

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**«Cancer de pulmón: histología, diagnóstico,
estadiaje y supervivencia en la sección
de neumología del Hospital Universitario
de Canarias»**

**Autor: José Antonio Gullón Blanco
Director: Dr. D. Isidro Jesús González Martín**

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

A Beatriz y Alejandro

ABREVIATURAS

AB: Aspirado bronquial

AD: Adenocarcinoma

BB: Biopsia bronquial

BFC: Fibrobroncoscopia

CB: Cepillado bronquial

CG: Carcinoma indiferenciado de célula grande

CGIA: Cirugía

CM: Carcinoma microcítico

CP: Carcinoma de pulmón

CPCP: Carcinoma de pulmón de células pequeñas

CPNCP: Carcinoma de pulmón no células pequeñas

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

Dolort: Dolor torácico

EE: Enfermedad extendida

EL: Enfermedad limitada

EP: Carcinoma epidermoide

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Hemo: Hemoptisis

HR: Razón de probabilidad

LP: Citología de líquido pleural

NPS: Nódulo pulmonar solitario

NS: No significativo

OR: Odds ratio

OT: Otros tipos histológicos

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

ppo FEV₁ y DLCO: valores postoperatorios predichos

pCO₂ : Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial

QT: Quimioterapia

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

RT: Radioterapia

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SG: Síndrome General

ST: Tratamiento sintomático

TC: Tomografía computerizada

TNM 86: Clasificación TNM de 1986

TNM 97: Clasificación TNM de 1997

VO_{2max}: Consumo máximo de oxígeno

INTRODUCCION

Han transcurrido 30 años desde que el carcinoma de pulmón fuera reconocido como entidad independiente en nuestro país y más de medio siglo desde que se hiciese manifiesta su frecuencia en el mundo occidental. Durante este período se ha progresado mucho en el conocimiento de su epidemiología y factores causales, así como en métodos diagnósticos y modalidades terapéuticas. Pese a ello la mortalidad continua siendo elevada y el diagnóstico se realiza en dos tercios de los casos en estadios avanzados, lo que limita la aplicación de tratamientos con intenciones supuestamente curativas, permaneciendo constante el porcentaje de casos potencialmente resecables entre el 15 - 20 % (Minna et al, 1988; Aisner y Belani, 1993).

Por todo esto es fácil de comprender la preocupación e importancia sanitaria que esta enfermedad conlleva.

1- EPIDEMIOLOGIA

El CP es el tumor más frecuente, y el causante de una mayor mortalidad en países desarrollados. En los Estados Unidos de América representa el 16 % de todos los casos de cáncer y causa un 28 % de las muertes por tumores malignos. Situación parecida ocurre en la Unión Europea, donde es responsable del 21 % de todos los cánceres en hombres y del 29 % de las defunciones por dicha patología (Olsen, 1995). En nuestro país ocupa el primer lugar en frecuencia entre todos las neoplasias en los varones (Izarzuaga, 1992).

El CP es más habitual en el sexo masculino, en el cual constituye la primera causa de cáncer, que en el femenino, en el que es responsable de la tercera parte de tumores malignos, y presenta una máxima incidencia entre los 50 y 70 años. Pese a ello, durante los últimos años, se ha apreciado un incremento progresivo de su incidencia en mujeres, en las que en la actualidad condiciona el 25 % de todas las defunciones por cáncer en Estados Unidos (Parker et al, 1996);

de tal manera que supone la primera causa de mortalidad por dicha patología, superando incluso al cáncer de mama.

Existen además variaciones geográficas motivadas por el grado de desarrollo económico, que lleva parejo una mayor exposición a carcinógenos ambientales y una mayor esperanza de vida (Samet, 1993; Mann, 1985).

2-ETIOPATOGENIA

El desarrollo de CP viene a estar determinado por la interacción de agentes exógenos, representados por el tabaco y sustancias carcinógenas, la predisposición individual, mediada por factores genéticos, la existencia de lesiones pulmonares previas y otras circunstancias favorecedoras.

El tabaco es el agente etiológico más frecuente, presente en el 85 % de las ocasiones. Diversos estudios epidemiológicos han dejado patente la relación entre el consumo activo de cigarrillos y el CP, tanto en hombres como en mujeres, aunque ésta es más acusada para el carcinoma de células pequeñas y el epidermoide. Se ha comprobado que son los hidrocarburos policíclicos aromáticos, como el benzopireno y derivados nitrosos del humo del tabaco los que actúan como potentes carcinógenos, mediante la sustitución en el ADN cromosómico de guanina por timina (Carbone, 1994). El riesgo de padecer CP en fumadores individuales está determinado por la intensidad y duración del tabaquismo. Aquellos que consumen más de 40 cigarrillos / día tienen el doble de riesgo que los que fuman menos de 20 cigarrillos / día, y cuando se comienza el consumo antes de los 15 años de edad, se multiplica por cuatro con respecto a los que lo hacen por encima de los 25 años (Garfinkel y Stellman, 1988). Por otra parte en diversas series se ha evidenciado que los cigarrillos bajos en alquitrán podrían reducir la tasa de mortalidad por CP (Tang et al, 1995).

Mención especial merece el tabaquismo pasivo, ya que varios estudios sugieren que los adultos no fumadores expuestos involuntariamente al humo del tabaco tienen un incremento del riesgo relativo de padecer CP. Tanto es así, que en 1992 la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos de América clasificó al humo del tabaco ambiental como agente cancerígeno.

Es conocida la asociación entre CP y la exposición a diversos carcinógenos químicos presentes en el medio laboral, como el asbesto, el radón y otros (Zandwijk, 1995).

También se ha postulado que factores dietéticos, como el déficit de carotenos o vitamina A, podrían estar implicados (Wald et al, 1989).

Sin embargo, no todos los sujetos expuestos a los agentes cancerígenos exógenos citados desarrollan un CP, lo que habla a favor de una susceptibilidad individual. Se han descrito diversas alteraciones genéticas consistentes en activación o mutación de protooncogenes dominantes (ras”, “myc”), inactivación de genes supresores (p53) o producción inadecuada de factores de crecimiento o de sus receptores, como favorecedores de la tumorigénesis (Lederman y Ornadel, 1995).

3- HISTOLOGIA

Actualmente las variedades histológicas de las neoplasias pulmonares están claramente definidas por una clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (tabla I) (World Health Organization, 1982). Un 90% de ellas se agrupan en cuatro grandes entidades: carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas.

Tabla I

<p>Carcinoma escamoso o epidermoide</p> <p>Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acinar - Papilar - Bronquioloalveolar - Sólido con formación de moco <p>Carcinoma adenoescamoso</p> <p>Tumor carcinoide</p>	<p>Carcinoma de células grandes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Células gigantes - Células Claras <p>Carcinoma de células pequeñas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oat cell - Célula intermedia - Mixto <p>Carcinoma de glándulas bronquiales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma mucoepidermoide - Carcinoma adenoide quístico - Otros
--	---

Desde el punto de vista morfológico se diferencian atendiendo a la disposición de la arquitectura general, formación de estructuras definidas y tamaño celular. De forma secundaria, en casi todos ellos puede aplicarse la clasificación del grado de diferenciación celular en tres grupos: buena (grado I), moderada (grado II) y mala (grado III).

El carcinoma epidermoide o escamoso se origina en el epitelio de revestimiento, y sus células suelen mostrar atipia, puentes intercelulares y mayor o menor grado de formación de queratina. Se localizan con gran frecuencia en los bronquios lobares o principales y la necrosis tumoral, con la consiguiente cavitación, suele ser habitual en fases avanzadas.

El adenocarcinoma se origina de las células broncoalveolares y su diferenciación es glandular. Se ubica preferentemente en las zonas periféricas del pulmón.

El carcinoma de células grandes es un tumor indiferenciado en el que el diagnóstico histológico es de exclusión. Existen discrepancias en cuanto a la

existencia de este tipo, y se cree que es un adenocarcinoma o un epidermoide con un grado mínimo de diferenciación.

El carcinoma de células pequeñas o microcítico es un tumor de rápido crecimiento, con gran tendencia a la diseminación. Sus células son de pequeño tamaño y con una actividad mitótica muy elevada. Suele encontrarse en zonas centrales, con gran tendencia a la ocupación mediastínica.

Aunque de forma global, el carcinoma escamoso es el más frecuente en las distintas series (por sexos es más frecuente en varones, mientras que en mujeres lo es el adenocarcinoma); en varios países se ha apreciado un aumento relativo del adenocarcinoma, especialmente en el sexo masculino (Lyubsky y Jacobson, 1991).

4-CLINICA

El CP es una enfermedad con manifestaciones clínicas muy variables. En ocasiones el paciente se encuentra asintomático, incluso durante largos períodos de tiempo, mientras que en otros debuta bruscamente. No obstante, en fases avanzadas, la presencia de síntomas es prácticamente universal. Sus manifestaciones se dividen en tres clases: las producidas por el desarrollo local, las ocasionadas por sus metástasis y las extratorácicas no metastásicas, conocidas como síndromes paraneoplásicos.

Manifestaciones locales

Tos: es el síntoma más frecuente, presente en el 75 % de los casos. Sin embargo, como la mayoría de los pacientes son grandes fumadores y puede coexistir bronquitis crónica, en ocasiones no es reconocido como tal.

Disnea: suele aparecer tardiamente, y es producida habitualmente por la obstrucción de un bronquio principal o traquea, por afectación mediastínica u otras causas como derrame pleural. En el curso de la enfermedad puede aparecer en el 60 % de los sujetos (Muers y Round, 1993).

Hemoptisis: ocurre como síntoma de presentación en un tercio de los pacientes. En general se trata de esputos hemoptoicos y rara vez es copiosa. Cuando aparece suele ser pertinaz, desaparece y luego reaparece unos días más tarde.

Dolor torácico: aunque es menos común como manifestación inicial que la tos y la disnea, con el tiempo tiende a incrementarse. Los tumores centrales suelen provocar un dolor retroesternal sordo, mientras que aquellos situados en los vértices pulmonares, por su localización, producen en su crecimiento diferentes síntomas y signos desde dolor y pérdida de fuerza en el hombro y el brazo, edema en la extremidad superior y síndrome de Bernard-Horner (enofthalmia, miosis y trastornos vasomotores de la mejilla), hasta dolor del hombro que se extiende al territorio cubital, todo lo cual constituye el Síndrome de Pancoast. Suele estar motivado por un carcinoma escamoso.

Síndrome de vena cava superior: está producido por obstrucción de la vena cava superior por compresión, invasión o trombosis intraluminal. El tipo histológico más comunmente implicado, en el 40 % de los casos, es el carcinoma de células pequeñas. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por disnea y tos que empeoran con el decúbito, junto con edema en cara, cuello, hombros (edema en esclavina), extremidades superiores y circulación colateral en pared torácica.

Disfonía: ocasionada por afectación del nervio laríngeo recurrente izquierdo, y fundamentalmente por tumores situados en el lóbulo superior izquierdo.

Otras manifestaciones: incluyen disfagia por compresión por adenopatías mediastínicas, parálisis diafragmática por lesión frénica, invasión pericárdica (con derrame y a veces taponamiento), derrame pleural y neumotorax espontáneo.

Manifestaciones producidas por las metástasis

La diseminación de las células tumorales por vía linfática o hemática puede afectar a cualquier órgano, aunque habitualmente los más implicados son: ganglios linfáticos (70 %), cerebro (20 - 50 %), hígado (35 %), huesos (25 %), suprarrenales (22 %) y riñón (10 - 15 %) (Andersen y Prakash, 1982; Grippi, 1990). La frecuencia de metástasis varía según el tipo histológico y el grado de diferenciación celular, siendo mayor en el carcinoma microcítico y tumores poco diferenciados, mientras que dentro de los no microcíticos predomina en el adenocarcinoma.

El síntoma más frecuente de las metástasis cerebrales es la cefalea, aunque también pueden producir hemiplejía, crisis comiciales o trastornos de la personalidad.

La afectación hepática suele manifestarse como ictericia y una hepatomegalia dura y de superficie nodular. Su diagnóstico se asegura por métodos de imagen (ecografía y TC).

Las metástasis suprarrenales no suelen producir sintomatología. Por ello y su relativa frecuencia, se recomienda realizar un TC abdominal preoperatorio en todos los pacientes con CP no microcítico.

Las metástasis óseas normalmente son osteolíticas y se traducen clínicamente como dolor localizado, aunque en un 20 - 25 % de las ocasiones el paciente se encuentra asintomático. Los huesos más comunmente involucrados son cuerpos vertebrales, pelvis, costillas y fémur. El diagnóstico se establece por

datos clínicos, analíticos (fosfatasa alcalina, calcio sérico) y de imagen (gammagrafía ósea).

Otros lugares de asiento de metástasis son pleura (fundamentalmente en adenocarcinoma), riñón, tracto gastrointestinal, piel, ojos, corazón y páncreas.

Síndromes paraneoplásicos

Se reconocen como tal un conjunto de síntomas y signos, secundarios al cáncer, que acontecen a distancia y no están directamente relacionadas con sus metástasis. Ocurren en al menos el 10 % de los pacientes y son debidos a la liberación de sustancias por el propio tumor (hormonas polipeptídicas, inmunocomplejos, citoquinas, prostaglandinas etc.). Acontecen en cualquier momento del proceso tumoral: previamente al diagnóstico, tardíamente o son el primer signo de recidiva.

El síndrome constitucional (astenia, anorexia, adelgazamiento) es el más frecuente.

Los síndromes endocrino-metabólicos se detectan en un 10-12 % de pacientes. La ACTH es la hormona éctopica más frecuentemente producida en CP, aunque el síndrome de Cushing sólo es clínicamente manifiesto en el 2-7 % de los sujetos, y suele presentarse asociado con carcinomas microcíticos. La hipercalcemia es relativamente común en presencia de carcinoma epidermoide, aproximadamente en el 15 % de los casos, y está motivada por la liberación de hormona paratiroidea (PTH) por el propio tumor. El síndrome de secreción inadecuada de ADH se da con mayor asiduidad en el carcinoma microcítico (en el 50 % de los casos, aunque únicamente el 5 % desarrollan el cuadro clínico).

La osteoartropatía pulmonar hipertrófica está motivada por CP en más del 80 % de las ocasiones, fundamentalmente adenocarcinoma y epidermoide. Se caracteriza por acropaquias en manos y pies, dolor localizado en partes acras,

con sensación de calor, unido a neoformación de hueso de localización subperióstica (objetivada en radiografías).

Entre las entidades neurológicas destaca el síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert, habitualmente asociado a carcinoma microcítico, y que se expresa como debilidad muscular proximal, disfunción autonómica e hiporreflexia.

5- DIAGNOSTICO

Una vez que se sospecha la posibilidad de un CP la investigación diagnóstica debe perseguir dos objetivos: asegurar la confirmación citológica y/o histológica (diagnóstico de naturaleza), y determinar el estado de diseminación de la enfermedad (diagnóstico de extensión), para que pueda ser aplicado el tratamiento más apropiado. El número de exploraciones que deben realizarse para alcanzar estos fines debe ir en relación con las posibilidades terapéuticas que se puedan ofrecer al paciente.

Un aspecto importante es la detección precoz, de tal manera que recientemente se ha sugerido que la realización de screening radiológico anual aumentaría el índice de curación, con el consiguiente beneficio en la supervivencia (Strauss, 1997).

Estudios bioquímicos

Puede encontrarse anemia de trastornos crónicos, pancitopenia por infiltración de médula ósea, alteración de pruebas de función hepática sugestivas de metástasis o alteraciones de la coagulación.

Con respecto a los marcadores tumorales, carecen de la sensibilidad y especificidad adecuadas para ser utilizados como método de diagnóstico (en este

aspecto el CYFRA 21.1 y TPA en el carcinoma no microcítico, y la enolasa neuronal específica en microcítico, son los más sensibles), detección de recidivas o previsión de respuesta a la quimioterapia (Hernández, 1997).

Métodos de imagen

RADIOGRAFIA DE TORAX

Continúa siendo el procedimiento básico más importante y tiene una eficacia global del 70-88 % para el diagnóstico de sospecha (Karsell, 1993).

Las manifestaciones radiológicas pueden agruparse en (Marín et al, 1990):

- Agrandamiento hilar que ocurre en el 15 % de los casos, con una elevada proporción en carcinomas escamosos, y ensanchamiento mediastínico en el 10 %, fundamentalmente en CPCP.

- Nódulos o masas periféricas: entre un 20 y 40 % de las ocasiones, especialmente en adenocarcinomas. El límite entre masa y nódulo se establece en 3 cm, y los signos indicativos de benignidad más fiables son la presencia de calcificación y la ausencia de crecimiento en un período de 2 años.

- Atelectasia y neumonitis distal: se presentan como forma inicial en la tercera parte de los pacientes, y la mayoría de las veces están motivadas por carcinomas epidermoides.

- Otras manifestaciones: erosión o destrucción costal o vertebral, derrame pleural, elevación de hemidiafragma u opacidades difusas uni o bilaterales.

La radiografía de tórax puede ser normal en un 2 % de los sujetos, teniendo en cuenta que aquellas lesiones menores de 1 cm pueden no ser visibles.

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERIZADA

Aporta mayor exactitud para evaluar las características de la lesión, y su localización y relación con estructuras vecinas. Asimismo, es superior a la radiografía de tórax en la valoración de los hilios, mediastino y estructuras de la pared torácica. Los aspectos que hay que valorar en el examen por TC en el diagnóstico de extensión del CP, son los siguientes:

- Estudio de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos
- Posible infiltración tumoral directa de la grasa mediastínica
- Análisis de las estructuras vasculares del mediastino y su posible afectación
- Signos de infiltración de la pared torácica
- Búsqueda de metástasis en glándulas suprarrenales
- Búsqueda de metástasis en otras localizaciones

En la evaluación de las adenopatías mediastínicas ofrece una sensibilidad que varía, en las distintas series, entre el 50 y el 90 % y especificidad entre el 58 y 90 % (Shaffer, 1997). En este punto precisar cual es el tamaño normal de los ganglios linfáticos mediastínicos representa un aspecto de vital importancia. Aunque es un tema controvertido se ha establecido que aquellas estructuras ganglionares menores de 10 mm son consideradas como normales, patológicas las mayores de 15 mm y sospechosas las comprendidas entre 10 y 14 mm. Sin embargo, en una revisión de 143 pacientes con CP, el 37 % de las adenopatías con un diámetro, por TC, comprendido entre 2 y 4 cm eran hiperplásicas y no contenían metástasis (McCloud et al, 1992). Teniendo en cuenta todos los aspectos anteriormente mencionados, en pacientes operables, no se debe desestimar la cirugía de resección solamente sobre la base de los hallazgos del TC, sino que es preciso previamente obtener la confirmación citohistológica de malignidad de las adenopatías, por las técnicas que posteriormente

mencionaremos (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 1997).

Con respecto a la invasión mediastínica y de pared torácica las limitaciones son similares, demostrando los diferentes estudios una especificidad elevada, en torno al 90 %, pero con un valor predictivo positivo bajo (White et al, 1994; Durán et al, 1994).

En la evaluación de las metástasis es el procedimiento de elección para detectar la extensión a distancia en cerebro, hígado y glándulas suprarrenales. Estas dos últimas localizaciones se recomienda que sean siempre rastreadas preoperatoriamente en pacientes potencialmente operables. En el caso de la afectación cerebral sólo es preciso hacerlo ante la presencia de sintomatología sugestiva; no obstante diversos grupos recomiendan realizar un TC craneal en el caso del adenocarcinoma, dado que la incidencia de metástasis cerebrales silentes asociadas a esta estirpe es llamativa. En la afectación hepática la eficacia diagnóstica del TC es del 85 %, pero ésta no es tan satisfactoria para las glándulas suprarrenales. Los adenomas suprarrenales se pueden presentar en el 2 - 10 % de la población general y se caracterizan por ser únicos, menores de 2 cm, tener baja densidad y realizarse con la inyección de contraste; además la sensibilidad del TC se sitúa entre el 20 y 41 % (Gillams et al, 1992).

Aunque existen grupos de trabajo que son partidarios de realizar una TC torácico de forma rutinaria en el CP, una selección más ajustada de sus indicaciones sería la siguiente (Sánchez-Lloret et al, 1990; American Thoracic Society/European Respiratory Society, 1997): 1) carcinomas no microcíticos potencialmente operables por datos radiológicos o broncoscópicos; 2) estudio de extensión en carcinomas microcíticos en el momento del diagnóstico; 3) tumores del “sulcus superior “

RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA

Sus aplicaciones en el diagnóstico de extensión del CP se encuentran en estudio en la actualidad, aunque se muestra superior al TC para determinar la invasión mediastínica, especialmente de grandes vasos, carina traqueal, corazón y esófago, así como la afectación tumoral de la pared torácica (Caballero et al, 1997).

TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES

Esta técnica, recientemente introducida, ofrece ventajas potenciales con respecto al TC en la evaluación de los nódulos pulmonares, ganglios mediastínicos e incluso en la afectación metastásica, como sugieren diversos estudios (Bury et al, 1997; Vansteenkiste et al, 1997). Sin embargo dichas series no incluyen un número elevado de pacientes, por lo que las indicaciones reales de esta técnica no están claramente definidas.

OTROS: La Ecografía abdominal se indica para valoración de metástasis hepáticas, suprarrenales o renales. La gammagrafía ósea sólo se realizará cuando exista clínica o datos analíticos sugestivos de afectación en dicha localización.

Citología de esputo

El examen citológico del esputo es por su fiabilidad y sencillez, una buena técnica diagnóstica del carcinoma pulmonar. Para obtener un rendimiento adecuado es necesario hacer hincapié en la necesidad de que las muestras obtenidas sean adecuadas; para ello los mejores resultados se logran con el primer esputo recogido por la mañana. Una sola muestra es positiva en el 40 %

de los pacientes, incrementando la eficacia al 56, 69 y 85 % con los sucesivos especímenes obtenidos. Dicha rentabilidad depende de la localización y tamaño del tumor, siendo mayor para los de situación central (Lyubsky y Jacobson, 1991). Con respecto a los tipos histológicos la mayor especificidad se consigue para el carcinoma epidermoide (90 %) y el microcítico (80 %), siendo más variable para el adenocarcinoma y carcinoma de células grandes (Reid y Rudd, 1995). Es conveniente tener en cuenta que el rango de falsos positivos oscila entre el 1 y 3 %, por ello el diagnóstico de CP no debe descansar exclusivamente en esta técnica, si los hallazgos clínicos y/o radiológicos no son compatibles.

Fibrobroncoscopia

Es el método con el que más frecuencia se logra el diagnóstico de naturaleza en el CP. Cuando es patológica, la imagen neoplásica más frecuente es la sugestiva de infiltración (33 %), seguida de tumoración endobronquial (24 %).

En los tumores endoscópicamente visibles, habitualmente de disposición central en la radiología de tórax, con la combinación de aspirado, cepillado y biopsia bronquial se consigue tipificar malignidad en el 90 % de las ocasiones. La biopsia bronquial es la más útil, con una rentabilidad del 80 %, mayor en las lesiones de aspecto tumoral e infiltrativo; el rendimiento del cepillado y el aspirado es más variable (Ramí et al, 1998).

Sin embargo en las lesiones no visibles la utilidad de la fibrobroncoscopia es menor, con un rendimiento medio del 60 %, logrado fundamentalmente a expensas de técnicas distintas a las anteriormente mencionadas, como son la biopsia y punción-aspiración transbronquiales (Gasparini et al, 1995), siendo ésta última especialmente útil en la toma de muestra de adenopatías subcarinales y pretraqueales.

El diagnóstico de CP obtenido por las técnicas comentadas es realmente fiable, ya que la concordancia cito-histológica es elevada. Separando las estirpes en dos grupos (microcítico y no microcítico) las muestras obtenidas dan lugar a errores diagnósticos en menos del 10 % de las ocasiones (Thomas et al, 1993).

Punción aspiración con aguja fina

Su principal indicación es el diagnóstico de lesiones cuya histología no ha podido ser aclarada por medio de las técnicas broncoscópicas, mostrándose también útil en masas mediastínicas tumorales o adenopáticas. Las complicaciones que pueden ocasionar son: neumotórax (en el 25 % de los casos, la mitad de los cuales pueden requerir drenaje), hemorragia, embolismo aéreo y siembra de células tumorales en el trayecto de punción. Dado que, bajo control de TC, muestra una rentabilidad para malignidad entre 80 - 95 %, algunos autores la consideran actualmente como la técnica más adecuada en nódulos pulmonares periféricos (Salazar y Westcott, 1993). No obstante, hasta un 20 - 30 % de los pacientes con una PAAF negativa pueden tener una lesión cancerosa, en cuyo caso si el índice de sospecha es elevado se recomienda realizar una toracotomía. Por tanto, algunos grupos de trabajo proponen practicar directamente la extirpación de la lesión en todo sujeto potencialmente operable y resecable, ya que el número de exploraciones quirúrgicas que se evitan con la PAAF es bajo (Mitruka et al, 1995).

Asimismo, cuando se visualiza por TC una masa suprarrenal en un paciente candidato a cirugía resulta obligado realizar una PAAF de la glándula con control de TC, para intentar confirmar su naturaleza tumoral.

La punción rutinaria de médula ósea se ha preconizado en el estudio de extensión del CPCP, sin embargo, es traumática y de limitada utilidad, por lo que sólo se recomienda cuando se sospeche infiltración de médula ósea.

Técnicas quirúrgicas

Existen una serie de procedimientos quirúrgicos que, aunque habitualmente se emplean en el estudio de extensión, en ocasiones nos proporcionan el diagnóstico de naturaleza. Son la biopsia de la grasa preescalénica, la mediastinoscopia, la mediastinotomía anterior y sus variantes, la toracoscopia o pleuroscopia, e incluso, la toracotomía cuando no se ha alcanzado el diagnóstico por otros métodos.

La mediastinocopia presenta una mayor sensibilidad y especificidad que el TC y RNM para determinar la afectación neoplásica de los ganglios mediastínicos. Por ello es preciso practicarla en todos los sujetos afectos de CP no microcítico potencialmente operables, en los que se visualiza en el TC ganglios mayores de 1 cm de diámetro. Si en el TC no se aprecian adenopatías superiores a 1 cm, el riesgo de padecer un N2 es bajo, por lo que, en este caso, el empleo de estas técnicas previo a la cirugía no estaría justificado (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 1997). La mediastinoscopia es especialmente útil en la exploración de las regiones ganglionares 2, 4, 7 y 10, mientras que la mediastinostomía anterior lo es en la 5 y 6.

La toracoscopia está indicada en el estudio de un derrame pleural asociado a CP, cuando la citología y biopsia cerrada con aguja han sido negativas. También permite instilar sustancias esclerosantes en la cavidad pleural con el objeto de realizar una pleurodesis química y puede ser empleada como alternativa para la evaluación diagnóstica de territorios ganglionares no accesibles por mediastinoscopia cervical, como son la ventana aorto-pulmonar, mediastino anterior o subcarinal baja (Landreneau et al, 1998)

Estudio funcional respiratorio

La realización de pruebas funcionales respiratorias es obligada en la evaluación preoperatoria de los pacientes con CP. Debemos tener en cuenta que la mayoría de estos sujetos son fumadores, y pueden desarrollar paralelamente otras enfermedades motivadas por la inhalación de dicho tóxico, lo que incrementaría el riesgo quirúrgico. Por tanto, una correcta valoración de la posible morbilidad asociada a la cirugía es de vital importancia.

Recientemente se ha propuesto un algoritmo de decisión, que incluye valoración de la función pulmonar pre y postoperatoria y parámetros de ejercicio (Bolliger y Perruchoud, 1998). Así, aquellos sujetos sin datos de cardiopatía y con un flujo espiratorio forzado en el primer segundo y una capacidad de difusión del monóxido de carbono mayores del 80 % del teórico tolerarían una resección pulmonar hasta neumonectomía. Si uno de ellos tiene un valor inferior al 80 %, será preciso practicar un test de esfuerzo, de tal manera que si $VO_{2, \max}$ es mayor del 75 % del teórico o superior a 20 ml/kg/ min se considera al paciente operable, y si $VO_{2, \max} < 40$ % o 10 ml/kg /min como inoperable. En todos los pacientes con valores de $VO_{2, \max}$ comprendidos entre los anteriores debe llevarse a cabo una gammagrafía pulmonar de perfusión con contaje diferencial para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria. Cuando los valores postoperatorios predichos de FEV₁ y DLCO, calculados por una fórmula simple, sean menores del 40 % el sujeto es inoperable. Si uno de los dos es mayor del 40 % es criterio de operabilidad la presencia de un ppo $VO_{2, \max}$ mayor del 35 % o de 10 ml/kg/min, en caso contrario se considera inoperable.

Clásicamente se consideraba que la presencia de hipercapnia ($pCO_2 > 45$ mm Hg), en la gasometría arterial, constituía una contraindicación para la cirugía,

pero recientemente se ha demostrado que se pueden efectuar la intervención con seguridad pese a ello (Kearney, 1994).

ESTUDIO DE EXTENSIÓN: LA CLASIFICACION TNM

La clasificación de la extensión del CP, derivada de la evaluación de parámetros ligados al tumor (T), a las adenopatías regionales (N), y las metástasis (M) es, junto a la clasificación de las estirpes histológicas, el sistema más utilizado para la planificación terapéutica y la estimación pronóstica.

Fue descrita por primera vez por Denoix en 1946, y desde entonces ha experimentado varias modificaciones. En 1978 se propusieron dos versiones similares, una de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y otra del Comité Americano para el Cáncer (AJCC). En nuestro país, bajo los auspicios del Comité Científico de la SEPAR, en 1984 se realizó una reforma de la citada clasificación. Tras ello, se sucedieron una serie de reuniones internacionales que culminaron en 1986 con la publicación por Mountain de un nuevo sistema TNM que ha permanecido vigente hasta 1997 (Tablas II y III).

En el caso del CPNCP tiene una clara implicación pronóstica. Así la supervivencia a los cinco años según el TNM postoperatorio (pTNM) en un grupo de 2382 pacientes fue la siguiente: 100 % para estadio 0, 68.5 % para el I, 46.9 % para el II, 26.1 % para el III-A, 11.2 % para III-B y 9 % para el IV (Naruke et al, 1997). Sin embargo, se mostraba impreciso en los estadios iniciales y dentro de algunas categorías (III-A) existían situaciones dispares.

Tabla II

<p>T (Tumor)</p> <p>T0 No evidencia de tumor primitivo</p> <p>Tx Tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones bronquiales, pero sin evidencia radiológica o broncoscópica de tumor ó cualquier tumor que no puede ser evaluado</p> <p>Tis Carcinoma “in situ “</p> <p>T1 Tumor de diámetro < ó igual de 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión proximal a bronquio lobar</p> <p>T2 Tumor de diámetro > de 3 cm ó cualquier tamaño que invade pleura visceral, presenta atelectasia ó neumonitis obstructiva, extendiéndose a la región hilar. En la broncoscopia la extensión más proximal debe estar a más de 2 cm de carina principal. Cualquier atelectasia o neumonitis asociada debe afectar a menos de un pulmón entero</p> <p>T3 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica, incluyendo el tumor del “sulcus superior “, diafragma, pleura mediastínica o pericardio, ó tumor en el bronquio principal a < de 2 cm de carina principal, pero sin invasión de ésta; ó atelectasia ó neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.</p> <p>T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: corazón, mediastino, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpo vertebral o carina; ó tumor con derrame pleural maligno</p>
<p>N (Adenopatías)</p> <p>NX No se pueden valorar ganglios linfáticos regionales</p> <p>N0 No metástasis ganglionares regionales</p> <p>N1 Metástasis en ganglios peribronquiales y/o hiliares homolaterales, incluyendo la extensión directa</p> <p>N2 Metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y / o subcarinales</p> <p>N3 Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares</p>
<p>M (Metástasis)</p> <p>M0 No metástasis a distancia conocidas</p> <p>M1 Metástasis a distancia en una o más localizaciones</p>

Tabla III

Estadío	TNM
0	Carcinoma in situ
I	T1 N0 M0 / T2 N0 M0
II	T1 N1 M0 / T2 N1 M0
III-A	T1 N2 M0 / T2 N2 M0 T3 N0 M0 / T3 N1 M0 / T3 N2 M0
III- B	Cualquier T N3 M0 T4 Cualquier N M0
IV	Cualquier T Cualquier N M0

En 1997, Mountain propuso una nueva modificación:

Tabla IV

Estadío	TNM
0	Carcinoma in situ
I-A	T1 N0 M0
I-B	T2 N0 M0
II-A	T1 N1 M0
II-B	T2 N1 M0 / T3 N0 M0
III-A	T1 N2 M0 / T2 N2 M0 T3 N1 M0 / T3 N2 M0
III- B	Cualquier T N3 M0 T4 Cualquier N M0
IV	Cualquier T Cualquier N M0

En esta nueva reforma las categorías TNM se definen de la siguiente manera (Tabla V):

T (Tumor)

T0 No evidencia de tumor primitivo

Tx Tumor probado por la presencia de células malignas en secreciones bronquiales, pero sin evidencia radiológica o broncoscópica de tumor o cualquier tumor que no puede ser evaluado

Tis Carcinoma “in situ “

T1 Tumor de diámetro < ó igual de 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión proximal a bronquio lobar

T2 Tumor de diámetro > de 3 cm ó cualquier tamaño que invade pleura visceral, presenta atelectasia ó neumonitis obstructiva, extendiéndose a la región hilar. En la broncoscopia la extensión más proximal debe estar a más de 2 cm de carina principal. Cualquier atelectasia ó neumonitis asociada debe afectar a menos de un pulmón entero

T3 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica, incluyendo el tumor del “sulcus superior “, diafragma, pleura mediastínica o pericardio, ó tumor en el bronquio principal a < de 2 cm de carina principal, pero sin invasión de ésta; ó atelectasia ó neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.

T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: corazón, mediastino, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpo vertebral o carina; ó tumor con derrame pleural maligno o tumor satélite en el mismo lóbulo que el tumor primario

N (Adenopatías)

NX No se pueden valorar ganglios linfáticos regionales

N0 No metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis en ganglios peribronquiales y/o hiliares homolaterales, incluyendo la extensión directa

N2 Metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y / o subcarinales

N3 Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares

M (Metástasis)

M0 No metástasis a distancia conocidas

M1 Metástasis a distancia en una o más localizaciones

Se apreció que la supervivencia a los 5 años para el pT1 N0 M0 y pT2 N0 M0 eran respectivamente del 67 % , y del 57 %, y para el pT1 N1 M0, pT2 N1M0 y pT3 N0 M0 del 55 %, 39 % y 38 %, mientras que en el resto de estratos del III-A es del 24 %. Las categorías TNM se mantienen iguales excepto que el tumor satélite en el mismo lóbulo que el primario, se incluye como T4. Este último estadiaje es el que se aplica en la actualidad.

En el CPCP las diferencias pronósticas dependen de la extensión tumoral, pero evaluada por la clasificación de Zelen (1973), que distingue entre enfermedad limitada (aquella que afecta a un sólo pulmón y estructuras vecinas que entran dentro de un campo de irradiación, incluyendo pleura, pared torácica, mediastino y fosa supraclavicular homolateral) y enfermedad extendida cuando la afectación supera los límites citados. Sin embargo el sistema TNM también puede ser aplicado y tener significación pronóstica (Mountain, 1988). En este caso la enfermedad limitada se incluye entre los estadios I y III-A, y la enfermedad extendida con el III-B y IV.

Debe tenerse en cuenta que con el protocolo de estudio clínico se llegan a una clasificación clínica (cTNM), que pueden diferir de los hallazgos quirúrgicos observados en los pacientes intervenidos, lo que constituye el TNM postquirúrgico o anatómico (pTNM).

PRONOSTICO

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años, el pronóstico del CP continúa siendo infausto. La supervivencia global a los 5 años es tan sólo del 13 %. Al referirnos a factores pronósticos, en este apartado sólo citaremos aquellos parámetros clínico-analíticos que se pueden recoger en el momento del diagnóstico y que influirían en la respuesta al tratamiento y la ulterior supervivencia. Distinguiremos entre CPCP y CPNCP.

CP no microcítico

CPNCP EN FASE LOCORREGIONAL

En el momento del diagnóstico, pocos casos son candidatos a cirugía radical en función de su diagnóstico de extensión y su capacidad funcional. En esta situación los principales factores son los siguientes:

Estadio: como ya se ha citado previamente el estadiaje en estos sujetos tiene una clara implicación pronóstica, con una disminución progresiva de la supervivencia a medida que avanza el estadio. No obstante, se pueden establecer unas matizaciones (López Encuentra et al, 1989):

- en el N2 la afectación de los ganglios subcarinales tiene peor pronóstico que si sólo lo están los grupos mediastínicos homolaterales

- el número de regiones ganglionares afectas tiene más importancia que los lugares de metastatización

Variedad histológica: en los estadios I y III no se aprecian diferencias según el tipo histológico. Por el contrario en el estadio II parece que los tumores de células escamosas presentan una mayor tasa de supervivencia que las otras estirpes (Santabárbara, 1990).

Sexo: se ha señalado que el sexo femenino conlleva mejor pronóstico, aunque podría ser reflejo de una mayor incidencia de adenocarcinoma.

Duración de los síntomas: la ausencia de síntomas, y dentro de los pacientes sintomáticos, aquellos con una sintomatología más larvada presentan un pronóstico favorable (Carbone et al, 1970).

CPNCP EN FASE METASTASICA

En este apartado se agrupan el mayor número de pacientes y de ahí la importancia que adquiere la identificación de los factores pronósticos para la planificación de protocolos terapéuticos. En 1986 Stanley, en el estudio de más de 5000 pacientes con CP inoperables, identificó 50 factores con significado pronóstico. Los más importantes son:

Performance status: es el factor predominante en la mayoría de las investigaciones, y parece claramente establecido que cuánto peor sea éste menor será la supervivencia. Las dos escalas más empleadas para su gradación son la de Karnofsky y la del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Pérdida de peso: los resultados son contradictorios, mientras que unos estudios no se asoció con un pronóstico adverso, en otros sí lo hizo (Takigawa et al, 1996).

Sexo: en algunos estudios el sexo femenino conlleva un mejor pronóstico, no confirmado en otras ocasiones (Baldini y Strauss, 1997).

Localización de las metástasis: los pacientes con una sola localización metastásica, presentan una mejor supervivencia que en los casos con dos o más. Con respecto al lugar de afectación, sólo la ósea tuvo significado pronóstico (O'Connell et al, 1986).

Cifra sérica de lactatodeshidrogenasa (LDH): los sujetos con cifras de LDH > 230 presentan una menor supervivencia (O'Connell et al, 1986).

Anemia: enfermos con cifras de hemoglobina mayor de 11 g / dl tienen un mejor pronóstico (Takigawa et al, 1996).

CP microcítico

Este tipo de tumor se caracteriza por su propensión al desarrollo precoz de metástasis a distancia y su curso rápidamente evolutivo en ausencia de tratamiento adecuado. A pesar de ser un tumor altamente quimio y radiosensible, las recaídas tras tratamiento son relativamente frecuentes y la supervivencia a los cinco años oscila entre el 3 y 8 % (Seifter e Idhe, 1988).

Los factores pronósticos más importantes son la extensión de la enfermedad (la mediana de la supervivencia, con tratamiento adecuado, en enfermedad limitada es de 10 - 16 meses y en enfermedad extendida entre 6 - 11 meses) y el performance status.

En enfermedad limitada, la presencia de cifras elevadas de LDH (aunque podrían estar relacionadas con la extensión de la enfermedad) y la pérdida de peso, representan factores negativos. En enfermedad extendida, la existencia de metástasis cerebrales, hepáticas o en médula ósea implicaba menor supervivencia.

Se han propuesto otros marcadores bioquímicos como la cifra de albúmina sérica, hemoglobina y ciertos marcadores tumorales; de éstos últimos, los valores elevados de enolasa neuronal específica tiene un significado pronóstico negativo (Romero et al, 1993).

MODALIDADES TERAPEUTICAS

Todo paciente diagnosticado de CP es susceptible de recibir un tratamiento con fines curativos o paliativos. Para elegir el más adecuado deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: tipo histológico, estadio tumoral, situación física del paciente y grado de aceptación por parte del sujeto de las diversas opciones terapéuticas.

Carcinoma no microcítico

ESTADIOS I -A y I-B

El tratamiento de elección, previa cuidadosa valoración preoperatoria, es la cirugía. El objetivo de la cirugía curativa es la exéresis de la masa tumoral, dejando bordes de resección sano y procurando respetar al máximo el parénquima sano circundante. Para ello, la técnica ideal es la lobectomía, aunque la neumonectomía y las técnicas de resección atípica pueden ser utilizadas en casos seleccionados (Ginsberg, 1997).

En aquellos casos médicamente inoperables o que rehúsen tratamiento quirúrgico pueden beneficiarse de la radioterapia local, con una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 6 y el 32 % (Van Houtte y Mornex, 1995).

ESTADIOS II-A Y II-B

Al igual que en el caso anterior, el tratamiento ideal es la resección quirúrgica. Es recomendable realizar la disección de los ganglios mediastínicos, aunque no está probado que esta técnica modifique la supervivencia (Ginsberg, 1997). Con la reciente modificación del sistema TNM se ha incluido dentro del estadio II-B los tumores T3 N0 M0, que constituye un grupo heterogéneo que comprende aquéllos que afectan pared torácica o invaden bronquio principal a menos de 2 cm o el plexo braquial (Tumor de Pancoast). Entre estos subgrupos el pronóstico tras resección difiere, siendo mejor en el caso de las tumoraciones que incluyen la pared torácica (Detterbeck y Socinski, 1997). Mención aparte merece el tumor de Pancoast en el que la radiación preoperatoria seguida de extirpación quirúrgica puede ser curativa en dos terceras partes de los pacientes.

La radioterapia postoperatoria estaría indicada en pacientes con resección incompleta, porque reduce el riesgo de recidiva local. Sin embargo su papel en casos con resección completa es debatido; si bien disminuye la posibilidad de recurrencia local, no parece modificar la supervivencia (Arriagada, 1997).

ESTADIO III-A

Dentro de este estadio pueden establecerse varios subgrupos pronósticos para valorar las posibilidades de resección quirúrgica (Pastorino, 1996):

- pronóstico malo: N2 diagnosticados por mediastinoscopia que afectan a múltiples estaciones mediastínicas o cruzan la línea media, tumores T3 y una metástasis mediastínica o sujetos con mediastinoscopia negativa y lesión ganglionar detectada por toracotomía.
- pronóstico incierto: mediastinoscopia negativa, mediastino normal en TC y enfermedad N2 limitada en la intervención, o adenopatías tumorales en el examen histopatológico, o aquéllos con mediastinoscopia cervical o mediastinostomía anterior positivas pero limitadas a una estación ganglionar proximal al tumor primario.
- pronóstico bueno: T3 N1, médicamente operables. Serían candidatos a cirugía radical.

En los pacientes de pronóstico incierto, médicamente operables, podría plantearse la posibilidad de terapia neoadyuvante para intentar conseguir una reducción local del tumor y metástasis ganglionares, lo que aumentaría las posibilidades de resección quirúrgica y erradicar micrometástasis. Todo ello prolongaría la supervivencia, al reducir las recidivas locales y las metástasis a distancia (Johnstone et al, 1997). Dicho tratamiento puede ser llevado a cabo con radioterapia o quimioterapia previa, aunque es esta última la que ofrece unos mejores resultados. En diversos estudios en fase II la respuesta a la terapia de

inducción fue del 50 %, lográndose la resección quirúrgica completa en el 60 % de los pacientes y una supervivencia a 2 - 3 años de aproximadamente el 30 % (Belani y Ramanathan, 1998). Sin embargo se plantean algunas dudas con respecto a este tratamiento: aunque parece que sí, no está clara que la QT neoadyuvante prolongue la supervivencia y no se han establecido ni el régimen óptimo ni el número de ciclos (Tonato, 1996). Tampoco está claro cuáles son las pruebas complementarias, antes y después del tratamiento de inducción, para valorar la respuesta y establecer la indicación quirúrgica. Por ello se recomienda que esta terapia debería realizarse en el seno de ensayos clínicos (Ramí et al, 1998).

En los pacientes inoperables, clásicamente, el tratamiento de elección era la radioterapia, pero con ésta administrada sola, únicamente se alcanzaba una supervivencia media menor de 1 año y a los 5 años entre el 5 y 7 % (Pérez et al, 1982). En este grupo, las metástasis ocultas en el momento del diagnóstico constituyen un problema importante y son la principal causa de muerte. Por consiguiente diversos ensayos en fase II han demostrado la superioridad del tratamiento combinado quimio-radioterapia sobre RT sola, pero con una ganancia en supervivencia poco expresiva (Mehta, 1997).

ESTADIO III-B

Este grupo representa la enfermedad locorregional avanzada, considerada como irreseccable. La recidiva local constituye el principal problema, pudiendo ser del 90 % a los dos años tras radioterapia con intenciones presuntamente curativas (Arriagada et al, 1991). El tratamiento combinado quimio-radioterapia ha demostrado ser más beneficioso que la RT sola. Los regímenes de QT con cisplatino, asociados a RT concomitante, parecen ser más eficaces que otras pautas en el control de las metástasis y la recidiva regional (Mehta, 1997).

Estudios preliminares sugieren que la RT hiperfraccionada consigue un mejor control local en el tratamiento combinado que la RT convencional (Jeremic et al, 1996). No obstante tales expectativas no se han confirmado en otros ensayos.

ESTADIO IV

El objetivo del tratamiento es fundamentalmente paliativo, y serían subsidiarios de quimioterapia. En varios ensayos los pacientes sometidos a QT tienen una supervivencia significativamente mayor que aquéllos con tratamiento exclusivamente sintomático (Grilli et al, 1993 y Marino et al, 1994), mientras que en otros, no se observa tal diferencia. Las pautas con varios citostáticos, especialmente aquellas que incluyen platino, presentan una tasa de respuesta mayor que los agentes únicos (25 - 43 % versus 10 - 16 %), aunque todavía no está claramente establecido cual es el régimen óptimo, así como el papel de los prometedores nuevos fármacos (Bonomi, 1997).

No obstante, la quimioterapia en estadios avanzados (III - IV) no debe recomendarse de modo rutinario, sino que debe restringirse a sujetos con buen performance status: Karnofsky > 70 %, ECOG < 2, debido a que dichos pacientes parecen presentar una mejor respuesta al tratamiento y menor frecuencia de efectos secundarios graves (Thatcher et al, 1995).

OTROS TRATAMIENTOS

En enfermedad locorregional avanzada y metastásica se puede realizar tratamiento endoscópico paliativo con láser o prótesis endotraqueales y/o endobronquiales, en el caso de tumores que obstruyan traquea o bronquios principales dando lugar a disnea (Díaz y Jiménez, 1992; Colt y Dumon, 1993)

Carcinoma microcítico

El CPCP se caracteriza por su rápido crecimiento y el desarrollo precoz de metástasis a distancia. Es un tumor altamente sensible a la quimioterapia y radioterapia, alcanzándose un rango de respuesta en torno al 80 %, con aproximadamente 50 % de respuestas completas en enfermedad limitada, y del 60-80 % y 20 %, respectivamente, en enfermedad extendida (Kristjansen y Hansen, 1990). Pese a ello la supervivencia media es de 14 - 18 meses en enfermedad limitada, y de 9 - 12 meses en enfermedad extendida, con una supervivencia global a los 5 años del 3 - 8 % (7 % en EL) (Seifter e Idhe, 1988).

Con respecto a la QT, hoy en día, la combinación cisplatino-etopósido es la más eficaz, sin que ninguna asociación de las nuevas drogas se haya mostrado superior, pese a que la sustitución de cisplatino por carboplatino ha mostrado una eficacia similar, con menor frecuencia de efectos secundarios asociados (Elias, 1997 y Kristensen et al, 1996).

Dos metaanálisis relativamente recientes (Pignon et al, 1992 y Warde et al, 1992) han confirmado que la adición de radioterapia local en EL, consigue una reducción de la recidiva local entre el 25 - 30 % y un aumento de la supervivencia, por ello el tratamiento combinado QT-RT se considera actualmente la pauta de elección en este estadio de la enfermedad. El momento óptimo de combinar la RT permanece sin resolver, aunque parece que con la administración concurrente (simultánea a QT) se logra un mejor control local. Tampoco está claramente definido el instante adecuado para el inicio: precoz o tardío; con la primera opción parece conseguirse una disminución de la diseminación a distancia, y con la segunda, sin afectar al control local, los efectos secundarios son menores (Kumar, 1997).

Es controvertido el papel de la irradiación craneal profiláctica. Pese a que se ha demostrado su eficacia en prevenir el desarrollo de metástasis cerebrales,

que ocurren en el 39 % de pacientes, no está desprovista de efectos secundarios y no mejora la supervivencia. No obstante se recomienda en sujetos con EL en remisión completa, siempre que no presenten deterioro neurológico o atrofia cerebral (Elias, 1997 y Sandler y Buzaid, 1992).

Si bien, al menos un 10 %, de los pacientes con CPCP se diagnostican en estadios precoces, que podrían ser candidatos a cirugía, ésta no se recomienda como terapia única. Se ha planteado la posibilidad de realizar quimioterapia posterior a la cirugía, evidenciando algunos estudios una supervivencia a los 5 años entre el 21 - 40 % (Shepherd et al, 1988 y Shields et al, 1982). Aquellos enfermos con ganglios mediastínicos positivos tienen peor pronóstico. Con respecto a la quimioterapia neoadyuvante no están claros sus posibles beneficios. No obstante, la cirugía no puede recomendarse de modo rutinario.

En la enfermedad extendida se emplean los mismos esquemas terapéuticos que en enfermedad limitada, debiendo resaltarse que la quimioterapia es igual de eficaz en el tratamiento de metástasis cerebrales en pacientes previamente no tratados (Sandler y Buzaid, 1992). Tanto la RT local como la irradiación local profiláctica no están indicadas en esta fase de la enfermedad.

OBJETIVOS

Nuestra Sección ha experimentado un desarrollo marcado en los últimos tiempos, lo que ha condicionado un incremento en la frecuencia de diagnóstico de determinadas patologías, y entre ellas el carcinoma de pulmón. Como es conocido, esta entidad representa la neoplasia más frecuente en los países desarrollados, y pese a los avances diagnósticos y terapéuticos que se han producido, la supervivencia y el porcentaje de reseccabilidad continúan siendo desalentadores.

En los últimos años se han apreciado nuevas tendencias en este tipo de cáncer.

Por un lado en países anglosajones se ha observado un incremento de la incidencia en el sexo femenino, mientras que en los varones comienza a descender. Este cambio parece estar motivado por modificaciones en el hábito de fumar entre los sexos.

También se ha objetivado un aumento de la estirpe adenocarcinoma, en detrimento de la variedad epidermoide y microcítico. No se conoce el significado exacto de esta variación.

En 1997 Mountain, propuso una nueva modificación a la clasificación TNM, dividiendo los estadios I y II en A y B, e incluyendo en el estadio II-B aquellos tumores T3 N0 M0; con ello se pretendía solucionar la problemática del estadio III-A que representaba un grupo muy heterogéneo de tumores con diferente pronóstico.

En nuestra Sección esta patología no había sido recogida sistemáticamente hasta el momento actual, siendo nuestro papel el diagnóstico y estadificación. Por tanto consideramos interesante analizar cómo ha evolucionado esta enfermedad en diferentes aspectos, durante un período de tiempo coincidente con el crecimiento progresivo de la Unidad.

En relación con todo lo anterior en nuestro trabajo pretendemos:

- 1) Determinar la frecuencia de CP en ambos sexos en nuestro medio y si la relación varón / hembra difiere con respecto a otras zonas.
- 2) Describir la distribución por tipos histológicos y valorar si se ha producido el cambio previamente mencionado.
- 3) Determinar cómo ha influido el nuevo sistema de clasificación TNM en el manejo de la enfermedad.
- 4) Evaluar si se han producido cambios en los métodos diagnósticos durante el período en estudio, y analizar por qué pueden estar motivados.
- 5) Estudio de supervivencia y factores relacionados con la misma

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de todos los casos de CP diagnosticados entre el 1 de Enero de 1994 y el 31 de Diciembre de 1998 en la Sección de Neumología del Hospital Universitario de Canarias de La Laguna. Es éste un hospital general de tercer nivel que cubre la atención especializada del área norte de la Isla de Tenerife.

Se incluyeron aquellos pacientes que, junto con un cuadro clínico-radiológico compatible con CP, cumplían al menos una de las siguientes condiciones:

- 1- Citología positiva para malignidad en esputo, aspirado bronquial, cepillado bronquial, punción aspirativa pulmonar, líquido pleural o punción de otras localizaciones metastásicas
- 2- Biopsia positiva para malignidad de origen bronquial, transbronquial, pleural, pulmonar percutánea, pulmonar por toracotomía o de localizaciones metastásicas.

Se excluyeron aquellos sujetos en los que existiese la posibilidad de que la lesión pulmonar fuera metastásica.

Se elaboró un protocolo de estudio en el que se recogieron las siguientes variables:

- 1- **Edad** en años
- 2- **Sexo** (varón o hembra)
- 3- Presencia o no de **hábito tabáquico**
- 4- Grado de tabaquismo en paquetes - año (parámetro que resulta de multiplicar el número de paquetes - día por el número de años de tabaquismo activo)
- 5- Sintomatología y semiología **clínica** (todos los datos fueron recogidos como sí / no) dividida en:
 - a) Síntomas **respiratorios**: hemoptisis, disnea, dolor torácico y disfonía

b) Síntomas y signos **generales**: fiebre y síndrome general, cuya presencia se consideró valorable cuando se presentaban algunas de las siguientes situaciones:

-Astenia y anorexia

-Astenia y pérdida de peso

-Anorexia y pérdida de peso

-Pérdida de peso aislada, siempre que no fuese debida a dieta hipocalórica o a otra enfermedad concomitante

c) Síntomas y / o signos sugestivos de la existencia de **metástasis** a distancia así como su localización.

d) **Síndrome de vena cava superior** definido por la presencia de tumefacción facial y cervical, ingurgitación yugular y circulación colateral en parte alta de tórax junto a síntomas como cefalea y disnea.

6) Datos de **laboratorio**: Se recogieron los datos de hemograma y bioquímica sanguínea. Se hizo especial hincapié en la existencia de hipercalcemia, anemia, valor de LDH, la alteración de las pruebas de función hepática, recuento de linfocitos y cifra de albúmina sérica.

7) Resultados de **pruebas radiológicas**: en todos los pacientes en que estuvieron disponibles, se registraban los datos aportados por la radiología simple de tórax, TC torácico y otros métodos de imagen como ecografía abdominal, TC abdominal, TC cerebral, gammagrafía ósea y radiología de otras localizaciones.

En cuanto a la afectación intratorácica se clasificó cada estudio como normal o anormal, y la anormalidad se incluyó en uno de los siguientes grupos:

a) **Afectación central**: cuando existían uno o más de los siguientes hallazgos:

■ En radiografía simple de tórax:

• Agrandamiento a aumento de densidad hilar

- Ensanchamiento mediastínico
- Masa parenquimatosa sin solución de continuidad con el mediastino
- Masa pulmonar con neumonitis obstructiva afectando por lo menos a un lóbulo

■ En TC torácico:

- Presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas
- Masa pulmonar unida a adenopatías hiliares o mediastínicas o infiltrando estructuras mediastínicas.
- Masa de localización central asociada a neumonitis obstructiva

b) **Afectación periférica:** se consideró como tal la existencia de uno o más de los siguientes datos:

■ En radiografía simple de tórax:

- Masa o nódulo pulmonar rodeado de parénquima sano en la totalidad de su perifería.
- Masa o nódulo pulmonar separados de estructuras mediastínicas y acompañados de neumonitis obstructiva afectando al menos un lóbulo pulmonar.
- Condensación afectando por entero o en parte a un lóbulo pulmonar sin evidencia de masa radiológica.
- Atelectasia de un segmento
- Derrame pleural
- Afectación de pared en forma de lisis costal o masa de partes blandas
- Patrón reticular bilateral sugestivo de linfangitis o nodular bilateral compatible con metástasis pulmonares múltiples.

■ En TC de tórax: se incluyeron las mismas lesiones que en la radiografía de tórax.

c) **Afectación central y periférica:** se consideró como tal la combinación de los datos de los dos apartados anteriores y la existencia de atelectasia

completa o neumonitis obstructiva de uno o más lóbulos apreciada en radiología simple de tórax y/o TC torácico.

8) Hallazgos de **broncoscopia**: se dividieron en:

a) Broncoscopia anormal: en relación con el CP los hallazgos visualizados se clasificaron de la siguiente manera (Ikeda, 1974):

■ Signos directos de tumor:

- Tumor: Masa tumoral o necrosis
- Infiltración: se catalogó como tal la concurrencia de ingurgitación de vasos sanguíneos, irregularidad de la mucosa bronquial y borramiento de los cartílagos bronquiales.
- Obstrucción endobronquial

■ Signos indirectos de tumor: se clasificaron como tales:

- Estenosis luminal.
- Estrechamiento o compresión de la luz bronquial.
- Edema de la mucosa.
- Enrojecimiento de la mucosa.

b) Broncoscopia normal: cuando no se apreciaban ninguno de los datos anteriores.

c) Broncoscopia no practicada.

9) Los resultados de **citologías** (esputo, aspirado y cepillado bronquial, pleural o PAAF transtorácica) y **biopsias** (bronquial, pleural o pulmonar quirúrgica) se codificaron como:

a) Positivas, cuando cumplían criterios histológicos de malignidad.

b) No positivas, cuando no cumplían aquellos criterios.

10) **Tipo histológico** según normas universalmente aceptadas (World Health Organization, 1982). En cada caso el paciente se intentó adscribir a uno de los principales tipos: adenocarcinoma, indiferenciado de célula grande, epidermoide y microcítico. Cuando no fue posible, bien por existir sólo

criterios de malignidad pero sin poder tipificar el tumor, o en los casos de histología mixta, se codificaron como otro, salvo aquellos de histología mixta con componente microcítico, que se adscribieron a este último grupo. Si existía discordancia entre los datos de la citología y de la biopsia, se dió preferencia a los resultados de la segunda.

11) **Estadificación** según clasificación **TNM**. Se registró el estadio TNM clínico o prequirúrgico con métodos clínico radiológicos y sin recurrir a técnicas quirúrgicas de estadificación. En los pacientes diagnosticados entre 1994 y 1996 se utilizó la clasificación de 1986 y en los años 1997-1998 se empleo el estadiaje propuesto en 1997.

12) **Estado general o grado de actividad** según **ECOG**, codificado como:

- Grado 0: actividad normal
- Grado 1: sintomático, pero ambulatorio
- Grado 2: sintomático, encamado menos del 50 % del tiempo diurno
- Grado 3: precisa estar en cama más del 50 % del tiempo diurno
- Grado 4: encamado el 100 % del día

13) **Tratamiento** de primera línea, dividido en:

- Sintomático
- Quimioterápico
- Radioterápico
- Quirúrgico
- Combinado: Quimioterapia más Radioterapia

Se consideró como tratamiento sintomático aquel que incluía medidas farmacológicas, radioterapia y quimioterapia con intención paliativa y técnicas endobronquiales con láserterapia y prótesis.

14) **Supervivencia** en semanas. Se anotó el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la última revisión del paciente o hasta su fallecimiento.

15) **Estado** del paciente, dividido en tres categorías

- Muerto: Se incluyeron como tales aquellos sujetos de los que existía constancia de su fallecimiento en el momento del cierre del estudio (30 de Diciembre de 1999).
- Vivo: Se codificaron como tal, los que permanecían vivos al cierre del estudio.
- Perdido: Grupo formado por aquellos pacientes cuya situación vital no pudo determinarse al finalizar el tiempo de seguimiento.

16) **Año** de diagnóstico.

17) **Estancia**: en días contados desde el momento del ingreso hospitalario hasta el traslado del paciente a otra Sección para inicio del tratamiento, o envío a domicilio.

18) **Coste económico** en pesetas del proceso diagnóstico, incluyendo tarifación de cama hospitalaria, fibrobroncoscopia, punción aspirativa transtorácica y tomografía axial computerizada. Estos datos fueron emitidos por el Servicio de Facturación del Hospital Universitario de Canarias. Se calculó en dos vías:

- Fibrobroncoscopia (BFC): aquellos casos en que se realizó este procedimiento de primera elección, y se incluyeron todos los procesos necesarios para alcanzar el diagnóstico de certeza, excepto la biopsia abierta.
- Punción aspirativa transtorácica (PAAF): en los pacientes en que fue la primera indicación, englobándose todos los estudios necesarios para lograr el diagnóstico de CP, salvo toracotomía, así como el gasto derivado de la resolución del neumotorax en las ocasiones que aconteció.

Para analizar estos dos supuestos se excluyeron los sujetos que fallecieron durante su ingreso o desarrollaron complicaciones derivadas del CP.

En el análisis estadístico de la muestra se utilizaron:

- Estimación de medias y proporciones
- “ t de Student “ para comparación de dos medias independientes
- Comparación de proporciones entre dos grupos independientes
- “ Chi cuadrado “ para variables cualitativas
- Análisis univariado de la supervivencia por método de “ Kaplan-Maier”
- Comparación de curvas de supervivencia por técnica de “ log-rank “
- Evaluación de factores pronósticos relacionados con el tiempo de supervivencia por modelos de regresión de Cox.
- Regresión logística modelo “paso a paso “ en dos supuestos
 - a) Positividad de biopsia bronquial como variable dependiente y aquéllas que resultaron significativas en el análisis bivariado, como independientes
 - b) Coste económico del proceso diagnóstico como variable dependiente y, las que fueron significativas en el estudio bivariado, como independientes.

Se consideró como significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS

1- Características principales de la serie

El grupo de estudio quedó formado por 209 pacientes cuyo CP fue diagnosticado en la Sección de Neumología del Hospital Universitario de Canarias.

De ellos 181 eran varones (86.5 %) y 28 mujeres (13.5 %). La edad media global fue de 64.18 años (rango 27 – 92) DE= 11.89.

Fue posible registrar la presencia de hábito tabáquico en 182 sujetos (87%): 67 % eran fumadores en la actualidad y el 33 % en el pasado, mientras que 27 (13 %) no habían fumado nunca. En 162 casos se recogió el parámetro paq-año, cuyo valor medio era de 56.18 (rango 15-100 DE 20.07).

Los síntomas de presentación se reflejan en la tabla VI:

Síntoma	Nº	%
Tos	91	45
Disnea	38	19
Hemoptisis	62	30.8
Dolor torácico	56	27.7
Dolor óseo	21	10.4
Anorexia	55	27
Perdida de peso	70	34.8
Disfonia	8	4
SVCS	8	4

Es de destacar que 30 pacientes (14.1 %) no presentaban sintomatología alguna en el momento del diagnóstico.

Se recogieron los datos de exploraciones radiológicas (radiografías simples o TC) en 205 pacientes. En 2 ocasiones (0.9 %) la radiografía simple de tórax fue

normal. Con respecto a la localización, fue central en 133 (64.8 %), periférica en 64 (30.9 %) y central + periférica en 7 (3.4 %). El hallazgo más habitual fue la presencia de una masa pulmonar en 127 sujetos (62 %).

En la tabla VII se muestran los porcentajes de positividad de las citologías y biopsias empleadas:

Prueba diagnóstica	n / N	%
Esputo	58 / 186	31.2
Aspirado bronquial	72 / 140	51.4
Cepillado bronquial	45 / 97	46.4
Biopsia bronquial	48 / 68	70.6
Citología PAAF	48 / 55	87.3
Líquido pleural	25 / 32	78
Biopsia adenopatías	11 / 11	100
Toracotomía	11 / 11	100

En tumores no visibles endoscópicamente la citología del aspirado bronquial fue positiva en el 25.6 % y el cepillado bronquial en el 4.8 %, mientras que la combinación de ambas nos proporciona el diagnóstico en 27.9 % de los casos. En caso de lesión visible el aspirado bronquial resultó positivo en el 62.4 %, el cepillado en el 58.7 % y la unión de los dos en el 68.4 % ($p < 0.05$). En los tumores con expresión endoscópica, cuando al aspirado bronquial se asocia la biopsia bronquial, la rentabilidad asciende al 76 %, si ésta se combina con el cepillado bronquial se mantiene en el 70 % y en el caso de que se realicen las tres técnicas la positividad es del 82 %. La eficacia de la biopsia bronquial es mayor en función y tipo de lesión visualizada (79 % en masa endobronquial, 80 % en infiltración, 40 % en estenosis – $p = 0.007$), pero no difiere según el asiento de la alteración endoscópica (75 % en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores versus 78% en otras). La rentabilidad de la broncoscopia también varía

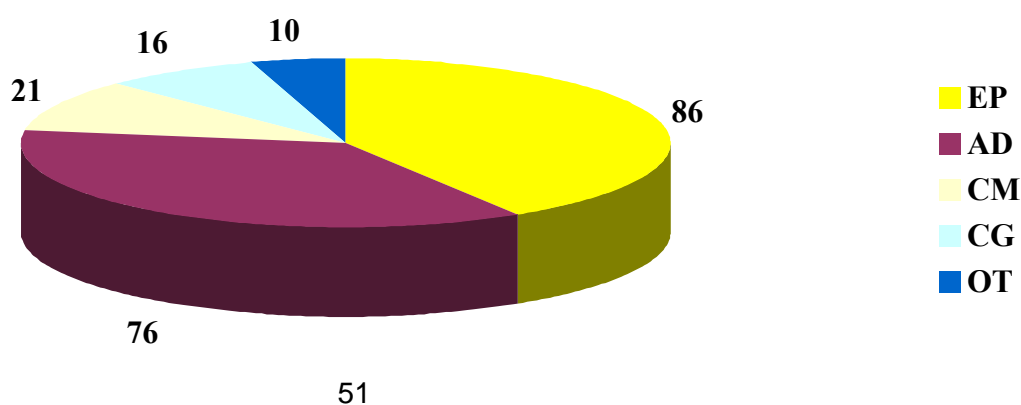
según la localización radiológica (78.5 % en central versus 42 % en periférica – $p= 0.0001$). En el nódulo pulmonar solitario la broncoscopia proporciona el diagnóstico en el 1.8 % de los pacientes; de tal manera que si excluimos esta alteración la positividad asciende al 55 % en las neoplasias periféricas. En la tabla VIII se muestran los hallazgos endoscópicos en función de la localización radiológica, sin considerar el NPS:

Localización radiográfica

Lesión endoscópica	Central	Periférica
Masa	43 (44.4 %)	9 (29.1 %)
Infiltración	14 (14.4 %)	3 (9.7 %)
Estenosis	21 (21.6 %)	2 (6.4 %)
Compresión	4 (4.2 %)	
Otros	3 (3.1 %)	2 (6.4 %)
Normal	12 (12.3 %)	15 (48.4 %)

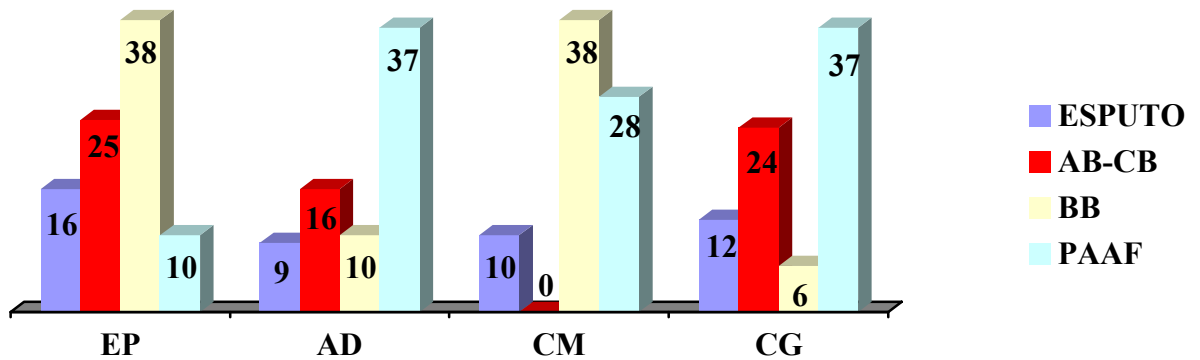
La citología de esputo es positiva en el 31 %, apreciándose diferencias según la ubicación radiológica (35.5 % en central versus 20.7 en periférica – $p=0.05$), y el tipo histológico (49.4 % en epidermoide, 14.3 % para carcinoma de células grandes, 26.3 % en carcinoma microcítico y 16.9 % en adenocarcinoma – $p = 0.001$). En el 26.1 % fue preciso practicar una punción aspiración con aguja fina y en 5 % una biopsia abierta por toracotomía.

En la figura 1 se presenta la distribución por tipos histológicos:



Si consideramos la presentación radiológica, cuando es central no existían diferencias entre las estirpes epidermoide, carcinoma de células grandes y microcítico, pero sí entre cada una de ellas y el adenocarcinoma (74 %, 73 %, 87 % y 48 % respectivamente – $p < 0.05$); si es periférica el adenocarcinoma es significativamente más frecuente que el resto de los tipos histológicos: 47 % versus 22 % EP y 27 % CG – $p < 0.05$).

El diagnóstico fue citológico en el 68 % de los pacientes e histológico en el 32 %. En la figura 2 se aprecian los principales procedimientos (valores expresados en porcentaje), excluida la toracotomía, por los que se logró en los cuatro tipos histológicos más habituales:



En 205 pacientes se pudo realizar una clasificación TNM clínica o prequirúrgica. Los resultados se recogen en las tablas IX y X:

1997-1998

TNM	Nº	%
I -A	6	5.2
I- B	9	9.3
II-A	0	0
II-B	9	9.3
III-A	18	17.5
III-B	33	34
IV	24	24.7

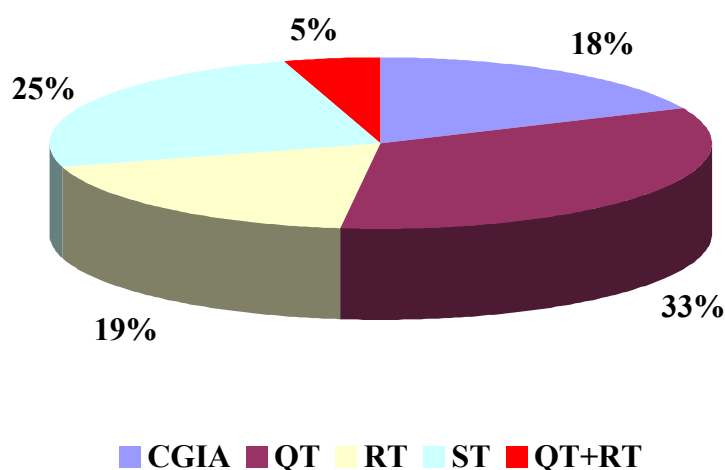
1994 - 1996

TNM	N	%
I	17	16
II	3	2.8
III-A	25	23.6
III-B	31	29.2
IV	30	28.3

Es conveniente destacar que en dos terceras partes de los casos el diagnóstico se realizó en estadios III-IV.

El grado de actividad de la OMS pudo ser codificado en 208 pacientes: 32 (15.1 %) fueron clasificados como grado 0, 135 (65.1 %) grado 1, 24 (11.7 %) grado 2 y 17 (8.1 %) grado 3.

En la Figura 3 se resume el tratamiento de primera línea empleado:



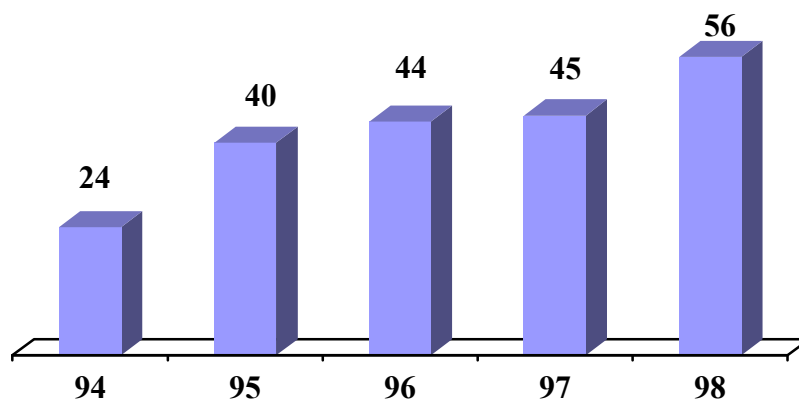
Ningún caso de carcinoma microcítico fue sometido a cirugía. Los enfermos intervenidos quirúrgicamente se incluían en los siguientes estadios: período 1994- 96 (13 estadios I, 4 estadios II, 2 estadio III-A), 1997-98 (5 estadio I-A, 8 I-B, 5 II-B); los dos englobados dentro del grupo III-A

correspondían a T3 N0 M0. Los sujetos que recibieron tratamiento con intenciones paliativas tenían una edad media más elevada (71.6 años DE 12.22) que el resto.

La estancia media fue de 16.67 días DE 6.21, y el coste económico medio de 476.168 pesetas DE 158516.

Los casos se distribuyeron a lo largo del período de la siguiente manera:

Figura 4



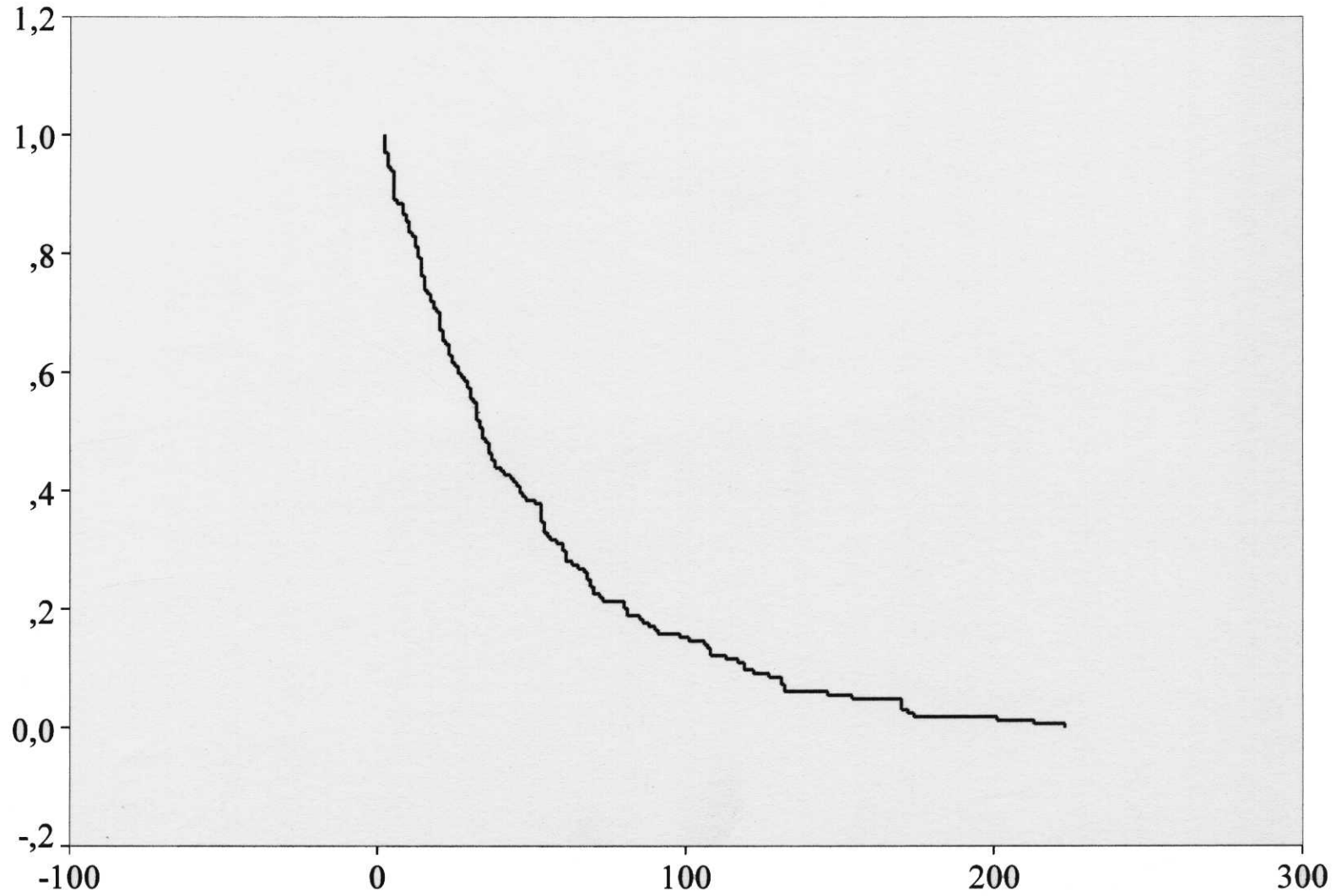
La situación de los pacientes en el momento de finalizar el estudio fue la siguiente: 115 pacientes habían fallecido, 62 se encontraban vivos y 32 se perdieron en el seguimiento.

3- Distribución por sexos y tipos histológicos

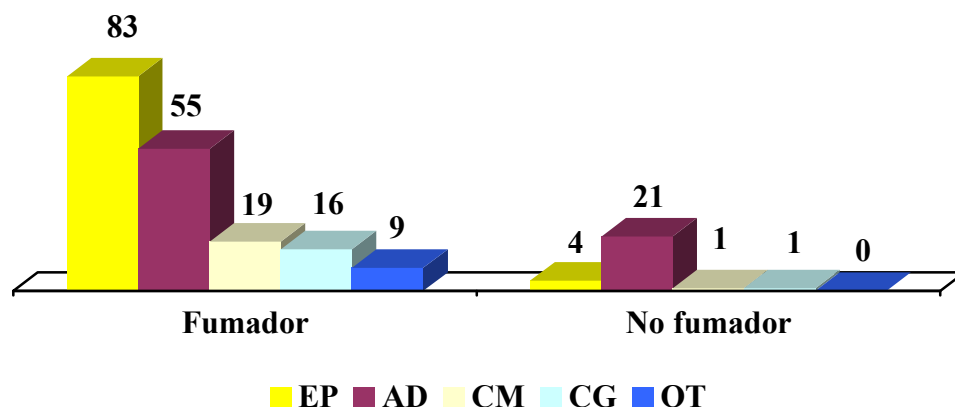
Como se refleja en la figura 1 en nuestro grupo la estirpe más frecuente es el epidermoide en el 41 % de los pacientes, seguido del adenocarcinoma en el 36.7 %, mientras que el CPCP está presente únicamente en el 9.9 % de los casos. La edad media de presentación era similar en los distintos tipos.

En la Figura 5 se muestra el reparto de los casos en función de si existía historia previa de tabaquismo:

Figura 11

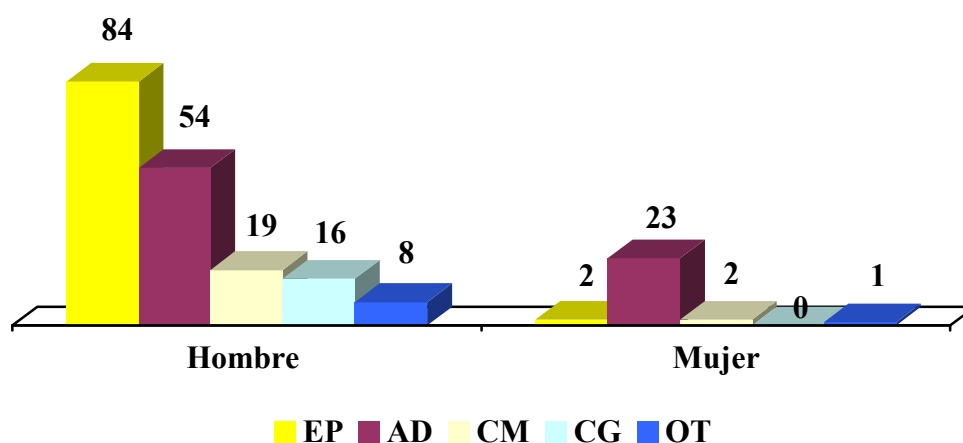


SUPERVIVENCIA GRUPO GLOBAL



El adenocarcinoma es significativamente más frecuente en no fumadores ($p = 0.0001$). No existían diferencias significativas entre los fumadores activos y los que habían abandonado el hábito, al igual que en función del parámetro paquetes – año.

En el sexo femenino el tipo más habitual es el adenocarcinoma ($p=0.0001$). En varones lo es el epidermoide, seguido del adenocarcinoma, como se expresa en la Figura 6:



Por otra parte, se constató hábito tabáquico en 167 varones (96.5 % del total) y 8 mujeres (29.6 % del total); Entre los no fumadores, 19 (76 %) eran mujeres ($p = 0.0001$). En los fumadores existían diferencias significativas entre ambos sexos al considerar el parámetro paquetes-año: 57.26 DE 17.71 en varones y 33.33 DE 16.39 en hembras ($p = 0.002$).

La edad media de presentación en el grupo masculino fue de 66.06 años, DE 10.28. y en el femenino de 55.92 años, DE 13.3 ($p = 0.001$).

No se encontraron diferencias significativas entre los sexos al analizar el estadio TNM.

3- Evolución en los métodos diagnósticos

En la tabla XI se muestra el rendimiento de la fibrobroncoscopia y la positividad de las técnicas empleadas en el diagnóstico, en los diferentes años del período en estudio:

	1994	1995	1996	1997	1998
Eficacia	45 %	69 %	59 %	61 %	78 %
Técnica					
AB	33 %	59 %	39 %	54 %	55 %
CB	43 %	37 %	56 %	45 %	45 %
BB	50 %	60 %	54 %	67 %	88 %

En 1998 el rendimiento de la fibrobroncoscopia fue llamativamente superior al resto de los años. Por ello nos propusimos analizar dicho año y observar que características diferenciales presentaba.

En 1998 se realizó la técnica en el 79 % (44/56) de los enfermos, en contraposición con el 68 % (104/152) en los demás años. La localización radiológica de los casos en los que no se llevó a cabo la citada exploración se muestra en la tabla XII:

	CENTRAL	PERIFERICA
1994-1997	66.7 %	29.2 %
1998	25 %	73 %

La eficacia en los tumores visibles fue del 96 % en 1998 y del 78 % en el resto – $p < 0.05$ -, y en los no visibles del 27 y 33 %. Por ello a continuación nos vamos a referir a las distintas técnicas endoscópicas en lesión visible.

La positividad de la biopsia bronquial fue del 88.5 % en 1998 y del 59 % en el resto ($p < 0.01$), en cambio la diferencia no es significativa para el cepillado (54 % versus 62 %) y aspirado bronquial (63 % versus 65 %). En 1998 se biopsiaron el 85 % (28/33) de las lesiones visibles endoscópicamente, y el 56 % (36/64) en el resto ($p < 0.05$), y entre las que no fueron biopsiadas en el 49 % se observó alteración sugestiva de masa-infiltración. No se apreciaron diferencias significativas en la presentación del tumor (central: 62 % en 1998 y 67 % en 1994-97, periférica: 34 % y 30.1 %), en el tipo de lesión endoscópica observada (masa e infiltración: 74 % en 1998 versus 66 % en 1994-97, y estenosis: 18 % y 26 % respectivamente), ni en la localización de la misma (42 % en lóbulos superiores en 1994-97 versus 32 % en 1998) en ambas etapas. Durante el período de estudio la toma de muestras fue realizada por cuatro exploradores distintos, apreciándose variaciones llamativas en la eficacia que oscilaban entre el 62 y el 89 % ($p = 0.002$). Introduciendo en un análisis de regresión logística todas las variables que han mostrado en nuestro estudio repercusión sobre la efectividad de la biopsia bronquial, sólo mostró asociación significativa el explorador (OR=3.62 (1.79-7.28) - $p=0.002$).

Se precisó una PAAF pulmonar para llegar al diagnóstico en el 26.1 % de los pacientes (15.6 % en 1998, y en 1994-97 en el 30.5 % - $p < 0.05$ -). De ellos, en el 27 % existía una lesión endoscópica, que en el 50 % correspondía a masa-infiltración y no fue tomada para estudio histológico en el 90 % de las ocasiones.

De igual manera en el 66 % de los casos en que se indicó directamente esta técnica, sin realizar previamente una fibrobroncoscopia, la localización radiológica era central.

En 1998 fue necesario llegar a la toracotomía en el 3 % de las ocasiones, y en 1994-1997 en el 6 %.

En la tabla XIII reflejamos el coste económico en pesetas, en los dos supuestos mencionados (BFC y PAAF) y en función de la localización radiográfica (central-periférica). Ambos grupos eran homogéneos en cuanto a edad, sexo, comorbilidad, performance status y estadio tumoral:

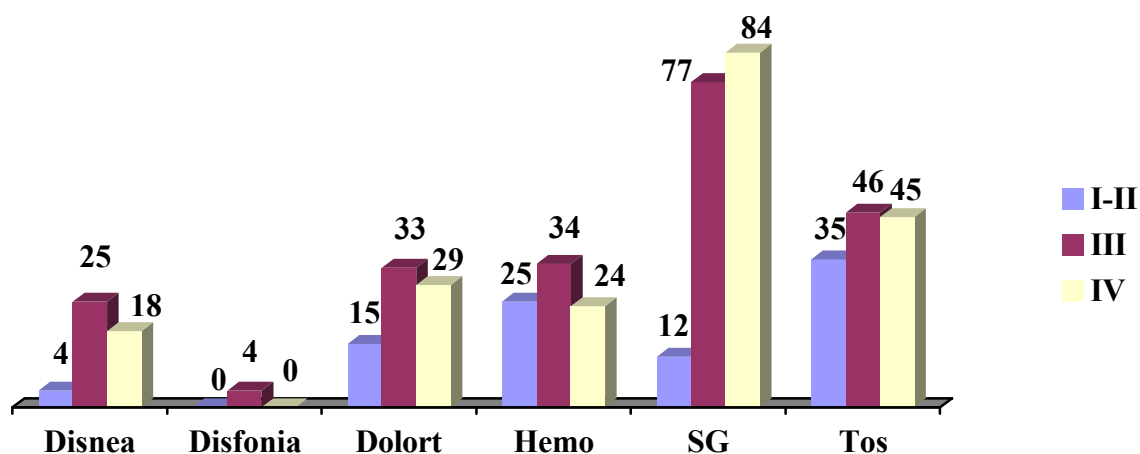
	BFC	PAAF	P
Central	446577+/- 135529	558060 +/- 189545	0.001
Periférica			
- > 3 cm	476993 +/- 15232	474262 +/- 29780	NS
- < 3 cm	557700 +/- 53986	484744 +/- 53181	NS

En los tumores centrales, en el análisis univariado, con las siguientes variables: estancia media, ruta diagnóstica, comorbilidad, edad, performance status y estadio tumoral, sólo mostraron asociación con el coste económico la ruta diagnóstica (p=0.001) y la estancia media (p=0.001). Incluyendo ambas en una regresión logística, sólo la estancia media mantuvo una relación significativa (OR 0.05 (0.198-0.1292) - p=0.00001). De todos los factores, únicamente existían diferencias significativas en la estancia media entre los casos en que se utilizó la fibrobroncoscopia como primera opción (16.67 DE 9.64) con respecto a los que lo fue la punción-aspiración con aguja fina (21.67 DE 5.72) (p=0.0001).

4-Cambios en la clasificación TNM

A partir de 1997 comenzamos a utilizar el nuevo sistema de clasificación TNM (Mountain, 1997), por lo cual consideramos conveniente comparar las características de los pacientes en dos períodos: 1994–1996 y 1997-98. No existían diferencias significativas en el sexo, hábito tabáquico o el parámetro paquetes-año entre ambas etapas. La distribución por tipos histológicos no difería llamativamente.

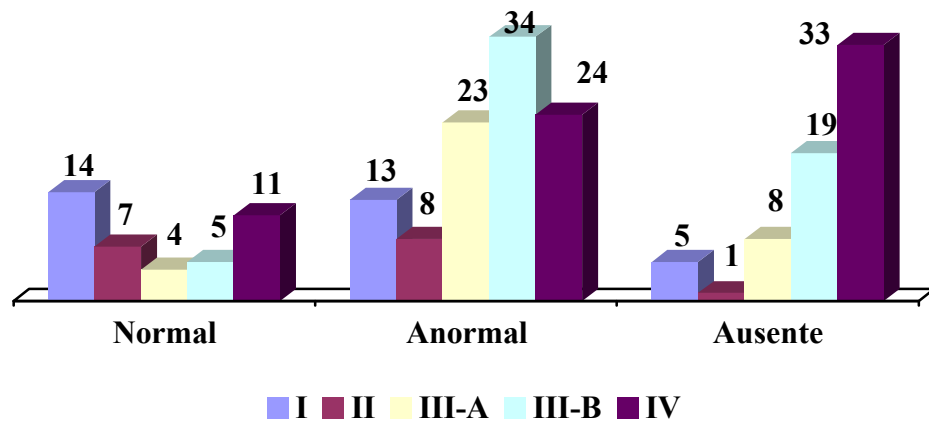
La figura 7 muestra la asociación síntomas y estadio TNM (valores en porcentaje):



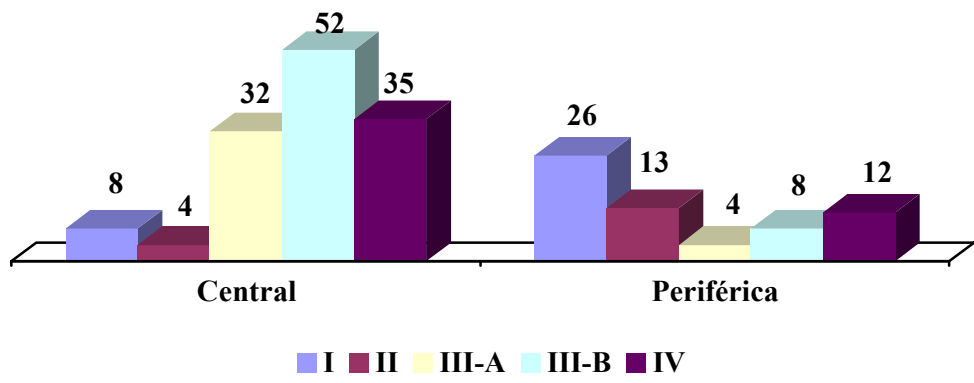
Mostraron significación estadística: síndrome general ($p < 0.001$), disnea ($p < 0.001$), dolor torácico ($p < 0.01$) y disfonía.

Las dos siguientes figuras (8 y 9) muestran la relación entre lesión endoscópica, hallazgos radiológicos y TNM:

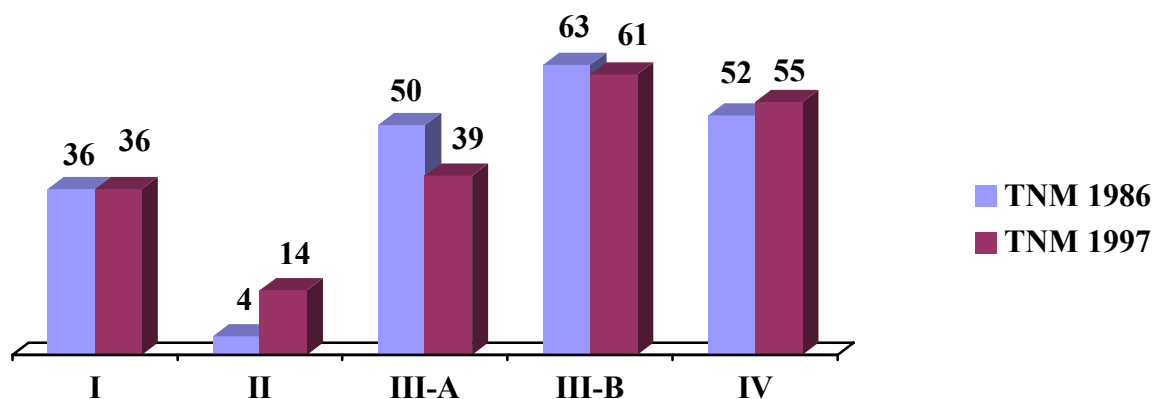
Endoscopia y TNM



Radiología y TNM



En la figura 10 se muestra la distribución por estadíos de todos los pacientes, aplicando la clasificación TNM de Mountain 1986 y de 1997 (en esta última en los epígrafes I y II se incluyen sus dos apartados A y B):



Si comparáramos los distintos estadios se apreciaba que el número de casos incluidos en el III-A era llamativamente menor en el tramo 1997-98 (17.5 % versus 23.6 %), así como un discreto aumento de los pacientes englobados en las categorías II en dicha etapa (6.7 % versus 1.9 %). El resto de grupos se mantenían prácticamente estables en las dos fracciones estudiadas.

Tanto en la clasificación TNM de 1986 y 1997, la supervivencia era significativamente menor en aquellos sujetos englobados en estadios III-IV en comparación con los que lo estaban en estadios I y II. Sin embargo al aplicar el estadiaje propuesto en 1997 existían diferencias en la supervivencia entre cada uno de los estadios III con respecto al IV, pero no entre III-A y III-B. En la tabla XIV se muestra la mediana de la supervivencia en semanas en los pacientes encuadrados en estadios III y IV en los dos períodos analizados:

	TNM 1986	TNM 1997
III-A	66 (42-90)	41 (15-67)
III-B	32 (22-42)	36 (21-51)
IV	12 (8-16)	13 (13-23)

Cómo se observa, la supervivencia en el grupo III-A era llamativamente mayor al utilizar el TNM 1986 con respecto al TNM 1997 ($p < 0.05$). En III-B y IV no se hallaron variaciones.

El porcentaje de tumores resecables es similar en ambos períodos (23.7 % en 97-98 versus 20.7% en 94-96).

5-Estudio de supervivencia

La figura 11 muestra la curva de supervivencia de todos los pacientes incluidos en el estudio. La mediana de supervivencia fue de 44 semanas. La supervivencia global al año del 44 % y a los dos años 20 %.

En el análisis univariado se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, datos clínicos (disnea, dolor torácico, disfonía, hemoptisis, síndrome general), datos de laboratorio (albúmina sérica, calcemia, LDH sérica, hemoglobina, linfocitos totales, transaminasas), performance status, tipo celular, estadiaje tumoral según clasificación TNM y tratamiento recibido. Mostraron asociación significativa con la supervivencia las que se detallan a continuación:

- Datos clínicos: Aquellos que referían, como síntoma de presentación, pérdida de peso tenían una supervivencia menor que en los que no se contemplaba ($p = 0.00001$). Igual ocurrió con la anorexia ($p = 0.006$) y la disnea ($p = 0.001$)
- Estudios de laboratorio: en presencia de una cifra de hemoglobina sérica menor de 11 g /dl la supervivencia era significativamente inferior que si dicho parámetro se encontraba por encima de 11 g/dl ($p = 0.0005$). Lo mismo acontecía cuando la albúmina sérica era menor de 4 g/l ($p = 0.00001$), los linfocitos totales menores de 1500 por mm^3 ($p = 0.0004$) y la LDH sérica por encima de 460 UI por litro ($p = 0.00001$).
- Performance status: los pacientes con grado de actividad 0 y 1 presentaban mejor supervivencia que los casos con 2,3,4 ($p = 0.00001$).

- Tipo histológico: No existían diferencias entre carcinoma microcítico y no microcítico. Entre los sujetos con CPNCP, el carcinoma indiferenciado de células grandes tenían una supervivencia significativamente inferior que los afectados por cada una de las restantes estirpes ($p=0.03$).
- Estadío tumoral: la supervivencia es menor a medida que avanza la clasificación TNM ($p=0.00001$). Es aplicable a ambas clasificaciones TNM, 1986 y la vigente de 1997, pese a que en esta última la diferencia no es significativa entre III-A y III-B.
- Tratamiento : en estadios III-IV los enfermos que recibieron tratamiento sintomático vivían menos que los que se trataban con quimioterapia, radioterapia o tratamiento combinado QT+RT ($p=0.00001$).
- Metástasis: en estadio IV los sujetos con metástasis de localización única vivían más que si ésta era múltiple ($p = 0.00001$).

6-Estudio de factores pronósticos

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado se incluyeron en un modelo de regresión de Cox en los siguientes grupos:

- 1) CPNCP grupo general
- 2) CPNCP en estadios III-IV
- 3) CPNCP en estadio III-IV con performance status 0 o 1

En el primer grupo mostraron significación pronóstica la clasificación TNM y el performance status.

En el segundo grupo tenían implicación pronóstica la clasificación TNM, el performance status, el tipo histológico y la cifra de albúmina sérica. En la tabla XV mostramos los resultados del modelo de Cox:

Variable	B	HR (IC 95 %)	p
Albúmina	0.64	1.9 (1.32-2.71)	0.0004
PS	-0.76	0.46 (0.32-0.67)	0.0001
TNM	-1.29	0.27 (0.16-0.46)	0.00001
Histología	-1.06	0.34 (0.19-0.66)	0.0003

En el tercer grupo tenía significado pronóstico la cifra de albúmina sérica, linfocitos totales, pérdida de peso, tipo histológico y el TNM. En la tabla XVI se reflejan los resultados del modelo de Cox:

Variable	B	HR (IC 95 %)	p
Albúmina	0.33	1.39 (1.05-1.83)	0.01
Linfocitos	0.40	1.49 (1.10-2.02)	0.008
Pérdida peso	0.26	1.30 (1.02-1.65)	0.03
Histología	-0.67	0.51 (0.33-0.77)	0.001
TNM	-0.72	0.48 (0.32-0.72)	0.001

DISCUSSION

1-Consideraciones generales

Al tratarse de un estudio parcialmente retrospectivo, pueden existir ciertos condicionantes como son la ausencia de determinados datos en las historias de algunos pacientes y la falta de uniformidad en la disponibilidad de pruebas complementarias. De todos modos se mantuvieron constantes una serie de aspectos fundamentales como:

- Estricto criterio de selección, con necesidad de confirmación citológica, histológica o ambas.
- Criterios de diagnóstico anatomopatológico y caracterización de cada variedad histológica.
- Toda la información se utilizó para realizar una clasificación clínica o prequirúrgica lo más precisa posible.

El hecho de que se hayan excluido todos los casos sin confirmación citohistológica podría suponer un sesgo, ya que algunos autores (Teeter et al, 1987) sugieren que la posibilidad de alcanzar un diagnóstico de certeza en sujetos de edad avanzada es menor. Esto se ha intentando contrarrestar con el empleo de una amplia gama de pruebas diagnósticas, más o menos invasivas, según el estado general del paciente y la extensión del proceso. No obstante el porcentaje de enfermos no incluidos por este motivo es escaso.

Con nuestro estudio, por sus características, no pretendemos extraer conclusiones epidemiológicas en cuanto distribución de estirpes histológicas y otros aspectos. Las tasas de incidencia de CP para la provincia de Santa Cruz de Tenerife, recientemente comunicadas por la Consejería de Sanidad y Consumo del Gobierno de Canarias, son del 49.32 en varones y 3.89 casos nuevos por 100.000 habitantes año en mujeres. Si aplicamos éstas a nuestra Area Sanitaria, cuya población es de aproximadamente 300.000 habitantes (143000 hombres, 157000 mujeres) nos corresponderían 78 nuevos caso de CP al año, distribuidos

de la siguiente manera: 72 en varones y 6 en mujeres. El número de casos anuales en nuestra serie, excepto en 1994, representa un porcentaje próximo al 60 % de los teóricos y supera ligeramente el 70 % en 1998. Estos resultados, aunque no totalmente extrapolables, sí podrían constituir una estimación aproximativa de la realidad del Área Sanitaria, al menos en cuanto a las variedades histológicas.

No obstante queremos resaltar que el planteamiento original del trabajo es analizar la situación del CP en la Sección de Neumología, y un punto importante es el incremento en la frecuencia de diagnóstico de la enfermedad, que es paralela al desarrollo de la Unidad. Si este incremento de los recursos humanos ha repercutido en algún otro aspecto del manejo del CP es lo que intentaremos matizar durante el desarrollo de la discusión.

2-Discusión de datos clínicos

En cuanto a datos clínicos, nuestra serie coincide a grandes rasgos con los ofrecidos por otras de la literatura.

En todas ellas hay una clara preponderancia de casos en el sexo masculino, aunque con diferencias según se trate del mundo anglosajón (68.8 % de varones en la serie de Sridhar et al (1991)), o de países del área mediterránea más afines nuestro medio. No obstante en nuestro caso este porcentaje es del 86.5 %, discretamente inferior al observado en otras series de nuestro país: 94.3 % Alfageme et al (1998), 92.7 % Martínez et al (1994), y similar al comunicado en trabajos del norte de Europa: 84.7 % Makitaro et al (1999).

La edad media de los pacientes, 64.51 años, es semejante a la encontrada por otros autores: 62.4 por Orbea et al (1992), 61 por Sridhar et al (1991). Igual ocurre al considerar el porcentaje de sujetos fumadores, aunque éste es del 87 %, en contraposición con el 94 % Mañé et al (1994), 92 % Sridhar et al (1991). Dicha diferencia podría estar motivada por una mayor proporción de casos en

nuestro estudio entre el sexo femenino, aunque no hemos recogido otros factores potencialmente causantes de carcinoma pulmonar en no fumadores como tabaquismo pasivo, exposición a determinadas sustancias químicas o predisposición familiar (López Encuentra, 1995). El parámetro paquetes-año resulta difícil de comparar con los de otros autores, pues se incluyen pacientes de todos los grupos de edad y fumadores activos y exfumadores.

Con respecto a los síntomas, el más habitual es la tos. Destaca que más del 50% de los sujetos presentaron síndrome general y que la tercera parte padecieron dolor torácico o hemoptisis en algún momento de su evolución. En este punto no existen diferencias con otras series (Muers et al 1993, Marín et al, 1990), sin embargo es conveniente resaltar el escaso número de pacientes con disfonía en comparación con estudios anteriores (Muers et al 1993, Hopwood et al 1994, Sanderson et al 1975).

En cuanto a la presentación radiológica, predominan las lesiones de localización central, representando las de situación periférica el 30 %, tal y como ocurre en trabajos previos (Agustí Vidal et al 1990, Auerbach et al 1991), y coinciden con otros en el mínimo número de casos con radiografía simple de tórax normal (Richards y Choplin, 1985). La estirpe histológica adenocarcinoma se localiza predominantemente en la periferia del pulmón, mientras que el resto son centrales. Recientemente se ha apreciado un incremento de la frecuencia relativa de casos de carcinoma epidermoide con presentación periférica, y un incremento del adenocarcinoma de disposición central (Quinn et al, 1996). Una limitación importante la constituye que la lectura no fué siempre realizada por los mismos radiólogos, aunque en el estudio protocolizado se aplicaron los mismos criterios para definir la afectación radiológica central o periférica.

La rentabilidad de la citología del esputo es baja en comparación con otras series donde alcanza positividad del 77 % en tumores centrales y del 47 % en periféricos (Kato et al, 1983). Esta baja eficacia creemos que podría estar

motivada porque no se ha controlado la idoneidad de las muestras obtenidas, que se considera uno de los aspectos claves para que el rendimiento sea adecuado (Reid y Rudd 1995, Agustí Vidal et al 1990). Coincidimos en una mayor positividad para el carcinoma epidermoide y en presentación radiológica central.

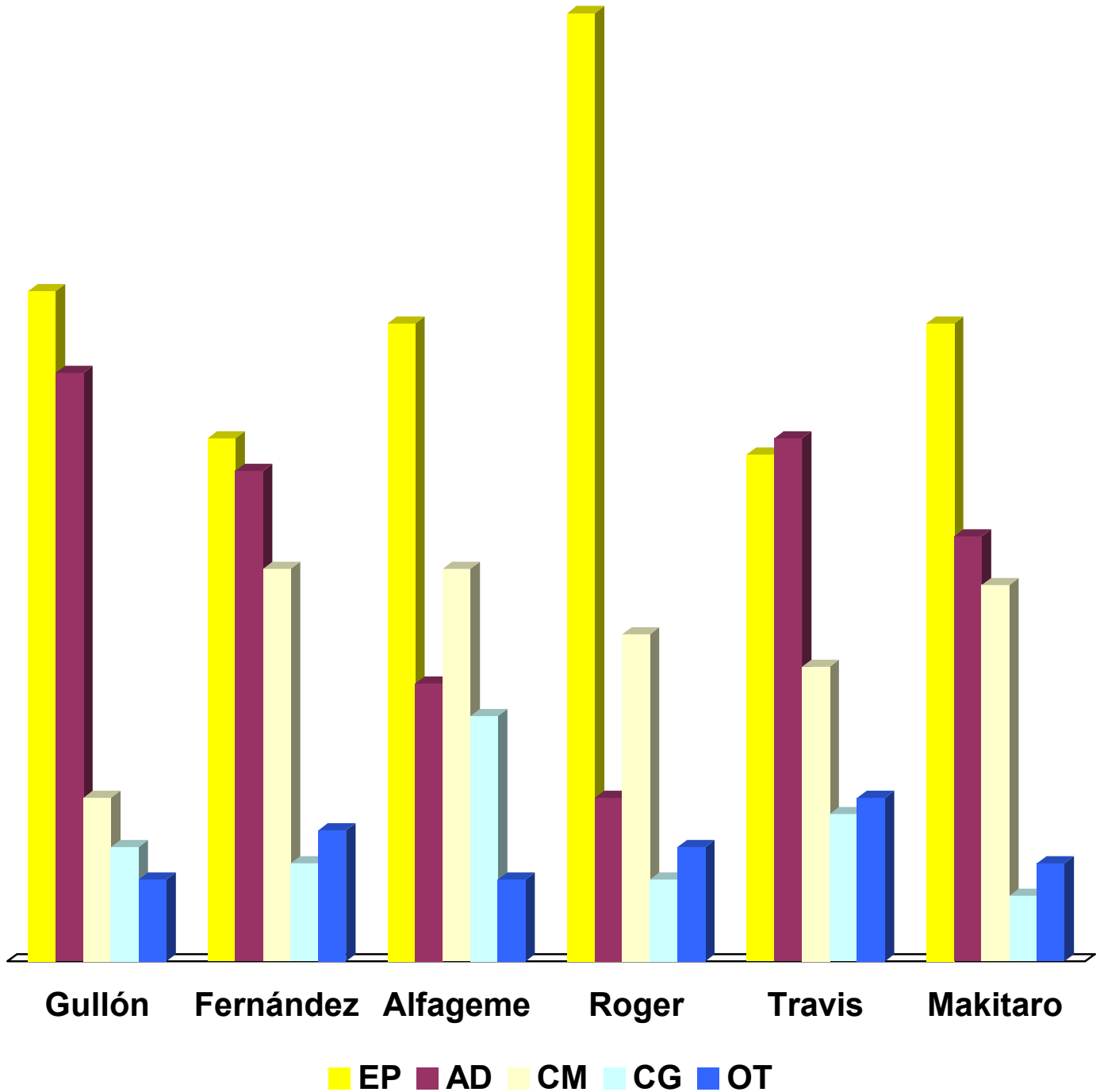
Llama la atención que en tumores con expresión endoscópica la rentabilidad de las técnicas practicadas es baja, especialmente en el caso de la citología del aspirado y cepillado bronquiales, que en otros estudios han llegado al 76-79 % y 77-92 % respectivamente (Lyubsky y Jacobson 1991, Grippi 1990), y la combinación de ambas ha mostrado una positividad superior al 80 % (Cortese y McDouglas 1994, Golden et al 1994), en contraposición con nuestra casuística, en que no supera el 70 %. En el caso de la biopsia bronquial las diferencias son menores, y en aquellos en que junto a ella se realizaron las dos técnicas anteriores, la eficacia es superponible a la descrita en la literatura (Buccheri et al 1991; Govert et al, 1996). Sin embargo, al asociar sólo el aspirado bronquial se obtiene un incremento modesto de la efectividad de la broncoscopia, que es nulo cuando se realiza conjuntamente con el cepillado bronquial. Estos resultados son marcadamente inferiores a los descritos en la literatura, ya que se han referenciado rendimientos entre el 85 y 94 % para biopsia-aspirado y del 85 al 97 % para biopsia-cepillado (Govert et al, 1996; Mark et al 1990). Tal desigualdad está motivada por la baja eficacia de los estudios citológicos en nuestra muestra, que, si excluimos la posible repercusión de la falta de experiencia del explorador en la toma de la muestra, ya que todas las broncoscopias fueron realizadas por personal especializado, no en período de formación, y que los especímenes fueron siempre analizados por los mismos citólogos, probablemente podría estar influenciada por un transporte o fijación inadecuadas del material extraído. En el caso de la biopsia bronquial pueden coexistir otros factores que analizaremos posteriormente.

Con respecto a las tumoraciones no visibles, la escasa utilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia en nuestra serie, está claramente mediatizada porque no se realizaron procedimientos, como la punción aspirativa transbronquial y la biopsia transbronquial, que han mostrado un rendimiento elevado en este tipo de lesiones (Gasparini 1995).

En cuanto las estirpes histológicas la más frecuente es el epidermoide, como ocurre en otras zonas de nuestro país (Martínez et al, 1994; Roger et al, 1998; Alfageme et al, 1998) y del área mediterránea (Buccheri et al, 1991), pero a diferencia de ellas, se aprecia un porcentaje elevado de adenocarcinoma, que ocupa el segundo lugar, superando al carcinoma microcítico. Esta distribución es similar a la que se refleja en otros lugares de España (Fernández et al, 1997), Estados Unidos de América (Travis et al, 1995) y países del norte de Europa (Makitaro et al, 1999; Janssen-Heijen et al, 1995). En la figura 12 se muestra la frecuencia relativa de cada tipo en las series españolas, en comparación con la nuestra, y los datos de Estados Unidos de América y ciertas zonas de Europa.

Un elemento importante de discusión es el valor que tienen las pequeñas muestras biópsicas en el diagnóstico de CP. Diversos autores han demostrado una concordancia entre las piezas de biopsia y las quirúrgicas que oscila entre el 62 y 95 % de los casos. Parece ser que el error más frecuente es confundir epidermoide o adenocarcinoma con carcinoma indiferenciado de células grandes (Lyubsky y Jacobson, 1991), y este tipo histológico se recogió con una frecuencia baja en nuestra serie. Además intentamos comprobar el diagnóstico histológico por métodos indirectos, como la codificación de historias clínicas, que proporciona información válida (Greenberg et al, 1984).

Figura 12



En lo que respecta al tratamiento, la quimioterapia es la opción más frecuentemente aplicada. El porcentaje de pacientes sometidos a cirugía en nuestro caso es del 18%, inferior al que se comunica en diversos países europeos, que oscila entre el 20 y 25 % (Damhuis y Schutte 1996; Laroche et al,

1998; Makitaro et al, 1999) y los Estados Unidos de América, que alcanza el 30 % (Humphrey et al, 1990). Si hay un grupo de enfermos, en los estadíos I y II, en el que existen pocas dudas en cuanto a su indicación quirúrgica, y que otro, incluidos en los estadíos III-B y IV parecen no beneficiarse de este tratamiento, quedan aquellos encuadrados en el estadío III-A (fundamentalmente N2); de estos últimos, un porcentaje podría ser susceptible de ser intervenidos quirúrgicamente, previa cuidadosa valoración con realización de una mediastinoscopia y quimioterapia neoadyuvante (Bravo et al, 1995). Como ya se ha citado, nuestros pacientes quirúrgicos se encontraban todos en estadíos I y II, no practicándose exeresis en ningún carcinoma con categoría N2, lo que limita el porcentaje de casos resecaos.

3-Tipos histológicos y sexo

La distribución de las estirpes histológicas en nuestra serie difiere, como ya se ha mencionado, de la que se aprecia en otros estudios de áreas geográficas próximas a la nuestra, y se asemeja más a la que se observa en países anglosajones (El-Torky et al, 1990; Travis et al, 1995; Ramalingam, 1998). Similares características se aprecian en un estudio japonés (Tanaka et al, 1988), aunque en éste el adenocarcinoma es el más habitual, y se objetiva una tendencia al descenso de este tipo en detrimento del epidermoide.

Este incremento de la incidencia de adenocarcinoma se atribuye a varias causas que intentaremos analizar:

-Tabaquismo: en un trabajo clásico, Kreyberg (1962) dividió el CP en dos tipos: I (epidermoide, microcítico e indiferenciado de célula grande), vinculado al tabaquismo, y tipo II (adenocarcinoma) sin relación con el mismo. Considerando esta premisa, y teniendo en cuenta que en países anglosajones, al igual que en el Sur de Europa, se ha producido un descenso de la prevalencia de tabaquismo, es

fácil de entender la reducción progresiva de epidermoide, pero resulta más difícil explicar el aumento de adenocarcinoma.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el consumo de cigarrillos está vinculado al desarrollo de todo tipo de CP, aunque esta asociación es más fuerte para el epidermoide y microcítico y menor para el adenocarcinoma, que es el tumor más frecuente en sujetos no fumadores.

Por otra parte los cambios en el patrón del consumo tabáquico se consideran relevantes a la hora de explicar la distribución de los tipos histológicos en el CP. Ha podido ser determinada una relación dosis/respuesta en los siguientes términos: número de cigarrillos consumidos, edad de comienzo, tipo de cigarrillo y grado de inhalación de la pipada, y abandono del consumo de tabaco. Así, Lubin y Blot (1984), han evidenciado que la duración parece presentar una correlación más fuerte con epidermoide y microcítico que con el adenocarcinoma. La relación no está tan clara entre estirpe y edad de inicio, no obstante en un trabajo relativamente reciente, aunque no se demuestra una tendencia específica, se observa que el adenocarcinoma es más frecuente en sujetos de ambos sexos que han iniciado el consumo a edades tempranas (Hegmann et al, 1993). Aunque la asociación entre carcinoma de célula grande y tabaquismo no se conoce a ciencia cierta, se ha sugerido tal relación en varones, con una odds ratio más elevada que para el resto de tumoraciones (Barbone et al, 1997). Por último, Tong et al (1996), han demostrado un incremento progresivo del adenocarcinoma en sujetos exfumadores directamente proporcional al número de años que transcurrían desde el abandono del hábito; esta propensión se objetivaba en ambos sexos aunque sólo era significativa en el femenino.

Todos estos datos no han sido recogidos sistemáticamente por nosotros, pero se observó que el 95 % de los casos de epidermoide, 95 % microcítico, 100 % carcinoma indiferenciado de célula grande y 71 % de adenocarcinoma ocurrían en fumadores, y que éste último era el más habitual en no fumadores. No

apreciamos diferencias significativas en la intensidad de la exposición, medida por el parámetro paquetes-año, entre los diferentes tipos. Tampoco existían variaciones según el patrón de consumo tabáquico: actual o pasado, aunque no codificamos número de años desde el cese del consumo.

También se ha vinculado el uso de cigarrillos con filtro con el aumento de adenocarcinomas (Zheng et al, 1994), ya que éstos dificultarían la deposición de las partículas en zonas proximales de la vía aérea y facilitarían su depósito en lugares periféricos, donde podría existir un mayor riesgo de adenocarcinoma. Si bien este aumento del uso del filtro se ha producido en Estados Unidos de América, es un factor que no hemos analizado.

-Cambios en criterios de diagnóstico histológico: se ha sugerido que el aumento de la prevalencia de adenocarcinoma se debe al incremento en los diagnósticos de carcinoma bronquioloalveolar y carcinoma de cicatriz (Auerbach y Garfinkel, 1991). No creemos que esto haya influido en nuestro estudio, ya que pese a que los casos de carcinoma bronquioloalveolar se incluyeron como adenocarcinoma, el número era escaso. El carcinoma de cicatriz no se consideró.

- Avances en la tecnología diagnóstica: el aumento de los adenocarcinomas también se ha relacionado con una mayor precisión diagnóstica, que permitiría reducir el número de tumores no tipificados histológicamente. En ocasiones es difícil distinguir un carcinoma no microcítico pobremente diferenciado, de un carcinoma epidermoide o adenocarcinoma; en este punto pueden servir de gran ayuda las técnicas de inmunohistoquímica y la observación por microscopio electrónico (Muller, 1995). En nuestros enfermos se han empleado, cuando se consideró preciso, las primeras, pero no tenemos constancia del uso de la microscopía electrónica.

Algunos autores (Zheng et al, 1994) postulan que este incremento del adenocarcinoma podría ser debido a la introducción de la fibrobroncoscopia y al empleo de la punción pulmonar aspirativa transtorácica, que han mejorado la

accesibilidad a la periferia del pulmón, lugar más frecuente de asiento de este tipo de tumoración.

-Otros factores no recogidos en nuestra serie como son: exposición a carcinógenos químicos (asbesto, radón, uranio), predisposición genética, déficit de vitamina A o beta-carotenos, polución ambiental y factores inmunológicos.

En nuestros pacientes el tipo histológico más frecuente es el epidermoide y en la mujer el adenocarcinoma, al igual que en no fumadores. Estos resultados coinciden con los expresados en las distintas series nacionales e internacionales anteriormente citadas. La principal diferencia con las procedentes de nuestro país estriba en que el adenocarcinoma representa el segundo en frecuencia en varones, desplazando al carcinoma microcítico. Se ha demostrado que las mujeres fumadoras tienen un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma microcítico que un epidermoide, al contrario de los varones. Por lo tanto la distribución de las estirpes no se explica plenamente por el patrón de consumo tabáquico, y sugiere diferencias en la etiología del CP entre los sexos (Baldini y Strauss, 1997).

De acuerdo con este diferente reparto, se ha postulado que una de las causas del incremento en la proporción de adenocarcinoma estaría condicionado por el aumento del CP en las mujeres. Efectivamente, en Estados Unidos de América y países del Norte de Europa la incidencia continúa siendo más alta en los varones, pero mientras que en éstos se aprecia un estancamiento o tendencia al descenso, no ocurre lo mismo en el sexo femenino, en que aumenta progresivamente (Travis et al, 1996; Olsen, 1995). De tal manera que en Estados Unidos de América la tasa de mortalidad por CP en mujeres era de 5 casos/100000 habitantes en 1960 y en 1990 de 30 casos/100000 habitantes (Parker et al, 1996).

Esta tendencia es paralela a cambios en el hábito tabáquico. En Estados Unidos de América la mujer comenzó a acceder al consumo de tabaco de forma masiva en la Segunda Guerra Mundial, alcanzando un pico en la década de los

años 60, desde entonces, y hasta los 90, la prevalencia de tabaquismo descendió 24 puntos en los varones, pero sólo 10 en las mujeres, manteniéndose en el 28 y 24 % respectivamente en 1991 (Hanrahan et al, 1996). Tanto es así que se estima que en el año 2000 la tasa en el sexo femenino supere a la de los hombres. Algo parecido ocurre con la mortalidad por CP, que aunque todavía es más elevada en varones, la relación varones/hembras va disminuyendo progresivamente. En la Comunidad Económica Europea la proporción de fumadores ha descendido cuatro puntos en los varones y sólo 1 punto en las mujeres entre 1987 y 1994, año en que los porcentajes son del 47 % y 28 % respectivamente (Jiménez et al, 1995).

Estas previsiones no pueden ser directamente extrapoladas al Sur de Europa. En España el consumo de tabaco se inició más tarde, de tal forma que en 1965 el adulto español consumía un 40 % de la cantidad de los adultos en Inglaterra (Izarzuaga, 1992). No obstante la prevalencia entre los años 1978 y 1992 muestra un descenso en los varones, del 65 % al 48 %, y una tendencia al alza en las mujeres, desde el 17 al 25 %, comunicada en la última Encuesta Nacional de Salud. Todo ello no se ha traducido en un aumento de la incidencia de CP en el sexo femenino, que se sitúa en torno al 3.9/100000 habitantes, y continúa siendo la más baja, junto a Portugal y Francia, de la Comunidad Económica Europea, cuya tasa media es de 8.6/100000 habitantes (Olsen, 1995). Igualmente la mortalidad por CP persiste más elevada en los hombres, en los que aumentó un 4.4 % por año en el período comprendido entre 1975-1994, y en mujeres un 1.2 % (Plaza et al, 1998).

Con respecto a la situación en Santa Cruz de Tenerife, en 1993, la incidencia de CP en varones era del 49.32 y del 3.89 en mujeres por 100.000 habitantes, representado el cáncer más frecuente en los hombres y el décimo en el sexo femenino (Aleman et al, 1998). Dichas tasas sitúan a la isla en una posición

intermedia, en relación con el resto de España y la Unión Europea, quedando alejada de los valores más elevados, como Estados Unidos de América.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, y que se supone que se precisan 20 años para que los cambios en el patrón del consumo tabáquico ocasionen variaciones en la incidencia del CP (Wynder y Covey, 1987), es de esperar que el incremento de éste en las mujeres en el sur de Europa se produzca en la primera década del próximo siglo.

También se ha sugerido que existe una mayor susceptibilidad al humo del tabaco en el sexo femenino, hecho que no está plenamente confirmado (Baldini y Strauss, 1997). En nuestros casos las mujeres presentaban una edad media y un número paquetes-año significativamente inferior al sexo masculino, lo que podría ser consecuencia de esa supuesta mayor susceptibilidad.

Por otra parte, la relación varón / hembra es de 1 / 0.15, menor de la apreciada en otras publicaciones de nuestro país y el sur de Europa, en las que la prevalencia de adenocarcinoma es más baja: Roger et al (1997) 1 / 0.05, Martínez et al (1994) 1 / 0.07, Alfageme et al (1998) 1 / 0.05 y Buccheri et al (1991) 1 / 0.12; pero manifiestamente superior a la presente en varios trabajos anglosajones: Osann et al 1 / 0.74 (1993), Zheng et al (1994) 1 / 0.40, Ramalingam et al (1998) 1 / 0.47.

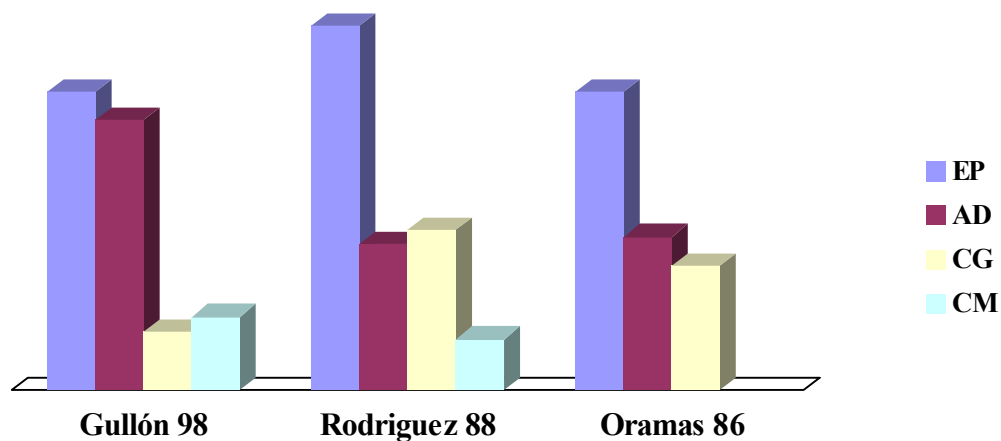
Con respecto a la situación en nuestro territorio, un estudio previo realizado en la provincia de Santa Cruz de Tenerife (Rodríguez, 1988) mostró un índice hombre/mujer similar, de 1 / 0.13. En este mismo trabajo las estirpes histológicas eran: epidermoide 50 %, adenocarcinoma 20 %, indiferenciado de células grandes 22 %, microcítico 7 %. En otro trabajo citado por Rodríguez, (Oramas, 1986), el carcinoma epidermoide supuso el 41 %, el adenocarcinoma el 21 % y el indiferenciado de células grandes el 17 %.

Analizando lo anteriormente expuesto, apreciamos que la frecuencia del CP en mujeres en nuestra área es mayor a otras zonas de España, pero

notablemente inferior a la presente en lugares donde el tanto por ciento de adenocarcinoma es similar; y además la relación varón / hembra parece mantenerse similar. Por ello, aunque no podemos extraer conclusiones epidemiológicas, no es probable que la proporción más elevada de CP en el sexo femenino sea el único factor responsable del alto porcentaje de adenocarcinoma entre nuestros pacientes.

En la figura 13 se muestra la distribución de las estirpes en nuestros casos y en las otras dos series locales mencionadas:

Figura 13



Como se aprecia, el adenocarcinoma ya era relativamente frecuente en la zona de estudio, por lo que probablemente esta distribución del CP sea motivada por peculiaridades geográficas, y esté mediatizada por otros factores como exposición a carcinógenos químicos o ambientales, alteraciones genéticas etc. También se observa un aumento de dicha estirpe en nuestros pacientes, mientras que el epidermoide se mantiene en un tanto por ciento similar. Creemos que en esta variación, juega un papel destacado el avance en las técnicas diagnósticas, con lo que se ha conseguido una mayor precisión en la tipificación histológica que condicionaría un descenso en el carcinoma indiferenciado de células grandes,

anormalmente alto en las dos series locales citadas, parte de los cuales se incluirían como adenocarcinoma o carcinoma epidermoide.

Otro aspecto que también debemos tener en cuenta es la precisión de los procedimientos cito-histológicos prequirúrgicos, respecto al tipo celular de la pieza quirúrgica. En un estudio reciente Soler et al (1997) observan que la concordancia es satisfactoria para todas las estirpes, excepto carcinoma de células grandes, en la citología de esputo y biopsia bronquial; con respecto al resto de estudios citológicos, era moderada en el caso del cepillado y aspirado bronquial para todos los tipos celulares, mientras que para la PAAF era elevada para distinguir carcinoma microcítico de no microcítico, pero muy baja para diferenciar entre las distintas líneas celulares de este último. Si tenemos en cuenta que en nuestra serie el adenocarcinoma fue tipificado por citología de cepillado y aspirado bronquial o PAAF en el 53 % de las ocasiones, resulta lógico pensar que esto podría tener cierta influencia en la frecuencia elevada de dicha variedad histológica.

4-Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico del carcinoma de pulmón el método más eficaz es el examen endoscópico del árbol traqueobronquial. La introducción del fibrobroncoscopio flexible a finales de los años 60, ha reforzado la eficacia de esta técnica, de tal manera que, como ya se ha mencionado, convenientemente utilizada la rentabilidad es del 90 % en el caso de las lesiones visibles y en torno al 60 % en tumores sin expresión endoscópica (Ramí et al, 1998; American Thoracic Society-European Respiratory Society, 1997). En las primeras, se consigue con la combinación de aspirado, cepillado y biopsia bronquial, siendo ésta la que obtiene un mayor porcentaje de positividad. En contraposición en

tumoraciones no visibles, es la punción aspirativa transbronquial la más útil (Gasparini, 1995).

En nuestro caso el rendimiento del estudio citológico de aspirado y cepillado bronquiales es bajo, especialmente en este último, tanto en alteración visible y no visible, por motivos ya comentados. En el caso de los tumores con expresión endoscópica, teniendo en cuenta los criterios de Govert et al (1996), que establecen que para que una técnica tenga una relación coste-eficacia adecuado debe aumentar la utilidad de la exploración endoscópica en un 3 %, en nuestro medio lo más adecuado es extraer muestras para biopsia, cepillado y aspirado bronquial, y si esto no es posible lo más provechoso sería la combinación biopsia-aspirado.

Conviene destacar que la positividad global de la biopsia bronquial también es reducida, en comparación con trabajos previos, que han comunicado una efectividad entre el 83 y 95 % (Lyubsky y Jacobson, 1991; Martínez et al, 1994), pese a lo cual es la técnica endoscópica más rentable. A lo largo del estudio se apreciaron variaciones significativas, de tal manera que en el último año la biopsia proporcionó el diagnóstico en el 88 % de las ocasiones en que se practicó, a diferencia del resto, en que este porcentaje fué llamativamente inferior. Intentaremos explicar el motivo de esta disparidad, analizando los factores que influyen en la rentabilidad del procedimiento:

-Número de muestras obtenidas: constituye un punto importante al realizar una fibrobroncoscopia con fines diagnósticos, para conseguir un aprovechamiento satisfactorio de la exploración. Algunos autores sugieren que es necesario realizar más de seis biopsias (Kvale, 1987), aunque parece ser que con tres es suficiente, no añadiendo información adicional los obtenidos posteriormente (Lee y Mehta, 1995). Dado que no recogimos en el protocolo de estudio esta variable no podemos extraer conclusiones en este punto.

-Tipo de lesión visualizada: cuando una broncoscopia es patológica los hallazgos más frecuentes son los signos directos de tumor (masa endobronquial e infiltración), mientras que la compresión extrínseca y otros signos indirectos de tumoración son menos habituales (Martínez et al, 1994; Agustí Vidal et al, 1990). La positividad de la biopsia es mayor cuando la alteración observada corresponde a una masa o infiltración tumoral y llamativamente inferior cuando lo que se aprecia son datos indirectos de neoplasia: compresión etc. (Buccheri et al, 1991). Esta mayor eficacia en función del aspecto macroscópico, se constata en nuestra serie, así como en otro trabajo realizado en el mismo entorno (Pérez et al, 1987). Por tanto podemos suponer que la mayor efectividad en 1998 sea debida a que ese año se objetivó un mayor porcentaje de lesiones endobronquiales con presencia de masa o infiltración, con respecto al resto. Sin embargo las diferencias no son significativas, por lo que estimamos que no explican plenamente el distinto rendimiento de la biopsia bronquial entre los dos períodos examinados.

-Experiencia del explorador: parece evidente, como demuestran algunos autores que la rentabilidad de la técnica está claramente influenciada por la experiencia del operador (Gellert et al 1982). Este factor no creemos que sea el causante de la variación mencionada, ya que todas las fibrobroncoscopias fueron practicadas por personal especializado, no en fase de formación. Es conveniente matizar que intervinieron varios exploradores, con diferencias significativas en la eficacia de la técnica. En este sentido publicaciones previas también han evidenciado que la variabilidad entre los mismos, parece influir, más que por la experiencia del observador, por su habilidad en la toma de la muestra en localizaciones técnicamente difíciles, como son los lóbulos superiores (Minami et al, 1994). En nuestro caso, si consideramos como variable el observador, éste muestra mayor impacto, en el análisis de regresión logística, que el tipo de lesión visualizada sobre la efectividad del procedimiento.

En este punto también es necesario recordar la importancia del patólogo, dada la dificultad inherente, en ciertas ocasiones, para lograr un diagnóstico de certeza con especímenes de pequeño tamaño. Todas las muestras fueron examinadas por patólogos distintos, pero pertenecientes al mismo grupo y con experiencia contrastada. Creemos que esto tiene implicación en las diferencias observadas, pero que no las justifica completamente.

Si bien está demostrada la influencia del endoscopista en la rentabilidad de la biopsia bronquial, no parece que este desigual rendimiento sea ocasionado exclusivamente por el factor experiencia, por razones ya comentadas. Por tanto es conveniente realizar una serie de matizaciones que nos ayuden a comprender otros aspectos añadidos que motiven estos cambios. Primero, apreciamos que en la etapa 94-97 se practicó la fibrobroncoscopia en el 68 % de los sujetos, y segundo, únicamente se tomaron muestras biópsicas en el 56 % de las lesiones visibles. Si consideramos que para conseguir un rendimiento adecuado a toda técnica es preciso usarla el mayor número de veces posible (Fraser et al, 1992), probablemente la baja efectividad de la biopsia bronquial sea causada por un aprovechamiento irregular de la misma.

Todo ello se traduce en un aumento del empleo de la punción-aspiración transtorácica en la etapa 1994-1997. Esta técnica presenta una rentabilidad entre el 80 y 95 % para el diagnóstico de malignidad. Aunque esto es cierto, consideramos oportuno establecer una serie de puntualizaciones. En los casos en que el estudio citológico de la muestra da resultados inespecíficos, hasta un 33 % tienen una lesión cancerosa (Perlmutter et al, 1989). Además no está exenta de complicaciones, de las que la más frecuente es el neumotórax, que puede producirse entre el 25 y 46 % de las ocasiones, requiriendo tubo de drenaje torácico entre el 10 y 25 % (Perlmutter et al, 1989; Larscheid et al, 1998).

Teniendo en cuenta la elevada eficacia de la PAAF, algunos autores han puesto en entredicho el papel de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico del CP,

especialmente en las lesiones periféricas, dada su baja rentabilidad (Salazar y Westcott, 1993). Un estudio relativamente reciente (Aristizabal et al, 1998) se planteó la posibilidad de no realizar la exploración endoscópica en tumoraciones periféricas en las que estaba ausente un signo radiológico, visualizado por TC; se apreció que un 17 %, de los cuales el 64 % tenían un diámetro mayor de 3 cm, presentaban anormalidades endobronquiales que permitieron conseguir el diagnóstico de malignidad por medio de la broncoscopia. De acuerdo con ello no estiman conveniente abandonar la fibrobroncoscopia en estas lesiones. En nuestra serie, empleando datos radiológicos de radiografía simple y TC para definir la localización, observamos que en el caso del NPS, definido como tal, aquella lesión con un diámetro menor de 3 cm, la eficacia de la exploración es menor del 5 %, mientras en las neoplasias periféricas con un tamaño superior a 3 cm es del 55 %; además en estas últimas, en el 52 % de las que se practicó la broncoscopia, se visualizó una alteración endobronquial, que el 75 % correspondía a masa-infiltración. Todo ello concuerda con estudios previos en los que se ha demostrado que la rentabilidad de la endoscopia está claramente mediatizada por el tamaño de la lesión (Chechani,1996; Arroliga y Matthay, 1993).

Por otra parte el examen endoscópico es necesario para el estudio del tumor original (T) en la evaluación del estadio tumoral, ya que nos puede proporcionar información sobre la existencia de parálisis recurrencial, invasión traqueal, infiltración de carina principal u otras anomalías endobronquiales, difícilmente detectables por estudios radiológicos, y que dificultarían una posible resección quirúrgica (Reid y Ruud, 1995; American Thoracic Society / European Respiratory Society, 1997; Ramí et al, 1998). Sin embargo, el empleo rutinario en la valoración preoperatoria del NPS es controvertido; así Goldberg et al (1993) observaron que la endoscopia no modificó el estadiaje realizado por métodos clínicos y de imagen en ninguna ocasión.

Además debemos tener en cuenta que las complicaciones de la inspección endoscópica son escasas. La más frecuente es la hemorragia, cuya incidencia es baja, incluso en pacientes trombocitopénicos (4 %), y suele ser autolimitada y no requerir terapia específica (Haponik et al, 1991).

Una vez establecidas estas consideraciones, llaman la atención en nuestro estudio varios aspectos. Primero, en el tramo 1994 -1997, en la cuarta parte de las ocasiones en que fue preciso practicar una PAAF existía una lesión endoscópica visible que no fue biopsiada en la mitad de ellos, y, segundo en el 66 % de los casos en que se indicó directamente esta técnica el tumor era de situación central, lo que resulta sorprendente teniendo en cuenta que nosotros y otros trabajos (Martínez et al, 1994) hemos demostrado que la eficacia de la biopsia bronquial en este supuesto es elevada, ya que suele corresponderse con la visualización de masas endobronquiales o alteraciones sugestivas infiltración tumoral.

Todo ello refuerza aún más el ya mencionado aprovechamiento desigual de los medios diagnósticos de que disponemos. Esta utilización irregular condiciona que el porcentaje de toracotomías diagnósticas en el período 1994 – 1997 sea del 6 %, superior al de 1998 en que es del 3 %. Debemos tener en cuenta que se acepta para considerar adecuación de medios diagnósticos un valor comprendido entre 5 y 10 % (Pearson, 1990; Bullzebruck et al, 1992).

Aún más, si analizamos el coste del proceso diagnóstico apreciamos que en los casos de localización radiológica central se conseguía un ahorro significativo de 111.483 pesetas, cuando la actuación inicial era la fibrobroncoscopia, en contraposición con aquellos en que lo fué la PAAF; si bien en el análisis de regresión logística únicamente muestra asociación estadística la estancia media, la única variable que influyó en ésta fué el procedimiento elegido, por lo que es fácilmente entendible el impacto de este último sobre el coste económico. En las tumoraciones periféricas existía una diferencia, no significativa, de 72.956

pesetas a favor de la PAAF, cuando el tamaño era menor de 3 cm, mientras que era inapreciable si el diámetro de la neoformación era superior a 3 cm.

En un trabajo reciente, realizado en este mismo sentido (Goldberg-Kahn et al, 1997) examinaron cuatro distintas “rutas diagnósticas” en función de su fiabilidad y repercusiones económicas, en el manejo de las tumoraciones pulmonares periféricas menores de 3 cm y llegaron a las siguientes conclusiones: 1) en pacientes resecables la biopsia abierta es el procedimiento ideal, excepto en aquellos sujetos menores de 30 años en que lo es la fibrobroncoscopia; 2) en lesiones no resecables el método inicial más adecuado es la PAAF. Aunque no hemos analizado el concepto resecabilidad, debemos considerar que en este supuesto la mayoría son tributarios de cirugía de resección, y si añadimos que no se ha evidenciado una superioridad manifiesta, en términos monetarios, de alguna de las dos técnicas analizadas, probablemente la toracotomía sería el procedimiento ideal en la mayor parte de los casos.

Así, teniendo en cuenta las limitaciones propias del estudio, podemos intuir que en nuestro medio, en las lesiones de localización central, el abordaje broncoscópico inicial es el más adecuado. De igual manera en neoplasias periféricas, pese a que es discretamente más costosa, de acuerdo con las consideraciones expuestas con anterioridad, creemos que la fibrobroncoscopia no debe abandonarse en aquellas mayores de 3 cm, al igual que sugieren otros autores (Díaz-Jiménez, 1998).

Por tanto, según todo lo expresado, nos permitimos proponer un esquema con el fin de optimizar los recursos diagnósticos de que disponemos en nuestro entorno:

1) La fibrobroncoscopia es imprescindible en el estudio del CP, independientemente de la localización, y la PAAF un procedimiento complementario, nunca excluyente.

2) La PAAF estaría indicada cuando el examen endoscópico no proporciona el diagnóstico. Podría contemplarse su empleo como primera opción en tumoraciones periféricas no resecables menores de 3 cm, en casos seleccionados. Si el paciente es candidato a cirugía, lo que ocurre en un elevado porcentaje de casos, consideramos que lo más adecuado es practicar la fibrobroncoscopia previamente a la toracotomía en aquellas con un diámetro mayor de 3 cm, en caso contrario el abordaje más eficaz y menos costoso sería la toracotomía (Goldberg et al, 1997), que tendría fines diagnóstico-terapéuticos. Estas sugerencias son coincidentes con las propuestas por otros autores (Larscheild et al, 1998; Mitruka et al, 1995).

5-Experiencia en clasificación TNM

La definición precisa del grado de extensión tumoral aplicando el sistema TNM es de gran importancia en el CP, ya que nos permite elegir el tratamiento más adecuado, evaluar los resultados de la terapéutica, intercambiar información entre hospitales, y además tiene implicaciones pronósticas (Mountain, 1986). La clasificación TNM puede aplicarse a cualquier tipo de CP, incluyendo el carcinoma microcítico (Mountain, 1988), aunque en este caso se prefiere emplear la división entre enfermedad limitada y extendida. Nosotros empleamos el estadiaje TNM en todos los tipos histológicos, incluido el carcinoma microcítico.

En nuestro trabajo toda la información clínica disponible en cada paciente fué utilizada para realizar una clasificación clínica o prequirúrgica. Esta se basó en los datos clínicos y en los resultados de las pruebas radiológicas y la broncoscopia. En este sentido se ha afirmado que con clínica, radiología y broncoscopia se puede establecer una clasificación fiable en un elevado porcentaje de pacientes. Sin embargo debemos tener en cuenta que no existe una correlación exacta entre TNM clínico y TNM quirúrgico, siendo esta mayor para

las categorías T y M y menor para la N (Sánchez-Lloret et al, 1990). También debemos tener en cuenta que la menor supervivencia a medida que avanza el estadio puede ser establecido según el TNM quirúrgico (Naruke, 1997) o TNM clínico y quirúrgico (Bulzebruck et al, 1991).

En primer lugar discutiremos cual es el grado de asociación entre síntomas, radiología y endoscopia por un lado y extensión tumoral según estadio TNM por otro. Con respecto a los síntomas, sólo la disnea, disfonía, síndrome general y dolor torácico guardan relación con el TNM. En el caso de la disnea debemos tener en cuenta que un elevado porcentaje de pacientes se encuentran afectados de limitación crónica al flujo aéreo, que de por sí ocasiona este síntoma. No obstante su asociación con el grado de extensión tumoral es fácilmente comprensible, ya que suele producirse por obstrucción traqueal o de un bronquio principal, invasión de grandes vasos, parálisis diafragmática, derrame pleural o linfangitis carcinomatosa (Marín et al, 1990), todo lo cual supone un grado avanzado de la enfermedad. Igual acontece con la disfonía, que se produce por afectación del nervio laríngeo recurrente, secundaria a crecimiento intratorácico del tumor o a compresión adenopática; en aquellas ocasiones en que ocurre en estadios más precoces que el III-B, debemos considerar que pueden ser motivada por otras causas distintas al CP. En cuanto al síndrome general parece demostrado que suele ser expresión de enfermedad avanzada (Scagliotti, 1995). Con respecto al dolor torácico es fácil entender su relación con el estadio tumoral, si tenemos en cuenta que puede ser debido a invasión primaria o secundaria de la pleura, tejidos blandos de la pared torácica de las costillas o vértebras (Muers, 1995).

La clasificación radiológica utilizada en nuestro trabajo guarda relación con la estadificación, y ésto está de acuerdo con la literatura, ya que con los métodos de imagen, y especialmente la TC, se puede hacer una valoración adecuada del grado de extensión intratorácica y extratorácica, cuando existen síntomas focalizadores, de la neoplasia (Amstrong, 1995). En este punto debemos

matizar que la TC es el método más adecuado para realizar una valoración preoperatoria del CP. Pese a que su valía se ha puesto en entredicho por la pobre correlación con la clasificación patológica final, rara vez infravalora el grado de extensión (Lewis et al, 1990; Webb et al, 1991).

Con respecto a la endoscopia queda fuera de toda duda su utilidad en la evaluación de las categorías T y N (Wang, 1995).

Nuestro estudio coincide con la literatura en una mayor supervivencia en los estadios I y II con respecto a los III y de los estadios III-A y III-B, considerados en conjunto, con respecto al IV. Sin embargo aplicando la clasificación TNM propuesta 1997 no se apreciaron diferencias significativas entre III-A y III-B. Es conveniente recordar que el estadiaje se basa en datos clínicos, radiológicos y endoscópicos, que no siempre se corresponden con los hallazgos quirúrgicos. Y por otra parte se ha cuestionado la utilidad de la nueva modificación de la clasificación TNM. Discutiremos estos dos aspectos para intentar explicar la no repercusión en el pronóstico de la enfermedad de la división actual de los estadios III.

Con respecto a la correlación entre cTNM y pTNM, numerosos autores han demostrado que no es apropiada. Así, Bulzebruck et al (1992) encuentran que la correlación global es del 56 %: 63 % del factor T, 47 % para N y 91 % para M; y en función del estadio: 61 % estadio I, 60 % III y 64 % IV. En el mismo sentido otros autores han demostrado una coincidencia entre la clasificación patológica y clínica en torno al 50 % (Lewis et al, 1990; Weeb et al, 1991; Garcia Prim et al, 1998; Sánchez-Lloret et al, 1990). Estos niveles de correspondencia se pueden considerar buenos, aunque no óptimos, ya que tendrían que estar en torno al 70 % (Sánchez-Lloret et al, 1990), por lo que sería conveniente mejorar la fiabilidad del factor T y N, dado las implicaciones pronósticas y terapéuticas que acarrea. En nuestro caso la estadificación de estos factores se completó fundamentalmente de acuerdo con hallazgos del TC, por lo

que intentaremos matizar las limitaciones de este procedimiento en la estadificación de las dos categorías anteriormente mencionadas.

En el estudio del tumor primario (T) el TC es fiable para T1 y T2, sin embargo no ocurre lo mismo en el resto de grupos. La infiltración de la pared torácica sólo puede diagnosticarse cuando se aprecia destrucción ósea o la existencia de una masa en tejidos blandos. Ambos hallazgos fueron los que se consideraron en nuestro caso. No obstante, el último signo puede llevar a confusión ya que el engrosamiento del tejido puede ser ocasionado por inflamación y fibrosis más que por la neoplasia; asimismo si se aprecia un plano de separación nítido, ayuda, pero no excluye definitivamente la afectación parietal. Situación parecida ocurre con la afectación mediastínica, si el tumor tiene unos límites imprecisos con respecto a la grasa y presenta interdigitaciones de tejido sólido hacia ella, suele ser considerados como signos de invasión, sin embargo pueden llevar a conclusiones erróneas. Igualmente el mero contacto de la neoplasia con una estructura vascular no implica infiltración, sino que es preciso que el vaso esté englobado por la tumoración (Amstrong et al, 1995). Un punto crucial en la evaluación del CP es establecer la irresecabilidad, ya que la cirugía constituye el único tratamiento potencialmente curativo. Si está claro que la existencia de una masa parenquimatosa, por TC, rodeada de pulmón sano sin adenopatías ni extensión a mediastino, es resecable, no ocurre lo mismo cuando afecta al mediastino. Teniendo en cuenta las limitaciones del TC podríamos plantearnos la siguiente cuestión: ¿ un tumor que invade el mediastino es potencialmente curable?. Glazer et al (1989), en un estudio con pacientes que fueron etiquetados por TC como indeterminados para ocupación mediastínica, sugieren que serían técnicamente resecables, y estadiados como III-A o inferior, aquellos que presentasen alguno de los siguientes datos: 1) menos de 3 cm de contacto con el mediastino; 2) menos de 90 grados de circunferencia de contacto con la aorta; 3) plano de separación visible entre la masa y cualquier estructura

mediastínica vital. Por tanto, en nuestro estudio, que no hemos empleado técnicas quirúrgicas de estadificación o de imagen, como la RNM, que ha demostrado mayor fiabilidad en determinar los dos supuestos anteriores, podríamos haber considerado como irresecables tumores clasificados erróneamente como III-B, por afectación mediastínica, lo que repercutiría sin duda sobre la utilidad pronóstica del cTNM.

Con respecto al estudio de la participación ganglionar (N), como ya se ha referido, la coincidencia entre la clasificación prequirúrgica y anatómica es poco apropiada. En este aspecto la TC ha demostrado una sensibilidad y especificidad en ocasiones inferiores al 80% (Shaffer et al, 1997; American Thoracic Society/European Respiratory Society, 1997). Es importante delimitar cual es el tamaño normal de los ganglios linfáticos; se establece que aquellos menores de 1 cm de diámetro deben ser considerados como normales (Amstrong et al, 1995). Esta norma fue la aplicada en nuestros casos. No obstante el empleo del tamaño como único criterio plantea diversos problemas, como es el hecho ya mencionado de que más de un tercio de los ganglios agrandados se encuentran libres de tumor (McLoud et al, 1992). De igual manera puede existir infiltración tumoral en estaciones ganglionares de tamaño normal.

De todo lo anterior se deduce que empleando datos clínicos y radiológicos se establece un estadiaje impreciso en un porcentaje medible de casos, existiendo una tendencia a sobrestimar la extensión del CP, como han puesto de manifiesto otros autores (Bulzebruck et al, 1992; Weeb et al, 1991), especialmente en las categorías T y N. Esto podría motivar que se consideren como irresecables tumores que en realidad no lo son, al igual que no existan diferencias en la supervivencia entre los dos estadios encuadrados en la enfermedad locoregional avanzada, como ocurre en nuestra serie.

El segundo aspecto a tratar, es la posible repercusión de la nueva modificación del sistema TNM sobre la ausencia de diferencias en la supervivencia entre ambos estadios III.

En la clasificación de 1986 el estadio III-A incluía tumores con diferente pronóstico, así diversos autores evidenciaron que aquellos clasificados como T3N0M0 tenían una expectativa de vida significativamente mayor que los N2, por lo que se incluyeron dentro del estadio II-B. Creemos que es lícito pensar que esta variación condicionaría una reducción de la supervivencia de los tumores del estadio III-A del nuevo sistema clasificatorio, lo que explicaría en parte la escasa repercusión pronóstica de la separación actual de los dos estadios III apreciada en nuestra serie. En este punto debemos matizar que si bien algunos autores han validado la utilidad pronóstica del nuevo sistema TNM (Casanova et al, 1998), otros la han puesto duda. De tal manera que, Inoue et al (1998), en un estudio realizado sobre 1310 pacientes y utilizando el pTNM apreciaron que las curvas de supervivencia de T3 N2 M0 y estadio III-B eran similares, por lo que proponen trasladar estas tumoraciones al grupo III-B; en el mismo sentido, ocurría algo parecido con T3 N1 M0 que sugieren sea incluido dentro del II-B. Igualmente se ha evidenciado que tumores clasificados como T4 N0 M0 tienen mejor pronóstico que el resto de los englobados en el estadio III-B.

6- Estudio de supervivencia y factores pronósticos

Como ya se ha mencionado los avances diagnóstico-terapéuticos no van parejos con mejorías en la supervivencia global, que se mantiene en un 13 % a los cinco años. Este hecho también se aprecia en nuestra serie, en la que la mediana de la supervivencia no llega a los 11 meses, siendo similar a la comunicada por otros autores (Bulzebruck et al, 1992). Por tanto es interesante intentar identificar parámetros, que nos podrían ayudar a hacer una estimación

pronostica y en algunos casos a seleccionar el tratamiento más adecuado dependiendo de las características basales del sujeto (Buccheri y Ferrigno, 1994).

En los últimos años se han estudiado diversos factores en la presentación que pudieran tener implicación en la supervivencia, fundamentalmente en el caso del carcinoma microcítico y en menor grado en el carcinoma no células pequeñas. En nuestra serie, por la baja frecuencia de carcinoma microcítico, realizamos la estimación univariada en el grupo general y el multivariado en éste y en los casos de carcinoma no células pequeñas en enfermedad locorregional avanzada y metastásica. Utilizamos datos sencillos que se pueden obtener de forma rutinaria en todo paciente con CP en el momento de la presentación, previamente al inicio del tratamiento.

Las variables clínicas que se correlacionan significativamente con la supervivencia coinciden con los resultados de estudios previos, que también reflejan que la existencia de pérdida de peso, anorexia y disnea (Albain et al, 1991; O'Connell et al, 1986; Herndon et al, 1999) son las que presentan una asociación más fuerte. Ninguna de las tres fue significativa en el análisis multivariado.

Con respecto a los estudios de laboratorio, el enzima lactato deshidrogenasa es el parámetro más ampliamente recogido, tanto en el carcinoma microcítico como no microcítico (Rawson y Peto, 1990; Albain et al, 1991). Igualmente ocurre con la hemoglobina sérica en el carcinoma no microcítico (Takigawa et al, 1996; Albain et al, 1991) y la cifra de linfocitos totales (Vincent et al, 1987; Muers et al, 1996). Todos ellos tienen influencia en la supervivencia en el análisis univariado, pero no en el multivariado. Sin embargo la cifra de albúmina sérica demuestra su poder pronóstico en ambos supuestos; diversos autores obtienen resultados similares en carcinoma células pequeñas y no células pequeñas (Muers et al, 1996, Marshall et al, 1985, Rawson y Peto, 1990; Herndon et al, 1999). La albúmina es una proteína plasmática que habitualmente

se emplea para estimar el estado nutricional de un individuo, de tal manera que cuando su valor es bajo refleja un cierto grado de desnutrición. Por tanto, resulta sencillo intuir, teniendo en cuenta consideraciones anteriormente expuestas, que en sujetos con CP el déficit nutricional comporta un mayor grado de extensión o actividad tumoral, con la repercusión subsiguiente en la supervivencia.

Tradicionalmente se considera que la estirpe células pequeñas supone una peor supervivencia que el resto, mientras que en el caso de los tumores no células pequeñas no está claramente demostrado que existan diferencias entre sus distintos tipos celulares, siendo los resultados inconsistentes tanto en neoplasias resecables como en enfermedad avanzada (Buccheri y Ferrigno, 1996). En nuestro caso, es el tipo indiferenciado de células grandes el que se asocia con una menor supervivencia en el análisis univariado, pero sólo mantiene su implicación pronóstica en el multivariado en la enfermedad locorregional avanzada. Otros autores también han apreciado que en esta variedad histológica la supervivencia es menor tanto en fase local y locorregional (Santabábara, 1990), como en el grupo global (Ramalingam et al, 1998). Debemos tener en cuenta que el carcinoma de células grandes es un tumor indiferenciado, cuyo diagnóstico es de exclusión, y que el grado de diferenciación celular es un parámetro oncológico fundamental de cara al pronóstico y evolución de la enfermedad (Marín et al, 1990). Este hallazgo puede tener importancia, si tenemos en cuenta que es en la enfermedad locorregional donde se está, en el momento actual, realizando mayor número de estudios para intentar aumentar el índice de resecabilidad previa terapia neoadyuvante; de tal manera que nos ayudaría a estimar, junto con otros parámetros, en qué grupo de enfermos sería esperable una mejor evolución.

El performance status es, junto al estadiaje tumoral, el factor de mayor relevancia y presente en la mayoría de las investigaciones (Buccheri y Ferrigno, 1996), tanto es así que se considera determinante para decidir la actitud terapéutica a seguir en sujetos con carcinoma no microcítico en enfermedad

locorregional avanzada o metastásica. Como era esperable, en nuestra serie se asoció significativamente en el análisis univariado y multivariado

Con respecto al estadiaje TNM ya se ha mencionado ampliamente en apartados anteriores su importancia, y las limitaciones, en nuestro caso, de la clasificación de 1997 vigente en la actualidad.

También se ha demostrado en varios ensayos que la quimioterapia prolonga significativamente la supervivencia con respecto al tratamiento sintomático (Grilli et al, 1993 y Marino et al, 1994), y la discreta ventaja de ésta, combinada con radioterapia, sobre esta última.

Dado que en los sujetos en enfermedad locorregional avanzada y metastásica se utiliza el performance status para definir qué pacientes son subsidiarios de tratamiento oncológico activo, intentamos definir en el subgrupo con PS 0 ó 1 qué parámetros tendrían implicación pronóstica. Únicamente se añadieron a los ya apreciados, en el estudio multivariado, los linfocitos totales y la pérdida de peso. Ambos, al igual que la albúmina sérica, reflejan el estado nutricional del individuo, por lo que podemos presumir que éste, si no considerarlo como limitante, al menos debe ser evaluado de manera cuidadosa previamente al inicio de toda terapéutica en estos sujetos.

Como resumen, pensamos que el estudio de factores pronósticos tiene especial importancia en los casos que no se beneficiarían de cirugía radical, ya que nos podrían ayudar a reconocer aquellos pacientes en los que se esperaría una mejor evolución. En nuestra experiencia, aparte de los clásicamente descritos, creemos que deben tenerse en cuenta el tipo histológico y parámetros nutricionales.

CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia el carcinoma de pulmón afecta fundamentalmente a varones en la edad media de la vida.

2. El tipo histológico más frecuente es el epidermoide, seguido del adenocarcinoma.

3. El tipo histológico más habitual en no fumadores y en mujeres es el adenocarcinoma. El resto de estirpes se dan predominantemente en sujetos fumadores.

4. Apreciamos una elevada frecuencia de adenocarcinoma, que no parece relacionarse con un aumento del CP en el sexo femenino, sino con peculiaridades locales.

5. La rentabilidad de la técnicas endoscópicas en nuestra serie es baja, lo cual creemos que está causado por un aprovechamiento irregular de las mismas.

6. En las lesiones de ubicación central el abordaje endoscópico inicial es eficaz y menos costoso que la punción aspiración con aguja fina. Esta debe reservarse para los casos en que la fibrobroncoscopia no es diagnóstica.

7. En las lesiones de localización periférica, creemos que la exploración endoscópica es necesaria en aquellas de diámetro superior a 3 cm. Por el contrario, es discutible su utilidad cuando el tamaño de la neoformación es inferior a 3 cm.

8. El estadiaje TNM tiene influencia pronóstica considerando todas las variedades histológicas.

9. No encontramos diferencias en la supervivencia entre III-A y III-B aplicando la clasificación TNM de 1997.

10. Pese a que múltiples factores influyen en la supervivencia en enfermedad locorregional avanzada y metastásica, sólo mostraron implicación pronóstica el TNM, performance status, tipo histológico y albúmina sérica. Si consideramos aquellos sujetos con performance status menor de 2, a los anteriores se añaden los linfocitos totales y la presencia de pérdida de peso.

BIBLIOGRAFIA

Agustí-Vidal A, Marín A, Faus R. Diagnóstico de naturaleza. En: Agustí-Vidal A, Estapé J, Sánchez-Lloret J eds. Monografías clínicas en Oncología. Cáncer de pulmon. Barcelona, Doyma, 1990, pp 9-18.

Aisner J, Belani Chw. Lung cancer: Recent changes and expectations of improvements. *Seminars in Oncology* 1993; 20: 383 - 393.

Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-1626.

Alemán A, López E, Martín J.A, Rojas MD. Incidencia de Cáncer en las Islas de Gran Canaria y Tenerife. Año 1993. En: Dirección General de Salud Pública, Servicio Canario de Salud, Consejería de Sanidad y Consumo del Gobierno de Canarias eds. Registro Poblacional de Cáncer de la Comunidad Autónoma de Canarias.

Alfageme I, García C, Robles A, Martínez D, Muñoz J, Villagómez R, De la Cruz I. Epidemiología del cáncer de pulmón en el área sur de Sevilla. *Arch Bronconeumol* 1998; 34 Supl 1: 73.

American Thoracic Society / European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320 - 332.

Amstrong P, Reznik RH, Phillips RR. Diagnostic imaging of lung cancer. En: S.G Spiro edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung.* Sheffield, European Respiratory Journals Ltd, 1995, pp 137-187.

Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 1982; 3: 165 - 175.

Aristizabal J, Young R, Nath H. Can chest CT decrease the use of preoperative bronchoscopy in the evaluation of suspected bronchogenic carcinoma ?. *Chest* 1998; 113: 1244-1249.

Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, et al. ASTRO plenary: effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1183-1189.

Arriagada R. Current strategies for radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 209s-213s.

Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 14: 87-98.

Auerbach O, Garfinkel L. The changing pattern of lung carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 1973-1977.

Baldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer. Waiting to exhale. *Chest* 1997; 112: 229s-234 s.

Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest* 1997; 112: 1474-1479.

Belani Ch P, Ramanathan RK. Combined-Modality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Chest* 1998; 113: 53s-60s.

Bolliger CT, Perruchoud AP. Funcional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11: 198-212.

Bonomi PD. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer. En: Shiller JH edit. *Updates in advances in lung cancer. Prog Respir Res. Basel, Kragel, 1997, vol 29, pp 56-72.*

Bravo JL, Trueba A, Mañes N, Garcia JM. Qumioterapia inductora y cirugía en el tratamiento del carcinoma broncogénico IIIA. En: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ed. *Actualizaciones SEPAR Vol 1. Barcelona, JR Prous S.A, 1995, pag 237-253.*

Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1045 bronchoscopic examinations. *Chest* 1991; 99: 809-814.

Buccheri G, Ferrigno D. Pronostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1350-1364.

Bury Th, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, Radermecker M, Rigo P. Whole-body FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10: 2529-2534.

Bulzebruck H, Drings P, Kayser K, Schulz V, Tuengerthal S, Vogt-Moykopf I. Classification of lung cancer: first experiences with the new TNM classification (4 th edition). Eur Respir J 1991; 4: 1197-1206.

Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, Van Kaick G, Muller K-M, Vogt-Moykopf I. New aspects in the staging of lung cancer. Cancer 1992; 70: 1102-1110.

Caballero P, Alvarez-Sala R, Serrano MS. La resonancia magnética en el carcinoma de pulmón. Arch Bronconeumol 1997; 33: 351-356.

Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR et al. Lung Cancer: prespective and prospects. Ann Intern Med 1970; 73: 1003-1024.

Carbone DP. Oncogenes y genes supresores tumorales. Hospital Practice (ed. esp.) 1994; 9: 7-15.

Casanova J, Pac J, Mariñán M, Rojo R, Rumero J.C. Supervivencia en el cáncer de pulmón según los estadios de la nueva clasificación 1997. Arc Bronconeumol 1998; 34 supl 1: 102.

Colt HG, Dumon JF. Tracheobronchial stents: indications and applications. Lung Cancer 1993; 9: 301-306.

Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopy in peripheral and central lesions. En Prakash UBS ed.,Bronchoscopy. New York, Raven Press, 1994, pp 135-140.

Chechani V. Bronchoscopy diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996; 109: 620-625.

Damhuis RAM, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 7-10.

Detterbeck FC, Socinski MA. II-B or not II-B: The current question in staging non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 229-234.

Díaz P, Jiménez JI. El láser como recurso terapéutico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 256-259.

Díaz P. Diagnostic approach of solitary pulmonary nodules En: J. Strausz edit. *European Respiratory Monograph. Pulmonary endoscopy and biopsy techniques.* Sheffield, European Respiratory Journals Ltd, 1998, pp 181-192.

Durán J, Pagola MA, Agüero R, González JJ, Carbajo M, Ortega FJ, Hernández M, Ondiviela R. Papel de la tomografía computerizada (TC) de tórax en la definición de la extensión anatómica en el carcinoma broncogénico (CB). *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 23-28.

Elias AD. Small cell lung cancer. State of the art therapy in 1996. *Chest* 1997; 112: 251s-258s.

El-TorKy M, El-Zeky, Cameron J (1990). Significant changes in the distribution of histologic types of lung cáncer. *Cancer* 1990; 65: 2361-2367.

Fernández C., Martínez A. et al. Evolución en los tipos histológicos del carcinoma bronquial. Arch Bronconeumol 1998; 34 (Supl 1): 69.

García Prim JM, Mañes N, Bravo JL, Alix A. Correlación entre TNM pre y postquirúrgico en carcinoma broncogénico operado. Arch Bronconeumol 1998; 34 Supl 1: 67.

Garfinkel L, Stellman SD. Smoking and lung cancer in women: Finding in a prospective study. Cancer Rs 1998; 48: 6951.

Gasparini S, Ferretti M, Secchi E, Baldelli S, Zuccatosta L, Gusella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experiencie with 1027 consecutives cases. Chest 1995; 108: 131-137.

Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fibreoptic bronchoscopy: effect of experience of operator on diagnostic yield of bronchial biopsy in bronchial carcinoma. Br J Dis Chest 1982; 76: 397-399.

Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro S, Goldstraw P. Value of CT scanning and percutaneous fine-needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. Clin Radiol 1992; 46 (1): 18-22.

Ginsberg RJ. Resection of non-small cell lung cancer. How much and by what route. Chest 1997; 112: 203s-205s.

Glazer HS, Kaiser LR, Anderson DJ et al. Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. Radiology 1989; 173: 37-42.

Goldberg SK, Walkenstein MD, Aranson R. The role of staging bronchoscopy in the preoperative assessment of a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1993; 104: 94-97.

Goldberg-Kahn B, Healy JC, Bishop JW. The cost of diagnosis: a comparison of four different strategies in the workup of solitary radiographic lung lesions. *Chest* 1997; 111: 870-876.

Golden JA, Wang KP, Keith FM. Bronchoscopy, lung biopsy and other diagnostic procedures. En Murray JF & Nadel JA eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company, 2nd Ed 1994, pp 711-781.

Govert JA, Kopita JM, Matchar D, Kussin PS, Samuelson WN. Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung tumor. *Chest* 1996; 109: 451-456.

Greenberg ER, Korson R, Baker J et al. Incidence of lung cancer by cell type: a population-based study in New Hampshire and Vermont. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 599-603.

Grilli R, Oxman D, Julian JM. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1866-1872.

Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990; 25: 12-24.

Hanrahan JP, Sherman Ch B, Bresnitz EA, Emmons KM, Mannino DM. ATS statement on cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861-865.

Haponik EF, Kvale P, Wang K-P. Broncoscopia y otras técnicas. En: A.P Fishman edit. *Tratado de Neumología*. Barcelona, Ediciones Doyma S.A, 1991, pp 403-427.

Hernández J.R. Importancia y significado de los marcadores tumorales en Neumología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 485-487.

Hegmann K, Fraser A, Keaney R, Moser S, Nilasena D, Sedlars M, Higham-Gren L, Lyon J. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993; 4: 444-448.

Herndon II JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer ?. *Cancer* 1999; 85: 333-340.

Hopwood P, Stephens RJ, for de Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. Symptoms at presentation in lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11 (supp 1): 82.

Humphrey EW, Smart ChR, Winchester DP, Steele GD, Yarbrow JW, Chu KC, Triolo HH. National survey of the pattern of care for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 837-843.

Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberscopy. Baltimore, University Park Press, 1974.

Inoue K, Sato M, Fujimara S, Takashashi S, Usuda K, Kondo T, Tanita T, Handa M, Saito Y, Sagawa M. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980-1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:407-411.

Izarzuaga I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 311-319.

Janssen-Heijnen ML, Nab HW, van Reek J, van der Heijden LH, Schipper R, Coebergh JW. Striking changes in smoking behaviour and lung cancer incidence by histological type in south-east Netherlands, 1960-91. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 949-952.

Jensen OM, Estéve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1167-1256.

Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hiperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1065-1070.

Jiménez C, González JM, Escudero C, Garcia A, Roca J, Solano S, Pérez A. Epidemiología del tabaquismo. En: SEPAR ed. Manuales SEPAR. Volumen 1. Tabaquismo. Madrid, Aula Médica, 1995, pp 1-14.

Johnstone DW, Afifi HY, Feins RH. The role of chemotherapy and surgery in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. En: Shiller JH edit. Updates in advances in lung cancer. Prog Respir Res. Basel, Kragel, 1997, vol 29, pp 21-34.

Kato H, Konako C, Ono J. Cytology of the lung: techniques and interpretation. Tokio: Igaku-Shoin 1983; 30: 38-39.

Karsell PR. Diagnostic tests for lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68: 288-296.

Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function. Chest 1994; 105: 753-759.

Kristensen CA, Jensen PB, Poulsen HS, et al. Small cell lung cancer: biological and therapeutic aspects. Crit Rev Oncol Hematol 1996; 22: 27-60.

Kristjansen PEG, Hansen HH. Management of small cell lung cancer: a summary of the third international association for the study of lung cancer workshop on small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 263-266.

Kumar P. The role of thoracic radiotherapy in the management of limited-stage small cell lung cancer. Chest 1997; 112: 259s-265s.

Kvale PA. Collection and preparation of bronchoscopic specimens. Chest 1987; 73: 707-712.

Landreneau RJ, Mack MJ, Dowling RD, Luketich JD, Keenan RJ, Ferson PF, Hazelrigg SR. The role of thoracoscopy in lung cancer management. *Chest* 1998; 113: 6s-12s.

Laroche C, Wells F, Coulden R, Stewart S, Goddard M, Lowry E, Price A, Gilligan D. Improving surgical resection rate in lung cancer. *Thorax* 1998; 53: 445-449.

Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ. Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. A comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest* 1998; 114: 704-709.

Lederman J.A, Ornelas D. The biology of lung cancer. En: S.G Sapiro, edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, European Respiratory Journal, 1995, pp 72-89.

Lee FYW, Mehta AC. Basic Techniques in flexible bronchoscopy. En: Ko-Pen Wang y Atul C Mehta, edit. *Flexible bronchoscopy*. Oxford, Blackwell Science ltd, 1995, pp 95-118.

Lewis JW, Pearlberg JL, Beute GH et al. Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and no. *Ann Thoracic Surg* 1990; 49: 591-595.

Lopez Encuentra A, Padilla J, Martín A, Silvestre ME. Abordaje multidisciplinario del tratamiento del cáncer primitivo de pulmón. Ponencia al I Congreso Luso-Espanhol de Pneumologia. Lisboa, Mayo 1989.

López Encuentra A. Carcinoma broncogénico en no fumadores. Arch Bronconeumol 1995; 31: 3-5.

Lubin JH, Blot WJ. Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. J Natl Cancer Inst 1984; 73: 383-389

Lyubsky S, Jacobson MJ. Lung cancer. Making the diagnosis. Chest 1991; 100: 511-520.

Makitaro R, Paakko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. Eur Respir J 1999; 13: 436-440.

Mann SG. Epidemiology of lung cancer. En: Scarantino Chw, ed. Lung cancer. Berlín, Springer-Verlag, 1985, pp 1-7.

Mañe JM, Estapé J, Sánchez-Lloret J et al. Age and clinical characteristics of 1433 patients with lung cancer. Age Ageing 1994; 23: 28-31.

Marín A, Agustí-Vidal A, Ramirez J. Formas clínicas y variedades histológicas de presentación. En: Agustí-Vidal A, Estapé J, Sánchez-Lloret, eds. Monografías clínicas en Oncología. Cáncer de pulmón. Barcelona, Doyma, 1990, pp 1-8.

Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. Chest 1994; 106: 861-865.

Mark VHF, Johnston IDA, Hetzel MR, Grubb C. Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990; 45: 718-720.

Marshall RJ, Curzón PDG, Pearson SB. Prognosis in squamous cell lung cancer: the contribution of plasma proteins. *Tumor Dignos Ther* 1985; 6: 195-198.

Martínez E, Aparicio J, Sanchís J, de Diego A, Martínez E, Cases E, Sanchis F. Fibrobroncoscopia en el cáncer de pulmón: relación entre radiología, endoscopia, histología y rendimiento diagnóstico en una serie de 1801 casos. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 291-296.

McCloud T, Bourgounin P, Greenberg R et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319-323.

Mehta MP. Role of chemotherapy and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. En: Shiller JH edit. *Updates in advances in lung cancer*. Prog Respir Res. Basel, Kragel, 1997, vol 29, pp 35-55.

Mina JD, Higgins GA, Glatsein EJ. Cáncer de pulmón. En: De Vita VI, Jr. Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principios y práctica de oncología*. Barcelona, Salvat, 1988, pp 474-561.

Minami H, Ando Y, Nomura F, Sakai S, Shimokata K. Interbronchoscopist variability in the diagnosis of lung cancer by flexible bronchoscopy. *Chest* 1994; 105:1658-1662.

Mitruka S, Landreneau RJ, Mack MJ et al. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery* 195; 118: 676-684.

Mountain CF. Prognostic implications of the international staging of lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 236-245.

Mountain CF. A New International Staging System for Lung Cancer. *Chest* 1986; 89 (Supl): 225s-233s.

Mountain CF. Revisions in the Internacional System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.

Muers MF, Shevlin P, Brown J. Prognosis in lung cancer: phisicians' opinions compared with outcome and predictive model. *Thorax* 1996; 51: 894-902.

Muers MF. Quality of life and symptom control. En: S.G Spiro edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, European Respiratory Journals Ltd 1995, 361-394.

Muller KM. Lung cancer: morphology. En: S.G Spiro ed. *Carcinoma of the lung. European Respiratory Monograph*. Sheffield, European Respiratory Journals Ltd 1995, pp 50-71.

Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997; 112: 242s-248s.

O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1604-1614.

Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. En : SG Spiro ed. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, European Respiratory Journals Ltd 1995, pp 1-17.

Orbea L, Justo E, Ledro D. Cáncer de pulmón en Medicina Interna. *An Med Intern (Madrid)* 1992; 9: 279-281.

Parker SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-29.

Pastorino U. Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109: 96s-101s.

Pearson FG. Surgical techniques in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 1980; 100: 523-526.

Pérez A, Abreu J, González I, Cabrera A, Santolaria F, Fernández, Hernández L. Cáncer broncopulmonar: valor predictivo de la broncoscopia. *Neoplasia* 1987; 4: 192-194.

Pérez CA, Stanley K, Grundy G et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 1091-1099.

Perlmutter LM, Johnston WW, Dunnick N. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR* 1989; 152: 451-455.

Pignon JP, Arriagada R, Idhe et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.

Plaza P, Franco J, Inchaurreaga I, González E, Blanquer R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 71.

Quinn D, Gianlupi A, Broste. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996; 110: 1474-1479.

Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 1998; 16: 651-657.

Ramí R, Duque JL, Hernández JR, Sánchez de Cos J. Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa actualizada sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 437-452.

Rawson NSB, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61: 597-604.

Reid PT, Ruud RM. Diagnostic investigations in lung cancer. En: S.G Sapiro, edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, European Respiratory Society Journals Ltd, 1995, pp 188-211.

Reilly JJ. Preparing for pulmonary resection. Preoperative evaluation of patients. *Chest* 1997; 112: 206s-208s.

Richards F, Choplin RH. Diagnostic workup. En Scarantino ChW, de. *Lung cancer*. Berlín, Springer-Verlag, 1985, pp 55-74.

Rodriguez M. Factores de riesgo del cáncer broncopulmonar en la provincia de Santa Cruz de Tenerife. Estudio de casos y controles. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 1988.

Roger N, Gay M, San Martín, Casadevall J, Franquesa R, B-Alentorn, Serra-Batlles J, Brugués J. Registro de cáncer de pulmón (1985-1997): estudio descriptivo y de supervivencia. *Arch Bronconeumol* 1998; 34 (Supl 1): 70.

Romero S, Hernández C, Pérez A. Valor pronóstico de la enolasa neuro-específica sérica en el carcinoma bronquial de células pequeñas. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 399.

Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 99-110.

Sánchez-Lloret J, Grau JJ, Tarragó E, Ayuso C, Vilana R, Callejas M, Agustí A, Ussetti P. Diagnóstico de extensión. En: Agustí-Vidal A, Estapé J, Sánchez-Lloret J eds. *Monografías clínicas en Oncología. Cáncer de pulmón*. Barcelona, Doyma, 1990, pp 19-45.

Sanderson DR, Fontana RS. Early lung cancer detection and localization. *Ann Otol* 1975; 84: 583-588.

Sandler AB, Buzaid AC. Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung Cancer* 1992; 170: 249-265.

Santabárbara P. Evolución y pronóstico. En: Agustí-Vidal A, Estapé J, Sánchez-Lloret J eds. *Monografías clínicas en Oncología. Cáncer de pulmón*. Barcelona, Doyma, 1990, pp 88-98.

Samet JM. The epidemiology of lung cancer. *Chest* 1993; 103: 20s-29s.

Scagliotti G.V. Symptoms and signs and staging of lung cancer. En: SG Spiro ed. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, European Respiratory Journals Ltd, 1995, pp 91-136.

Seifter EJ, Idhe DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; 15: 278-299.

Shaffer K. Radiologic evaluation in lung cancer. Diagnosis and staging. Chest 1997; 112: 235s-238s.

Shepherd FA, Evans WK, Feld R et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol 1988; 6: 832-838.

Shields TW, Higgins GAJ, Matthews MJ et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 481-488.

Soler JJ, Perpiñá M, Greses JV, Calvo V, Padilla J, París F. Fiabilidad del diagnóstico anatomopatológico prequirúrgico en el carcinoma broncogénico primario. Med Clin (Barc) 1997; 108: 81-86.

Sridhar KS, Raub W Jr, Duncan RC, Hilsenbeck S, Richman SP. Lung carcinoma in 1366 patients. Am J Clin Oncol 1991; 14: 496-508.

Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst 1980; 65: 25-32.

Strauss G.M. Measuring Effectiveness of lung cancer screening. From consensus to controversy and back. Chest 1997; 112: 216s-228s.

Takigawa N, Segawa Y, Okahara M et al. Prognostic factor for advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. Lung Cancer 1996; 15/1: 67-77.

Tanaka I, Matsubara O, Kasuga T, Takemura T, Inoue M. Increasing incidence and changing histopathology of primary lung cancer in Japan. *Cancer* 1988; 62: 1035–1039.

Tang J, Morris J, Wald N, Hole D, Shipley M, Tunstall-Pedoe. Mortality in relation to tar yield of cigarettes: a prospective study of four cohorts. *BMJ* 1995; 311: 1530-1533.

Teeter SM, Holmes FF, McFarlane MJ. Lung carcinoma in the elderly population: influence of histology on the inverse relationship of stage to age. *Cancer* 1987; 60: 1331-1336.

Thatcher N, Ranson M, Anderson H. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. En: S.G Spiro, edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, *European Respiratory Journal*, 1995, pp 269-305.

Thomas JSJ, Lamb D, Ascroft T et al. How realible is the diagnosis of lung cancer using small biopsy specimens?. Report of a UKCCCR Lung Cancer Working Party. *Thorax* 1993; 48: 1135-1139.

Tonato M. The role of neoadyuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996; 109: 93s-95s.

Tong L, Spitz MR, Fueger JJ, Amos Ch I. Lung cancer in former smokers. *Cancer* 1996; 78: 1004-1010.

Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States Lung Carcinoma Incidence Trends. *Cancer* 1996; 77: 2464-2470.

Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 191-202.

Van Houtte P, Mornex F. Radiotherapy of non-small cell and small cell lung cancer. En: S.G Spiro, edit. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, *European Respiratory Journal*, 1995, pp 241-268.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA and the Leuven Lung Cancer Group. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 1480-1486.

Vincent MD, Ashley SE, Smith LE. Prognostic factors in small cell lung cancer: a simple prognostic index is better than conventional staging. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1589-1599.

Wald NJ, Thompson SG, Densem JW, Boreham J, Bailey A. Serum beta-carotene and subsequent risk of cancer: results from the BUPA study. *Br J Cancer* 1989; 57: 428-433.

Wang K-P. Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy. En: Ko-Pen Wang y Atul C Mehta, edit. *Flexible bronchoscopy*. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1995, pp 206-214.

Ward P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell lung carcinoma of the lung ? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-895.

Webb WR, C. Gatsonis, E.A Zerhouni et al. CT and MR staging in non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178: 705-713.

White P, Adams H, Crane M et al. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumors. *Thorax* 1994; 49: 951-957.

W.H.O. Hystological typing of tumor, 2^a ed. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-126.

Wynder EL, Covey LS. Epidemiologic patterns in lung cancer by histologic type. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1491-1496.

Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. En: S.G Spiro, ed. *European Respiratory Monograph. Carcinoma of the lung*. Sheffield, European Respiratory Journal, 1995, pp 18-49.

Zelen M. Key note address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 31-42.

Zheng T, Holford TR, Boyle P, Chen Y, Ward BA, Flannery J. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer* 1994; 74: 1556-1567.