 27):

- Ganglios negativos: mediana de supervivencia 58 meses
- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 35 meses

4.8.2 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T1 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

**T1 <10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	30	NA	-	0.29
<b>Sí</b>	3	81	-	

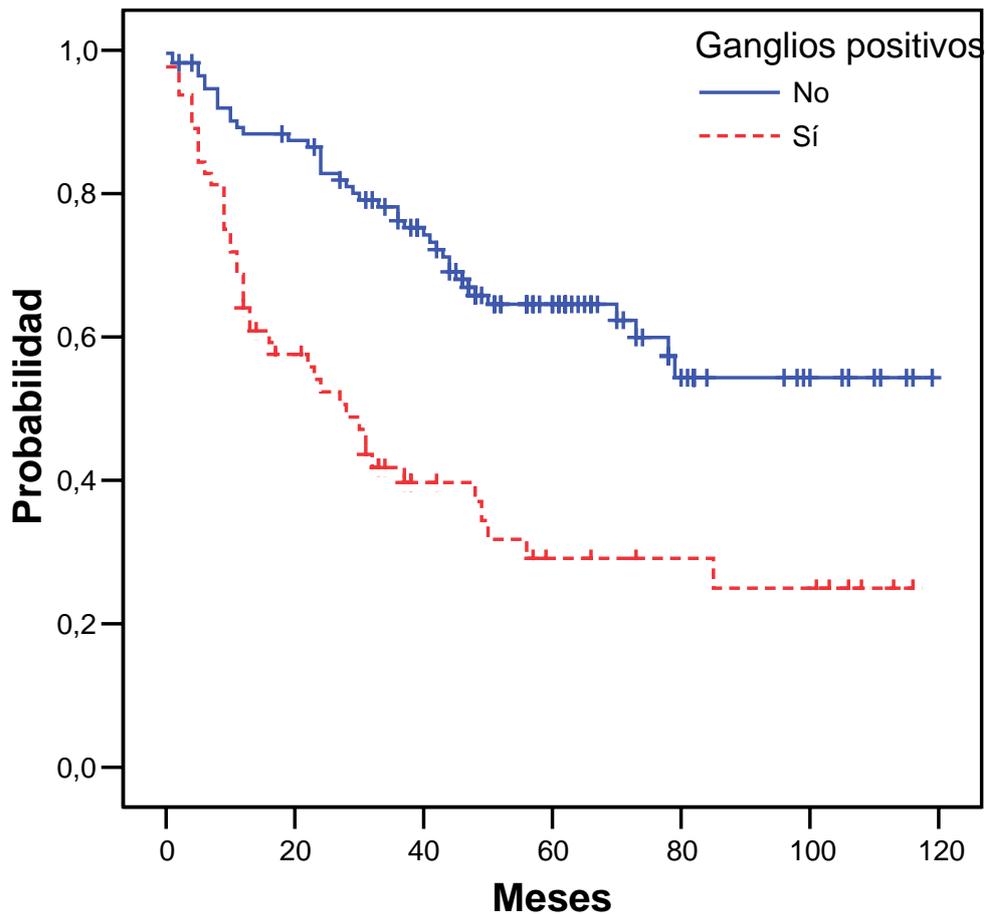
Curva 28.

T1 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 28):

- Ganglios negativos: mediana de supervivencia no alcanzada.
- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 81 meses

#### 4.8.3 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T2 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

##### T2 > 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	113	NA	-	<math><0,00001</math>
<b>Sí</b>	64	28	19-37	

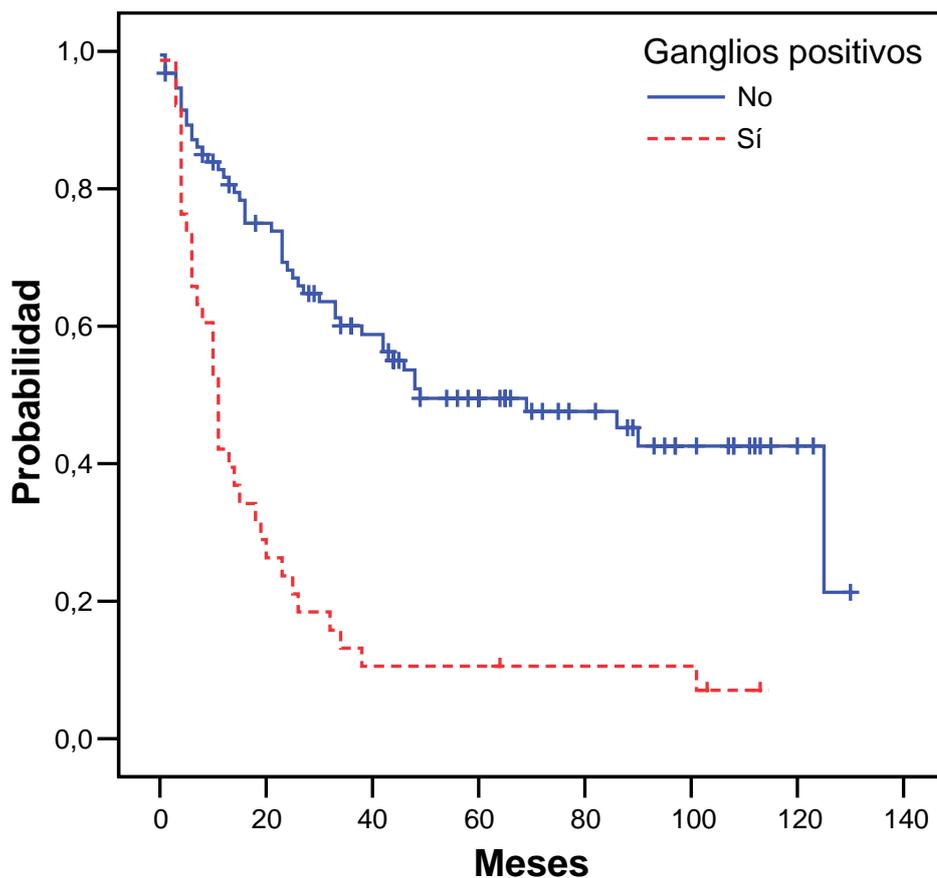
Curva 29.

T2 con más de 10 ganglios resecados (Curva 29):

- Ganglios negativos: mediana de supervivencia no alcanzada
- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 28 meses

#### 4.8.4 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T2 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

##### T2 < 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	94	49	9-89	<0,00001
<b>Sí</b>	38	11	8-14	

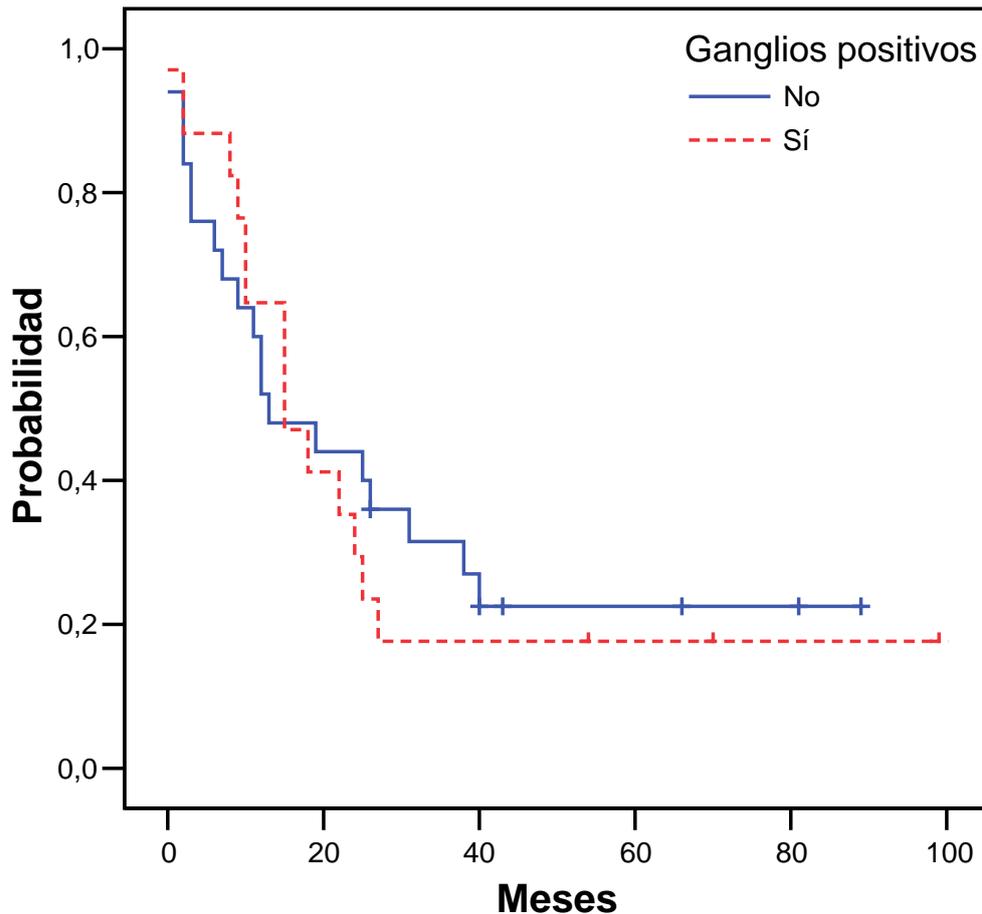
Curva 30.

T2 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 30):

- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 11 meses
- Ganglios negativos: mediana de supervivencia 49 meses

#### 4.8.5 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T3 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

### T3 > 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	25	13	3-23	0,78
<b>Sí</b>	17	15	7-23	

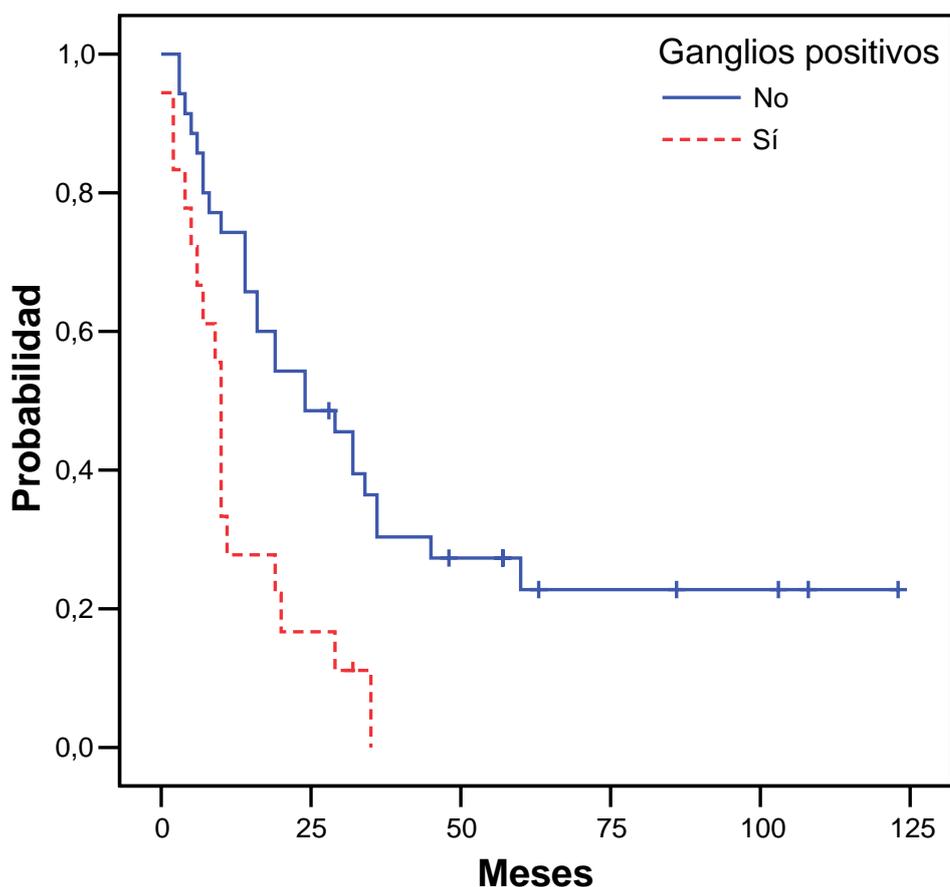
Curva 31.

T3 con más de 10 ganglios resecados (Curva 31):

- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 15 meses
- Ganglios negativos: mediana de supervivencia 13 meses

#### 4.8.6 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T3 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

##### T3 < 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	35	24	11-37	0,001
<b>Sí</b>	18	10	9-11	

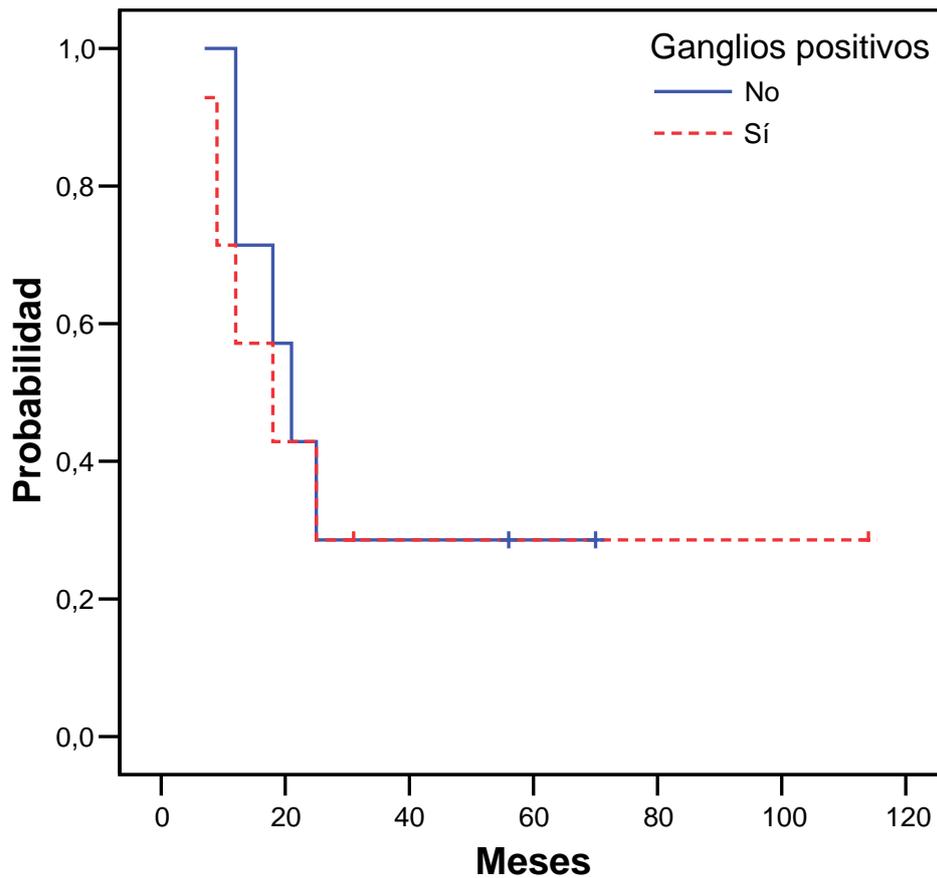
Curva 32.

T3 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 32):

- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 10 meses
- Ganglios negativos: mediana de supervivencia 24 meses

#### 4.8.7 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T4 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

##### T4 > 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	7	21	13-29	0,74
<b>Sí</b>	7	18	3-33	

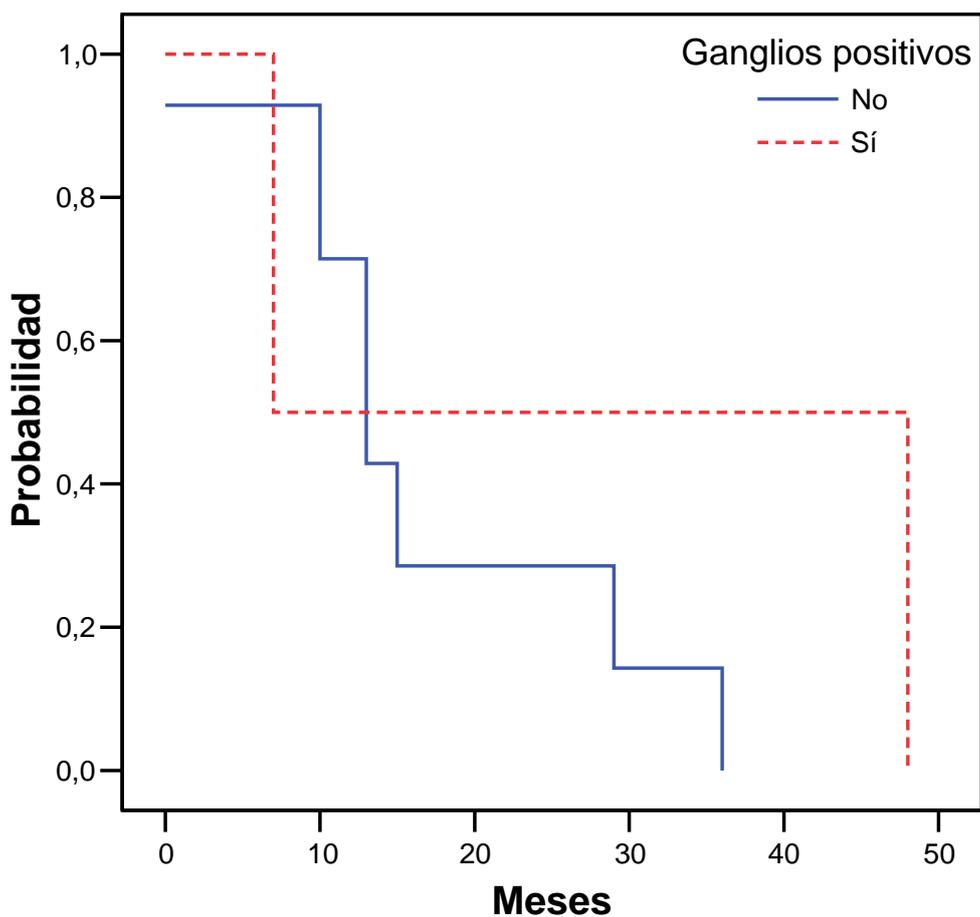
Curva 33.

T4 con más de 10 ganglios resecados (Curva 33):

- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 18 meses
- Ganglios negativos: mediana de supervivencia 21 meses

4.8.8 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T4 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS

**T4 < 10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	7	13	9-17	0,37
<b>Sí</b>	2	7	-	

Curva 34.

T4 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 34):

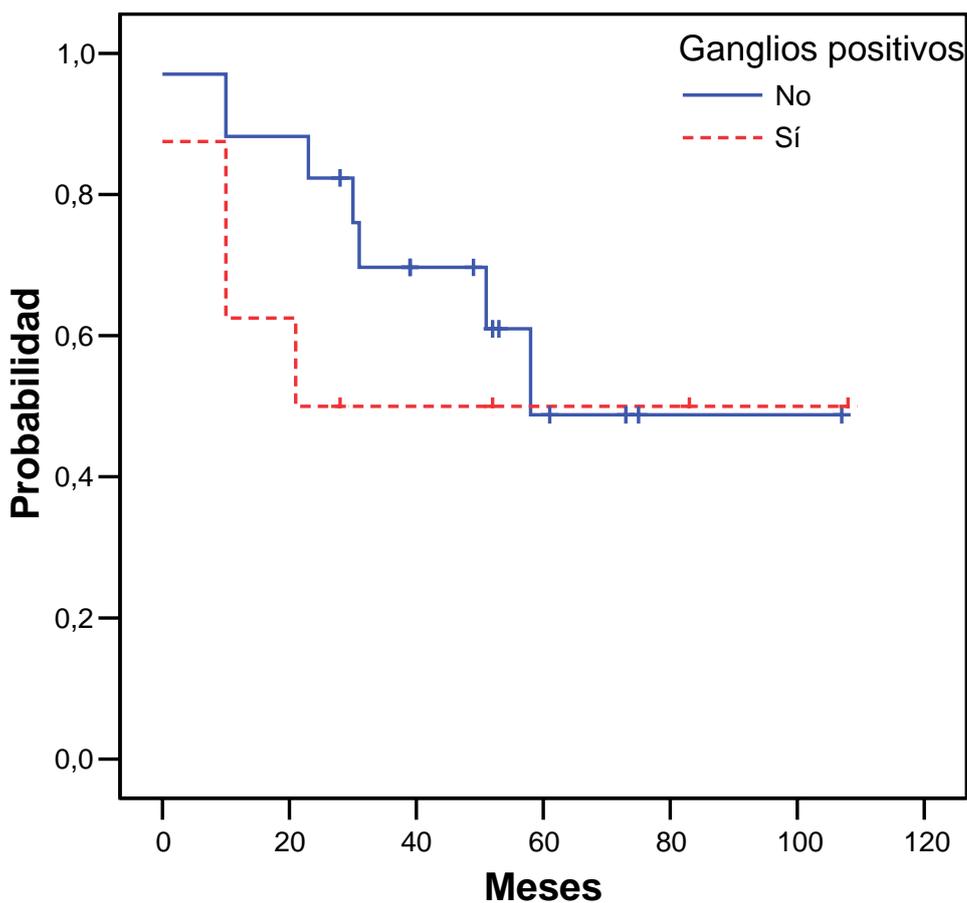
- Ganglios positivos: mediana de supervivencia 7 meses
- Ganglios negativos: mediana de supervivencia 13 meses

#### **4.9 ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS Y LA EXISTENCIA O NO DE GANGLIOS POSITIVOS.**

Se analiza también la relación entre la exéresis ganglionar y la aparición de ganglios positivos y negativos con el tiempo libre de enfermedad.

#### 4.9.1 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T1 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

##### T1 >10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	17	58	-	0,44
<b>Sí</b>	8	21	-	-

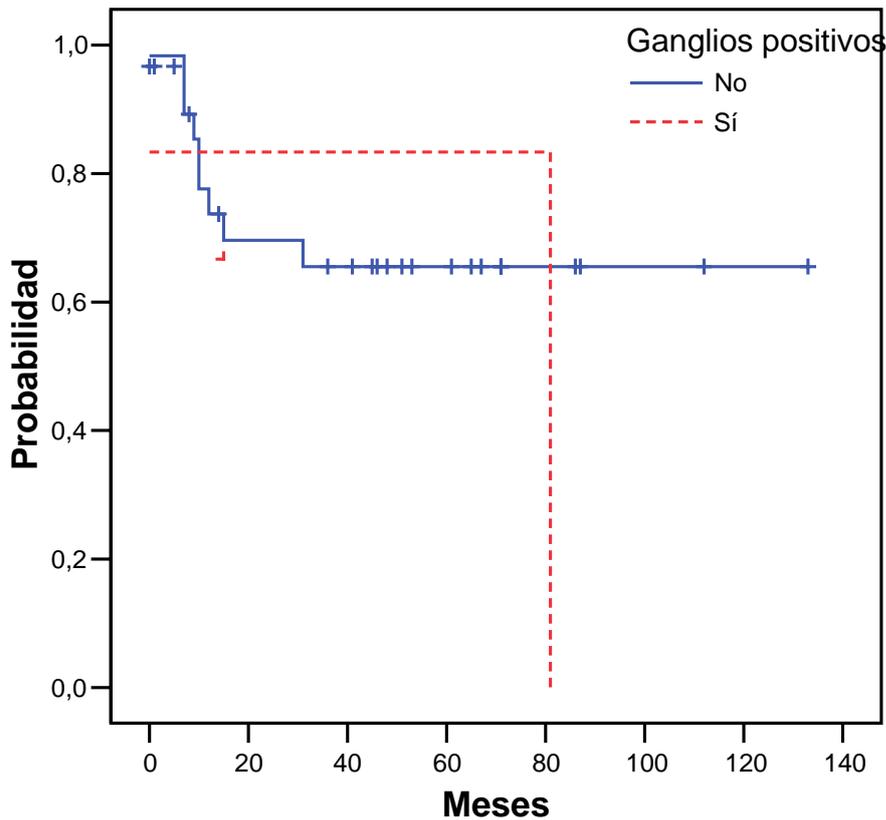
Curva 35.

T1 con más de 10 ganglios resecados (Curva 35):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 21 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad 58 meses

4.9.2 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T1 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

**T1 <10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	30	NA	-	0,29
<b>Sí</b>	3	81	-	

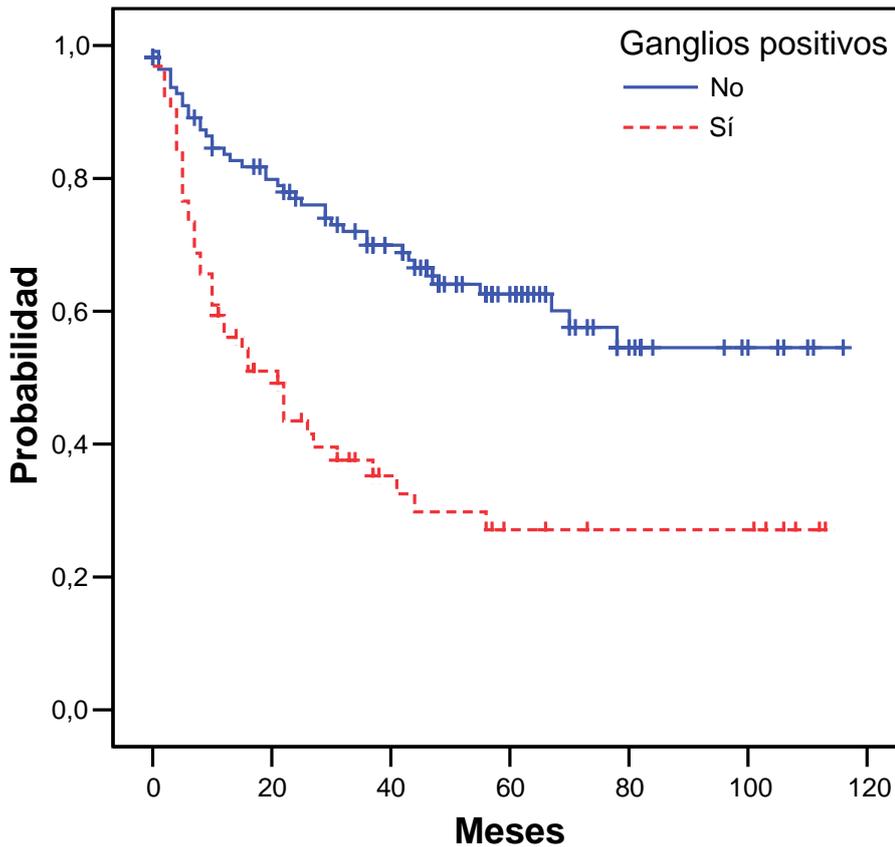
Curva 36.

T1 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 36):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 81 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad no alcanzada

4.9.3 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T2 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

**T2 > 10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	113	NA	-	<0,00001
<b>Sí</b>	64	21	11-31	

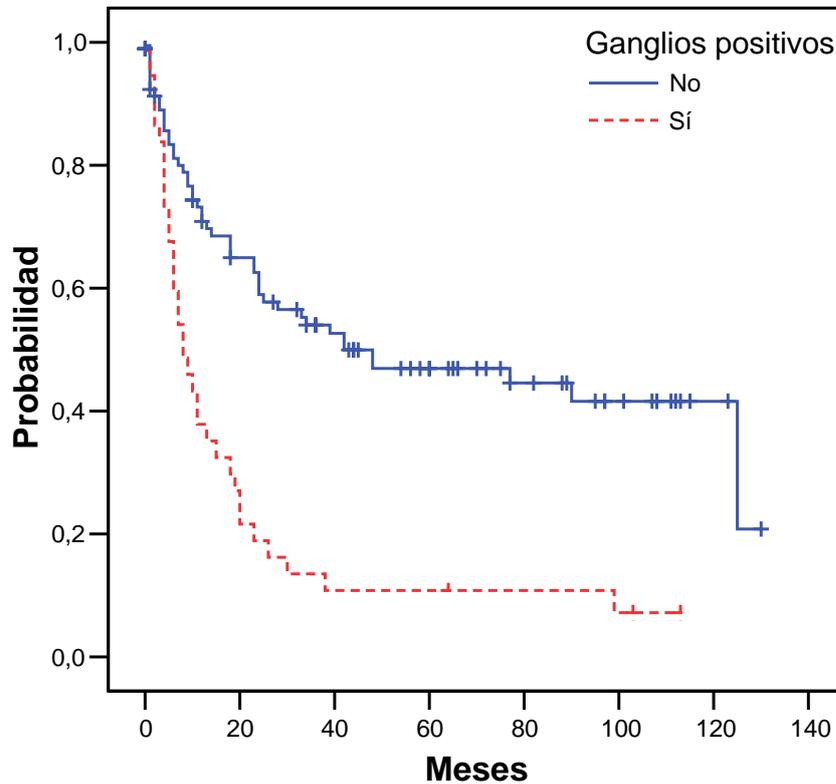
Curva 37.

T2 con más de 10 ganglios resecados (Curva 37):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 21 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad no alcanzada

#### 4.9.4 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T2 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

##### T2 < 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	94	42	0-46	<0,00001
<b>Sí</b>	37	8	4-12	

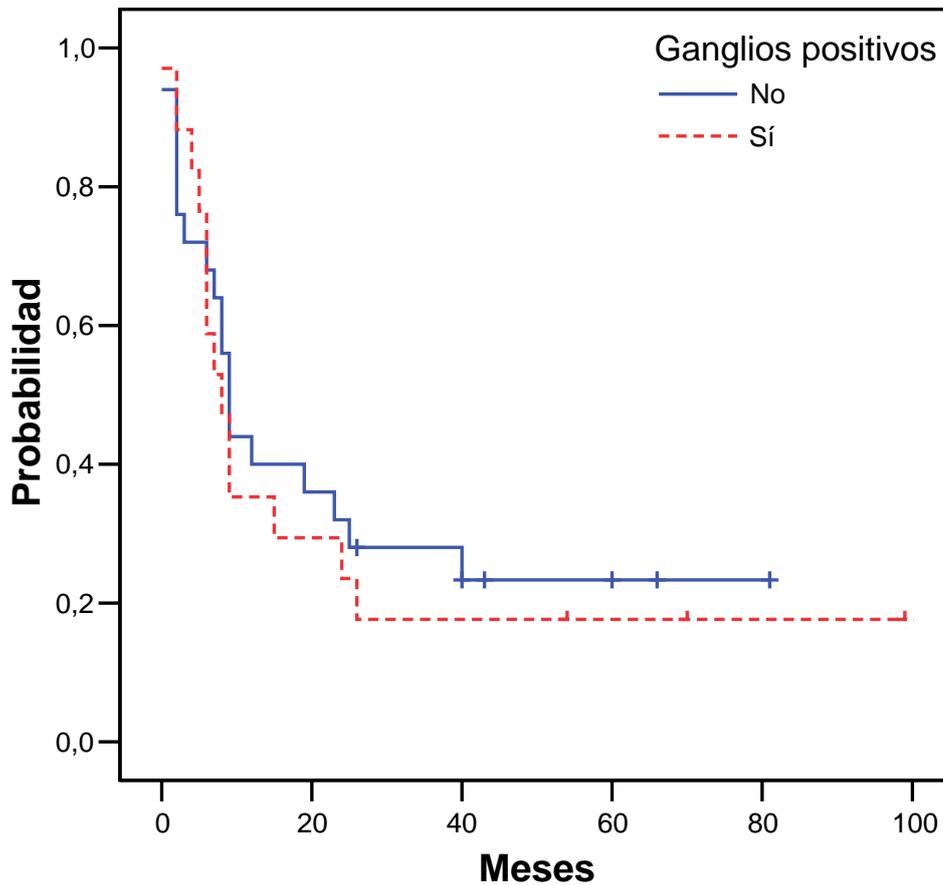
Curva 38.

T2 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 38):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 8 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad 42 meses

4.9.5 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T3 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

**T3 > 10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	25	9	7-11	0,65
<b>Sí</b>	17	8	5-11	

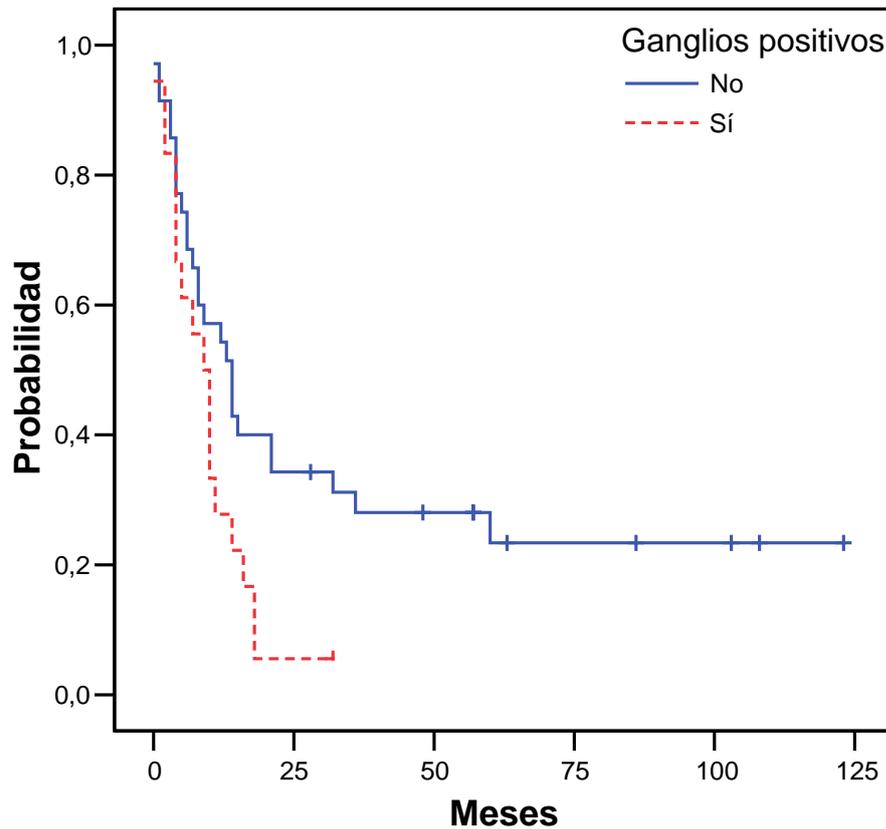
Curva 39.

T3 con más de 10 ganglios resecados (Curva 39):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 8 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad 9 meses

#### 4.9.6 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T3 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

##### T3 < 10 ganglios



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	35	14	8-20	0,03
<b>Sí</b>	18	9	6-12	

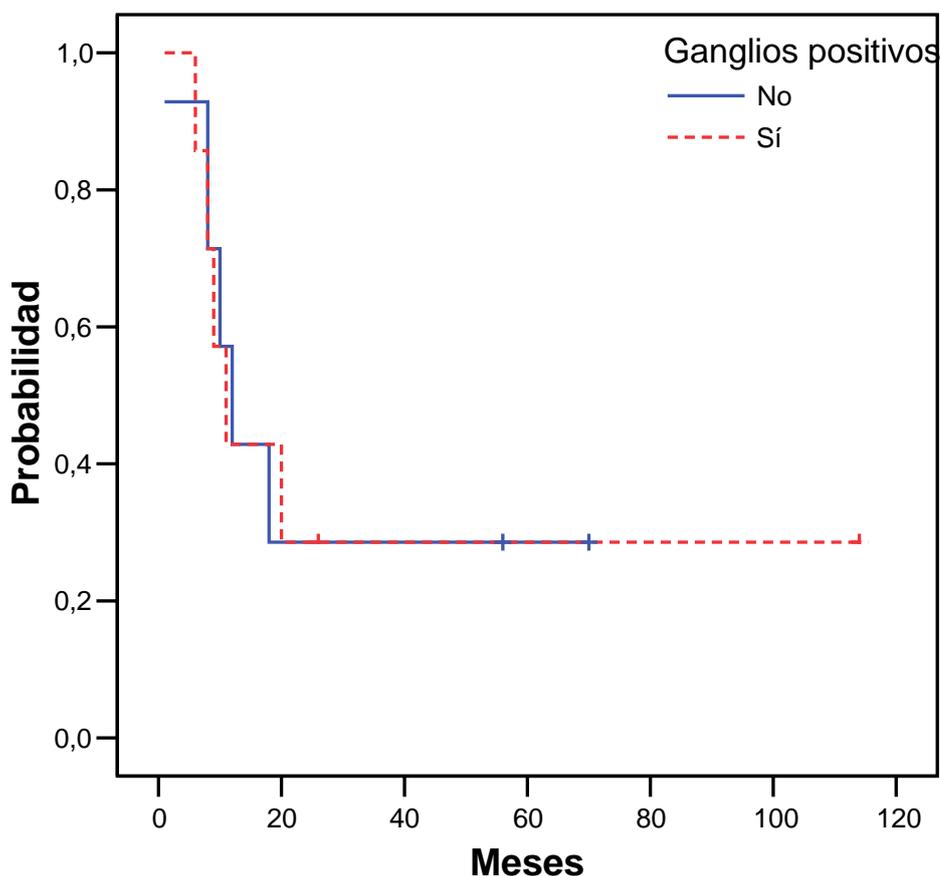
Curva 40.

T3 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 40):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 9 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad 14 meses

4.9.7 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T4 CON MÁS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

**T4 > 10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	7	12	7-17	0,99
<b>Sí</b>	7	11	6-16	

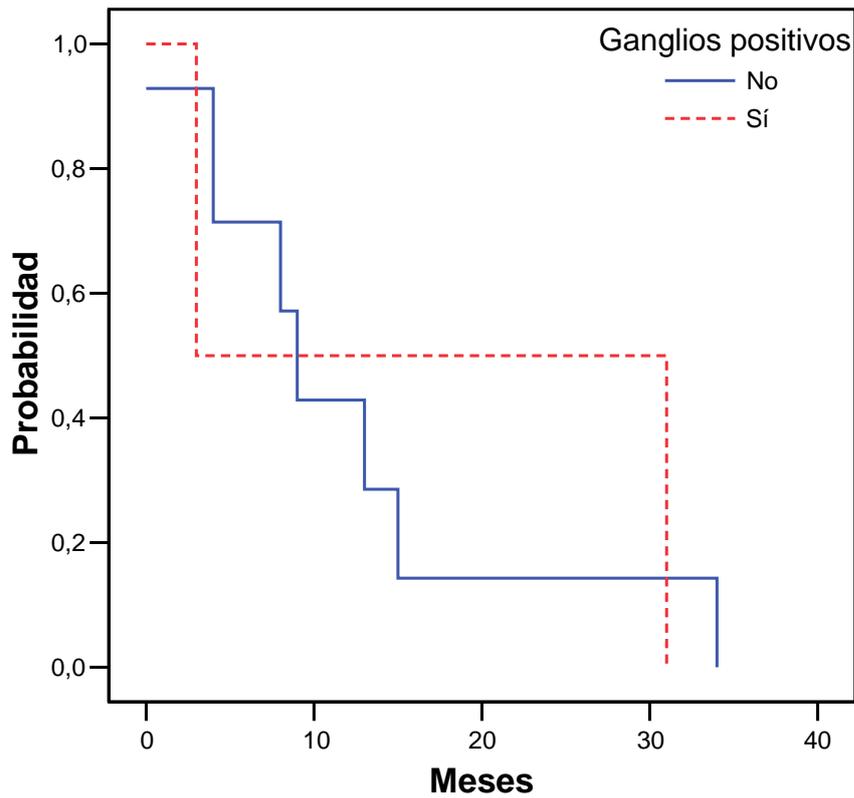
**Curva 41.**

T4 con más de 10 ganglios resecados (Curva 41):

- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 11 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad 12 meses

4.9.8 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T4 CON MENOS DE 10 GANGLIOS RESECADOS SEGÚN LA EXISTENCIA DE GANGLIOS POSITIVOS Y NEGATIVOS.

**T4 < 10 ganglios**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>No</b>	7	9	6-12	0,96
<b>Sí</b>	2	3	-	

**Curva 42.**

T4 con menos de 10 ganglios resecados (Curva 42):

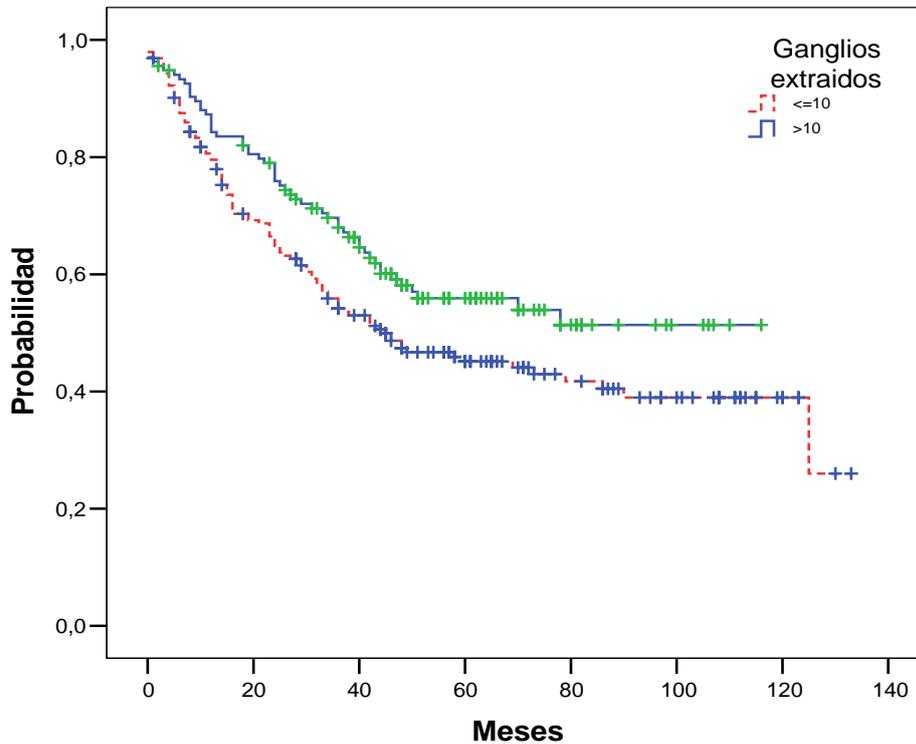
- Ganglios positivos: mediana de tiempo libre de enfermedad 3 meses
- Ganglios negativos: mediana de tiempo libre de enfermedad 9 meses

#### **4.10 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.**

Se ha comparado la supervivencia de los pacientes que presentan ganglios negativos en función de la exéresis de más o menos de 10 ganglios.

#### 4.10.1 SUPERVIVENCIA DE TODOS LOS PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

##### Supervivencia

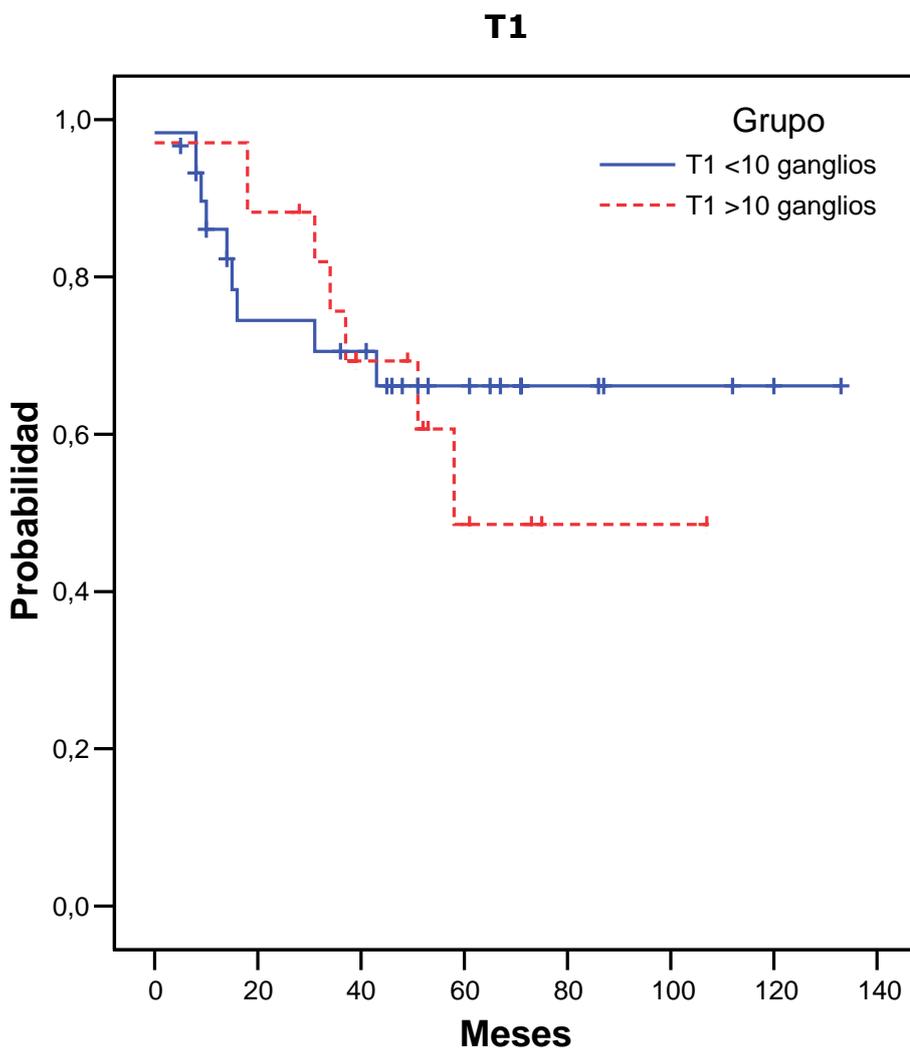


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>≤ 10 ganglios</b>	193	45	23,3-66,6	0,04
<b>≥ 10 ganglios</b>	135	ND	-	

Curva 43.

Analizando todos los pacientes con ganglios negativos (Curva 43), aquellos en los que se resecan menos de 10 ganglios presentan una mediana de supervivencia de 45 meses y en aquellos en los que se resecan más de 10 ganglios la mediana de supervivencia no ha sido alcanzada (diferencias estadísticamente significativas).

#### 4.10.2 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES T1 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS

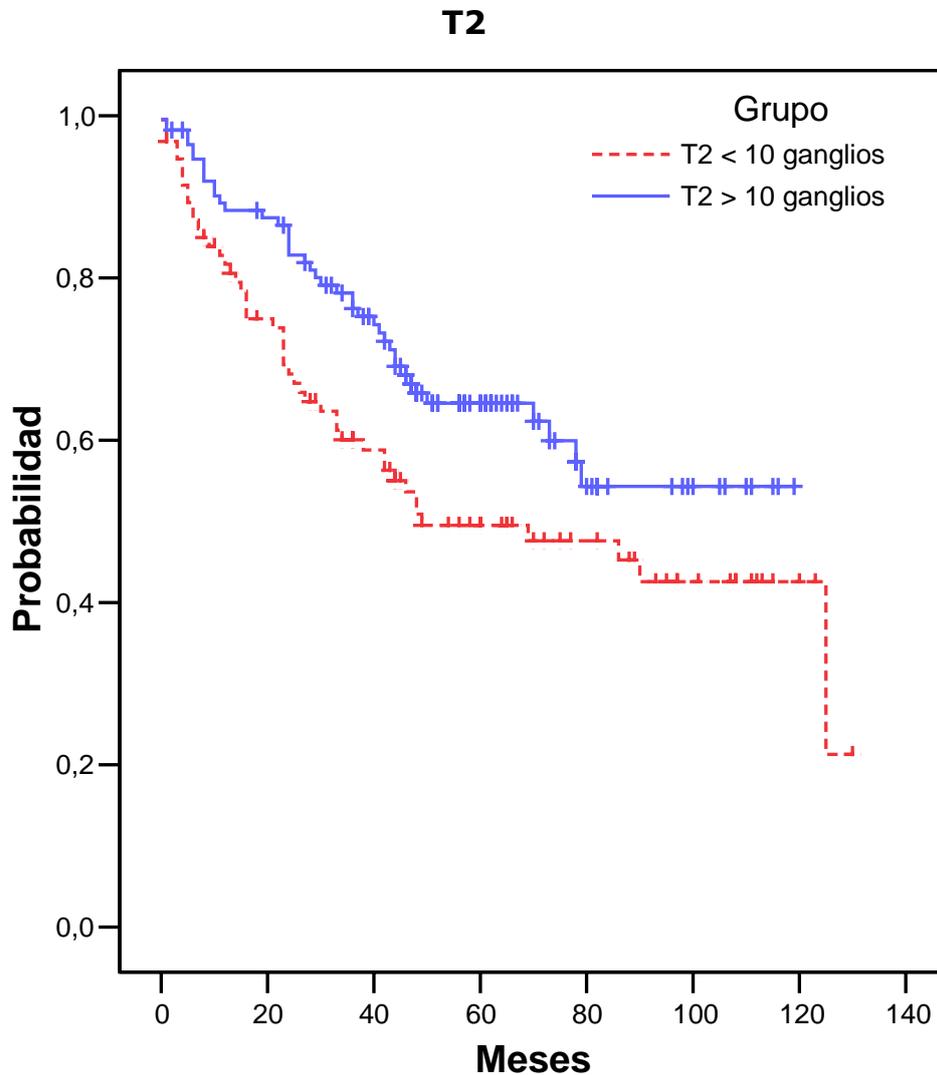


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T1 ≥ 10 ganglios</b>	17	58	-	0.74
<b>T1 &lt; 10 ganglios</b>	30	NA	-	

Curva 44.

En cuanto a los pacientes T1 (Curva 44) con ganglios negativos no muestran diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes en los que se han resecado más de 10 ganglios (58 meses) y en los que se han resecado menos de 10 (no alcanzada la mediana).

#### 4.10.3 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T2 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.



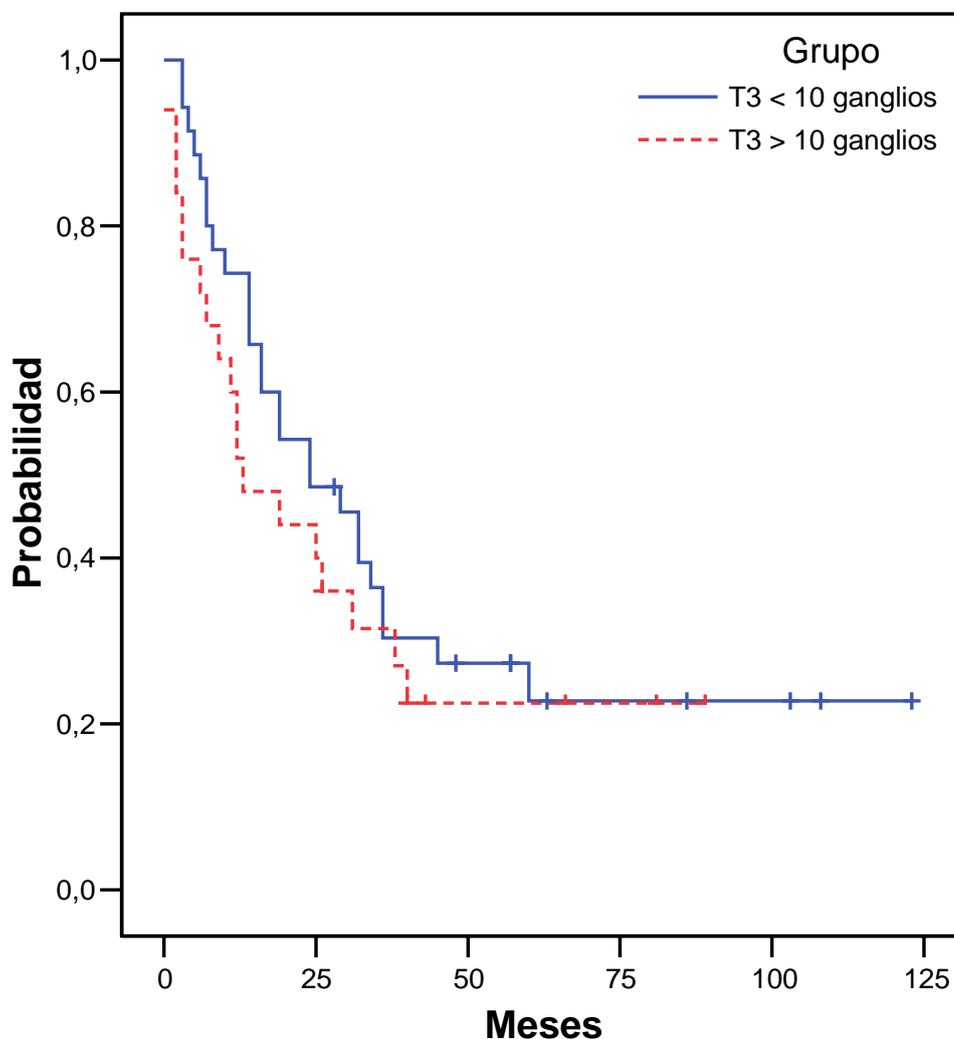
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T2 ≥10 ganglios</b>	113	NA	-	0.03
<b>T2 &lt;10 ganglios</b>	94	49	9-89	

Curva 45.

En los pacientes T2 (Curva 45) la mediana de supervivencia de aquellos con ganglios negativos en los que se resecan más de 10 ganglios no se ha alcanzado, siendo de 49 meses de los pacientes en los que se resecaron menos de 10 ganglios ( $p=0.03$ ).

#### 4.10.4 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T3 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

### T3

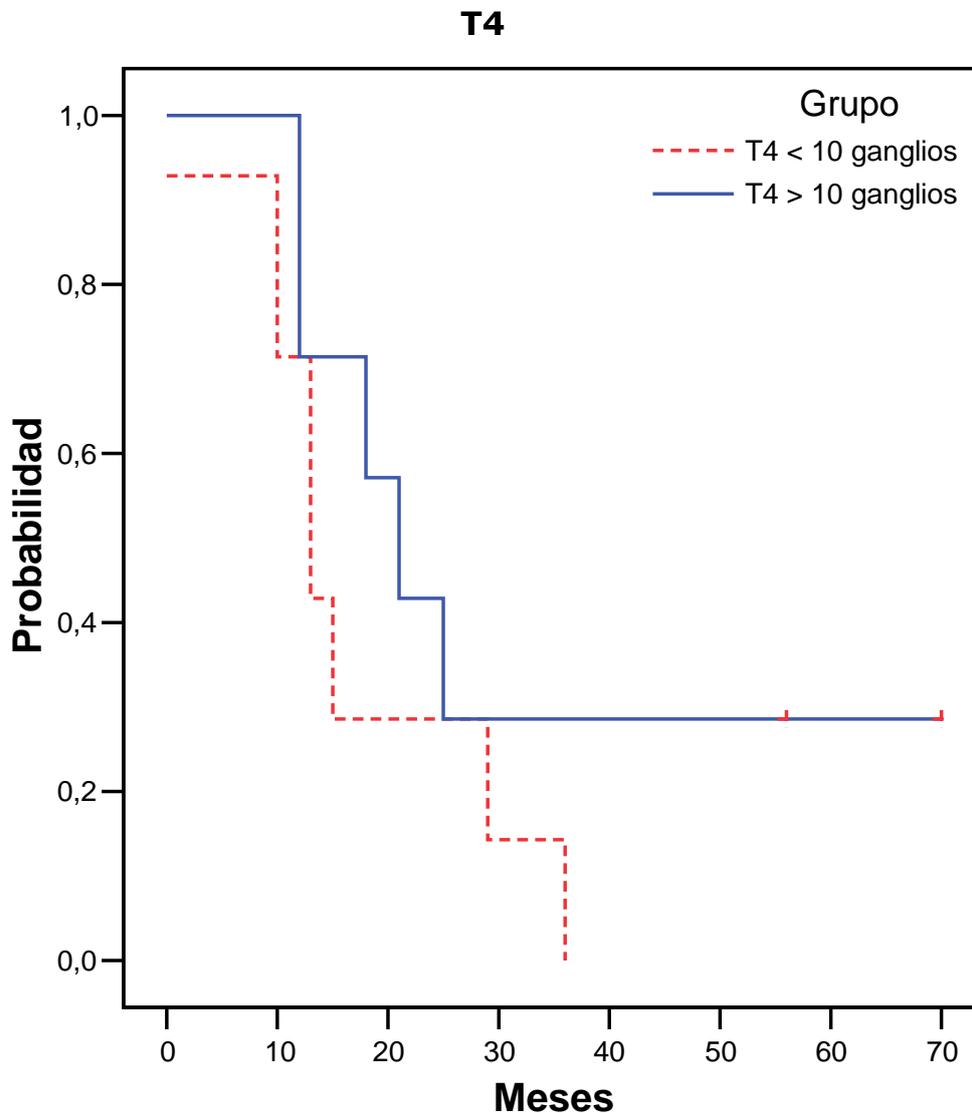


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T3 ≥ 10 ganglios</b>	25	13	3-23	0.39
<b>T3 &lt; 10 ganglios</b>	35	24	11-37	

Curva 46.

La mediana de supervivencia de los T3 (Curva 46) sin ganglios positivos es de 13 meses para los pacientes con una exéresis de más de 10 ganglios y de 24 meses para los pacientes con una exéresis de menos de 10 ganglios (diferencias no estadísticamente significativas).

#### 4.10.5 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T4 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T4 ≥ 10 ganglios</b>	7	21	13-29	0.23
<b>T4 &lt; 10 ganglios</b>	7	13	9-17	

Curva 47.

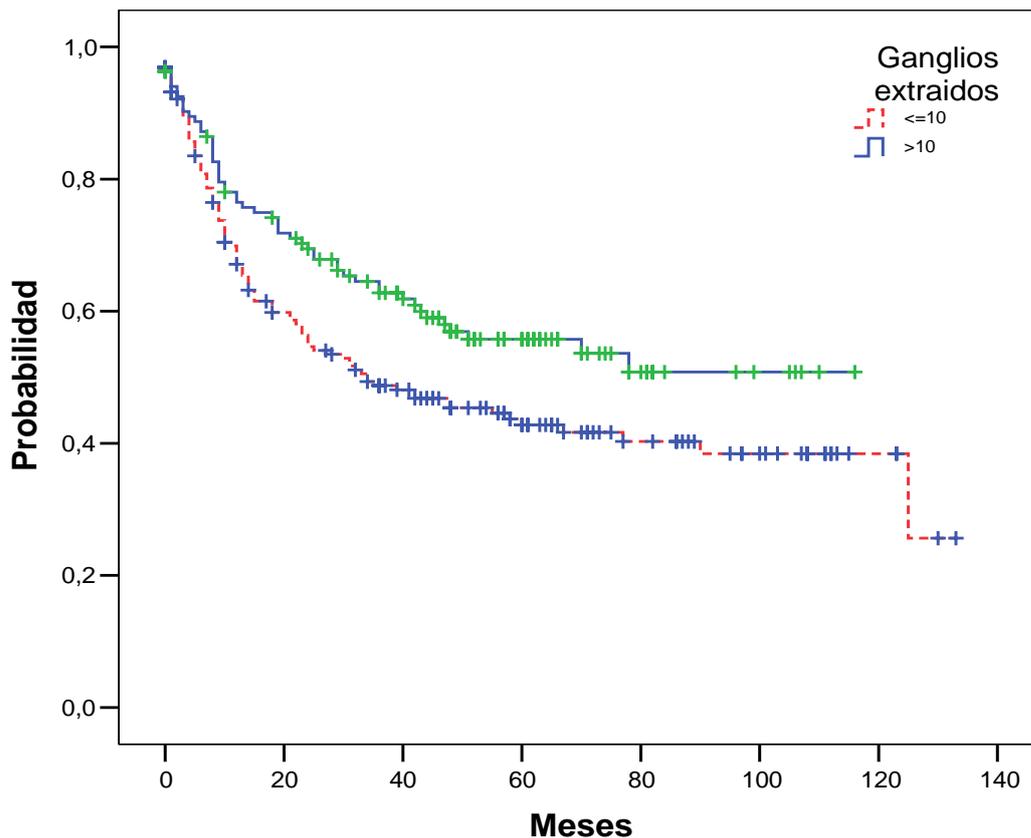
Los pacientes con T4 y ganglios negativos en los que se resecan más de 10 ganglios presentan una mediana de supervivencia de 21 meses frente a 13 meses en aquellos en los que se resecan menos de 10 ganglios ( $p=0.23$ ) (Curva 47).

#### **4.11 ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.**

Se ha realizado también la comparación del tiempo libre de enfermedad de los pacientes que presentaron ganglios negativos en función de la exéresis de más o menos de 10 ganglios.

#### 4.11.1 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE TODOS LOS PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

##### Tiempo libre de enfermedad



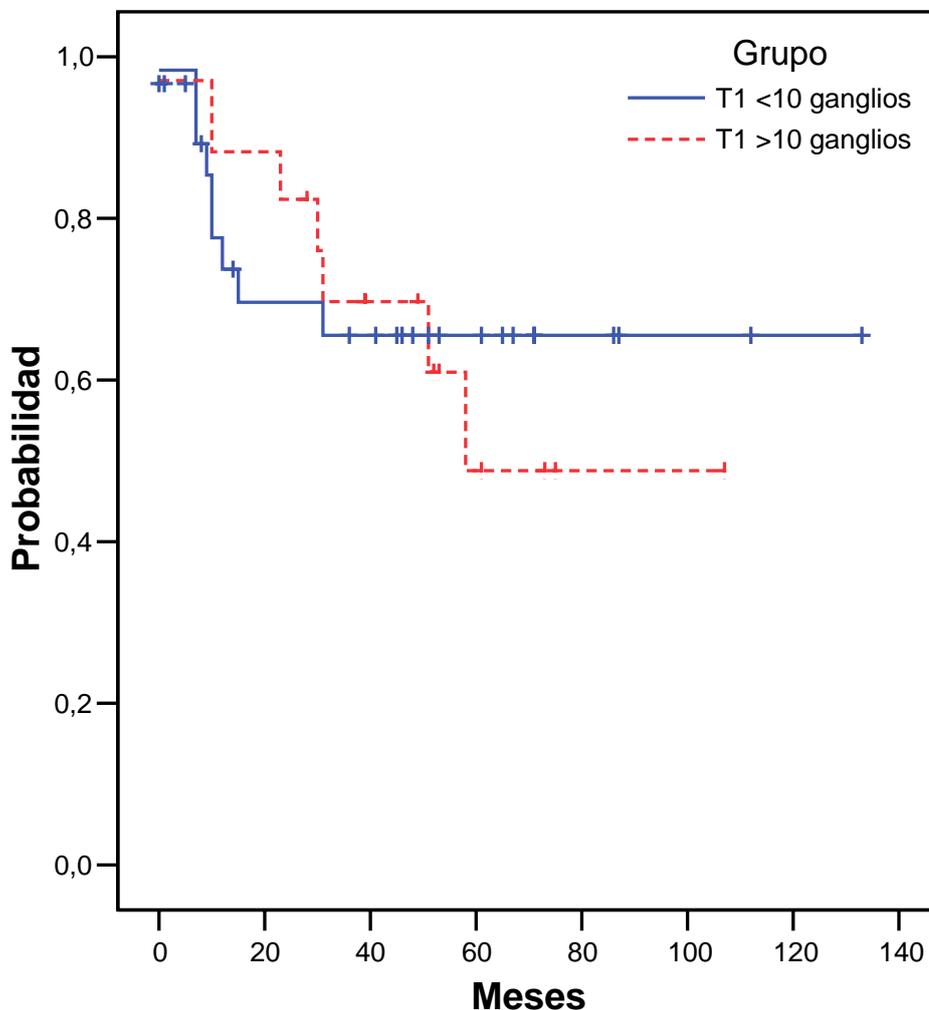
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 10 ganglios</b>	193	34	14,1-53,9	0,02
<b>≥ 10 ganglios</b>	135	ND	-	

Curva 48.

La mediana de tiempo libre de enfermedad de todos los pacientes con ganglios negativos en los que se resecan menos de 10 ganglios es de 34 meses y en los que se resecan más de 10 ganglios no ha sido alcanzada todavía (diferencias estadísticamente significativas) (Curva 48).

#### 4.11.2 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T1 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

##### T1



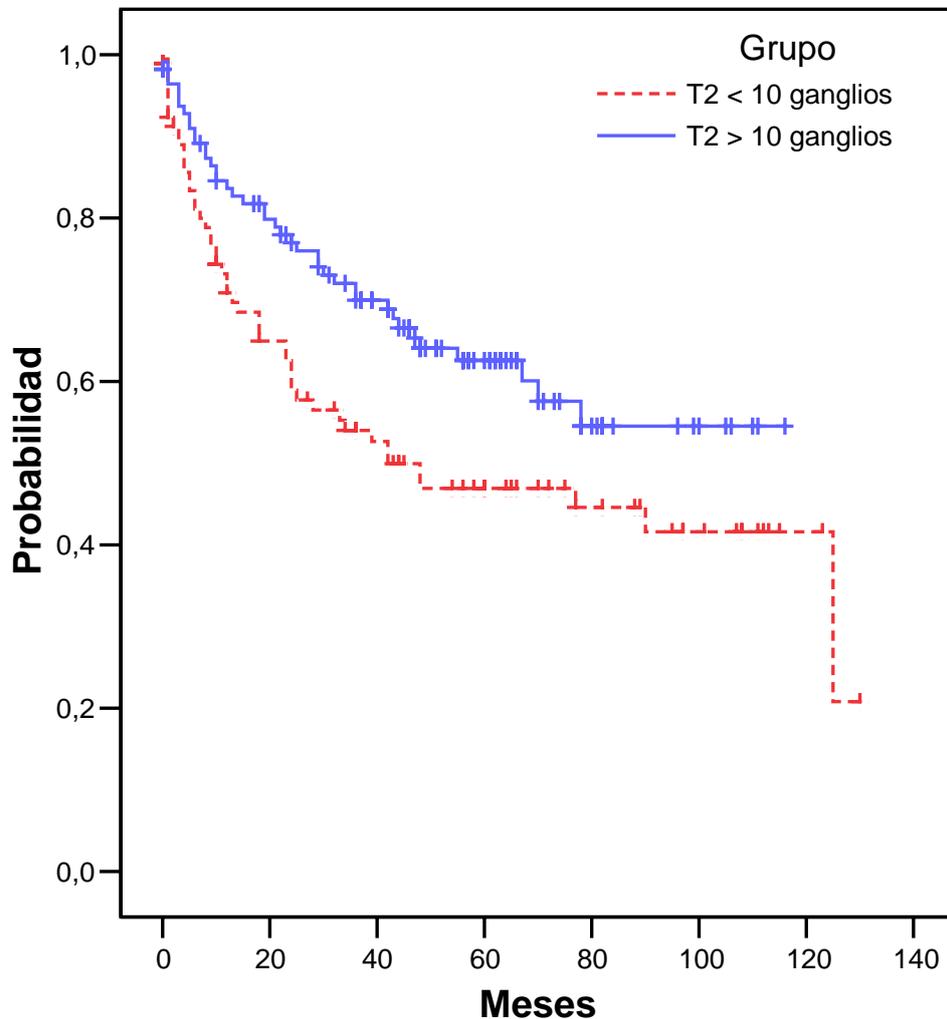
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T1 ≥ 10 ganglios</b>	17	58	-	0.81
<b>T1 &lt; 10 ganglios</b>	30	NA	-	

Curva 49.

En los pacientes T1 en los que se resecan menos de 10 ganglios la mediana de tiempo libre de enfermedad no se ha alcanzado todavía y es de 58 meses en aquellos en los que se resecan más de 10 ganglios. Las diferencias no son estadísticamente significativas.

#### 4.11.3 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T2 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

**T2**



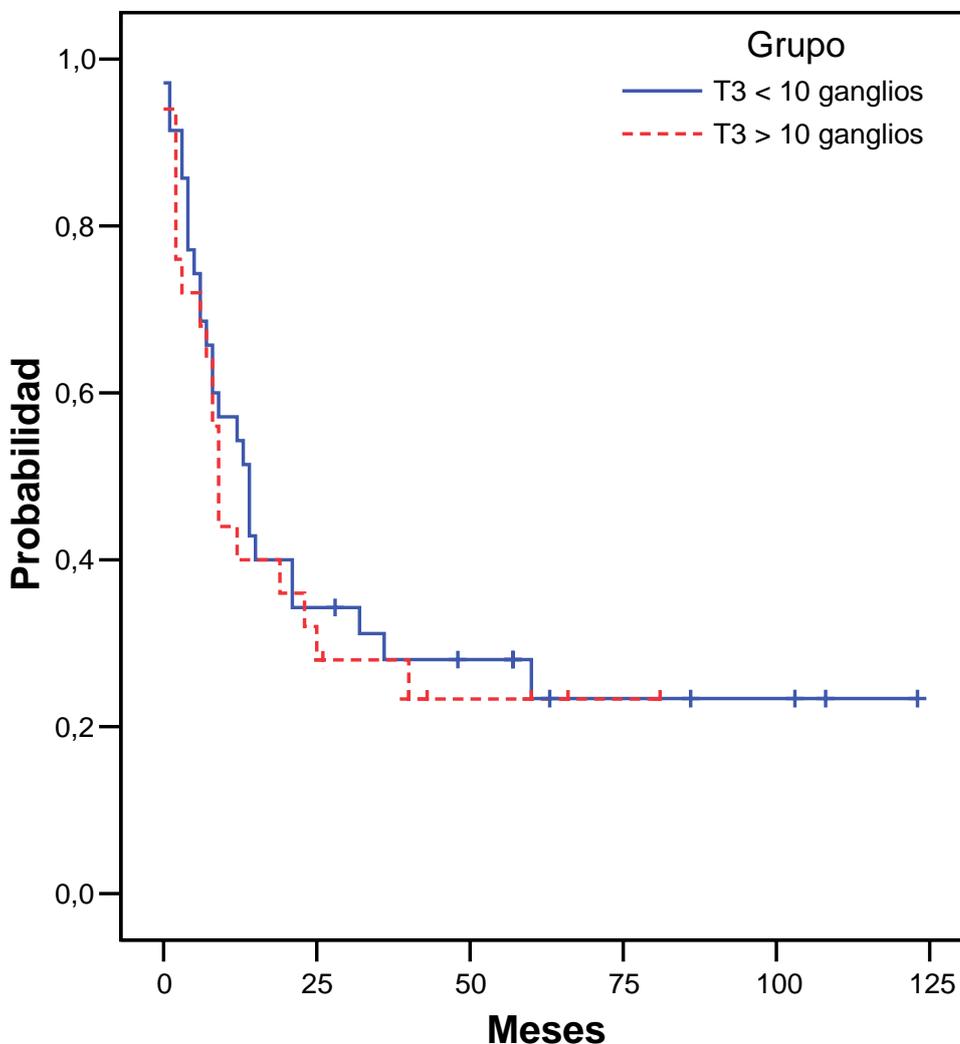
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T2 ≥ 10 ganglios</b>	113	NA	-	0.02
<b>T2 &lt; 10 ganglios</b>	94	42	0-86	

Curva 50.

En los pacientes con cáncer de pulmón T2 y ganglios negativos (Curva 50) el tiempo libre de enfermedad de aquellos en los que se resecan mayor número de ganglios no ha alcanzado la mediana y es de 42 meses en aquellos en los que la exéresis ganglionar fue menor (p=0.02).

4.11.4 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T3 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

**T3**



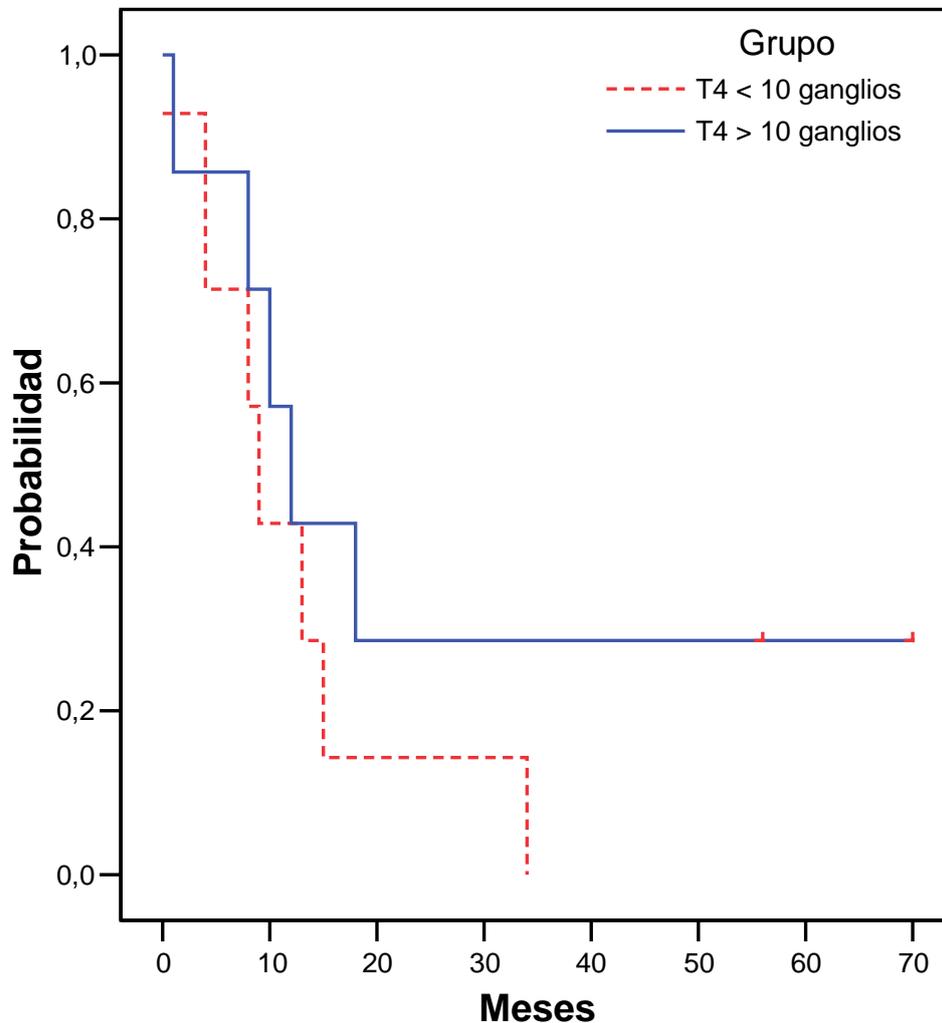
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T3 ≥ 10 ganglios</b>	25	9	7-11	0.67
<b>T3 &lt; 10 ganglios</b>	35	14	8-20	

Curva 51.

La mediana de tiempo libre de enfermedad de los T3 sin ganglios positivos es de 9 meses en los pacientes con una exéresis de más de 10 ganglios y de 14 meses en el resto (diferencias no estadísticamente significativas) (Curva 51).

4.11.5 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T4 CON GANGLIOS NEGATIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

**T4**



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>T4 ≥ 10 ganglios</b>	7	12	7-17	0.25
<b>T4 &lt; 10 ganglios</b>	7	9	6-12	

Curva 52.

Los pacientes con T4 y ganglios negativos (Curva 52) en los que se resecaron más de 10 ganglios presentan una mediana de tiempo libre de enfermedad de 12 meses frente a 9 meses en los que se resecaron menos de 10 ganglios ( $p=0.25$ ).

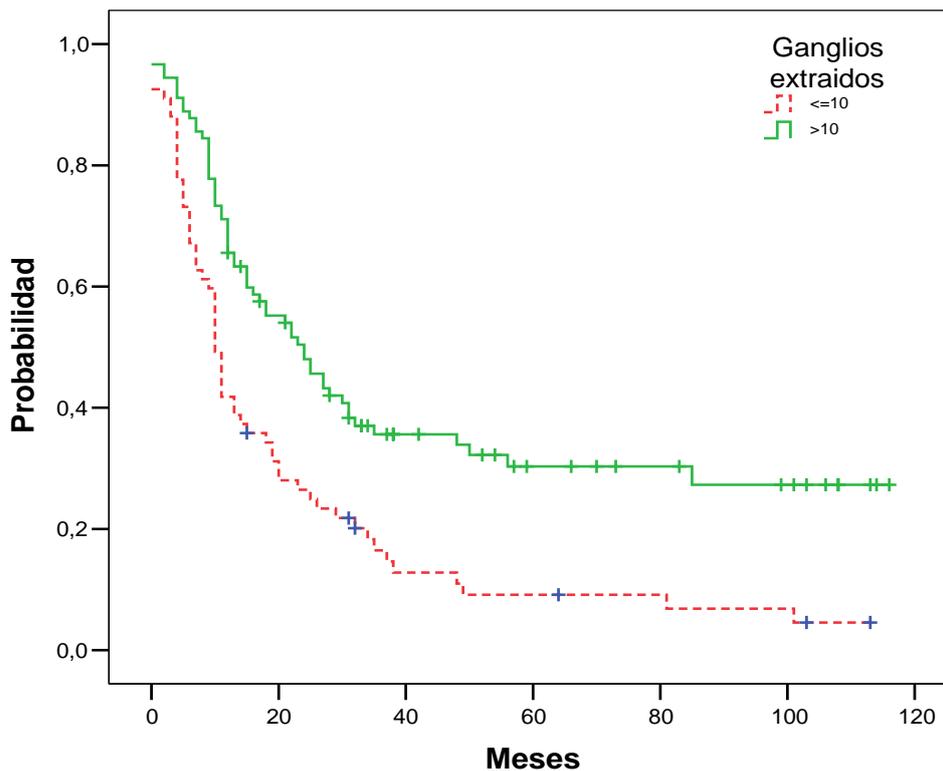
## **4.12 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.**

Se analiza la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón y ganglios positivos comparando el grupo en el que se resecaron más de 10 ganglios con el grupo en el que se resecaron menos de 10 para cada T.

Dividiendo todos los pacientes que presentaban al menos un ganglio positivo en dos grupos, uno con aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios y otro con aquellos en los que se resecaron menos de 10. Se calcula la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en los dos grupos.

#### 4.12.1 SUPERVIVENCIA DE TODOS LOS PACIENTES CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

##### Supervivencia

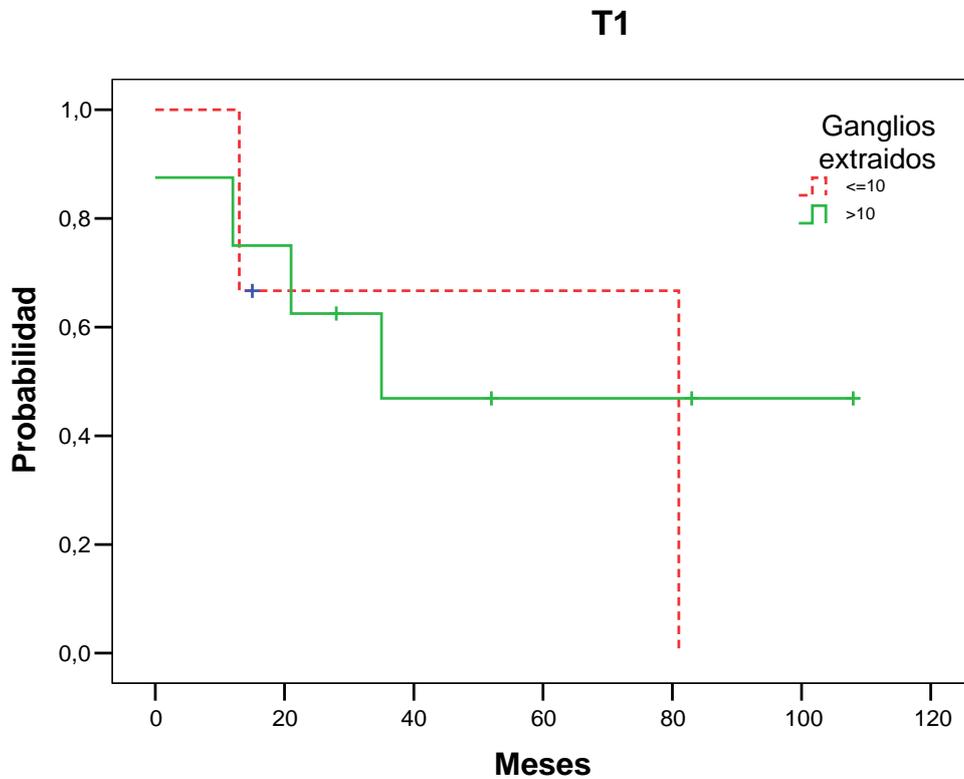


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 10 ganglios</b>	67	10	8,7-11,3	0,00001
<b>≥ 10 ganglios</b>	90	24	16,1-31,9	

Curva 53.

En el grupo de pacientes con más de 10 ganglios resecados la mediana de supervivencia es de 24 meses y en los que se resecan menos de 10 es de 10 meses (diferencias estadísticamente significativas) (Curva 53).

4.12.2 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T1 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

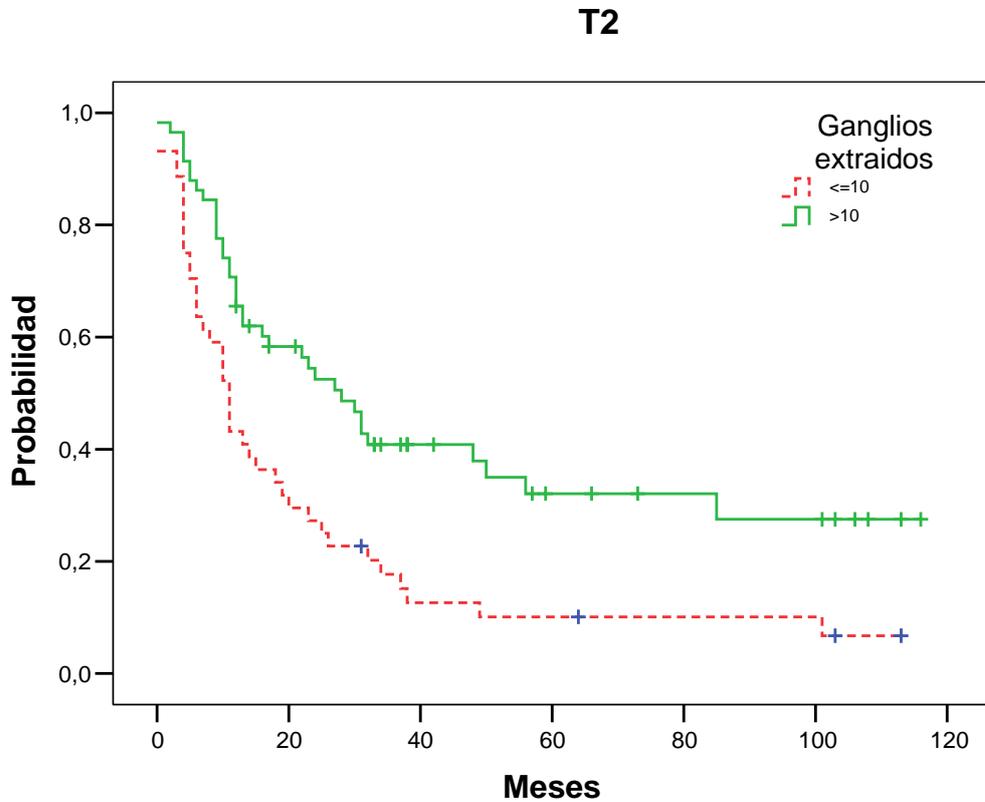


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T1 &lt; 10 ganglios</b>	3	81	-	0.69
<b>T1 ≥ 10 ganglios</b>	8	35	-	

Curva 54.

En el grupo de los pacientes T1 (Curva 54) la supervivencia de los pacientes en los que se resecan más de 10 ganglios es de 35 meses y en los que se resecaron menos de 10 de 81 meses (diferencias no significativas).

#### 4.12.3 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T2 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

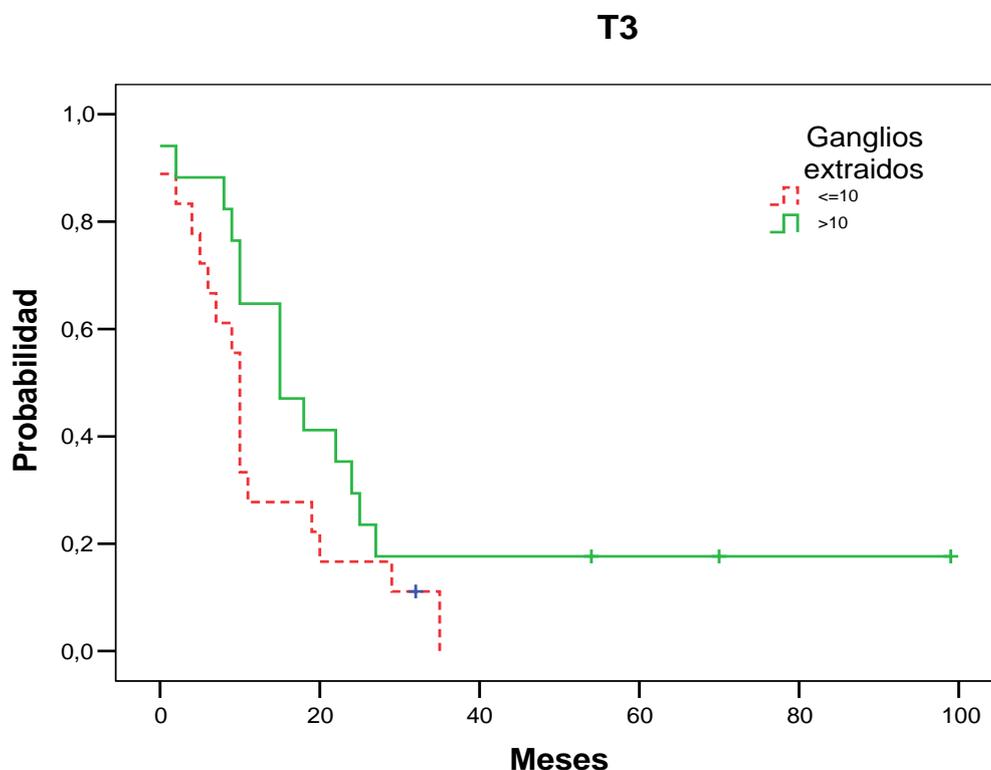


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T2 &lt; 10 ganglios</b>	44	11	8,2-13,8	0,001
<b>T2 ≥ 10 ganglios</b>	58	28	19,3-36,7	

Curva 55.

Los pacientes con T2 y más de 10 ganglios resecados presentan una mediana de supervivencia de 28 meses y los pacientes con T2 y menos de 10 ganglios resecados una mediana de supervivencia de 11 meses (diferencias estadísticamente significativas) (Curva 55).

#### 4.12.4 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T3 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

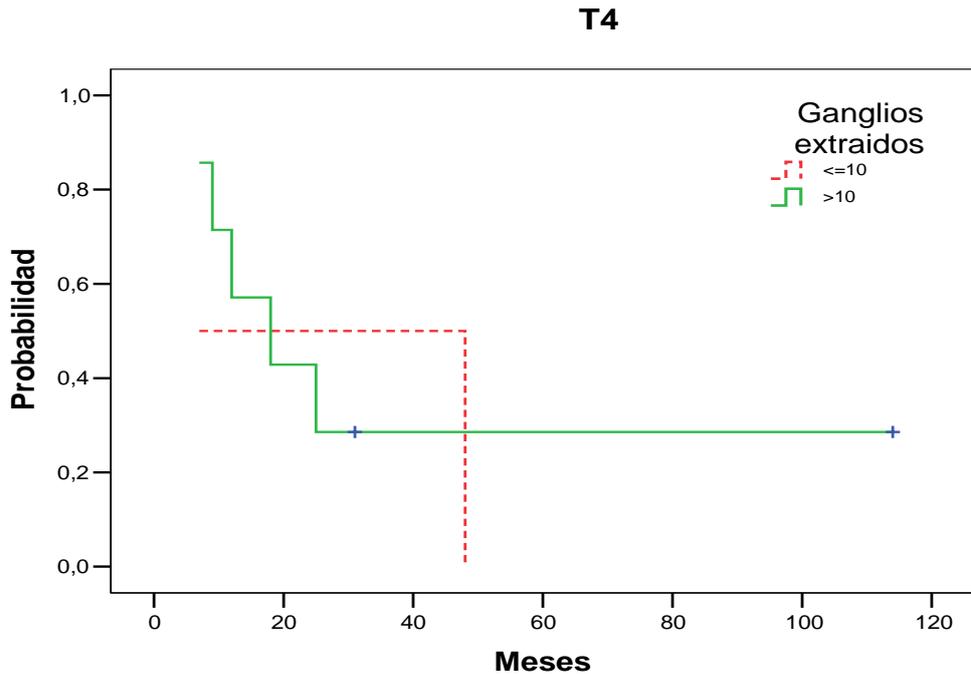


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T3 &lt; 10 ganglios</b>	18	10	9-10,9	0,12
<b>T3 ≥ 10 ganglios</b>	17	15	6,9-23,1	

Curva 56.

En los pacientes con T3 y más de 10 ganglios resecados presentan una supervivencia de 15 meses, frente a los 10 meses de los pacientes en los que se resecan menos de 10 ganglios (diferencias no estadísticamente significativas) (Curva 56).

#### 4.12.5 SUPERVIVENCIA DE PACIENTES T4 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T4 &lt; 10 ganglios</b>	2	7	-	0,78
<b>T4 ≥ 10 ganglios</b>	7	18	2,6-33,4	

Curva 57.

En los pacientes con T4 y más de 10 ganglios resecados la mediana de supervivencia es de 18 meses y en los pacientes con menos de 10 ganglios resecados es de 7 meses (diferencias no estadísticamente significativas) (Curva 57).

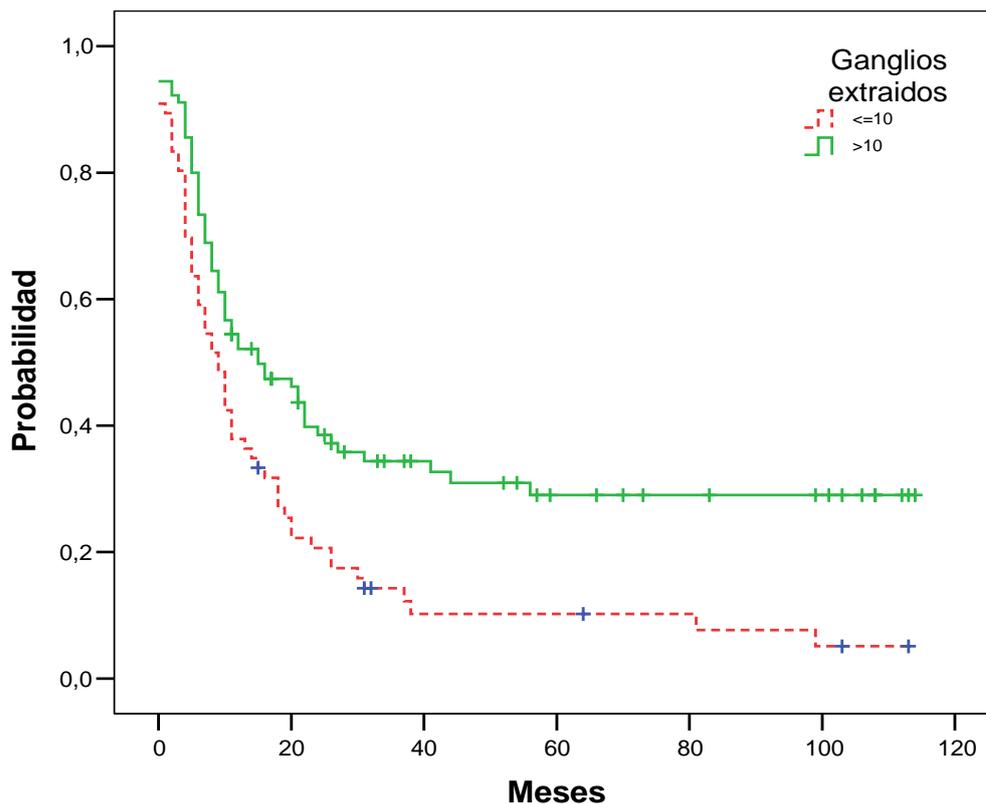
#### **4.13 ANÁLISIS DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.**

Se analiza el tiempo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de pulmón y ganglios positivos comparando el grupo en el que se resecaron más de 10 ganglios con el grupo en el que se resecaron menos de 10 para cada T.

Dividiendo todos los pacientes que presentaban al menos un ganglio positivo en dos grupos, uno con aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios y otro con aquellos en los que se resecaron menos de 10. Se calcula el tiempo libre de enfermedad en los dos grupos.

#### 4.13.1 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE TODOS LOS PACIENTES CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

##### Tiempo libre de enfermedad

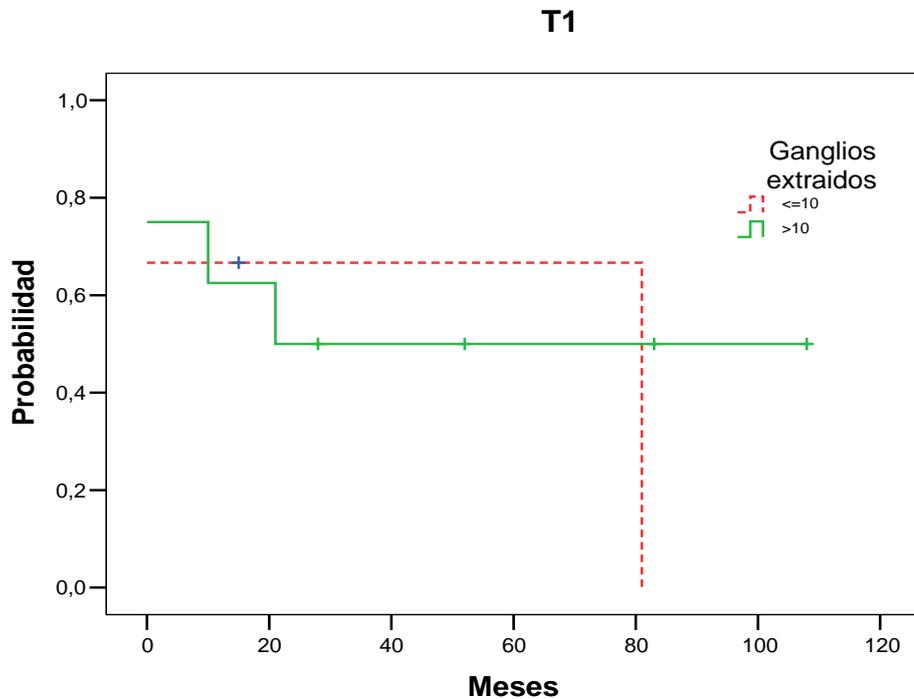


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>&lt; 10 ganglios</b>	67	9	6,1-11,9	0,001
<b>≥ 10 ganglios</b>	90	15	6,2-23,8	

Curva 58.

El tiempo libre de enfermedad en el grupo de pacientes con más de 10 ganglios resecados es de 15 meses y en los que se resecan menos de 10 ganglios es de 9 meses (diferencias estadísticamente significativas) (Curva 58).

4.13.2 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T1 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.



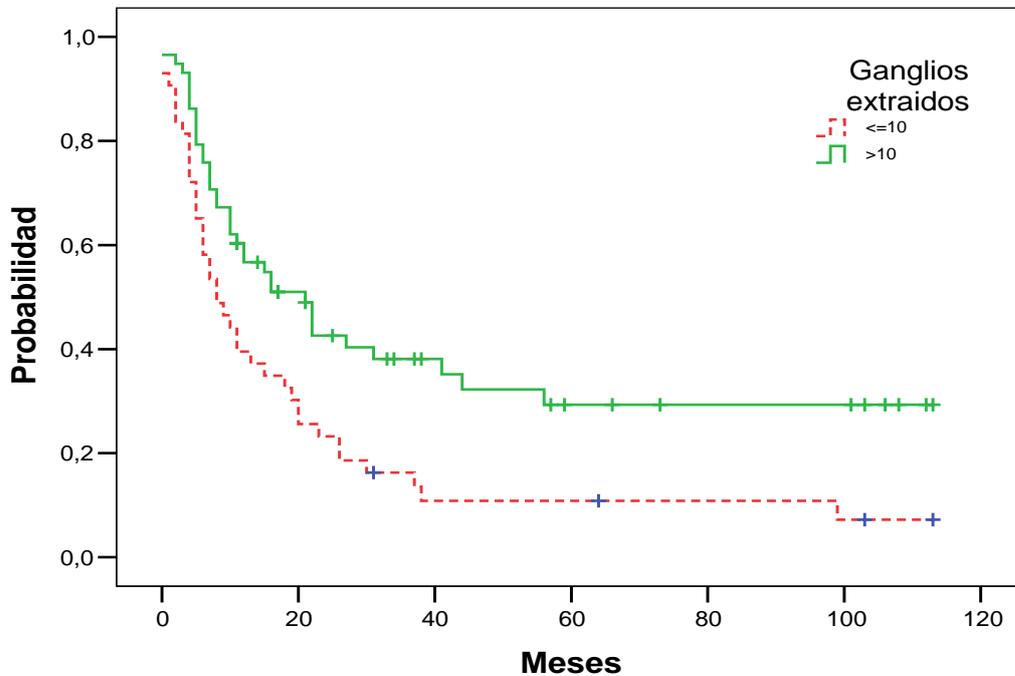
	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T1 &lt; 10 ganglios</b>	3	81	-	0,67
<b>T1 ≥ 10 ganglios</b>	8	21	-	

Curva 59.

El tiempo libre de enfermedad de los pacientes con T1 en los que se resecan más de 10 ganglios es de 21 meses frente a los 81 de los pacientes en los que se resecan menos de 10 ganglios, aunque las diferencias tampoco son estadísticamente significativas (Curva 59).

#### 4.13.3 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T2 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

##### T2

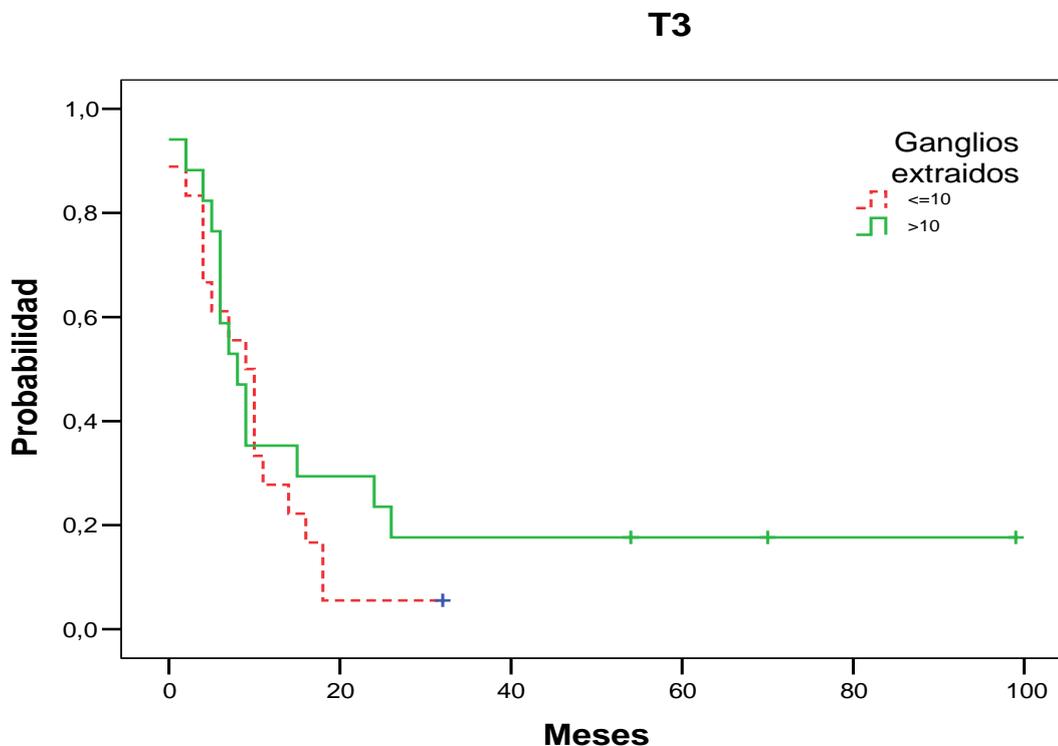


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T2 &lt; 10 ganglios</b>	44	8	3,7-12,3	0,004
<b>T2 ≥ 10 ganglios</b>	58	21	11,7-30,3	

Curva 60.

El tiempo libre de enfermedad de los pacientes con T2 y más de 10 ganglios resecados es de 21 meses y el de los pacientes con menos de 10 ganglios resecados es de 8 meses (diferencias estadísticamente significativas) (Curva 60).

#### 4.13.4 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T3 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.

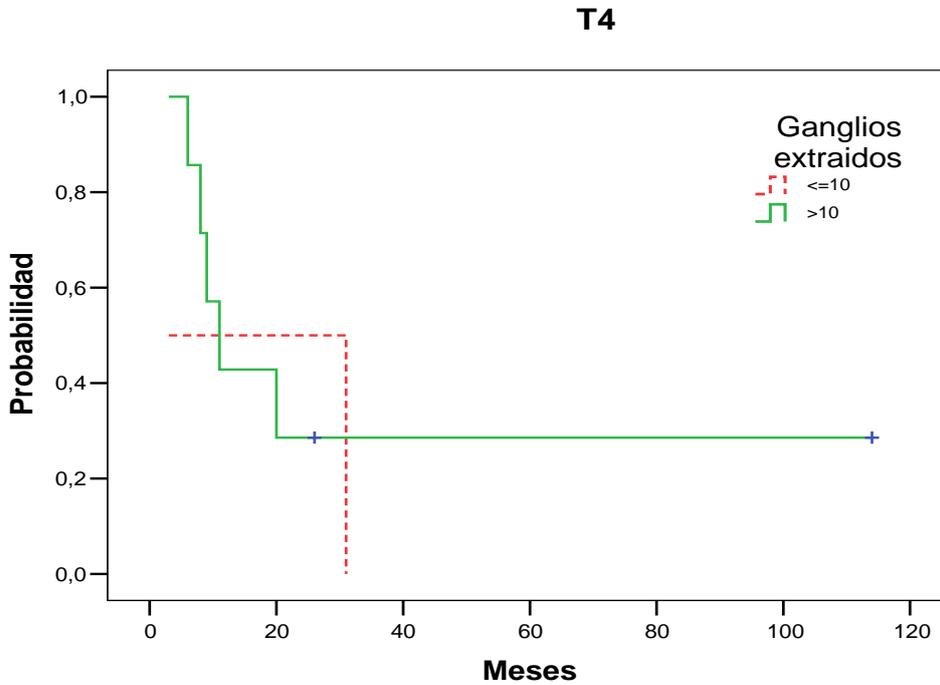


	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T3 &lt; 10 ganglios</b>	18	9	5,9-12,1	0,40
<b>T3 ≥ 10 ganglios</b>	17	8	4,9-11	

Curva 61.

En cuanto a los pacientes T3 la mediana del tiempo libre de enfermedad de aquellos con más de 10 ganglios resecados es de 8 meses y en los pacientes con menos de 10 ganglios resecados es de 9 meses (diferencias no estadísticamente significativas) (Curva 61).

#### 4.13.5 TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD DE PACIENTES T4 CON GANGLIOS POSITIVOS SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS.



	<b>N</b>	<b>Mediana</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>T4 &lt; 10 ganglios</b>	2	3	-	0,71
<b>T4 ≥ 10 ganglios</b>	7	11	5,9-16,1	

Curva 62.

El tiempo libre de enfermedad de los pacientes con T4 y más de 10 ganglios resecados es de 11 meses y de 3 meses en los pacientes con menos de 10 ganglios resecados (diferencias no estadísticamente significativas) (Curva 62).

## 4.14 ANÁLISIS UNIVARIANTE Y ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizando un análisis univariante de la supervivencia con las variables estudiadas se puede observar que la resección de mayor número de ganglios es un factor protector, disminuyendo el riesgo de muerte. La presencia de ganglios positivos sería un factor de riesgo para la supervivencia (Tabla 16).

	<b>HR</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>Nº ganglios</b>	0,98	0,96-0,99	0,02
<b>Nº ganglios +</b>	1,11	1,07-1,16	0,00001
<b>N2</b>	0,98	0,96-1	0,08
<b>N2 +</b>	1,14	1,07-1,2	0,0001

Tabla 16. Modelo univariante de Cox (Supervivencia)

El análisis multivariante nos informa que el número de ganglios resecaados se comporta también como factor protector, disminuyendo el riesgo de muerte (Tabla 17).

	<b>HR</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>Nº ganglios</b>	0,97	0,95-0,99	0,001
<b>Radioterapia</b>			
<b>No (referencia)</b>	1		
<b>Postquirúrgica</b>	1,85	1,39-2,47	0,0001
<b>Prequirúrgica</b>	1,51	0,87-2,61	0,14

Tabla 17. Modelo de Cox Multivariante (Supervivencia)

Realizando el análisis multivariante para el tiempo libre de enfermedad se observa que el número de ganglios resecaados se

comporta también como factor protector, disminuyendo así el riesgo de recidiva (Tabla 18).

	<b>HR</b>	<b>95% I.C.</b>	<b>p</b>
<b>Nº ganglios</b>	0,97	0,96-0,99	0,004
<b>Radioterapia</b>			
<b>No (referencia)</b>	1		
<b>Postquirúrgica</b>	2	1,54-2,58	0,0001
<b>Prequirúrgica</b>	1,4	0,82-2,46	0,21

Tabla 18. Modelo de Cox Multivariante (tiempo libre de enfermedad)

## **DISCUSIÓN**

---

El análisis de la **supervivencia global** de todos los pacientes afectos de cáncer de pulmón no célula pequeña incluidos en esta serie muestra una mediana de supervivencia de 36 meses, con una supervivencia global a 5 años del 40%, datos concordantes con las cifras de las distintas series publicadas<sup>19,29,74,97-99,104</sup> (Curva 1).

La mediana de tiempo libre de enfermedad de toda la serie es de 26 meses tal como se aprecia en la Curva 6.

A pesar de los múltiples estudios realizados para mejorar la supervivencia en el cáncer de pulmón, la mejoría del pronóstico ha sido muy pobre. En este momento la supervivencia global media a los 5 años en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico se encuentra en torno al 40%.

Según el **sexo** no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a las cifras de supervivencia (Curva 3) y tiempo libre de enfermedad (Curva 8). El mayor número de hombres incluidos en el estudio podría explicar que no existieran diferencias en la supervivencia, dato que no concuerda con las series publicadas.<sup>129,130</sup>

Se ha realizado un análisis de la supervivencia en función del **tipo de exéresis**. Las lobectomías y bilobectomías se han agrupado en un grupo denominado **exéresis pulmonar parcial** y las neumonectomías en otro llamado **exéresis pulmonar total**.

En el caso de la **exéresis pulmonar parcial** la mediana de supervivencia es de 46 meses. En el grupo de **exéresis pulmonar total**, la supervivencia de los pacientes en los que se practicó una neumonectomía izquierda fue de 24 meses y de 14 meses en las neumonectomías derechas (diferencias estadísticamente significativas, Curva 2).

Estas diferencias en la supervivencia están condicionadas por la mayor mortalidad que presentan las neumonectomías, sobre todo la derecha, frente a las exéresis parciales y por tratarse de tumores en un estadio más avanzado. Hay que tener en cuenta que la neumonectomía derecha presenta mayor mortalidad que la neumonectomía izquierda y ambas mayor que cualquier otro tipo de resección. Si a esto se añade el hecho de haber recibido quimioterapia preoperatoria, la mortalidad en la neumonectomía derecha puede elevarse hasta el 23,9%.<sup>103,104</sup>

Las diferencias en el tiempo libre de enfermedad según el tipo de exéresis también son estadísticamente significativas, 37 meses para las lobectomías y bilobectomías frente a 14 y 15 meses de las neumonectomías derechas e izquierdas respectivamente (Curva 7).

El **tipo histológico** no presenta diferencias significativas en cuanto a la supervivencia con una mediana de 47 meses en el caso del carcinoma de células grandes, de 40 meses en los carcinomas escamosos y de 26 meses en los adenocarcinomas (Curva 4).

El análisis del tiempo libre de enfermedad según los tipos histológicos da como resultado una mediana de 47 meses en los carcinomas de células grandes, de 32 meses en los carcinomas escamosos y de 14 meses en los adenocarcinomas ( $p=0.05$ ) (Curva 9).

El análisis por estadios de la **supervivencia y del tiempo libre de enfermedad** demuestra la importancia del diagnóstico precoz en el cáncer de pulmón (Curvas 5 y Curva 10). En los estadios IA y IB tanto las cifras de supervivencia como las de tiempo libre de enfermedad son mejores que en el resto.

En el grupo de pacientes en estadio IIIA las cifras son peores que en el estadio IIIB. Este resultado no esperado se debe al diferente

número de pacientes en cada grupo (101 en el IIIA y 23 en el IIIB) y a que los pacientes del grupo IIIB, no tributario de tratamiento quirúrgico en principio, son pacientes muy seleccionados por su edad y ausencia de otras patologías.

Está demostrado que la afectación mediastínica ganglionar es el factor pronóstico más importante en los pacientes con cáncer de pulmón resecado de forma completa.<sup>8,</sup>

133,134,138,147,151,153,155,156,161,162,173,175,185,196,204-206,214

La linfadenectomía mediastínica está aceptada como parte de la estadificación intratorácica. Las técnicas previas para diagnosticar esta afectación presentan grandes limitaciones.

En nuestra serie la existencia de **ganglios positivos empeora el pronóstico**. La supervivencia a 5 años de toda la serie es del 40%, incluyendo todos los pacientes con ganglios positivos y ganglios negativos, descendiendo al 21% en aquellos pacientes en los que existe algún ganglio positivo (Tabla 15). Estos datos concuerdan con los de las diferentes series de la literatura.<sup>8,74,133,134,138,147,151,153,155,156,161,162,173,175,185,196,204-206,214</sup>

En el análisis univariante la existencia de ganglios mediastínicos positivos es un factor de mal pronóstico siendo el hazard ratio de 1,11 con un intervalo de confianza del 95% entre 1,07 y 1,16. (Tabla 16).

Analizando tanto la **supervivencia** como el **tiempo libre de enfermedad** en función del factor T y de la **existencia de ganglios positivos** se encuentra que en todos los casos en los que no existen ganglios positivos ambas medianas son superiores (Curva 19 a Curva 26), aunque sólo aparecen diferencias estadísticamente significativas en el caso de los T2 (grupo más numeroso).

En la literatura existe un estudio de Vansteenkiste en el que se analizan 18 artículos publicados entre 1980 y 1995 y concluye que el N es el factor pronóstico más importante, por lo que la linfadenectomía completa debe realizarse en todos los casos a fin de detectar su presencia y eliminar enfermedad.<sup>214</sup>

Existen diversos estudios en la literatura en los que se observa que entre el 15 y el 25% de los pacientes con estadio N0 patológico son infraestadiados por los métodos habituales. Las técnicas de diagnóstico previas al tratamiento quirúrgico como la TC, el PET, la Mediastinoscopia, la Mediastinotomía o la Toracoscopia, no presentan una sensibilidad del 100%.<sup>55,57,58,136,141,149,150,153,215</sup>

**La única estadificación válida es la que se obtiene del estudio anatomopatológico.** Si se tienen en cuenta estos datos es necesaria una exéresis completa de los ganglios linfáticos durante la resección pulmonar para poder estadificar de forma correcta, establecer el pronóstico de cada paciente, aplicar el tratamiento adecuado y eliminar cualquier resto tumoral a nivel ganglionar.<sup>5,140,147,148,151,177</sup>

La confirmación de la afectación ganglionar sólo se puede obtener mediante el análisis histológico de los ganglios, por lo que cuanto **mayor** sea la **exéresis**, existen **más** posibilidades de encontrar algún **ganglio positivo** y por tanto de estadificar de forma más correcta a cada paciente.<sup>216</sup> Este hecho queda demostrado en nuestra serie.

En aquellos pacientes en los que se resecaron menos de 10 ganglios la probabilidad de diagnosticar algún ganglio positivo fue de 38,85% y en el grupo en el que se resecaron más de 10 ganglios fue del 61.14% (Tabla 9).

Esto es aplicable incluso en los estadios precoces ya que en las diferentes series publicadas se observa que entre el 15 y el 25% de los pacientes en estadio clínico T1N0 presentan afectación de los ganglios mediastínicos.<sup>145,147,154,167,174,188</sup>

Esto ratifica la idea de que incluso en estadios incipientes es necesario conocer el estado de los ganglios mediastínicos en su totalidad.

Como ya se ha visto anteriormente no existen en la literatura definiciones claras de la extensión ni del tipo de exéresis ganglionar que debe realizarse en cada paciente. Tampoco existe consenso sobre la realización de una técnica u otra. En general la elección de ésta, depende de cada cirujano.

En el momento de la intervención el cirujano conoce con bastante certeza el factor T pero muchas veces desconoce el factor N, el cual únicamente es manifiesto en aquellos casos en los que la mediastinoscopia previa ha resultado positiva.

Aún conociendo el factor N, ya sea positivo o negativo, el cirujano no conoce la extensión del mismo en su totalidad ya que, como se ha descrito anteriormente, la mediastinoscopia sólo alcanza a determinados niveles mediastínicos.

Otras técnicas no invasivas como la TC-PET, en caso de franca positividad, tienen un valor diagnóstico muy próximo a la mediastinoscopia, alcanzan a todos los niveles ganglionares y puede que en un futuro la sustituyan.<sup>15,53,57-59</sup>

Durante la intervención el cirujano decide qué tipo de linfadenectomía va a realizar, ésta depende básicamente de sus preferencias, aunque a veces puede estar condicionada por las características del paciente.

La exéresis ganglionar puede presentar elevada dificultad y riesgo también elevado en aquellos pacientes en los que existe algún tipo de fibrosis mediastínica, como son aquellos en los que se ha realizado quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria, o los que han presentado alguna enfermedad inflamatoria a nivel del mediastino, como la TBC.

La linfadenectomía completa izquierda es siempre más dificultosa que la derecha ya que los ganglios paratraqueales de los niveles 2 y 4 son de difícil acceso por encontrarse por detrás del cayado aórtico. Esta localización de las cadenas ganglionares hace que pocas veces se estudien de forma completa todos los ganglios mediastínicos izquierdos.

Al practicar la exéresis de los ganglios de nivel 4 y 5 izquierdos puede lesionarse el Nervio Recurrente izquierdo a nivel del cayado aórtico. Algunos cirujanos para evitar esta lesión realizan una linfadenectomía incompleta.

En los pacientes de nuestra serie en los que el tumor se localizaba en el lado izquierdo (214 pacientes) la media de ganglios mediastínicos resecaos fue de 10,65. En los pacientes de nuestra serie en los que el tumor se localizaba en el lado derecho (271 pacientes) la media de ganglios mediastínicos resecaos fue de 11,10.

La importancia de la detección de la afectación ganglionar mediastínica radica no tanto en el establecimiento de un pronóstico como en el hecho de que el tratamiento a aplicar después de la cirugía es radicalmente diferente. La afectación ganglionar mediastínica de cualquier magnitud, es decir, aunque sólo exista un ganglio afectado, obliga a realizar un tratamiento postoperatorio, ya sea con quimioterapia, con radioterapia o con ambas y establece un pronóstico más desfavorable.<sup>91,99,112,114,115,119,163</sup>

Por esta razón la linfadenectomía debería hacerse siempre de forma completa independientemente de los hallazgos radiológicos, del resultado de la Mediastinoscopia o del estadio TNM establecido previamente a la cirugía.

No está bien definido el concepto de linfadenectomía mediastínica completa. En la literatura se encuentran varios estudios que han intentado establecer **un punto de corte** en el número de ganglios resecados a partir del cual se puede considerar una linfadenectomía como completa.

En el estudio de Doddoli realizado sobre 465 pacientes consecutivos y analizando 4306 ganglios mediastínicos, se establece la exéresis de 10 ganglios de 2 niveles mediastínicos ipsilaterales como mínimo para considerar una linfadenectomía completa.<sup>156</sup>

En la serie de Wu en la que se estudian 321 pacientes consecutivos el punto de corte se establece en 15 ganglios, considerando que una exéresis menor es inadecuada para realizar una estadificación correcta y que afectaría adversamente la supervivencia.<sup>141</sup>

Se han analizado en nuestro estudio 5411 ganglios de 485 pacientes consecutivos siendo la media resecada por paciente de 11,16. Por esta razón se ha elegido como punto de corte un número próximo por debajo de la media (10). De esta manera nuestra serie queda dividida en dos grupos de características similares para poder establecer comparaciones ( $N < 10 = 227$ ;  $N \geq 10 = 258$ ).

Es difícilmente rebatible desde el punto de vista lógico que la probabilidad de encontrar algún ganglio afectado aumenta cuanto mayor sea el número de ganglios analizados.

En la serie de Bollen tras analizar 155 pacientes se observa que la linfadenectomía completa logra detectar mayor número de ganglios

mediastínicos afectados (35%), que el muestreo ganglionar (13%), concluyendo que el muestreo no es suficiente para realizar una estadificación adecuada.<sup>8,150</sup>

En las series de Naruke<sup>204</sup> y de Yoshino<sup>167</sup> se observa que si la técnica empleada es el muestreo ganglionar la incidencia de ganglios mediastínicos positivos que se diagnostican se sitúa entre un 9-17%, en cambio está entre un 22 y un 32% si la linfadenectomía que se realiza es completa.

Según la serie de Friedel el muestreo deja entre un 20 y un 40% de pacientes con ganglios mediastínicos positivos sin diagnosticar.<sup>176</sup>

En la serie de Keller, un estudio randomizado, se comparan 187 pacientes a los que se realizó muestreo ganglionar y 186 a los que se realizó linfadenectomía mediastínica completa.<sup>138</sup>

De los pacientes con ganglios positivos, en los que se realizó una linfadenectomía completa, se detectaron más niveles con ganglios afectados que en el grupo al que se realizó muestreo ganglionar.<sup>138</sup>

Todo lo anteriormente descrito indica que la linfadenectomía completa sirve para diagnosticar pacientes con ganglios mediastínicos afectados y para definir la extensión, tanto del número de ganglios afectados como de los niveles ganglionares afectos.<sup>138</sup>

En el mismo estudio se observa que la supervivencia en el grupo de pacientes con linfadenectomía completa es mejor tanto si los ganglios mediastínicos están afectados como si no lo están.<sup>138</sup>

En la serie de Massard se objetiva que el muestreo es insuficiente para estadificar correctamente a los pacientes. En esta serie la resección quirúrgica hubiera sido incompleta en el 88% de los pacientes si se hubiera realizado muestreo ganglionar.<sup>217</sup>

En nuestro estudio se obtienen resultados similares a los anteriormente descritos. Se observa que la **exéresis de mayor número** de ganglios mediastínicos detecta más pacientes con ganglios positivos (Tabla 9).

Se ha analizado de la **probabilidad de encontrar ganglios positivos** agrupando los pacientes según el factor T. En el caso de los **T1 y T2** la exéresis de más de 10 ganglios obtiene mayor número de pacientes con ganglios positivos, 72,73% y 62,75% respectivamente. En ambos grupos las diferencias son estadísticamente significativas (Tabla 11 y Tabla 12). En el caso de los **T4** las diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero también aparecieron más pacientes con ganglios positivos al realizar una linfadenectomía más extensa (Tabla 14).

En el grupo de **T3** se obtienen resultados contrarios, encontrando más pacientes con ganglios positivos en el grupo de aquellos en los que se resecaron menos de 10 ganglios, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 13). Este dato podría explicarse porque muchas veces en los tumores en estadios avanzados los ganglios son macroscópicamente visibles y el cirujano cree haber hecho una resección completa resecando únicamente esos ganglios. Hay que tener en cuenta además que el grupo de T3 en el que se resecaron menos de 10 ganglios es más numeroso.

La linfadenectomía completa detecta en nuestro estudio más pacientes con afectación mediastínica cuanto mayor es el número de ganglios resecados, resultados comparables a los obtenidos en el trabajo de Keller<sup>138</sup>.

Asimismo en estos pacientes diagnosticados de afectación mediastínica se observa que el número de ganglios afectados es

mayor cuanto más extensa es la linfadenectomía. Es decir, la linfadenectomía completa diagnostica la afectación mediastínica y al mismo tiempo define la extensión de la enfermedad (Tabla 10).

En la Tabla 10 se observa que en los pacientes con afectación mediastínica la probabilidad de detectar más de 5 ganglios positivos aumenta en aquellos a los que se les ha realizado una linfadenectomía más extensa (89,4% frente a 10,3%, diferencias estadísticamente significativas). Esto quiere decir que si se resecan pocos ganglios se pueden diagnosticar pacientes N2, pero quedará enfermedad en el mediastino, lo que como se explica más adelante influye en la supervivencia.

A pesar de no observarse microscópicamente afectación ganglionar mediastínica, la posible existencia de micrometástasis es un hecho demostrado independientemente del estadio del tumor y de los diferentes niveles ganglionares mediastínicos.

La linfadenectomía completa aumenta la probabilidad de detección de estas micrometástasis y por tanto aumentaría el número de resecciones completas y mejoraría el pronóstico en los estadios precoces.<sup>141,156,166</sup>

En nuestra serie no se realizó sistemáticamente el estudio de micrometástasis por lo que no es posible objetivar este dato.

La mejoría en la supervivencia es otro de los objetivos de la linfadenectomía completa. Existen estudios que demuestran que la linfadenectomía completa mejora la supervivencia y disminuye las recurrencias locales sin aumentar la morbimortalidad.<sup>8,147,174</sup>

En nuestra serie no se ha analizado la relación de la linfadenectomía mediastínica con la morbimortalidad.

Analizando la **supervivencia** de los pacientes agrupados por el factor T **según el número de ganglios resecados** se obtiene que la mediana de supervivencia en el grupo más numeroso que es el de los pacientes T2, con más de 10 ganglios resecados fue de 69 meses frente a 56,3 meses de aquellos con menos de 10 ganglios resecados (Curva 12, diferencias estadísticamente significativas).

En el caso de T4 los pacientes con una resección de más de 10 ganglios también presentan mejores cifras de supervivencia aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (Curva 14, Pág. 202).

Estos resultados son diferentes en los subgrupos de T1 (Curva 11) y T3 (Curva 13) probablemente debido a la escasez de la muestra.

Analizando el **tiempo libre de enfermedad** de los pacientes agrupados por el factor T **según el número de ganglios resecados** los resultados son similares a los del análisis de la supervivencia. En el grupo de los T2 (Curva 16) y T4 (Curva 18) la mediana de tiempo libre de enfermedad de aquellos con más de 10 ganglios resecados es mejor que en los pacientes con menos de 10 ganglios. Las diferencias únicamente son estadísticamente significativas en el caso de los pacientes T2, que es el grupo que acumula mayor número de pacientes en nuestro estudio.

Los grupos de pacientes T1 (Curva 15) y T3 (Curva 17) presentan resultados similares a los obtenidos en el caso de la supervivencia analizando el tiempo libre de enfermedad.

En el análisis uni y multivariante la resección de mayor número de ganglios se comporta como factor protector disminuyendo el riesgo de muerte con un Hazard ratio de 0,98 y 0,97 respectivamente (Tablas 16 y 17). Asimismo el riesgo de recidiva también disminuye, con un Hazard ratio de 0,97 (Tabla 18).

Existen numerosos estudios que han encontrado una asociación entre la supervivencia y un mayor número de ganglios resecados durante la linfadenectomía.<sup>140,141,146,151,156,158,177,218,219</sup>

En el estudio de Wu<sup>177</sup> en el que se incluyeron 471 pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña en estadios I-IIIa randomizados en 2 grupos se comparaba la linfadenectomía completa con el muestreo ganglionar sistemático. Se observa una supervivencia a los 5 años del 36,98% en los pacientes a los que se realiza muestreo ganglionar frente al 48,37% de aquellos con linfadenectomía completa ( $p < 0,0000$ ). La supervivencia por estadios es del 57,49% (muestreo) y de 82,16% (linfadenectomía) en el estadio I; y del 16,18% (muestreo) frente al 26,98% (linfadenectomía) en el estadio IIIa. En cuanto al estadio II, la linfadenectomía presenta un efecto significativo a corto plazo sobre la supervivencia, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.<sup>177</sup>

Tanto en el estudio de Lardinois<sup>140</sup>, como en el de Sakurai<sup>220</sup> no existen diferencias significativas en la supervivencia global entre la linfadenectomía mediastínica completa y el muestreo. En estos estudios la linfadenectomía mediastínica completa aumenta el periodo libre de enfermedad y disminuye las recurrencias locales.<sup>140,220</sup>

En la serie de Gajra sobre 442 pacientes en estadio I, aquellos en los que la exéresis ganglionar daba como resultado menos de 6 ganglios, presentaban mayor recurrencia y mortalidad que aquellos en los que la linfadenectomía mediastínica fue más amplia.<sup>219</sup>

En la serie de Ludwig se demuestra que los pacientes en estadio I en los que se resecan entre 5 y 8 ganglios presentan un aumento de la supervivencia modesto pero estadísticamente significativo cuando se compara con aquellos en los que la exéresis da como resultado entre

1 y 4 ganglios (HR de 0.90 con un intervalo de confianza entre 0.84 y 0.97). Cuando se resecaban más de 9 ganglios las cifras de supervivencia aumentaban. El máximo aumento de la supervivencia se alcanza con la resección de 11-12 ganglios, con una media de 97 meses de supervivencia frente a los 65 meses de aquellos pacientes en los que solamente se resecan 1 o 2 ganglios.<sup>218</sup>

Las diferencias significativas en la supervivencia entre los pN0 y los pN1 y los pN0 y los pN2 que muestra la serie de Oda, indican que la linfadenectomía completa es importante incluso en los estadios I para mejorar la supervivencia y seleccionar pacientes con mal pronóstico, tributarios de tratamiento posquirúrgico.<sup>158</sup>

Los datos de Watanabe en su estudio sobre 202 pacientes ganglios mediastínicos afectos muestra que una linfadenectomía mediastínica extensa mejora el pronóstico en estos pacientes.<sup>146</sup>

La eficacia terapéutica de la linfadenectomía no está todavía demostrada, aunque parece evidente que una linfadenectomía más extensa permitiría reseca la enfermedad tumoral tanto a nivel pulmonar como a nivel mediastínico, consiguiendo un mayor porcentaje de resecciones completas (R0), sin riesgo de dejar enfermedad residual.<sup>140,156</sup>

Estos pacientes con un solo ganglio mediastínico invadido se beneficiarían más que el resto de la linfadenectomía mediastínica al no dejar supuestamente ningún resto tumoral.<sup>137,155,177,184,185</sup>

Pacientes en estadios I clínicos se beneficiarían de una resección mediastínica completa porque se resecaría toda la enfermedad tumoral, incluso las micrometástasis. Esto mejoraría el control local de la enfermedad.

El valor terapéutico de la linfadenectomía podría medirse observando las tasas de recurrencia local. En el estudio de Wu se objetiva que la linfadenectomía mediastínica completa reduce las recurrencias postoperatorias intratorácicas y las metástasis en los ganglios mediastínicos. Esto demuestra que la linfadenectomía mejora el control local de la enfermedad al conseguir una resección total.<sup>177</sup>

En el estudio de Nomori entre el 20 y el 25% de los estadios I clínicos tienen metástasis mediastínicas y el 20-25% de estos se podrían curar con la linfadenectomía mediastínica completa.<sup>160</sup>

Doddoli<sup>140</sup> en su serie, Lardinois<sup>151</sup>, e Izbicki<sup>156</sup> también observan que la linfadenectomía completa hace que disminuyan las recidivas locales. Asimismo demuestran que la linfadenectomía completa prolonga el tiempo libre de enfermedad y tiene efecto positivo sobre la supervivencia en los pacientes con ganglios positivos intrapulmonares o mediastínicos.

En la serie de Wu, utilizando un valor de corte entre 8 y 15 ganglios se observa un aumento de la supervivencia, siendo del 55% si la resección es de menos de 8 ganglios y del 77% si se resecan más de 15.<sup>141</sup>

El efecto de una linfadenectomía amplia es beneficioso incluso en aquellos pacientes en los que todos los ganglios son negativos.

Analizando la **supervivencia** de todos los **pacientes con ganglios negativos** de nuestra serie se observa que la mediana de supervivencia de aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios aún no ha sido alcanzada y es de 45 meses en aquellos en los que se resecaron menos de 10 (Curva 43). En los pacientes **T2** (Curva 45) y **T4** (Curva 47) la mediana de supervivencia de aquellos con más de

10 ganglios resecados es mayor, aunque las diferencias únicamente son significativas en el caso de los T2.

En el grupo de **T1** (Curva 44) la mediana de aquellos con una resección de menos de 10 ganglios no ha sido alcanzada todavía (Diferencias no estadísticamente significativas). Los pacientes **T3** (Curva 46) con menos de 10 ganglios resecados también presentan mejores cifras de supervivencia pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Se analizan a su vez la mediana del **tiempo libre de enfermedad** de los **pacientes** de nuestra serie **con ganglios negativos** observando que la mediana no ha sido alcanzada aún en aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios y era de 34 meses en aquellos en los que se habían resecado menos de 10 (Curva 48). En los grupos **T2** (Curva 50) y **T4** (Curva 52) con una linfadenectomía mediastínica más amplia las cifras de tiempo libre de enfermedad son mejores, siendo las diferencias estadísticamente significativas en el caso de los T2.

Los pacientes **T1** (Curva 49) y **T3** (Curva 51) con menos de 10 ganglios resecados presentan mejores cifras de tiempo libre de enfermedad, aunque sin obtener diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

La supervivencia de los pacientes a igualdad de factor T en los que se obtienen ganglios negativos debería ser la misma. Sin embargo existen diferencias entre los pacientes en los que se resecan más o menos de 10 ganglios. Esto implica que cuantos más ganglios se obtienen durante la linfadenectomía los pacientes que se estadifican como N0 son realmente aquellos en los que no existen metástasis

ganglionares y presentan por tanto la supervivencia esperada para su estadio.

Por otra parte los pacientes en los que la linfadenectomía obtiene menos de 10 ganglios la probabilidad de obtener ganglios positivos es menor por lo que algunos se clasifican dentro de un estadio inferior al que les corresponde. Por tanto estos pacientes incorrectamente estadificados presentan una supervivencia y un tiempo libre de enfermedad menor de la esperada por su estadio.

Una de las razones por las que la linfadenectomía completa en pacientes sin afectación ganglionar mediastínica mejoraría la supervivencia podría ser la eliminación de las posibles micrometástasis ocultas, como ya se ha visto anteriormente.

Se han analizado por separado el grupo de pacientes con ganglios mediastínicos positivos (N=157) y el valor de la extensión de la linfadenectomía en éstos.

En nuestra serie comparando la **supervivencia** de todos los **pacientes con ganglios positivos** en los que se resecaron más de 10 ganglios la mediana de supervivencia es de 24 meses frente a los 10 meses de aquellos en los que se resecaron menos de 10 (Diferencias estadísticamente significativas, Curva 53).

Analizando estas supervivencias según el factor T se observa que en el caso de los **T2** (Curva 55), **T3** (Curva 56) y **T4** (Curva 57) la mediana de supervivencia de aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios es mayor, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el caso de los T2.

En los pacientes **T1** (Curva 54) la mediana de supervivencia de aquellos con menos de 10 ganglios resecados es de 81 meses frente

a 35 en los que se resecaron más de 10, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

Si se observan los resultados del **tiempo libre de enfermedad** de todos los **pacientes con ganglios positivos** (Curva 58) de nuestra serie, la mediana de aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios es de 15 meses frente a los 9 meses de aquellos en los que se resecaron menos de 10 (Diferencias estadísticamente significativas).

En los **T2** (Curva 60) y **T4** (Curva 62) la mediana de tiempo libre de enfermedad es mayor en aquellos en los que se resecaron más de 10 ganglios, aunque únicamente son significativas las diferencias en el caso de los pacientes T2.

En las curvas 59 y 61 se comparan los tiempos libres de enfermedad de los pacientes **T1 y T3** respectivamente. En ambas la mediana de tiempo libre de enfermedad de aquellos en los que se resecaron menos de 10 ganglios es mayor, aunque en ningún caso las diferencias son estadísticamente significativas.

La mediana de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad de cada grupo de pacientes con la misma T y ganglios positivos debería ser similar. Sin embargo en nuestra serie se observa que cada grupo de pacientes con la misma T y ganglios positivos tiene mejor supervivencia y tiempo libre de enfermedad cuanto mayor es la resección ganglionar (Curvas 53 y 58).

Los datos más significativos se observan en el caso de los pacientes T2, que son el grupo más numeroso de nuestra serie (Curvas 55 y 60).

## **CONCLUSIONES**

---

Del análisis de nuestro estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La supervivencia y el tiempo libre de enfermedad de los pacientes con ganglios mediastínicos positivos es menor que la de aquellos con ganglios mediastínicos negativos.
2. La probabilidad de encontrar algún ganglio mediastínico positivo aumenta en el grupo de pacientes con una linfadenectomía más extensa.
3. Los pacientes con **ganglios mediastínicos negativos** T2 y T4 en los que se resecaron más de 10 ganglios presentan mejor mediana de supervivencia y tiempo libre de enfermedad que aquellos en los que se resecaron menos de 10 ganglios.
4. Los pacientes con **ganglios mediastínicos positivos** T2 y T4 en los que se resecaron más de 10 ganglios presentan mejor mediana de supervivencia y tiempo libre de enfermedad que aquellos en los que se resecaron menos de 10 ganglios.
5. **En toda la serie** los pacientes en los que se resecaron más de 10 ganglios presentan mejor supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

Como conclusión final se puede extraer que la linfadenectomía mediastínica completa estadifica mejor y mejora la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad, por lo que debe de recomendarse como un paso fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón.

## **BIBLIOGRAFIA**

---

- <sup>1</sup> Netter FH. Anatomía y Embriología en "Sistema Respiratorio". Tomo 7A. Ed. Masson Salvat. 1995: 1-34.
- <sup>2</sup> Rouvière H. Anatomía humana : descriptiva, topográfica y funcional ; Henri Rouvière, André Delmas ; revisada por Vincent Delmas. Ed. Masson. 2005. 11<sup>o</sup> edición.
- <sup>3</sup> Shields T. Surgical anatomy of the lungs. En "General Thoracic Surgery". 4<sup>a</sup> Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 1: 81-90.
- <sup>4</sup> Stevens A., Lowe JS. "Sistema inmunitario" en Histología Humana. 1998. 2<sup>a</sup> Edición. Harcourt-Brace. 126-130.
- <sup>5</sup> Shields T. Lymphatics of the lungs. En "Thoracic Surgery". 4<sup>a</sup> Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 1: 91-103.
- <sup>6</sup> Borrie J. Lung cancer: Surgery and Survival. New York: Appleton-Century-Crofts; 1965.
- <sup>7</sup> Trapnell DH. The peripheral lymphatics of the lung. Br J Radiol. 1963; 36: 660-672.
- <sup>8</sup> Hata E., Hayakawa K., Miyamoto H., Hayashida R. Rationale for extended lymphadenectomy for lung cancer. Theor Surg. 1990;5:19-25.
- <sup>9</sup> Riquet M., Manac'h D., Dupont P., Dujon A., Hidden G., Debesse B. Anatomic basis of lymphatic spread of lung carcinoma to the mediastinum: anatomo-clinical correlations. Surg Radiol Anat. 1994;16(3):229-238.
- <sup>10</sup> Riquet M., Hidden G., Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989 Apr;97(4):623-32.

- 
- <sup>11</sup> Genereux GP., Howie JL. Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *AJR Am J Roentgenol.* 1984, Jun; 142 (6): 1095-1296.
- <sup>12</sup> Kiyono K., Sone S., Sakai F., Imai Y., Watanabe T., Izuno I., Oguchi M., Kawai T., Shigematsu H., Watanabe M. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am J Roentgenol.* 1988, Apr; 150 (4): 721-951.
- <sup>13</sup> Ginsberg MS. Epidemiology in lung cancer. *Semin Roentgenol.* 2005 Apr; 40(2):83-89.
- <sup>14</sup> McWilliams A., Lam S. Lung cancer screening. *Curr Opin Pulm Med.* 2005 Jul; 11(4): 272-277.
- <sup>15</sup> Krupnick AS., Kreisel D., Hope A., Bradley J., Govindan R., Meyers B. Recent advances and future perspectives in the management of lung cancer. *Curr Probl Surg.* 2005 Aug; 42(8):548-610.
- <sup>16</sup> Parkin DM., Bray F., Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005, Mar-Apr; 55(2): 74-108.
- <sup>17</sup> Jemal A., Murray T., Ward E., Samuels A., Tiwari RC., Ghafoor A., Feuer EJ., Thun MJ. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2005 Jul-Aug;55(4):259.
- <sup>18</sup> Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Cyan, Proyectos y Producciones Editoriales S.A. 2005.
- <sup>19</sup> Área de epidemiología ambiental y cáncer. Mortalidad por cáncer y otras causas. Centro Nacional de Epidemiología. España. 2003.

- <sup>20</sup> Borrás JM, Fernández E, González JR, Negri E, Lucchini F, La Vecchia C, et al. Lung cancer mortality in European regions (1955-1997). *Ann Oncol*. 2003, Jan;14(1):159-61.
- <sup>21</sup> Sasco AJ., Secretan MB., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung cancer*. 2004 Aug; 45 (Supple 2): S3-S9.
- <sup>22</sup> Bremmes R., Sirera R., Camps C. Circulating tumour-derived DNA and RNA markers in blood: a tool for early detection, diagnostics, and follow-up? *Lung cancer*. 2005 Jul;49(1): 1-12.
- <sup>23</sup> Alberg A., Brock M., Samet J. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol*. 2005 May; 23(4): 3175-3185.
- <sup>24</sup> Wei Q, Cheng L, Amos C, Wang L, Guo Z, Hong W, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst*. 2000, Nov; 92(21): 1764-72.
- <sup>25</sup> Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999, Dec; 91(23):2032-8.
- <sup>26</sup> Rosell R., Monzo M., Molina F., Martínez E., Pifarre A., Moreno I., Mate JL., de Anta JM., Sanchez M, Font A. K-ras genotypes and prognosis in non-small-cell-lung cancer. *Ann Oncol*. 1995; 6 Suppl 3:S15-S20.
- <sup>27</sup> Rosell R., Li S., Skacel Z., Mate JL., Maestre J., Canela M., Tolosa E., Armengol P., Barnadas A., Ariza A. Prognostic impact of mutated K.ras gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogen*. 1993, Sep; 8(9): 2407-2412.

- 
- <sup>28</sup> Wang Y, Lee H, Chen S, Yang S, Chen Y. Analysis of K-ras gene mutation in lung carcinomas: correlation with gender, histological subtypes and clinical outcome. *J Cancer Res & Clin Oncol* 1998; 124(9): 517-22.
- <sup>29</sup> Zamboni M., Carvalho WR. Câncer do pulmão. Editora Atheneu, Río de Janeiro. 2005
- <sup>30</sup> Romieu I. Diet in respiratory disease. *Breathe*. 2005, Dec; 2(2):155-160.
- <sup>31</sup> Rosell R., Felip E., Garcia-Campelo R., Balaña C. The biology of non-small cell lung cancer: identifying new targets for rational therapy. *Lung Cancer*. 2004 Nov; 46(2):135-148.
- <sup>32</sup> Gazdar A., Miyajima K., Reddy J., Sathyanarayana U., Shigematsu H., Suzuki M., Takahashi T., Shivapurkar N. Molecular targets for cancer therapy and prevention. *Chest*. 2004 May; 125(5 Suppl): 97S-101S.
- <sup>33</sup> Sánchez de Cos J., Hernández J. Marcadores tumorales y cáncer de pulmón. ¿Qué hay de nuevo?. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 (Suppl 6):35-40.
- <sup>34</sup> Kalemkerian GP., Pass HI. Present concepts in the molecular biology of lung cancer. En *General Thoracic Surgery*". 4ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 2: 1481-1507.
- <sup>35</sup> Taron M., Rosell R., Felip E., Mendez P., Souglakos J., Ronco MS., Queralt C., Majó J., Sanchez JM., Sanchez JJ., Maestre J. BRCA1 mRNA expression levels as an indicador of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2004 Oct 15; 13(20): 2443-2449.
- <sup>36</sup> Travis WD. Brambilla E., Müller-Hermelink HK., Harris (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics*

of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, France: IARC Press. 2004.

<sup>37</sup> Stevens A., Lowe JS. Sistema Respiratorio. En "Anatomía Patológica". 2ª Ed. Harcourt. 2001. 212-217.

<sup>38</sup> Kobzik L. El pulmón. En Robbins, S. "Patología Estructural y Funcional". 6ª Ed. McGraw-Hill. 2000. 727-782.

<sup>39</sup> Beckles MA., Spiro SG., Colice GL., Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes. Chest. 2003 Jan; 123 (Suppl 1): 97S-104S.

<sup>40</sup> Cantó A., Ferrer G., Romagosa V., Moya J., Bernat R. Lung cancer and pleural effusion. Clinical significance and study of pleural metastatic locations. Chest. 1985, May; 87(5): 649-652.

<sup>41</sup> Porte H, Siat J, Guilbert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg. 2001, Mar; 71(3):981-5.

<sup>42</sup> Scagliotti GV. Symptoms, signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon. 2001, 17:86-119.

<sup>43</sup> Salomaa ER., Sällinen S., Hiekkanen H., Liipo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. Chest. 2005, Oct; 128(4): 2282-2288.

<sup>44</sup> López-Encuentra A., Martín de Nicolás JL., Casado López M., de Miguel Poch E., Marrón Fernández C. Delays in the diagnosis and surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Cooperative Group of Bronchogenic Carcinoma of SEPAR (GCCB-S). Arch Bronconeumol. 1998, Mar; 34(3): 123-126.

- 
- <sup>45</sup> Aragoneses FG., Moreno N., Leon P., Montan EG., Folque E., Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer*. 2002, Apr; 36(1): 59-63.
- <sup>46</sup> Deslauriers J., Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2000 Apr;117:96S-103.
- <sup>47</sup> Ashton RW., Jett JR. Screening for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005 Jun; 32(3):253-258.
- <sup>48</sup> Reid PT., Rudd R. Diagnostic investigations in lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2001, 17: 151-169.
- <sup>49</sup> International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Henschke CI., Yankelevitz DF., Libby DM., Pasmantier MW., Smith JP., Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006, Oct 26; 355(17):1822-1824.
- <sup>50</sup> Costello P. Spiral CT of the thorax. *Semin Ultrasound CT MR*. 1994, Apr;15(2): 90-106.
- <sup>51</sup> Gutierrez FR., Woodard PK., Fleishman MJ., Semenkowich JW., Anderson DC. Tórax. Técnicas y anatomía normal. En "Body TC: correlación RM". Lee, Sagel, Stanley, Heiken. 3ª Ed. Madrid: Ed. Marban Libros. S.L. 1999.
- <sup>52</sup> Hollings N., Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir Mon*. 2001, 17:120-150.
- <sup>53</sup> Sharma A., Fidas P., Hayman A., Loomis S., Taber K., Aquino S. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. *Radiographics* 2004 Mar-Apr; 24 (2):419-34. Review.

<sup>54</sup> Scott W., Gobar L., Terry J., Dewan N., Sunderland J., Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: A prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1996 March;111 (3):642-8.

<sup>55</sup> Sioris T., Järvenpää R., Kuukasjärvi P., Helin H., Saarelainen S., Tarkka M. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 March;23(3):403-408.

<sup>56</sup> Glazer GM., Gross BH., Quint LE., Francis IR., Bookstein FL., Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol.* 1985, Feb; 144 (2): 233-436.

<sup>57</sup> Pass HI. Mediastinal staging 2005: pictures, scopes and scalpels. *Semin Oncol.* 2005 Jun;32(3):269-278.

<sup>58</sup> López Encuentra A. et al. ¿Qué hay de nuevo en el cáncer de pulmón? *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Supl 6): 42-9.

<sup>59</sup> Resino MC., Maldonado A., García L. Utilidad de la tomografía de emisión de positrones en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol.* 2004, Mar; 40(3): 103-105.

<sup>60</sup> Gullón JA., Fernández R., Median A., Rubinos G., Suárez C., Ramos C., González IJ. Punción transbronquial en el carcinoma broncogénico con lesión visible: rendimiento y coste económico. *Arch Bronconeumol.* 2003 Nov; 39(11): 496-500.

<sup>61</sup> Soria MT., Ginès A., Belda J., Solé M., Pellisé M., Bordas JM. Utilidad de la punción espirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) en el diagnóstico de extensión del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol.* 2002 Nov; 38(11): 536-541.

- 
- <sup>62</sup> Herth FJ. Mediastinal staging – the role of endobronchial and endo-oesophageal sonographic guided needle aspiration. *Lung Cancer*. 2004 Aug; 45 (Suppl 2): S63–S67.
- <sup>63</sup> Ponn RB. Invasive diagnostic procedures. En "General Thoracic Surgery". 4ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 1: 299-313.
- <sup>64</sup> Fernández Fau L., Yat-Wah P. Cáncer de pulmón no células pequeñas. En: "Manual de Neumología y Cirugía Torácica". 1ª Ed. Madrid. Editores Médicos S.A. 1998; 1511-1536.
- <sup>65</sup> Ohno Y., Hatabu H., Takenaka D., Higashino T., Watanabe H., Ohbayashi C., Sugimura K. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (<20mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun; 180 (6):1665-1669.
- <sup>66</sup> Wallace M., Krishnamurthy S., Broemeling L., Gupta S., Ahrar K., Morello F., Hicks M. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (<1cm) pulmonary lesions. *Radiology*. 2002 Dec; 225 (39):823-828.
- <sup>67</sup> Lacasse Y., Wong E., Guyatt G., Cook D. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax*. 1999 Oct;54 (10):884-893.
- <sup>68</sup> British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001 Feb;56(2):89-108.
- <sup>69</sup> Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959, Oct; 36: 343-352.
- <sup>70</sup> Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S). Estadificación

ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2001 Dec; 37(11): 495-503.

<sup>71</sup> Passlick B. Initial surgical staging of lung cancer. Lung Cancer. 2003 Dec;42 Suppl 1:S21-5.

<sup>72</sup> Ginsberg RJ., Rice TW., Goldberg M., Waters PF., Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 Nov;94(5):673-8.

<sup>73</sup> Martín E., Arnau A., Martorell M., Cantó A. La toracocentesis en la evaluación del cáncer de pulmón con derrame pleural. Arch Bronconeumol. 2002 Oct; 38 (10):479-484.

<sup>74</sup> Mountain C., Dresler C. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest. 1997 Jun; 111(6):1718-1723.

<sup>75</sup> American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual (ed. 6). New York, NY, Springer, 2002.

<sup>76</sup> Mountain C. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111: 1710-1717, 1997

<sup>77</sup> Goldstraw P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. Lung Cancer. 1997, Aug; 18(1):107-111.

<sup>78</sup> Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978 Dec;76(6):832-839.

<sup>79</sup> Puente Maestu L. "Procedimientos de evaluación de la función pulmonar" en Manual SEPAR de Procedimientos. Luzan 5 S. A. Ediciones. 2002.

- 
- <sup>80</sup> Comité científico SEPAR. "Procedimientos de evaluación de la función pulmonar II" en Manual SEPAR de procedimientos. Publicaciones Permanyer. 2004.
- <sup>81</sup> Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, et al. Spirometric reference values for a mediterranean population. Bull Eur Physiopathol Respir 1986; 22: 217-224.
- <sup>82</sup> Varela-Simó G., Barberà-Mir J.A., Cordovilla-Pérez R., Duque-Medina J.L., López-Encuentra A., Puente-Maestu L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 2005, Dic; 41 (12): 686-697.
- <sup>83</sup> Dimopoulou I., Efstathiou E., Samakovli A., Dafni U., Mouloupoulos L.A., Papadimitriou C., Lyberopoulos P., Kastritis E., Roussos C., Dimopoulos M.a. A prospective study on lung toxicity in patients treated with gemcitabine and carboplatin: clinical, radiological and functional assessment. Ann Oncol. 2004, Aug;15(8):1250-5
- <sup>84</sup> Leo F., Solli P., Spaggiari L., Veronesi G., de Braud F., Leon ME., Pastorino U. Respiratory function changes alter Chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? Ann Thorac Surg. 2004, Jan; 77(1):260-265.
- <sup>85</sup> Fry WA. Thoracic incisions. En "General Thoracic Surgery". 4ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 1: 381-390.
- <sup>86</sup> Sabinston D. Atlas of cardiothoracic surgery. W.B. Saunders Company. 1995.
- <sup>87</sup> Ravitch MM., Steichen FM. Atlas of General Thoracic Surgery. W.B. Saunders Company 1988. Harcourt Brace.
- <sup>88</sup> Mazel Ch., Grunenwald D., Laudrin P., Marmorat J.L. Radical excision in the management of thoracic and cervicothoracic tumors

involving the spine: results in a series of 36 cases. *Spine*. 2003 Apr 15, 28(8): 782-792.

<sup>89</sup> Fadel E., Missenard G., Chapelier A., Mussot S., Leroy-Ladurie F., Cerrina J., Darteville P. En bloc resection of non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet and intervertebral foramina. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Apr;123(4):676-685.

<sup>90</sup> Grunenwald D., Mazel C., Girard P., Veronesi G., Spaggiari L., Gossot D., Debrosse D., Caliandro R., Le Guillou JL., Le Chevalier T. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Feb;123(2):271-279.

<sup>91</sup> Patel V., Shrager JB. Which patients with stage III Non-small cell lung cancer should undergo surgical resection? *Oncologist*. 2005 May; 23(14): 335-344.

<sup>92</sup> Betticher DC., Rosell R. Neoadjuvant treatment of early-stage resectable non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2004 Dec; 46 Suppl 2:S23-S32.

<sup>93</sup> Flannery TW., Suntharalingam M., Kwok Y., Koffman BH., Amin PP., Chin LS., Nicol B., Fowler Z., Young AB., Regine WF. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003, Dec; 42(3): 327-333.

<sup>94</sup> Jawahar A., Matthew RE., Minagar A., Shukla D., Zhang JH., Willis BK., Ampil F., Nanda A. Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. *J Neurosurg*. 2004, May; 100(5): 842-847.

<sup>95</sup> Hu C., Chang EL., Hassebusch III SJ., Allen PK., Woo SY., Mahajaa A., Komaki R., Liao Z. Nonsmall cell lung cancer presenting

---

with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer*. 2006, May 1; 106(9): 1998-2004.

<sup>96</sup> Downey RJ, et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer*. 2002, Nov; 38(2):193-7.

<sup>97</sup> Ginsberg RJ. Resection of non-small cell lung cancer. How much and by what route. *Chest*. 1997, Oct; 112(4): 203S-205S.

<sup>98</sup> Ginsberg R.J., Rubinstein L. V. Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995 Sep; 60(3):615-623.

<sup>99</sup> Belani CP. Adjuvant and neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005 Apr;32(2 Suppl 2): 9S-15S.

<sup>100</sup> Suzuki K., Nagai K., Yoshida J., Nishimura M., Nishiwaki Y. Predictors of lymph node and intrapulmonary metastasis in clinical stage IA non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001 Aug;72(2):352-6.

<sup>101</sup> Rena O., Oliaro A., Cavallo A., Filosso PL., Donati G., Di Marzio P., Maggi G., Ruffini E. Stage I non-small cell lung carcinoma: really an early stage? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Mar; 21(3):514-9.

<sup>102</sup> Ponn RB. Complications of pulmonary resection. En *General Thoracic Surgery*". 4ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. Vol 1: 554-586.

<sup>103</sup> Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, Bains MS, Downey RJ, Korst RJ, Weigel TL, Kris MG, Venkatraman ES, Rusch VW. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001 Oct;72(4):1149-54.

- <sup>104</sup> Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: acceptable morbidity and mortality, expected results and quality control. *Surg Oncol*. 2002 Dec; 11(4):263-266.
- <sup>105</sup> Bach PB., Cramer LD., Schrag D., Downey RJ., Gelfand SE., Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N England J Med*. 2001. Jul; 345(3): 181-188.
- <sup>106</sup> Silvestri GA., Handy J., Lackland D., Corley E., Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*. 1998, Sep; 114(3): 675-678.
- <sup>107</sup> Goodney PP., Lucas FL., Stuckel TA., Birkmeyer JD. Surgeon specialty and operative mortality with lung resection. *Ann Surg*. 2005 Jan; 241(1):179-84.
- <sup>108</sup> Watanabe S., Asamura H., Suzuki K., Tsuchiya R. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004 Sep; 78(3):999-1002.
- <sup>109</sup> Pisters KM., Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 10; 23(14): 3270-3278.
- <sup>110</sup> Bernstein ED., Herbert SM., Hanna NH. Chemotherapy and radiotherapy in the treatment of resectable non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 Mar; 13(3): 291-301.
- <sup>111</sup> Choong NW., Vokes EE: Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2005 Dec; 7 (Suppl 3): s98-s104.
- <sup>112</sup> Rosell R., Gómez Codina J., Camps C., Maestre J., Padilla J. et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994 Jan 20; 330(3): 153-8.

- 
- <sup>113</sup> Roth JA., Fosella F., Komaki R., Ryan MB., Putnam JB., Lee JS., Dhingra H., De Caro L., Chasen M., McGavran M. et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994 May 4;86(9):673-80.
- <sup>114</sup> Le Chevalier T., Lynch T. Adjuvant treatment of lung cancer : current status and potential applications of new regimens. *Lung cancer.* 2004 Dec;46 Suppl 2:S33-S39.
- <sup>115</sup> Rosell R., Felip E., Maestre J., Sanchez JM., Sanchez JJ., Manzano JL., Astudillo J., Tarón M., Monzó M. The role of chemotherapy in early non-small cell lung cancer management. *Lung Cancer.* 2001, Dec; 34 Suppl3: S63-S74.
- <sup>116</sup> Betticher DC. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in NSCLC: a paradigm shift. *Lung cancer.* 2005 Dec; 50 (Suppl 2): s9-s16.
- <sup>117</sup> Bernstein ED., Herbert SM., Hanna NH. Chemotherapy and radiotherapy in the treatment of resectable non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 Mar; 13(3): 291-301.
- <sup>118</sup> Hoffman H. Resected non-small cell lung cancer stage I/II: indication for adjuvant/neoadjuvant therapy? *Lung cancer.* 2004 Aug; 45 (Suppl 2): S91-S97.
- <sup>119</sup> Vallejo C. Tratamiento radioterápico en cáncer de pulmón. Carcinoma de pulmón no microcítico. *Rev Patol Respir.* 2004 Jul-Sep; 7(3):160-165.
- <sup>120</sup> Jaén Olasolo J., Alonso Redondo E., León Jiménez A., Rueda Ramos. Carcinoma no microcítico de pulmón. Supervivencia y factores pronósticos del tratamiento radioterápico. *Arch Bronconeumol.* 2003, Feb; 39(2): 81-86.

<sup>121</sup> Escobar-Sacristán JA., Granda-Olivé JI., Gutiérrez Jiménez T., Delgado JM., Rodero Baños A., Sáez Valls R. Braquiterapia endobronquial para el tratamiento de los tumores malignos de pulmón. *Eur Respir J.* 2004, Oct-Dec; 5(4): 240-245.

<sup>122</sup> Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003, Jun; 75(6): 1990-1997.

<sup>123</sup> Kwong KF., Edelman MJ., Suntharalingam M., Cooper LB., Gamliel Z., Burrows W., Hausner P., Doyle LA., Krasna MJ. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005, Jun; 129(6): 1250-1257.

<sup>124</sup> Gullón JA., Fernández R., Median A., Rubinos G., Suárez C., Ramos C., González IJ. Carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: influencia pronóstica de la pérdida de peso e implicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol.* 2001 Dec; 37(11):477-481.

<sup>125</sup> Marcos M., Martínez E., Meiriño R., Villafranca E. Factores pronósticos del cáncer de pulmón. *Anales Sis Sem Navarra* 2001, Vol 24 (Supl 1): 83-98.

<sup>126</sup> López-Encuentra A. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer.* 2002 Mar; 35(3):263-9.

<sup>127</sup> Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol.* 2005, May 10; 23(14): 3212-3218.

<sup>128</sup> Fu JB, Kau TY, Severson Rk, Kalemkerian Gp. Lung cancer in women: analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest.* 2005, Mar; 127 (3):766-777.

- 
- <sup>129</sup> Scagliotti GV on behalf of the Adjuvant Lung Cancer Project Italy/European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. The ALPI Trial: The Italian/European Experience with Adjuvant Chemotherapy in Resectable Non-Small Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 1;11(13 Pt 2):5011s-5016s.
- <sup>130</sup> Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006;1:441-446.
- <sup>131</sup> Manac'h D., Riquet M., Medioni J., Le Pimpec-Barthes F., Dujon A., Danel C. Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *Ann Thorac Surg.* 2001, Apr; 71(4):1088-1093.
- <sup>132</sup> Luzzi L, Paladini P, Ghirbelli, C, Voltolini L, Di Bisceglie M, D'Agata A, Cacchiarelli M, Gotti G. Assessing the prognostic value of the extent of mediastinal lymph node infiltration in surgically-treated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2000 Nov; 30 (2): 99-105.
- <sup>133</sup> Okada M., Nishio W., Sakamoto T., Uchino K., Auki T., Nakagawa A., Tsubota N. Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):1926-1931.
- <sup>134</sup> Casali C., Stefani A., Natali P., Rossi G., Morando U. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005, Jul; 28(1): 33-38.
- <sup>135</sup> López-Encuentra A., García-Lujan R., Rivas JJ., Rodríguez-Rodríguez J., Torres-Lanza J., Varela-Simó G. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology

and Thoracic Surgery. Comparison between clinical and pathologic staging in 2.994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005, Mar; 79(3): 974-979.

<sup>136</sup> Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, Karg O, Passlick B, Kuboschock B, Busch C, Haevssinger K, Knoefel WT, Pantel K, Schweiberer L. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994; 81: 229-35.

<sup>137</sup> Asamura H., Nakayama H., Kondo H., Tsuchiya R., Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jun: 117(6): 1102-11.

<sup>138</sup> Keller S., Adak S., Wagner H., Johnson D.. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 358-66.

<sup>139</sup> Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experience. *Chest Surg Clin N Am.* 1995 May;5(2):189-203. Review.

<sup>140</sup> Lardinois D., Suter H., Hakki H., Rousson V., Betticher D., Ris H. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jul 80 (1):268-275.

<sup>141</sup> Wu YC., Lin CF., Hsu WH., Huang BS., Huang MH., Wang LS. Long-term results of pathological stage I non-small cell lung cancer: validation of using the number of totally removed lymph nodes as a staging control. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Dec; 24(6):994-1001.

- 
- <sup>142</sup> Watanabe S., Oda M., Go T., Tsunozuka Y., Ohta Y., Watanabe Y., Watanabe G. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Nov;20(5):1007-1011.
- <sup>143</sup> Gaer J.A.R., Gosldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990; 4(4):207-210.
- <sup>144</sup> Watanabe Y., Shimizu J., Tsubota M., Iwa T. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1990 May;97(5):1059-1065.
- <sup>145</sup> Asamura H., Nakayama H., Kondo H., Tsuchiya R., Shimosato Y., Naruke T. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Jun;111(6):1125-1134.
- <sup>146</sup> Watanabe Y., Shimizu J., Oda M., Hayashi Y., Tatsuzawa Y., Watanabe S., Yoshida M., Iwa T. Improved survival in left non-small-cell N2 lung cancer after more extensive operative procedure. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Apr;39(2):89-94.
- <sup>147</sup> Allen MS., Darling GE., Pechet TT., Mitchell JD., Herndon JE II., Landreneau RJ., Inculet RI., Jones DR., Meyers BF., Harpole DH., Putnam JB., Rusch VW. ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg.* 2006 Mar;81(3):1013-9; discussion 1019-20.

- <sup>148</sup> Lewis RJ. Is radical lymphadenectomy a valid oncologic procedure? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 16 (Suppl 1): S11-S12.
- <sup>149</sup> Allen M. Mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Aug;130(2):241-242.
- <sup>150</sup> Bollen EC., van Duin CJ., Theunissen PH., v.t Hof-Grootenboer BE., Blijham GH. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. *Ann. Thorac. Surg.* 1993, Jul; 55 (1): 961-966.
- <sup>151</sup> Izbicki JR., Passlick B., Karg O., Bloechle C., Pantel K., Knoefel WT., Theter O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 209-14.
- <sup>152</sup> Graham ANJ., Chan KJM., Pastorino U., Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999, Feb; 117(2): 246-251.
- <sup>153</sup> Bonner JA, Garces YI, Sawyer TE, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Lange CM, Li H. Frequency of noncontiguous lymph node involvement in patients with resectable non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999. Oct 1; 86(7): 1159-64.
- <sup>154</sup> Takizawa T., Terashima M., Koike T., Akamtsu H., Kurita Y., Yokoyama A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Feb;113 (2):248-52.
- <sup>155</sup> Riquet M., Manac'h D., SaabM., Le Pimpec-Barthes F., Dujon A., Debesse B. Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *E J Cardiothorac Surg.* 1995 Jun;9(6):300-304.

- 
- <sup>156</sup> Doddoli C., Aragon A., Barlesi F., Chetaille B., Robitail S., Giudicelli R., Fuentes P., Thomas P. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Apr;27(4):680-5.
- <sup>157</sup> Wu YC., Lin CF., Hsu WH., Huang BS., Huang MH., Wang LS. Long-term results of pathological stage I non-small cell lung cancer: validation of using the number of totally removed lymph nodes as a staging control. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Dec; 24(6):994-1001.
- <sup>158</sup> Oda M., Watanabe Y., Shimizu J., Murakami S., Ohta Y., Sekido N., Watanabe S., Ishikawa N. Nombra A. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: The role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* 1998 Oct; 22(1): 23-30.
- <sup>159</sup> Prenzel KL., Monig SP., Sinning JM., Baldus SE., Brochhagen HG., Schenider PM., Holscher AH. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Feb;123(2):463-467.
- <sup>160</sup> Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T., Suemasu K. In vivo identification of sentinel lymph nodes for clinical stage I non-small cell lung cancer for abbreviation of mediastinal lymph node dissection. *Lung Cancer.* 2004 Oct;46(1):49-55.
- <sup>161</sup> Kayser K., Bach S., Bulzebruck H., Vogt-Moykopf I., Probst G. Site, size and tumour involvement of resected extrapulmonary lymph nodes in lung cancer. *J Surg Oncol.* 1990 Jan;43(1):45-49.
- <sup>162</sup> Passlick B., Kubuschock B., Siene W., et al: Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: Effectiveness in patients with or without nodal micrometastases---results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Mar; 21 (3):520-526.

<sup>163</sup> Okada M., Tsubota N., Yoshimura M., Miyamoto Y., Matsuoka H. Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. *Chest*. 2000, Jul; 118(1): 123-128.

<sup>164</sup> Ginsberg R. Lymph node involvement, recurrente, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assited lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Jun;111(6):1123-1124.

<sup>165</sup> Watanabe S., Oda M., Tsunozuka Y., Go T., Ohta Y., Watanabe G. Peripheral small-sized (2 cm or less) non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis; clinicopathological features and patterns of nodal spread. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Dec;22(6): 995-9.

<sup>166</sup> Kawano R., Hata E., Ikeda S., Sakaguchi H. Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 2002 May;73(5):1558-62.

<sup>167</sup> Yoshino I., Nakanishi R., Osaki T., Takenoyama M., Taga S., Hanagiri T. Yasumoto K. Unfavorable prognosis of patients with stage II non-small cell lung cancer associated with macroscopic nodal metastases. *Chest*. 1999 Jul;116(1):144-149.

<sup>168</sup> Chen ZL., Perez S., Holmes EC., Wang HJ., Coulson WF., Wen DR., Cochran AJ. Frecuency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients with non-small-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993, Mar; 17; 85(6): 493-498.

<sup>169</sup> Salerno CT., Frizelle S., Niehans GA., Ho SB., Jakkula M., Kratzke RA., Maddaus MA. Detection of occult micrometastases in non-small cell lung carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Chest*. 1998, Jun; 113(6): 1526-1532.

- 
- <sup>170</sup> Vollmer RT., Herndon JE., D’Cunha J., Abraham NZ., Solberg J., Fatourechí M., Maruska A., Kern JA., Green M., Kratzke RA., Maddaus MA. Immunohistochemical detection of occult lymph node metastases in non-small cell lung cancer: anatomical pathology results from Cancer and Leukemia Group B Trial 9761. *Clin Cancer Res.* 2003, Nov; 15;9(15): 5630-5.
- <sup>171</sup> Prenzel K., Mönig S., Sinning J., Baldus S., Gutschow C., Grass G., Schneider P., Hölscher A. Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2003 Apr;82(4):256-60.
- <sup>172</sup> Izbicki J., Passlick B., Hosch S., Kubuschock B., Scheider C., Bush C., Knoefel W., Thetter O., Pantel K. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Sept;112(3):623-630.
- <sup>173</sup> Osaki T., Oyama T., Gu C., Yamashita T., So T., Takenoyama M., Sugio K., Yasumoto K. Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(13):2930-36.
- <sup>174</sup> Watanabe S., Oda M., Go T., Tsunozuka Y., Ohta Y., Watanabe Y., Watanabe G. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Nov;20(5):1007-1011.
- <sup>175</sup> Okada M., Sakamoto T., Yuki T., Mimura T., Nitanda H., Miyoshi K., Tsubota N. Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Apr;129(4): 825-30.

<sup>176</sup> Friedel G., Steger V., Kyriss T., Zoller J., Toomes H. Prognosis in N2 NSCLC. *Lung Cancer*. 2004 Aug; 45(Suppl 2): S45-S53.

<sup>177</sup> Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002 Apr; 36(1): 1-6.

<sup>178</sup> Sugi K, Nawata K, Fuyita N, et al. Systematic lymph node dissection for clinical diagnosed peripheral non-small cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998; 22:290-5.

<sup>179</sup> Nakanishi R., Osaki T., Nakanishi K., Yoshino I., Yoshimatsu T., Watanabe H., Nakata H., Yasumoto K. Treatment strategy for patients with surgically discovered N2 stage IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1997 Aug;64 (2):342-348.

<sup>180</sup> Miller DL., McManus KG., Allen MS., Ilstrup D., Deschamps C.,Trastek V., Daly R., Pairolero P. Results of surgical resections in patients with N2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994 May;57 (5):1095-1101.

<sup>181</sup> Yoshino I., Yokohama H., Yano T., Ueda T., Takai E., Mizutani K., Asoh H., Ichinose Y. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996 Oct; 62(4): 1021-1025.

<sup>182</sup> Marra A., Hillejan L., Zabora G., Fujimoto T., Greschuchna D., Stamatis G. Pathologic N1 non-small cell lung cancer: correlation between pattern of lymphatic spread and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 March; 125(3):543-553.

<sup>183</sup> Padilla J., Calvo V., Peñalver J.C., Jordà C., Escrivà J., Cerón J., García Zarza A., Pastor J., Blasco E. Carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas T2N1M0. Cirugía y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2005 Aug; 41(8):430-433.

- 
- <sup>184</sup> Ohta Y., Shimizu Y., Minato H., Matsumoto I., Oda M., Watanabe G. Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. *Ann Thorac Surg.* 2006, Feb; 81 (2): 427-433.
- <sup>185</sup> Andre F., Grunenwald D., Pignon JP., Dujon A., Pujol JL., Brichon PY., Brouchet L., Quoix E., Westeel V., Le Chevalier T. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000, Aug; 18(16): 2981-2989.
- <sup>186</sup> Sakao Y., Miyamoto H., Yamazaki A., Oh T., Fukai R., Shiomi K., Saito Y. Prognostic significance of metastasis to the highest mediastinal lymph node in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006, Jan; 81(1): 292-297.
- <sup>187</sup> Kotoulas CS., Foroulis CN., Kostikas K., Konstantinou M., Kalkandi P., Dimadi M., Bouros D., Lioylias A. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer.* 2004, May; 44(2): 183-191.
- <sup>188</sup> Watanabe S., Asamura H., Suzuki K., Tsuchiya R. The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2005 Apr;4 (2):106-9.
- <sup>189</sup> Yano T., Fukuyama Y., Yokohama H., Kuninaka S., Terazaki Y., Uehara T., Asoh H., Ichinose Y. Long-term survivors with pN2 non-small cell lung cancer after complete resection with a systematic mediastinal node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998, Aug; 14 (2): 152-155.
- <sup>190</sup> Okada M., Tsubota N., Yoshimura M., Miyamoto Y. Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic

carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Dec; 116 (6): 949-53.

<sup>191</sup> Riquet M., Assouad J., Bagan P., Foucault C., Barthes F., Dujon A., Danel C. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jan;79(1): 225 - 233.

<sup>192</sup> Nomori H., Horio H., Naruke T., Orikasa H., Yamazaki K., Suemasu K. Use of technetium-99m tin colloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Sept;124(3):486-92.

<sup>193</sup> Faries M., Bleicher R., Ye X., Essner R., Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for primary and metastatic pulmonary malignant neoplasms. *Arch Surg.* 2004 Aug;139(8):870-876. Discussion 876-877.

<sup>194</sup> Yoshimasu T., Miyoshi S., Oura S., Iría I., Kokawa Y., Okamura Y. Limited mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer according to intraoperative histologic examinations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Aug; 130(2):433-437.

<sup>195</sup> Sugi K., Kaneda Y., Sudor M., Sakano H., Hamano K. Effect of radioisotope sentinel node mapping in patients with cT1N0M0 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Aug; 126 (2):568-573.

<sup>196</sup> Rea F., Marulli G., Callegaro D., Zuin A., Gobbi T., Loy M., Sartori F. Prognostic significance of main bronchial lymph nodes involvement in non-small cell lung carcinoma: N1 or N2? *Lung Cancer.* 2004 Aug;45(2):215-220.

<sup>197</sup> Riquet M., Manac'h D., Le Pimpec Barthes F., Dujon A., Chehab A. Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1999, Jun; 67 (6): 1572-1576.

- 
- <sup>198</sup> Yano T., Yokoyama H., Inoue T., Asoh H., Tayama K., Ichinose Y. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small-cell-lung carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jun;107(6):1398-1402.
- <sup>199</sup> van Velzen E., Snijder R., de la Rivière AB., Elbers H., van den Bosch J. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1997 May;63(5):1436-1440.
- <sup>200</sup> Libshitz HI., McKenna RJ., Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1986, Aug; 90(2): 229-232.
- <sup>201</sup> Martini N., Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am.* 1987 Oct;67(5):1037-49.
- <sup>202</sup> Ishida T., Tateishi M., Kaneko S., Sugimachi K. Surgical treatment of patients with nonsmall-cell lung cancer and mediastinal lymph node involvement. *J Surg Oncol.* 1990 Mar;43(3):161-6.
- <sup>203</sup> Riquet M., Assouad J., Bagan P., Foucault C., Barthes F., Dujon A., Danel C. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jan;79(1): 225 - 233.
- <sup>204</sup> Naruke T. Significance of lymph node metastasis in lung cancer. *Semin in Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5: 210-18.
- <sup>205</sup> Schinkel C., Mueller C., Reinmiedl J., Hoffman H., Zimmer S., Dienemann H., Fuerst H. Mediastinal lymph node infiltration in non-small cell lung cancer and its role in curative surgery. *Scand Cardiovasc J.* 1999;33(5):286-288.

- <sup>206</sup> Prenzel KL., Baldus SE., Monig SP., Sinning JM., Gutschow CA., Grass G., Schneider PM., Dienes HP., Holscher AH. Skip metastasis in nonsmall cell lung carcinoma: predictive markers and isolated tumor cells in N1 lymph nodes. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1909-17.
- <sup>207</sup> Tateishi M., Fukuyama Y., Hamatake M., Kohdono S., Ishida T., Sugimachi K. Skip mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 1994 Nov;57(3):139-142.
- <sup>208</sup> Gusteron B. Are micrometastases clinically relevant? *Br J Hosp Med* 1991;47:247-8.
- <sup>209</sup> Passlick B, Izbicki JR, Kubuschok B, et al. Immunohistochemical assessment of individual tumor cells in lymph nodes of patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1827-32
- <sup>210</sup> Gunluoglu Z., Solak O., Metin M., Gurses A. The prognostic significance of skip mediastinal lymphatic metastasis in resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002, Mar; 21 (3): 595.
- <sup>211</sup> Misthos P., Sepsas E., Athanassiadi K., Kakaris S., Skottis I. Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004, Apr; 25(4): 502-508.
- <sup>212</sup> Rubin, BP., Skarin, AT., Pisick, E., Rizk, M., Salgia, R. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 10(1):77-82, February 2001.
- <sup>213</sup> Reis-Filho JS., Carrilho C., Valenti C., Leitao D., Ribeiro CA., Riberio SG., Schmitt FC. Is TTF1 a good immunohistochemical marker

---

to distinguish primary from metastatic lung adenocarcinomas? *Pathol Res Pract.* 2000;196(12):835-40.

<sup>214</sup> Vansteenkiste JF., De Leyn PR., Deneffe GJ., Lerut TE., Demedts MG. Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer.* 1998 Jan;19(1):3-13.

<sup>215</sup> Schuchert MJ., Luketich JD. Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2003, Feb; 4(1): 65-79.

<sup>216</sup> Sawyer T., Bonner J., Gould P., Foote R., Deschamps C., Lange C., Li H. Factors predicting patterns of recurrence after resection of N1 non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 1999 Oct;68(4):1171-1176.

<sup>217</sup> Massard G., Ducrocq X., Kochetkova E., Porhanov V., Riquet M. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jul;30(1):164-7

<sup>218</sup> Ludwig MS., Goodman M., Miller DL., Johnstone PAS. Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005, Sept; 128(3):1545-1550.

<sup>219</sup> Gajra A., Newman N., Gamble GP., Kohman LJ., Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):1029-34.

<sup>220</sup> Sakurai H., Asamura H., Watanabe S., Suzuki K., Tsuchiya R. Clinicopathological features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul; 78 (1):222-7. Review.