

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**El carcinoma broncogénico en la provincia de Segovia.
Análisis de una década**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Graciliano Estrada Trigueros

DIRECTORES

**Javier de Mínguez Díez
Javier Jareño Esteban
Carlos Pérez de Oteyza**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO EN LA PROVINCIA
DE SEGOVIA. ANÁLISIS DE UNA DÉCADA**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

AUTOR

Graciliano Estrada Trigueros

DIRECTORES

DOCTOR JAVIER DE MIGUEZ DIEZ

DOCTOR JAVIER JAREÑO ESTEBAN

DOCTOR CARLOS PEREZ DE OTEYZA

Madrid Octubre de 2015

A mis padres, a mi mujer y a Gonzalo

Agradecimientos

Quiero mostrar mi agradecimiento a muchas personas, pero especialmente:

Al Doctor Javier De Miguel Díez por haber tenido la paciencia y la sabiduría en la dirección de esta tesis, sin su apoyo hubiese sido imposible finalizarla.

Al Doctor Javier Jareño que fue el que me animó a escribir lo que estaba realizando en el día a día, y que fue el origen de este trabajo

Al Doctor Perez Oteyza por su confianza en mi trabajo.

Al Doctor López Encuentra por habernos inculcado una manera de trabajar en medicina que nos ayuda en el día a día, él nos enseñó mucho de la enfermedad que es objeto de esta publicación.

A las gentes de Segovia, por su reconocimiento de mi trabajo en el día a día, lo veo en el cariño diario.

Especialmente a mi familia, por el tiempo que les he robado

RESUMEN

1. Introducción

El cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico (CB) es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento descontrolado de células del tracto respiratorio. El lugar de origen puede ser el bronquio, el propio parénquima o la pleura. Independientemente de donde se origina se entiende que es una misma enfermedad.

El agente etiológico más frecuente y claramente demostrado es el tabaco, aunque existen otros factores que también se ha demostrado como causa de CB.

Existen 4 tipos fundamentales de CB, Epidermoide, Adenocarcinoma, Carcinoma de Células Grandes y Microcítico. Existe un aumento de casos de Adenocarcinoma, aunque en nuestro país el más frecuente sigue siendo el Epidermoide.

La mayoría de los pacientes son varones pero en los últimos años ha aumentado el número de mujeres, fiel reflejo de la incorporación al tabaquismo a lo largo del tiempo.

La edad al diagnóstico es avanzada, sobre todo en varones y se acompaña de comorbilidad.

El tratamiento empleado más frecuentemente es la QT. La supervivencia global es baja y está muy influenciada por el tratamiento quirúrgico y el grado de extensión del CB

2. Objetivos

El objetivo principal es **conocer las características epidemiológicas de todos los pacientes diagnosticados de CB en la provincia de Segovia desde el año 2000 al 2010.**

Otros objetivos son:

1. Analizar la incidencia a lo largo del tiempo
2. Estudiar el diagnóstico por sexo durante el periodo de estudio
3. Evaluar los cambios en la histología del CB
4. Analizar la supervivencia global a 5 años en la población a estudio
5. Estudiar la supervivencia en función de la extensión, sexo, edad y tratamiento recibido
6. Evaluar la comorbilidad y su impacto en la supervivencia

3. Material y métodos

Se trata de un **estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CB en la provincia de Segovia desde el año 2000 al 2010.** A continuación se muestran los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados por criterios citohistológicos de cáncer de pulmón en el periodo 2000-2010 en la provincia de Segovia.

Pacientes sin diagnóstico citohistológico que han sido diagnosticados de cáncer de pulmón desde el punto de vista clínico y radiológico por parte de al menos dos facultativos debiendo haberse codificado en los informes de alta

como cáncer de pulmón. Unos de los dos facultativos que incluye el caso como CB es neumólogo.

Criterios de exclusión

Pacientes con CB procedentes de otras regiones pero que se han diagnosticado en la provincia de Segovia por determinadas circunstancias

Pacientes con tumores metastásicos de otro origen no pulmonar.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

4. Resultados

Se han incluido en el estudio **552 casos**. La tasa bruta de incidencia es de 35 casos por 100000 habitantes. La mayoría son **varones (90%)**. La **mujeres han aumentado en número a los largo de la década**, los tres primeros años sumaban 13 casos, mientras que en los tres últimos 25.

La mayoría de los pacientes tenían relación con el tabaco. **Sólo en 8% de los casos no habían fumado.**

El modo diagnóstico más frecuente es la fibrobroncoscopia, un 69%.

La **histología** en la mayoría de los enfermos era CBNCP 438 (79%); 89 casos (16%) fue diagnosticado de CBCP y Clínico Radiológico 25 casos (4%). La distribución de los casos de CBNCP fue la siguiente: **Epidermoide 217 (49%)**, Adenocarcinoma 113 (25%), CB Célula grande 38 (7%), Carcinoma sin otra caracterización 17 (3%), Otros 58 (10%). El último año el número de pacientes con adenocarcinomas superaron en número al de epidermoides

La mayoría están en estadios potencialmente irresecables de tal manera que si unimos el estadio III y IV de los CBNCP son 351 el 64% de los casos. Los estadios iniciales I y II son 106 (18%)

El **primer tratamiento** aplicado se distribuye así: **Quimioterapia 285 (52%), Radioterapia 19 (4%), Cirugía 77 (14%), Tratamiento paliativo 128 (23%).**

La supervivencia global a 5 años es de 10%, con una mediana de 9,62 meses. Existen una mejor supervivencia con diferencia estadísticamente significativas entre los pacientes que tienen menos de 70 años respecto a los de más de 70 años, aquellos que está en estadios locales respecto a los que están en estadios regionales y los sometidos a cirugía respecto al resto de tratamientos aplicados.

Los pacientes con una puntuación mayor de tres puntos de comorbilidad en la escala de Charlson tienen un peor supervivencia respecto a los que tienen menos o igual de tres puntos ($p < 0,03$).

5. Conclusiones

Conclusión general

La incidencia del CB en la provincia de Segovia es similar a otras provincias de su entorno pero más baja que a nivel regional o nacional. La **mediana de edad es elevada, 70 años**. El tipo histológico más frecuente es el Epidermoide. El factor de riesgo fundamental es el tabaco, no parece existir ningún factor de riesgo añadido en la provincia de Segovia. **El 80% de los pacientes está estadios III y IV al diagnóstico**. El tratamiento más utilizado es la QT, se

operan al 14% de los pacientes y en el 23% de los casos sólo existe un tratamiento paliativo. La supervivencia global es muy pobre y está muy influenciada por el tratamiento quirúrgico, la extensión tumoral y la edad menor de 70 años. La presencia de comorbilidad es frecuente en estos pacientes y tiene un impacto negativo en la supervivencia.

Conclusiones específicas

1. **El número de casos en Segovia se mantiene estable** a lo largo de la década, existiendo poca la variabilidad interanual
2. **El número de casos en la mujer casi se ha duplicado** en los tres últimos años respecto a los tres primeros de la década
3. El **adenocarcinoma ha ido en aumento**, siendo la estirpe más frecuente en el 2010, aunque el epidermoide es el más frecuente aún de forma global.
4. **La supervivencia global es muy baja**, en consonancia con otros estudios, aunque no es la peor a pesar de ser pacientes mayores y con comorbilidad
5. Son factores de **buen pronóstico** e independientes para la **supervivencia tener un estadio local, ser operados y tener menos de 70 años.**
6. La comorbilidad medida por **el índice Charlson influye negativamente en la supervivencia** si la puntuación es mayor de tres puntos.

OVERVIEW

1. Introduction

Carcinoma or lung cancer bronchogenic (CB) is a set of diseases resulting from the uncontrolled growth of cells of the respiratory tract. The place of origin can be the bronchus, own parenchyma or the pleura. Regardless of where originates means that it is a disease.

The Etiologic Agent more frequently and clearly demonstrated is tobacco, although there are other factors that also has been proven as a cause of CB.

There are 4 basic types of CB, squamous cell, Adenocarcinoma, large cell and non-small Cell Carcinoma. There is an increase in cases of Adenocarcinoma, although in our country the most frequent is still the squamous cell.

The majority of patients are male but in recent years has increased the number of women, faithful reflection of the addition to the smoking over time.

Age at diagnosis is an advanced, especially in males, and is accompanied by comorbidity.

The treatment most frequently used is the QT. Overall survival is low and is very influenced by the surgical treatment and the degree of extension of the CB

2 Objectives

The main objective is **determining the epidemiological characteristics of all patients diagnosed with CB in the province of Segovia from 2000 to 2010.**

Other objectives are:

1. Analyze the incidence over time

2. Study the diagnosis by sex during the study period
3. Assess changes in histology of the CB
4. Analyze the overall survival at 5 years in the study population
5. Study the survival depending on the extension, sex, age and treatment received
6. Assess the co-morbidity and its impact on survival

3. Material and Methods

It is a **retrospective of all patients diagnosed with CB in the province of Segovia from the year 2000 to 2010 study**. Below are the criteria for inclusion and exclusion.

Inclusion criteria

Patients diagnosed by criteria citohistologicos of lung cancer in the 2000-2010 period in the province of Segovia.

Patients without cytohistological diagnosis who have been diagnosed of lung cancer from the clinical and radiological perspective by at least two physicians must have been encoded as a lung cancer reports. One of two physicians including the case as CB is pulmonologist.

Exclusion criteria

Patients with CB from other regions but that have been diagnosed in the province of Segovia by certain circumstances

Patients with metastatic from another source not lung tumors.

For the statistical analysis of the data is utilizó the statistical program SPSS version 20.

4. Results

552 cases have been included in the study. The crude incidence rate is 35 cases per 100000 inhabitants. Most are **males (90%)**. The **women** have **increased in number to along the Decade**, the first three years, there were 13 cases, while in the three last 25.

Most of the patients had relationship with tobacco. **Only in 8% of cases had not smoked.**

The most frequent diagnostic mode is the fiberoptic bronchoscopy, 69%.

It **histology** in the majority of patients was CBNCP 438 (79%); 89 cases (16%) was diagnosed of CBCP and clinical radiological 25 cases (4%). The distribution of CBNCP cases was as follows: **epidermoid 217 (49%)**, Adenocarcinoma 113 (25%), CB 38 large cell (7%), Carcinoma without another characterization 17 (3%), other 58 (10%). Last year the number of patients with adenocarcinomas exceeded in number to the cell

Most are potentially unresectable stage in such a way that if we join the stage III-IV of the CBNCP are 351 64% of cases. The early stages I and II are 106 (18%)

The **first treatment** is thus distributed: **chemotherapy 285 (52%)**, **radiation therapy 19 (4%)**, **surgery 77 (14%)**, **128 palliative care (23%)**.

Overall survival at 5 years is 10%, with a median of 9,62 months.

There are better survival with statistically significant difference between patients who have less than 70 years on from more than 70 years, those that are in local stadiums which are regional stadiums and those undergoing surgery compared to the rest of the treatments applied.

Patients with one higher of three points of comorbidity on the scale of Charlson score have a worse survival with respect to those who have less or equal of three points ($p < 0.03$).

5. Conclusions

General conclusion

The incidence of the CB in the province of Segovia is similar to other provinces of their environment but lower than a regional or national level. The **median age is high, 70**. The most frequent histological type is the squamous cell. The fundamental risk factor is the tobacco, does not seem to be any factor of risk added in the province of Segovia. **80% of the patients is stage III and IV at diagnosis**. The **most commonly used treatment is the QT, operated to 14% of patients and in 23% of cases there is only a palliative treatment**. Overall survival is very poor and is very influenced by the surgical treatment, the tumor extension and under 70 years of age. The presence of co-morbidity is common in these patients and has a negative impact on survival.

Specific conclusions

1. **The number of cases in Segovia is stable** over the Decade, existing little Interannual variability
2. **The number of cases in women has almost doubled** in the past three years with respect to the first three of the Decade

3. **Adenocarcinoma has been increasing**, with the most frequent in the 2010 race, although the squamous cell is still the most frequent globally.
4. **Overall survival is very low** , in line with other studies, although it is not the worst despite being elderly with comorbidity
5. They are **good prognostic** factors and Independents for the **survival having a local stadium, be operated and having less than 70 years.**
6. Comorbidity as measured by **the Charlson index is negatively influencing survival** if the score is greater than three points

Abreviaturas

CP: cáncer de pulmón

CB: carcinoma broncogénico

CBNCP: carcinoma broncogénico no células pequeñas

CBCP: carcinoma broncogénico células pequeñas

CBCP-EE: carcinoma broncogénico células pequeñas, estadio extendido

CBCP-EL: carcinoma broncogénico células pequeñas, estadio limitado

VENLA: *VideoAssited Mediastinoscopic LymphAdenectomy*

TENLA: *Transcervical extended Mediastinoscopic LymphAdenectomy*

SEPAR: Sociedad Española de Patología Respiratoria

SOCALPAR: Sociedad Castellano y Leonesa de Patología Respiratoria

IASLC: International Association for Lung Cancer Study

IC: Índice de Charlson

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

Qimioterapia: QT

Radioterapia: RT

FB:Fibrobroncoscopia

EBUS: endobronchial untrasound

PT: punción transbronquial

IARC: International Association Research of Cancer

BAAL: lavado bronquioloalveolar

INE: Instituto Nacional de Estadística

ÍNDICE

Resumen

Abrebiaturas

A. INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN Y FACTORES ETIOLÓGICOS

1.1 Definición.....	19
1.2 Factores etiológicos.....	19

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 Incidencia.....	24
2.2 Mortalidad.....	27
2.3 Edad.....	29
2.4 Sexo.....	29
2.5 Histología.....	30
2.6 Extensión tumoral.....	32
2.7 Supervivencia.....	32

3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

3.1 Clasificación de los tumores epiteliales de pulmón.....	33
3.2 Clasificación de los Adenocarcinomas.....	36

4. EXTENSIÓN TUMORAL .CLASIFICACIÓN TNM

4.1 Clasificación TNM 1998 y 2002 (Quinta y Sexta edición).....	37
4.2 Clasificación TNM 2009 (Séptima edición).....	43

5. MODO DIAGNÓSTICO

5.1 Broncoscopia.....	50
5.2 Punción transtorácica.....	55

5.3 Técnicas pleurales.....	56
5.4 Nuevas técnicas diagnósticas.....	56

6. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN NO QUIRÚRGICA

6.1 Punción transbronquial.....	58
6.2 EBUS lineal/radial.....	59

7. PROCEDIMIENTOS DE ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

7.1 Mediastinoscopia.....	62
7.2 Mediastinotomía.....	62
7.3 VENLA.....	62
7.4 TEMPLA.....	63
7.5 Videotoracoscopia diagnóstica.....	64
7.6 Toracotomía diagnóstica.....	65

8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

8.1 Lobectomía.....	68
8.2 Neumonectomía.....	68
8.3 Resección sublobar.....	69
8.4 Disección ganglionar.....	70

9. QUIMIOTERAPIA

9.1 Principios generales del tratamiento.....	73
9.2 Tipos de fármacos empleados.....	77
9.3 Quimioterapia en el CBCP.....	80
9.4 Quimioterapia en el CBNCP.....	81

10. RADIOTERAPIA

10.1 Principios generales de la radioterapia.....	82
10.2 Indicaciones en el CBCP.....	84
10.3 Indicaciones en el CBNCP.....	88

11. EL CB EN LA PROVINCIA DE SEGOVIA

11.1 La provincia de Segovia.....	89
11.2 Organización Sanitaria de la provincia.....	89
11.3 Publicaciones del CB de Segovia.....	90

B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis.....	91
2. Objetivos.....	91

C. MATERIAL Y METODOS

1. Población a estudio.....	92
2. Criterios de inclusión y exclusión.....	92
3. Variables de estudio.....	93
4. Análisis estadístico.....	95

D. RESULTADOS.....96

E. DISCUSIÓN.....118

1. Consideraciones generales.....	118
2. Incidencia.....	121
3. Edad.....	123
4. Sexo.....	128

5. Histología.....	131
6. Factores etiológicos: Tabaquismo.....	133
7. Extensión tumoral.....	136
8. Tratamientos aplicados.....	138
9. Pronóstico. Análisis de Supervivencia.....	142
10. Comorbilidad.....	144
F. CONCLUSIONES.....	146
G. BIBLIOGRAFÍA.....	148

A. INTRODUCCION

1. DEFINICIÓN Y FACTORES ETIOLÓGICOS

1.1 Definición

El cáncer de pulmón es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento descontrolado de células del tracto respiratorio. El lugar de origen puede ser el bronquio, el propio parénquima o la pleura. Independientemente de donde se origina se entiende que es una misma enfermedad. Aunque la se conoce como cáncer de pulmón (CP), es más correcta la denominación de carcinoma broncogénico (CB)¹.

1.2 Factores etiológicos

Tabaco

La relación entre el consumo del tabaco y el CB es hoy por hoy es indiscutible, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer^{2,3}. La mayoría de los casos se producen en fumadores y exfumadores y se estima que la media de años de vida perdidos en España, debido al consumo de tabaco, es de 15 años⁴. Todos los tipos histológicos de CB están relacionados con el humo del tabaco, aunque la asociación crece en el epidermoide y en el microcítico, y es menor, clásicamente, en los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes⁵. Estudios estudios han demostrado que la incidencia de adenocarcinoma pulmonar en fumadores ha aumentado, mientras que la de cáncer epidermoide está disminuyendo y esto podría ser atribuido, entre otros

factores, a los cambios sustanciales que se han producido en los componentes de los cigarrillos.⁶

Estos cambios provocan variaciones en la dosis de los carcinógenos inhalados como el nitrato, cuyos niveles en el humo del tabaco están aumentando, lo que está contribuyendo a elevar la dosis de nitrosaminas específicas del tabaco que se postulan como inductoras del desarrollo de adenocarcinomas. El riesgo de desarrollar CB aumenta en función de la cantidad de cancerígenos acumulada. El efecto del tabaco sobre el pulmón, se desarrolla con la llegada del humo a los alveolos, donde no se pueden absorber los hidrocarburos policíclicos aromáticos por ser sustancias liposolubles. Estas sustancias cancerígenas son fagocitadas por los macrófagos alveolares, que se eliminan con la expectoración. En muchas ocasiones, los macrófagos se rompen liberando las sustancias fagocitadas a nivel de la superficie bronquial lo que irrita la mucosa obligando a la membrana basal a proliferar. Finalmente, el epitelio se termina estratificando, produciendo metaplasia de células escamosas, que evolucionará a displasia y, posteriormente, a carcinoma *in situ* y a carcinoma invasor.

Humo de tabaco de segunda mano

En los últimos 20 años se ha documentado repetidamente que la exposición a humo de tabaco de segunda mano causa cáncer de pulmón en sujetos no fumadores⁷. La asociación causal del tabaquismo involuntario con el cáncer de pulmón es biológicamente plausible, por la presencia de carcinógenos con demostrada actividad genotóxica en el humo secundario. También se ha demostrado la excreción urinaria de una nitrosamina (4-metilnitrosamina-1-

3pyridyl-1-butanona), un potente carcinógeno específico del tabaco, en personas no fumadoras expuestas al humo de tabaco de segunda mano.⁸

Contaminación atmosférica

La exposición a partículas contaminantes ambientales como el dióxido de sulfuro producido por los humos de los coches y calefacciones, está en relación con el desarrollo de CB. Según varios estudios prospectivos multicéntricos, un aumento en la concentración de estas partículas de polución está asociado a un incremento de la mortalidad por CB.⁹

Contaminación urbana

Las partículas de alquitrán o brea, presentes en el pavimento de las calles, contienen hidrocarburos policíclicos aromáticos cancerígenos que contribuyen al aumento de la incidencia de CP en el medio urbano sobre el rural.¹⁰

Contaminación laboral

Radón

El radón es un gas radiactivo que se produce al descomponerse el uranio de forma natural. El radón y sus isótopos (sobre todo el polonio-218 y el polonio-214) emiten partículas alfa que causan mutaciones en las bases del DNA y roturas cromosómicas. Estos radioisótopos, al ser inhalados, se depositan en el pulmón y dañan las células que recubren la vía aérea, pudiendo provocar

cáncer en el tracto respiratorio. A finales del siglo XIX, antes del inicio del consumo de tabaco manufacturado, el radón fue el primer factor de riesgo descrito en relación con el CB debido al aumento de esta enfermedad en mineros que trabajaban en minas subterráneas de uranio¹¹. Desde 1970 se sabe que el radón, un gas invisible, inodoro y sin sabor, también se encuentra en el ambiente.¹²

Asbesto

La relación de la exposición a asbesto con el aumento de riesgo de padecer CB ha sido ampliamente estudiada¹³. Se ha encontrado diferente riesgo según el nivel de exposición y el tipo de fibras utilizado para la creación de materiales ignífugos, aislantes, uralitas y otros productos utilizados, fundamentalmente en la construcción. Actualmente su uso está prácticamente eliminado en muchos países.

Arsénico

En estudios en cohortes realizado individuos que eran fundidores de cobre y mineros de estaño, expuestos al arsénico, se ha demostrado una mayor incidencia en CB. También se ha demostrado esta relación, en sujetos expuestos a agua para consumo doméstico con elevados niveles de arsénico.¹⁴

Sílice

Parece demostrada una mayor incidencia de CB entre las personas con silicosis, incluso en ausencia de hábito tabáquico¹⁵.

Contaminación doméstica

Combustión de carbón y biomasa

La mitad de la población mundial utiliza combustibles sólidos para cocinar y calentarse, a menudo en espacios poco ventilados. La combustión incompleta de estos productos contiene partículas respirables y componentes orgánicos carcinógenos, como benzopireno, formaldehído y benceno. Es un hecho conocido que la exposición ocupacional a productos de la combustión del carbón inhalados produce CB. En estudios recientes se ha demostrado efectos similares con el uso doméstico del carbón¹⁶. Sin embargo aún es limitada la evidencia científica que apunta hacia un de padecer CB con la exposición a humo procedente de combustión de biomasa (fundamentalmente, madera y paja) y vapores de cocina.

Factores endógenos

Sexo

Existen estudios prospectivos de cohortes que han demostrado de forma fehaciente que la frecuencia de muerte por CB es mayor en hombres que en mujeres, tanto en ausencia como en presencia del hábito tabáquico.¹⁷ De cualquier manera, la relación con el sexo es menos clara para la incidencia que para la mortalidad. De hecho, existen hipótesis que afirman que la incidencia puede ser mayor en mujeres fumadoras que en fumadores, aunque la mortalidad sea mayor en fumadores que en fumadoras¹⁸. En este sentido se ha observado en los programas de cribado con TAC torácico helicoidal, es más frecuente detectar el CB en mujeres,¹⁹ porque en ellas progresa más lentamente que en los varones. Por lo tanto, en realidad, existiría una mayor prevalencia de cáncer de pulmón en mujeres en vez de una mayor incidencia.

Raza y/o etnia

Se ha postulado que existe mayor riesgo de CP en no individuos fumadores afroamericanos y asiáticos que en blancos, sin embargo esto únicamente ha podido ser demostrado en hombres afroamericanos de 40 a 54 años.²⁰

Antecedentes familiares

El riesgo de padecer CB está aumentado en los familiares (hermanos, hijos y nietos) de un paciente que lo haya padecido.²¹

Antecedentes personales

El riesgo de padecer un segundo CB está aumentado en un paciente que ya lo haya padecido previamente. Además, es conocido el *scar-carcinoma* o cáncer que aparece sobre una cicatriz, más frecuentemente adenocarcinoma. Por lo tanto, enfermedades como la tuberculosis, las bronquiectasias, los infartos pulmonares, los cuerpos extraños, la fibrosis pulmonar idiopática, pueden causar cicatrices o irritación crónica sobre el parénquima pulmonar y pueden ser el origen de un *scar-carcinoma*.²²

2. EPIDEMIOLOGIA

2.1 Incidencia

El CB es el cáncer más común en el mundo desde hace varias décadas y, en el momento actual, ocupa la segunda causa de muerte en los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo²³. Después de las enfermedades vasculares, que siguen ocupando el primer lugar, el CB es la primera causa neoplásica de muerte en el mundo. Se estima que en el 2008 hubo 1,61 millones de nuevos casos de CB, representando el 12,7% de todos los nuevos cánceres. También fue la causa más común de muerte por cáncer, con 1,38 millones de muertes (18,2% del total). La mayoría de los casos se producen actualmente en los países en desarrollo (55%)²⁴. El CB sigue siendo el cáncer más común en varones en Centro y Sur de Europa, así como en Europa del Este, América del Norte y Asia Oriental. En cambio las tasas más bajas se registran en África Central y Occidental. (2,8 y 3,1 por 100.000), respectivamente²⁵. En las mujeres, en general las tasas de incidencia son más bajas pero, a nivel mundial, el CB es actualmente el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres (516.000 casos, 8,5% de todos los cánceres) y la segunda causa más común de muerte por cáncer (427.000 muertes, el 12,8% del total). La tasa de incidencia más alta se observa en América del Norte donde el CB es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, y la más baja en África Central. De forma global el CB representa la primera causa de muerte por cáncer en varones, en las mujeres el primero sería la mama, ocupando el en las mujeres el cuarto puesto aunque con tendencia creciente, siendo en el caso de EE.UU., la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En

España se viene registrando, desde mitad del siglo pasado, un aumento progresivo del número de defunciones por CB. Sigue predominando en el sexo masculino, pero se observa que la diferencia entre ambos sexos ha disminuido en los últimos años.²⁶

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2009²⁷, en nuestro país, las causas de muerte por grandes grupos de enfermedades mantuvo el mismo patrón de mortalidad que en años anteriores. Las tres causas principales de defunción fueron: las enfermedades del sistema circulatorio (31,2%), los tumores (27,3%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,2%). Se produjeron 384.933 muertes, de las cuales por tumores fueron 105.133 (27,3%), siendo el CB el tumor con mayor mortalidad, 20.401 (5,3%) del total de fallecidos, lo que representa la tercera causa de muerte, tras las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebrovasculares. El número de defunciones por CB fue 17.279 varones y 3.120 mujeres (el 84,7 y 15,3%, respectivamente).

Respecto al año anterior continuó la tendencia ascendente por cáncer (un 1% más). Por sexo, en los varones la primera causa de muerte es la enfermedad isquémica y la segunda el cáncer, siendo el CB la primera causa de muerte por cáncer. En las mujeres el cáncer supone la quinta causa de muerte y el CB ocupa la tercera causa de muerte por cáncer, después de la mama y el colon. Dentro de las enfermedades más frecuentes, el CB destacó como la causa de muerte con mayor sobremortalidad masculina (5,7 veces la de las mujeres). Por edad, el grupo que mayor mortalidad presenta por tumores es el

comprendido entre 45 y 74 años (46,5%). En los mayores de 74 años es por enfermedad del sistema circulatorio.

Por comunidades autónomas, las tasas más elevadas de fallecidos por cada 100.000 habitantes en el año 2009 correspondieron al Principado de Asturias (1.206,9), Galicia (1.102,7) y Castilla y León (1.081,3). El hecho que estas comunidades tengan tasas elevadas se debe en parte a que tienen una población más envejecida. De hecho, las tasas brutas de mortalidad están afectadas por la estructura de edad de cada comunidad, de tal forma que una región muy envejecida tendrá más fallecimientos que otra con una estructura de edad más joven. Por el contrario, las tasas de mortalidad más bajas se presentaron en Canarias (618,2), la Comunidad de Madrid (655,0) y en la ciudad autónoma de Melilla (569,2). Si se compara la mortalidad a lo largo de diez años, se observa que se mantiene la misma estructura de mortalidad en las diferentes comunidades, aunque con un aumento en el número de defunciones.

2.2 Mortalidad

A nivel global, se observan diferencias en la evolución de la mortalidad por CB entre los diferentes países y lo que traduce son las diferentes fases de la epidemia del tumor que, a su vez, está relacionado con los patrones de consumo tabáquico que se observa en los diferentes países desde varias décadas antes.

Así, en países en que tenían unas tasas muy elevadas de mortalidad como en Reino Unido²⁸ y algunos países del Norte de Europa²⁹, han experimentado una

disminución progresiva a partir de las últimas décadas del siglo pasado, que se inició primero en los varones y, posteriormente, en las mujeres. En estos países ya se había iniciado, más de 30 años antes, un declive en la prevalencia del tabaquismo, especialmente en varones, aunque también en las mujeres^{30,31,32}. Por el contrario, en los países del Este y Sur de Europa, la disminución del consumo de tabaco de los individuos se inició más tarde, como en el caso de los varones, o todavía no se ha iniciado, como sucede en las mujeres.

De los casos nuevos en el momento del diagnóstico sólo el 30% es potencialmente operable, el 70 restante no lo es,³³ debido a que presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La supervivencia de los pacientes con un CB es muy baja³⁴, tienen una elevada tasa de mortalidad, es por ello, que la proporción de mortalidad con la incidencia mantienen una relación estable y próxima a la unidad en todos los países (0,86). La mortalidad en España no ha dejado de aumentar desde 1980 tanto en varones como en mujeres, aunque en estudios recientes se observa una ligera disminución de la mortalidad en varones³⁵.

En los estudios realizados de incidencia en nuestro país, la mayoría de ámbito regional^{36,37} o provincial^{38,39,40,41,42}, salvo un estudio multicéntrico a nivel nacional en el que participaron centros de nueve regiones, el Epiclip CP-2003,⁴³ se observan diferencias entre las distintas regiones que pueden atribuirse a diferencias en las características de los estudios, incluso cuando los métodos empleados son los mismos, a pequeñas variaciones temporales y a la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco; estos estudios demuestran el aumento del CB en mujeres.

2.3 Sexo

Como ya se ha comentado previamente, desde el comienzo de la epidemia de CB, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque en los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, así en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad. En nuestro país la relación varón/mujer, aunque menos acusada que hace años, sigue siendo elevada. Entre la población no fumadora, la incidencia de CB es más elevada en la mujer. Además, parece ser que la mujer podría ser más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco, si bien existe controversia al respecto⁴⁴.

2.4 Edad

En cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia a aparecer en edades avanzadas y, en nuestro país, más de la mitad de los casos de CP se diagnostican en mayores de 70 años. Estos datos en parte reflejan el envejecimiento de la población. En España, la epidemia del CB se inició, más tarde, que en los países del Centro y Norte de Europa, debido a la incorporación, más tardía, de la población al hábito tabáquico. Sin embargo, desde los años ochenta del siglo pasado, se observa una ligera disminución del consumo en los varones de forma mantenida; por el contrario, en las mujeres ha aumentado el consumo. El desfase temporal entre la disminución del consumo y el descenso en la tasa de incidencia en la aparición del CB, se debe a que los componentes tóxicos de los cigarrillos tienen un efecto carcinogénico

muy lento, de modo que el intervalo que transcurre desde el inicio del consumo hasta la detección clínica del tumor puede ser hasta de 40 años. Como consecuencia de este largo intervalo y teniendo en cuenta los últimos datos en el consumo de cigarrillos, se prevé una estabilización en las tasas de incidencia en los varones en los próximos años y, posteriormente, una disminución lenta; por el contrario, en las mujeres es de esperar un aumento en dichas tasas.

2.5 Distribución según la estirpe histológica

Existen diferencias en los sujetos con CB en el tiempo y según las zonas geográficas, en la estirpe histológica que presentan. La estirpe histológica es muy variable y depende de factores externos (tipo de tabaco consumido, exposición laboral a otros agentes carcinógenos) y de factores biológicos como el sexo, que también influyen en los cambios ocurridos en los criterios seguidos por las diferentes clasificaciones por los patólogos. Clásicamente se ha considerado el carcinoma epidermoide como el más frecuente, aunque esta situación va cambiando a favor del adenocarcinoma⁴⁵. Se observa una tendencia universal al aumento de la variedad del adenocarcinoma y una disminución del epidermoide, tendencia que ya se registró a partir de los años 70 en EE.UU., donde actualmente el adenocarcinoma es la variedad más común. Las estirpes que más se relacionan con el consumo de cigarrillos son el microcítico y el epidermoide. El adenocarcinoma, que predomina en las mujeres y tiene una menor asociación con el consumo de tabaco, ha experimentado un aumento importante en casi todo el mundo, de tal forma que en EE.UU y en países asiáticos, es la estirpe más frecuente, siendo en

bastantes países la estirpe predominante incluso entre los varones. En España y en otros países del sur de Europa, pese a que el epidermoide ha disminuido, todavía sigue siendo el más frecuente, con porcentajes entre el 35 y el 60%.

Un factor importante para desarrollar el tipo microcítico, es tener un consumo tabáquico acumulado elevado. En EE.UU., los microcíticos han disminuido desde el 17,3% en 1986 hasta el 12,9% en 2002, y puede ser debido al menor consumo de tabaco, menor concentración de alquitrán y al mayor uso de filtros, aunque no se puede descartar algún factor de confusión debido a cambios en los criterios en la clasificación, de forma que algunos tumores con diferenciación neuroendocrina que antes eran una variedad de microcítico, actualmente se consideran de estirpe no microcítica. En varios países europeos, la estirpe epidermoide aunque ha presentado una disminución porcentual en las últimas décadas, todavía es la más frecuente en varones. En nuestro país, la estirpe predominante sigue siendo el tipo epidermoide: un 37,7% en el estudio Epiclip-2003 y porcentajes que varían entre 24-50,5% en registros locales o regionales. Por otro lado, el tipo microcítico todavía representa aproximadamente el 20% en la mayoría de los registros de nuestro país.

2.6 Extensión tumoral

En cuanto al grado de extensión del tumor en el momento del diagnóstico, es muy frecuente que en el momento diagnóstico se encuentren en un estadio avanzado, hasta el 40% de los casos en muchas series tienen ya metástasis a distancia. Tan sólo el 20% se encuentra en estadios tempranos (estadios I – II

de la clasificación TNM), a pesar de un mayor desarrollo en las técnicas diagnósticas y terapéuticas que incluyen nuevas líneas terapéuticas, introducción de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas del tumor, nuevas combinaciones en los tratamientos clásicos (cirugía, quimioterapia y radioterapia), éstos apenas han tenido impacto en la supervivencia global del CB.

2.7 Supervivencia

Aunque la supervivencia ha mejorado ligeramente, los pacientes que sobreviven a los 5 años representan menos del 15%⁴². En España, si analizamos la evolución de la mortalidad en un periodo de 10 años, se mantiene la misma tendencia observada a nivel global en cuanto a mínimos cambios en la supervivencia global por CB⁴³

3. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA DE TUMORES PULMONARES.

3.1 Clasificación general de los tumores de pulmón

El diagnóstico del CB se basa en la clasificación patológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1967⁴⁶, año en que se publica la primera edición. La clasificación se revisó en el año 1981⁴⁷, 1999⁴⁸ y 2004⁴⁹, siendo esta última la actualmente en vigor. Durante estas décadas, la diferenciación entre el carcinoma de célula pequeña y el resto era el objetivo más importante al identificar pacientes con pronóstico y manejo completamente diferentes. Las implicaciones clínicas de precisar el tipo de carcinoma de célula no pequeña eran menores. En los últimos años, avances importantes en el tratamiento del carcinoma de célula no pequeña han convertido en crucial la diferenciación entre adenocarcinoma⁵⁰, carcinoma de célula escamosa y otros tipos histológicos. Al presentarse la enfermedad en una mayoría de casos en fase avanzada irsecable, con mucha frecuencia esta diferenciación se debe realizar utilizando biopsias pequeñas⁵¹ y muestras citológicas, con las dificultades que ello supone, lo que ha obligado a un esfuerzo por desarrollar técnicas de apoyo al análisis morfológico tradicional, especialmente la inmunohistoquímica⁵². Además, en un mismo tipo tumoral, se han detectado alteraciones genéticas⁵³ y moleculares⁵⁴ con importantes implicaciones terapéuticas, con lo que no sólo ha cobrado importancia diferenciar el tipo de carcinoma de célula no pequeña, sino también realizar el análisis genético del tumor.^{55,56}

La clasificación histológica actual de los tumores de pulmón incluye a los tumores epiteliales de pulmón, que es CB, como entidad mayoritaria. A continuación se muestra la tabla completa de la clasificación vigente del 2004:

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores de pulmón

Clasificación histológica de tumores pulmonares de la OMS (2004)
A. Tumores epiteliales malignos
Carcinoma de células escamosas
Papilar
De célula clara
De célula pequeña
Basaloide
Carcinoma de célula pequeña
Carcinoma de célula pequeña combinado
Adenocarcinoma
Mixto
Acinar
Papilar
Bronquioloalveolar
No mucinoiso
Mucinoso
Mixto o indeterminado
Sólido con producción de mucina
Fetal
Carcinoma mucinoso (coloide)
Cistoadenocarcinoma mucinoso
De célula en anillo de sello
De célula clara
Carcinoma de célula grande
Carcinoma neuroendocrino de célula grande
Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado
Carcinoma basaloide
Carcinoma "linfoepitelioma-like"
Carcinoma de célula clara
Carcinoma de célula grande con fenotipo rabdoide
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma sarcomatoide
Pleomórfico
De célula fusiforme
De célula gigante
Carcinosarcoma
Blastoma pulmonar
Tumor carcinoide
Típico
Atípico
Tumores de glándula salival

- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma epitelial-mioepitelial
- Lesiones preinvasivas
 - Carcinoma escamoso in situ
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Hiperplasia difusa idiopática de célula neuroendocrina pulmonar
- Tumores mesenquimales
 - Hemangioendotelioma epiteloide
 - Angiosarcoma
 - Blastoma pleuropulmonar
 - Condroma
 - Tumor miofibroblástico difuso pulmonar
 - Linfangiomasitosis pulmonar difusa
 - Tumor miofibroblástico inflamatorio
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Sarcoma sinovial
 - Monofásico
 - Bifásico
 - Sarcoma de la arteria pulmonar
 - Sarcoma de la vena pulmonar

B. Tumores epiteliales benignos

- Papilomas
 - Papiloma de célula escamosa
 - Papiloma glandular
 - Papiloma mixto
- Adenomas
 - Alveolar
 - Papilar
 - Adenomas de glándula salivar
 - Adenoma de glándula mucosa
 - Adenoma pleomórfico
 - Otros
 - Cistoadenoma mucinoso

C. Tumores linfoproliferativos

- Linfoma B tipo MALT de la zona marginal
- Linfoma difuso de célula B grande
- Granulomatosis linfomatoide
- Histiocitosis de célula de Langerhans

D. Otros tumores

- Hamartoma
- Hemangioma esclerosante
- Tumor de célula clara
- Tumor de célula germinal
 - Teratoma maduro
 - Inmaduro
 - Otros tumores de célula germinal
- Timoma intrapulmonar
- Melanoma

E. Tumores metastásicos

3. 2 Clasificación de los adenocarcinomas de Pulmón

En el año 2011 se definieron también una subclasificación de la estirpe adenocarcinoma que a continuación se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 2 . Clasificación de los adenocarcinomas de pulmón

Clasificación de la IASLC, ATS y ERS del adenocarcinoma pulmonar en piezas de resección (2011)
Lesiones preinvasivas Hiperplasia adenomatosa atípica Adenocarcinoma in situ <ul style="list-style-type: none">- No mucinoso- Mucinoso- Mixto
Adenocarcinoma minimamente invasivo <ul style="list-style-type: none">- No mucinoso- Mucinoso- mixto
Adenocarcinoma invasivo <ul style="list-style-type: none">- De predominio lepidico- De predominio acinar- De predominio papilar- De predominio micropapilar- De predominio sólido con producción de mucina
Variantes del adenocarcinoma invasivo <ul style="list-style-type: none">- Adenocarcinoma invasivo mucinoso- Coloide- Fetal- Enterico

4. ESTUDIO DE EXTENSION. CLASIFICACIÓN SEGUN EL SISTEMA TNM

4.1 Clasificación del CB mediante TNM

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma de pulmón, es fundamental su clasificación según el sistema TNM⁵⁷ (sistema internacional para la estadificación del carcinoma pulmonar). En 1998 la IASLC estableció el sistema de clasificación de extensión de este tumor⁵⁸ que dio lugar a la quinta edición, posteriormente en el año 2002 fue revisado y dio lugar a la sexta edición pero no hubo ningún cambio respecto de la quinta. Ha sido revisado y modificado en 2009,⁶⁰ dando lugar a la séptima edición⁶¹. La clasificación según el sistema TNM debe hacerse para los carcinomas no microcíticos (CPNM), los carcinomas microcíticos (CPM) y tumor carcinoide de pulmón, siendo recomendado también por la SEPAR⁶². La nueva edición de la clasificación incluye revisiones acerca del tamaño del tumor⁶³, las metástasis según sean intra o extratorácicas, recategoriza la enfermedad maligna del pericardio, recategoriza los nódulos del mismo pulmón y mismo lóbulo de estadio T4 a T3, y los del mismo pulmón en otro lóbulo de M1 a T4.

Estos nuevos cambios consiguen ajustarse de forma más correcta al pronóstico y permiten un tratamiento más preciso. El sistema no es perfecto y presenta dificultades derivadas de las propias técnicas de diagnóstico o de la compleja anatomía torácica. En el caso de tumores sincrónicos de pulmón, se hace una clasificación por separado, y el pronóstico viene dado por el tumor más avanzado.

Inicialmente se define una extensión radiológica o clínica (cTNM) y, posteriormente, en los casos en los que el paciente es intervenido puede

conseguirse una clasificación quirúrgica o patológica (pTNM) más fiable que la primera y que suele detectar una enfermedad más avanzada que la clínica-radiológica. Los hallazgos se dirigen, fundamentalmente, a valorar si un tumor es o no resecable quirúrgicamente, y si requiere tratamiento con quimio o radioterapia. Los métodos de imagen no-invasores iniciales de estudio incluyen la radiografía de tórax y una TC con contraste de tórax y abdomen superior. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y de fusión de imágenes (PET/TC) son cada día más importantes para la estadificación del cáncer. Otros procedimientos, como la resonancia magnética, serán indicados en función de la sintomatología del paciente. En casos de duda de los factores T, N o M se elegirá el estadio menos grave.

Una vez establecida la clasificación TNM se agrupan en estadios.

A continuación pasamos a describir las características de cada descriptor y su agrupación por estadios.

4.2 Clasificación TNM, 5ª y 6ª edición (1998/2002)

Categoría T (tumor primario)

Tx

No se puede valorar el tumor primario o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visualizado por técnicas de imagen o broncoscopio

T0

No hay evidencia de tumor primario

Tis

Carcinoma in situ

T1

Tumor de 3 cm o menos en su diámetro mayor, rodeado del pulmón o de la pleura visceral, y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p. ej., no en el bronquio principal)*

T2

Tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión: Más de 3 cm en su diámetro mayor. Afecte al bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal. Invada la pleura visceral. Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no afecta a un pulmón entero.

T3

Tumor de cualquier tamaño que directamente invade cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluye tumores del sulcus superior), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal, o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal*, pero sin afectación de la misma, o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.

T4

Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral y carina; nódulo/s tumoral/es separado/s del original en el mismo lóbulo; tumor con derrame pleural maligno**

Categoría N (ganglios linfáticos regionales)

Nx

No se pueden valorar los ganglios regionales

N0

Sin metástasis ganglionares regionales

N1

Metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa

N2

Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales

N3

Metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, biliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (ipsi o contralaterales)

Categoría M (metástasis a distancia)

Mx

No se puede valorar la presencia de metástasis a distancia

M0

Sin metástasis a distancia

M1

Metástasis a distancia, incluyendo nódulo/s tumoral/es en otro lóbulo diferente ipsi o contralateral

*También se clasifica como T3 al infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño, con el componente invasivo limitado a la pared bronquial, que se puede extender proximalmente al bronquio principal.

**La mayoría de los derrames pleurales asociados con el CB se deben al tumor. Sin embargo, hay algunos pacientes en quienes múltiples estudios histopatológicos del líquido pleural son negativos para tumor, el líquido no es hemático y no es un exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico indican que el derrame no se relaciona con el tumor, se debería excluir el derrame como un elemento de clasificación, y el paciente debería ser estadificado como T₁, T₂, o T₃.

Tabla 3. Agrupación por estadios TNM 1998/2002

Estadio	T	N	M
Estadio 0	T in situ	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio	Cualquier T	Cualquier N	M1

La distribución ganglionar así como la descripción de la región desde un punto de vista anatómico la muestro a continuación en la siguiente tabla extraída de la normativa de estadificación de SEPAR del 1998 que ha estado vigente hasta el 2009. Existían según esta normativa 14 estaciones ganglionares que van desde la parte más superior del mediastino hasta la región intrapulmonar

Tabla 4. Descripción de las estaciones ganglionares y sus límites anatómicos

Definiciones del mapa ganglionar	
Estación ganglionar	Límites anatómicos
N ₂	Las adenopatías N ₂ se sitúan por dentro de la pleura mediastínica
1. Adenopatías mediastínicas más altas	Adenopatías situadas sobre una línea horizontal en el borde superior de la vena braquiocefálica (vena innominada izquierda), donde asciende hacia la izquierda, cruzando delante de la tráquea en su línea media
2. Adenopatías paratraqueales superiores	Adenopatías situadas sobre una línea horizontal tangencial al margen superior del cayado aórtico y bajo el límite inferior de las adenopatías 1
3. Adenopatías prevasculares y retrotraqueales	Las adenopatías prevasculares y retrotraqueales pueden ser designadas 3A y 3P; las adenopatías de la línea media son consideradas ipsilaterales
4. Adenopatías paratraqueales inferiores	Las adenopatías paratraqueales derechas se sitúan en el lado homónimo de la línea media de la tráquea entre una línea horizontal tangencial al borde superior del cayado aórtico y una línea trazada que cruza el bronquio principal derecho en el borde superior del bronquio del lóbulo superior derecho y por dentro de la pleura mediastínica; las adenopatías paratraqueales izquierdas se sitúan en el lado homónimo de la línea media de la tráquea entre una línea horizontal tangencial al borde superior del cayado aórtico y que cruza el bronquio principal izquierdo a la altura del borde superior del bronquio del lóbulo superior izquierdo, mediales al ligamento arterioso y por dentro de la pleura mediastínica. Los investigadores pueden querer designar las adenopatías paratraqueales inferiores como subgrupos 4s (superior) y 4i (inferior) para propósitos de estudio; las adenopatías 4s se sitúan por encima de una línea horizontal que cruza la tráquea tangencial al borde superior de la vena ácigos; las adenopatías 4i se sitúan entre el límite inferior de las 4s y el límite inferior de las adenopatías 4
5. Adenopatías subaórticas (ventana aortopulmonar)	Las adenopatías subaórticas son laterales al ligamento arterioso, a la aorta o a la arteria pulmonar izquierda, y proximales a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda y por dentro de la pleura mediastínica
6. Adenopatías paraaórticas (aorta ascendente o frénica)	Adenopatías situadas anteriores y laterales de la aorta ascendente y el cayado de la aorta o de la arteria innominada, bajo una línea tangencial al borde superior del cayado aórtico
7. Adenopatías subcarinales	Adenopatías situadas caudalmente a la carina traqueal, pero no asociadas a los bronquios o las arterias lobares inferiores dentro del pulmón
8. Adenopatías paraesofágicas (por debajo de la carina)	Adenopatías adyacentes a la pared del esófago a ambos lados de la línea media, excluyendo las adenopatías subcarinales
9. Adenopatías del ligamento pulmonar	Adenopatías en contacto con el ligamento pulmonar, incluyendo aquellas situadas en la pared posterior y bajo la vena pulmonar inferior
N ₁	Adenopatías situadas distalmente a la reflexión pleural mediastínica y por dentro de la pleura visceral
10. Adenopatías hiliares	Las adenopatías lobares proximales, distales a la reflexión pleural mediastínica y las situadas adyacentes al bronquio intermediario en la derecha; radiográficamente, la sombra hilar puede estar formada por el engrosamiento tanto de las adenopatías hiliares como interlobares
11. Adenopatías interlobares	Adenopatías situadas entre los bronquios lobares
12. Adenopatías lobares	Adenopatías adyacentes a los bronquios lobares distales
13. Adenopatías segmentarias	Adenopatías adyacentes a los bronquios segmentarios
14. Adenopatías subsegmentarias	Adenopatías en torno a los bronquios subsegmentarios

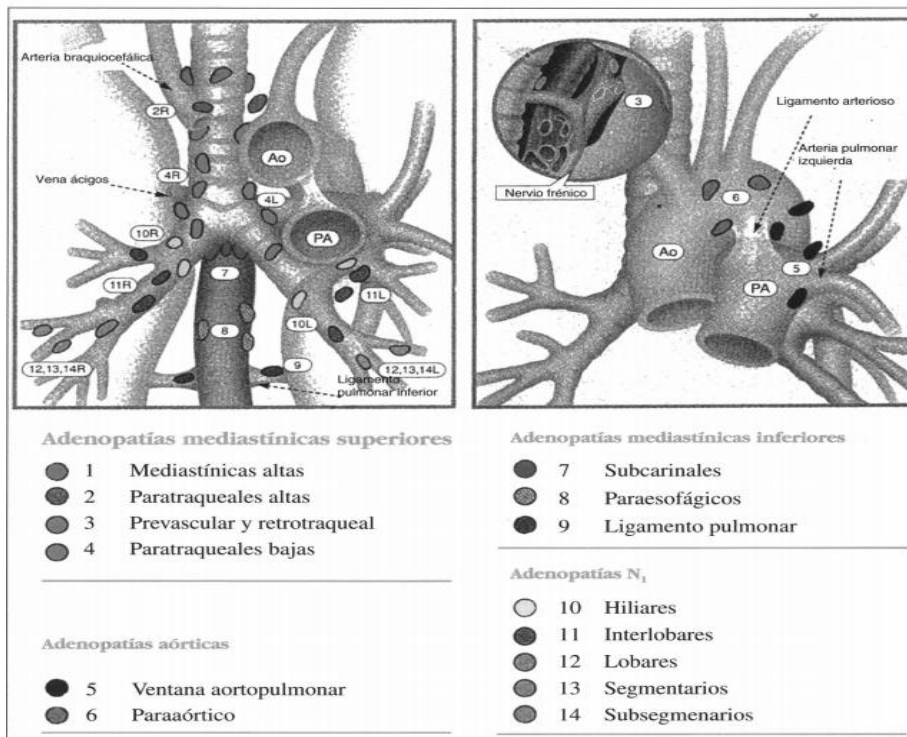


Figura 1. Mapa ganglionar de la clasificación TNM 1998/2002

4. 3 Clasificación TNM 2009 (7.^a edición)

Descriptor T

T (Tumor Primario)

TX

Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia

T0

Sin evidencia de tumor primario

Tis

Carcinoma in situ

T1

Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)

T1a

Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro

T1b

Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro

T2

Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (*Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤ 5 cm*): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado

con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero

T2a

Tumor > de 3 cms pero < 5 en su diámetro mayor

T2b

Tumor >5cm pero < de 7 cm en su diámetro mayor

T3

Tumor >7cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo

T4

Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral

Descriptor N

N (ganglios linfáticos regionales)

NX

Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0

No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales

N1

Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa

N2

Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales

N3

Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares

Descriptor M (metástasis a distancia)**MX**

Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas

M0

No existen metástasis a distancia

M1

Existen metástasis a distancia

M1a

Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno

M1b

Existen metástasis a distancia

Tabla 5. Agrupación por estadios clasificación TNM 2009

Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	T in situ	N0	M0
Estadio IA	T1a, b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1, 2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
	T4	N0,1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Esta clasificación aporta una serie de cambios en el mapa ganglionar que definimos a continuación.

La IASLC (*International Association for lung cancer study*) ha propuesto un nuevo mapa ganglionar consensuado internacionalmente y de forma multidisciplinar, que reconcilia las diferencias entre el mapa de Naruke, el de la Japan Lung Cancer Society, y el mapa de Mountain y Dresler. El mapa de la IASLC mantiene las estaciones ganglionares de los otros mapas, pero también agrupa las anatómicamente próximas en zonas ganglionares para facilitar la clasificación ganglionar, especialmente en los pacientes que no serán

intervenidos. En este mapa, todas las estaciones ganglionares están definidas por límites anatómicos precisos, fáciles de reconocer por técnicas de imagen y por inspección durante las exploraciones invasivas o la toracotomía (Figura 2).

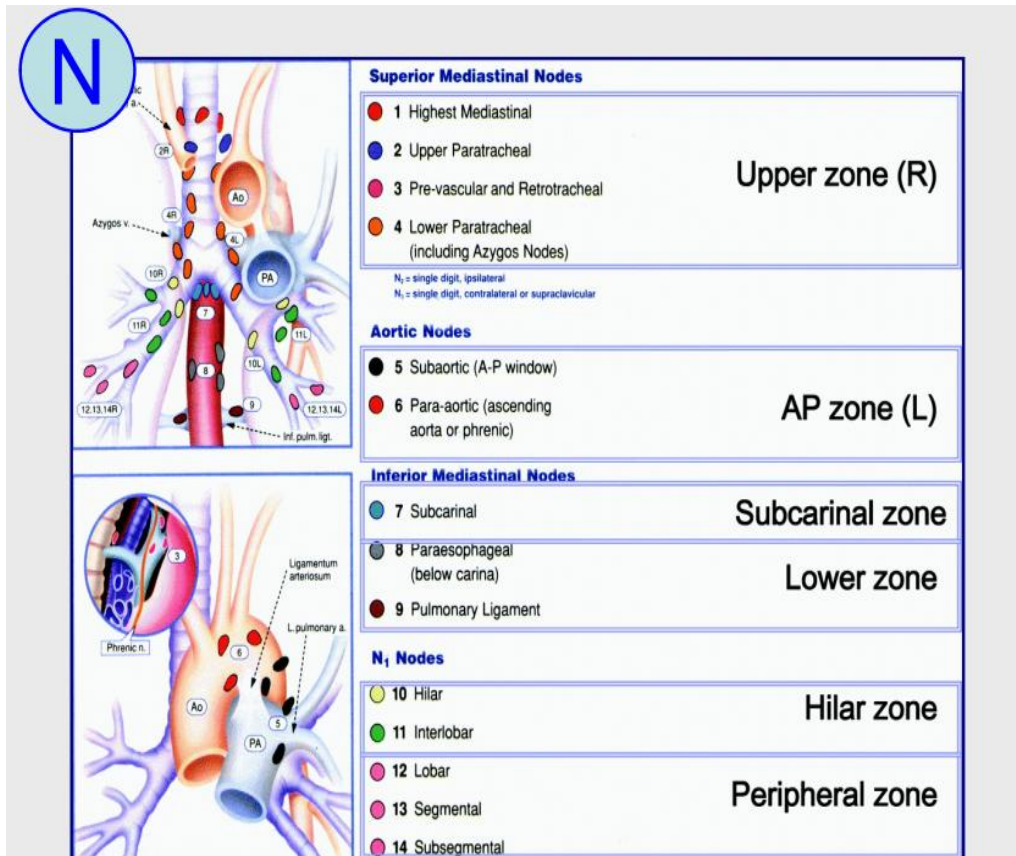


Figura 2. Nuevo mapa ganglionar con definición clara de las zonas descritas a la derecha de la figura

Las innovaciones de este mapa ganglionar son:

La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago

cricoides) y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor.

La ampliación de la estación ganglionar subcarínica. Ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si están afectados por tumor, estos ganglios se clasifican como N2. En esta nueva estación subcarínica se incluyen ganglios que antes, al menos según el mapa japonés, eran hiliares (adyacentes a las caras inferiores de los bronquios principales), que podían clasificarse como N1 o N3, dependiendo del lado del tumor. La ampliación de la estación subcarínica supondrá un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3.

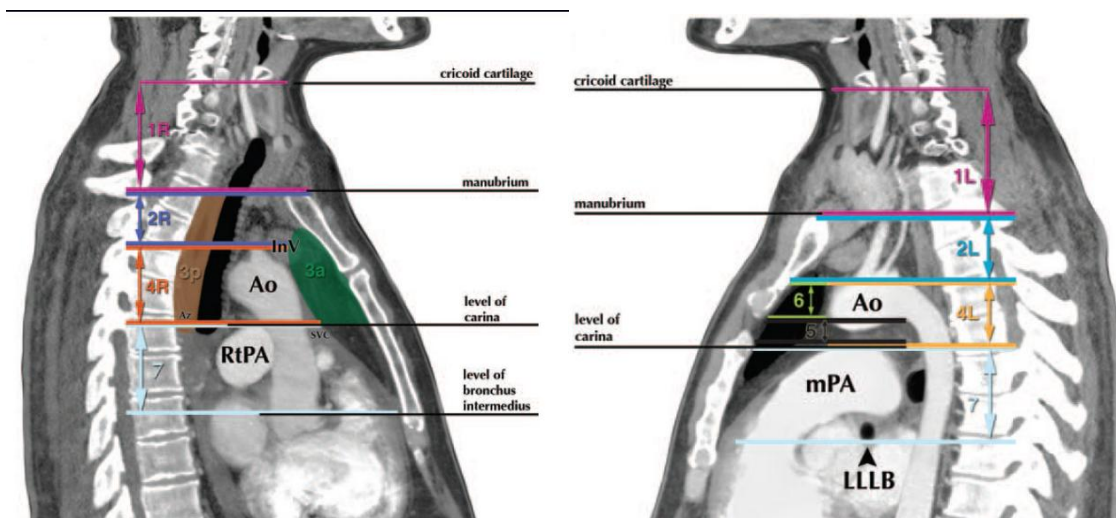


Figura 3. Delimitación del nivel de la carina y del espacio supraclavicular

La incorporación de límites precisos para la estación número 10, la hiliar, que facilitará la recogida prospectiva de datos de cara a dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido

controvertida. La traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas. Esta modificación implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo.

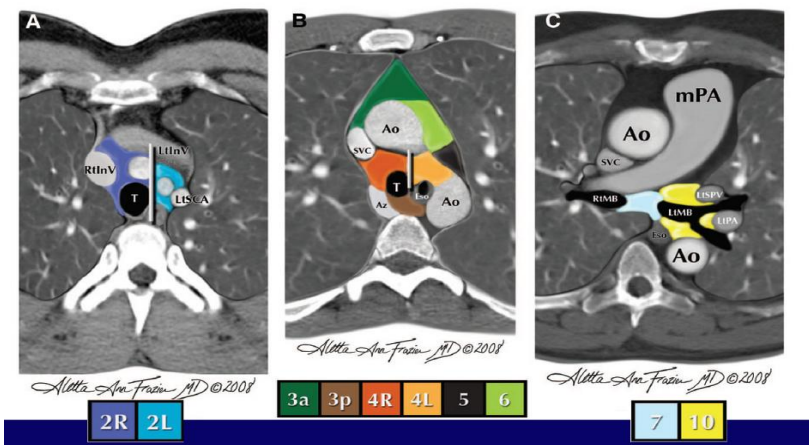


Figura 4 . Traslación de la línea media y delimitación de la región 10

5. MODO DIAGNOSTICO

5.1 La broncoscopia o fibrobroncoscopia

La broncoscopia o fibrobroncopia (FB) supone una técnica fundamental en el abordaje del CB⁶⁴ y tiene un papel relevante, no sólo como técnica diagnóstica, sino como técnica de estadificación.

Además de las técnicas “tradicionales”⁶⁵, el desarrollo tecnológico y científico de los últimos años ha llevado al desarrollo de mejores y nuevas técnicas que amplían aún más la utilización de la FB, fundamentalmente desde el punto de vista diagnóstico: la autofluorescencia,⁶⁶ la ecobroncoscopia⁶⁷ y navegación electromagnética⁶⁸.

Las técnicas broncoscópicas son una herramienta esencial para el diagnóstico y la estadificación del CB. Desde el punto de vista del diagnóstico de CB, la broncoscopia ha sido considerada la técnica de elección. En este sentido, las guías publicadas por la *British Thoracic Society* en el año 2001⁶⁹ recomiendan el empleo de la biopsia bronquial, el aspirado y el cepillado bronquial para el diagnóstico de lesiones visibles, ya que la rentabilidad en este tipo de lesiones es bastante elevada ya que suele superar el 0,75 llegando, en algunos casos, hasta el 0,97.

Técnicas diagnósticas de la broncoscopia

Aspirado bronquial

El broncoaspirado (BAS) es una muestra que debe recogerse en todas las broncoscopias.

Cuando este no se realiza de forma selectiva, contiene una mezcla de secreciones, anestesia y suero. Su utilidad en CB es limitada aunque es de especial interés en lesiones endobronquialmente visibles, aunque parece que no incrementa la rentabilidad de otras técnicas como el cepillado bronquial o la biopsia bronquial debe procesarse de forma rutinaria en todos los casos con sospecha de CB para estudio citológico ya que, según algunos estudios, tiene rentabilidades que superan el 50%⁷⁰. Por otra parte, los casos con lesiones periféricas es aconsejable realizar un aspirado selectivo en el bronquio subsegmentario que accede a la lesión pues esto incrementa la rentabilidad del BAS, en estos casos, habitualmente muy baja.

Lavado broncoalveolar

La rentabilidad del LBA en el CB, a diferencia de lo que sucede con otras enfermedades neumológicas tanto infecciosas como no infecciosas, es bastante limitado, con sensibilidades muy bajas, inferiores al 25%. A pesar de esto, su rentabilidad es algo mayor en determinadas circunstancias como la linfangitis carcinomatosa o el carcinoma bronquioloalveolar. Su empleo, por tanto, ante la sospecha de CB es escaso pues sus resultados son claramente inferiores comparados con otras técnicas endoscópicas, en especial la toma de biopsias.⁷¹

Cepillado bronquial

Los cepillos que se emplean para citología tienen una vaina externa para evitar la pérdida de material en el paso por el broncoscopio y, en general, se aconseja un mínimo de dos tomas para aumentar la rentabilidad. Su papel, al igual que lo descrito para otras técnicas, es marginal y sólo tiene utilidad en determinados casos de lesiones visibles e imposibilidad de toma de biopsias o en lesiones periféricas si se realiza con control fluoroscópico. A pesar de ello, no se emplea de forma rutinaria ante la sospecha de CB pues es preferible, siempre que sea posible, la toma de muestras de biopsias que ofrecen material histológico en lugar de citológico, lo que tiene gran importancia dada la complejidad y la nueva clasificación anatomo-patológica del CB.

Biopsia bronquial

Aunque la biopsia bronquial (BB) tiene múltiples indicaciones (tumores bronquiales benignos, sarcoidosis, determinadas enfermedades infecciosas como tuberculosis o micosis y enfermedades inmunológicas) siendo su principal indicación el CB. En general, es una técnica fácil de practicar ya que permite la toma de muestras con visualización directa de la lesión si bien la lesiones de lóbulos o segmentos superiores son algo más difíciles de biopsiar por la angulación que requiere el broncoscopio para progresar la pinza. En el caso de las lesiones endoscópicamente visibles, la rentabilidad global de la biopsia bronquial es variable según los estudios oscilando entre el 50 al 97%^{72,73}. Se considera razonable una rentabilidad diagnóstica superior al 80% y se aconseja tomar al menos 5 muestras para incrementar la rentabilidad de las técnicas aunque, siempre que sea posible, deberían tomarse más muestras

para poder obtener no sólo un diagnóstico histológico definitivo sino para disponer de muestras para estudios de biología molecular si éstos son necesarios para el caso. En los últimos años hay artículos que describen el empleo de criosondas para aumentar la cantidad de material obtenido para estudio histológico⁷⁴. La principal complicación de la técnica es el sangrado, aunque este suele ser leve y controlarse con la simple aspiración, instilando suero frío o adrenalina diluida.

Biopsia transbronquial

La biopsia transbronquial (BTB) es la técnica que permite la obtención de muestras de parénquima pulmonar a través del broncoscopio. Fue aplicada por primera vez por Levine en 1974 y, posteriormente, Zavala quien describió la técnica. Sus aplicaciones son, fundamentalmente, la enfermedad pulmonar intersticial difusa o localizada y el diagnóstico de lesiones pulmonares focales periféricas generalmente malignas, especialmente en nódulos y masas pulmonares.

El diagnóstico de CB manifestado como lesión pulmonar focal (LPF) periférica en forma de nódulo o masa, plantea en ocasiones controversia ya que, en algunas recomendaciones se aconseja como primera vía la punción transtorácica, que ha demostrado una rentabilidad diagnóstica en torno al 80%, aunque con un riesgo elevado de neumotórax. Sin embargo, la mayoría de guías, incluyendo la de la BTS, aconsejan un primer acercamiento por vía endoscópica. La rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de estas LPF

malignas periféricas es muy variable y oscila según los artículos entre el 20 al 85%^{75,76}.

En el caso de las lesiones periféricas y si hacemos referencia a la revisión de Schreiber G y cols⁷⁷, la rentabilidad diagnóstica global de la biopsia transbronquial fue de 0,46, diferenciando entre las lesiones menores de 2 cm de diámetro con una sensibilidad global del 0,33 y las lesiones de diámetro superior a 2 cm en las que la sensibilidad era de 0,62. Esta rentabilidad tan variable se ha atribuido a diferentes factores, entre los que destacan, principalmente, la localización central o periférica de la lesión, el tamaño de la lesión y el hallazgo del signo del bronquio en la TAC.

Las principales complicaciones de la biopsia transbronquial son la fiebre (aparece hasta En el 10-15% de casos), hemorragia y el neumotórax. Se estima que el riesgo de sangrado superior a 50 ml se sitúa en torno al 1,5%⁷⁸ y que, aunque la incidencia de neumotórax es variable, siendo mucho menor si se emplea el control fluoroscópico, puede llegar hasta el 5%, si bien, en la mayor parte de los casos, no es necesaria la colocación de un drenaje endotorácico.

Antes de realizar la exploración, es preciso tener en cuenta aquellos factores que pueden incrementar el riesgo de sangrado, vigilando la medicación que toma habitualmente el paciente y excluyendo situaciones como la uremia, hipertensión pulmonar o trastornos hemostáticos. La mortalidad es muy excepcional siendo inferior al uno por 1000.⁷⁹

5. 2 Punción transtorácica. Punción Aspiración con aguja fina (PAAF)

Para el caso de las lesiones periféricas no accesibles a la broncoscopia utilizamos la punción por aspiración con aguja fina guiada por TAC. Tiene una alta rentabilidad diagnóstica con escaso número de complicaciones⁸⁰. Consiste en realizar una punción con una aguja de 19 G guiada con TAC. En ocasiones utilizamos un trucut sacando un trozo de tejido para estudio histológico, técnica que denominamos BAAG (biopsia aspiración con aguja gruesa). Como hemos comentado algunos autores tienen en sus guías de práctica clínica con abordaje de las LFP la PAAF, eso depende mucho de la experiencia del grupo. En nuestro caso teniendo en cuenta la PAAF se realiza después de la realización de la broncoscopia es una técnica importante porque es el modo diagnóstico en un 20% de los pacientes. Nuestra rentabilidad de la PAAF es de un 48% (datos no publicados), con un 20% de neumotórax, siendo excepcional la necesidad de colocación de drenaje endotorácico.

5.3 Técnicas Pleurales.

El abordaje del derrame pleural consigue el diagnóstico en muchas ocasiones. El estudio comienza por una toracocentesis para el estudio citológico. Si ese estudio es negativo se realiza una segunda toracocentesis y en ese acto se realiza una biopsia pleural. Tanto la toracocentesis como la biopsia pleural tienen pocas complicaciones y su realización conjunta es rentable a la hora de diagnosticar el derrame pleural⁸¹. La principal complicación es el neumotórax, que suele ser de pequeña cuantía y no precisa drenaje. Raramente hay

complicaciones graves como hemotórax. La complicación más frecuente es la presencia de cuadro vasovagal en la relación con el dolor de la punción sobre todo en pacientes jóvenes. En nuestra experiencia, durante los 10 años se ha diagnosticado 56 pacientes a través de las técnicas pleurales. Sólo se ha tenido que colocar una vez un drenaje endotorácico, en los últimos 15 años. No ha habido complicaciones graves como hemotórax.

5.4 Nuevas técnicas: Navegación Electromagnética y ecobroncoscopia (EBUS) radial

La incorporación de nuevas técnicas diagnósticas en el estudio de LPF como el EBUS radial y la navegación electromagnética (NE) ha permitido que, centros sin gran experiencia en la BTB puedan obtener rentabilidades muy elevadas en pacientes con CB manifestado como LPF periférica. Según los últimos artículos publicados la NE permitiría obtener rentabilidades diagnósticas en nódulos periféricos en torno al 70%, incrementándose ésta en aquellos nódulos de mayor tamaño y cuando en la TAC torácica está presente el signo del bronquio⁸². Es una técnica segura que permite evitar el exceso de radiación que se produce con el empleo de la radioscopia y con una curva de aprendizaje relativamente corta. Los principales inconvenientes son el tiempo necesario para una correcta realización de la prueba y el coste del instrumental.⁸³

En el caso del EBUS, con el sistema radial, muestra en el mismo plano las estructuras anatómicas peritraqueales y peribronquiales en un radio de 360 grados, permitiendo visualizar la estructura de la pared bronquial y de los

ganglios mediastínicos⁸⁴. En una revisión publicada recientemente, se concluye que es una técnica segura cuya sensibilidad para el diagnóstico de LPF malignas está alrededor del 73%⁸⁵ y que ésta depende del tamaño de la lesión y de la prevalencia de malignidad de cada serie. A pesar de estos datos el sistema radial es, generalmente, poco utilizado en contra de lo que sucede con el sistema lineal en la estadificación de CB y del diagnóstico de lesiones mediastínicas.

6. TECNICAS DE ESTADIFICACION NO QUIRURGICAS

En los últimos años, la mayor aportación de la FB en el CB radica en que se ha convertido en una herramienta fundamental en la estadificación del CB. Hay que tener en cuenta que en todos los pacientes con sospecha de CB debe efectuarse una FB (exceptuando aquellos casos en los que la comorbilidad o situación clínica del paciente impida la realización de la prueba) pues, aparte de permitir el diagnóstico en la mayor parte de casos, nos da información importante sobre el estadio del tumor tanto del factor T como del factor N. En este sentido, el mayor avance en la estadificación del CB ha supuesto la aparición de la ecobroncoscopia, técnica descrita en 1992, que ha facilitado la obtención no invasiva de muestras anatomopatológicas de los ganglios mediastínicos y que se ha implantado de manera definitiva en muchos centros en los últimos años. A continuación describimos las principales técnicas endoscópicas empleadas en la estadificación ganglionar en CB.

6. 1 Punción transbronquial ciega

La punción transtraqueal/transbronquial (PT) ciega fue descrita por Schieppati en 1958 a través del broncoscopio rígido, siendo la técnica posteriormente modificada por Wang, quien diseñó agujas flexibles para usarlas a través del FB, lo que permitía el abordaje de adenopatías subcarinales, paratraqueales e hiliares y, por tanto, permitía el diagnóstico de lesiones mediastínicas pero, sobre todo, la estadificación ganglionar en CB. Los diferentes calibres de las agujas empleadas (de 22G a 19G) permiten obtener no sólo información

citológica sino histológica. Su rentabilidad es variable y oscila según las series con un rendimiento muy variable entre el 30-80%⁸⁶. Su empleo ha disminuido de forma significativa con la aparición del EBUS, aunque la PT debe seguirse empleando en casos seleccionados⁸⁷, especialmente cuando existe afectación subcarinal y en ganglios de tamaño superior a 2 cm, donde su sensibilidad es superior al 50%, con una especificidad cercana al 100%. La PT, sin embargo, al realizarse sin control visual directo del acceso al ganglio mediastínico, tiene una sensibilidad baja en los ganglios de menos de 2 cm de diámetro, parcialmente corregible únicamente con la realización de examen citológico inmediato de la muestra obtenida e incremento del número de punciones cuando este resultado no sea significativo⁸⁸.

En mi centro, Hospital General de Segovia, se realiza a todo paciente con CB que tiene adenopatías de tamaño significativo en TAC en regiones, 4R y 7.

6.2 Ecobroncoscopia (EBUS) lineal

La ecobroncoscopia (EBUS), como dijimos previamente, es una técnica descrita que puede utilizar un transductor radial o lineal. El sistema radial en la estadificación, gracias a que muestra en el mismo plano las estructuras anatómicas peritraqueales y peribronquiales, en un radio de 360 grados permite que, cuando se realiza previa a la PT, esta mejore la sensibilidad, ya que permite la visualización del ganglio al que se debe acceder. A pesar de esto, su empleo como método de estadificación es excepcional.

La incorporación del EBUS con sistema lineal al utillaje endoscópico ha posibilitado la visualización del mediastino paratraqueal y parabronquial en

sección lineal, y la PT bajo control visual en tiempo real, abriendo nuevas posibilidades de exploración no quirúrgica del mediastino.⁸⁹ El EBUS permite el abordaje de casi todas las estaciones ganglionares con excepción de las estaciones 5 y 6 (paraaórticas y ventana aortopulmonar) y la mayoría de guías clínicas y protocolos, incluyendo la última normativa en CB publicada por SEPAR, establece que, en todos aquellos casos de CB en los que se demuestre afectación ganglionar en TAC o en PET, debería efectuarse en EBUS como primera técnica de abordaje en la estadificación mediastínica. Sólo aquellos casos de CB que cumplan criterios de operabilidad y resecabilidad y sin afectación ganglionar en TAC y PET podrán ser sometidos a cirugía de resección sin necesidad de emplear esta técnica. La sensibilidad del EBUS se ha mostrado superior al 85%, con una especificidad del 100%, lo que permite considerar esta técnica como de primera elección en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar⁹⁰, al combinar una máxima especificidad con una sensibilidad muy elevada, no alcanzables con la utilización de tomografía computarizada y tomografía de emisión de positrones⁹¹, y similares a las obtenidas con mediastinoscopia⁹². La ultrasonografía endoscópica por vía esofágica con punción transesofágica también se ha mostrado útil en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar.^{93,94} En los últimos años hay varios artículos que han demostrado que la utilización del EBUS por un mismo broncoscopista, inicialmente por vía endotraqueal y después por vía esofágica, permite la estadificación completa de todas las estaciones ganglionares mediastínicas⁹⁵. Hay varios factores que influyen en la rentabilidad de la técnica, siendo los más importantes el tamaño y localización de la adenopatía, la actividad metabólica del ganglio en el PET, la experiencia del endoscopista y la

posibilidad de realizar un análisis citológico *in situ* (ROSE). A pesar de todos estos datos, aquellos casos con indicación de EBUS en los que el resultado no sea concluyente deberían ser sometidos a mediastinoscopia pre-cirugía pues la tasa de falsos negativos que, según las series oscila del 10-20%, impide evitar la estadificación quirúrgica en estos casos.

7. METODOS DE ESTADIFICACION QUIRURGICOS

7.1 Mediastinoscopia cervical anterior

La mediastinoscopia, tal y como la conocemos, actualmente, fue descrita por Carlens¹⁰⁰ en 1954. Mediante una incisión mediocervical describió la disección de las estructuras pretraqueales para, posteriormente, introducir un espéculo especialmente diseñado, con una luz en su extremo. De esta manera se conseguía explorar la tráquea a ambos lados y la región subcarinal. Posteriormente, el instrumental evolucionó, incorporándose una óptica de video que permitía, no solo la visión directa de las estructuras mediastínicas, sino la visión en pantalla a gran aumento.

7.2 Mediastinotomía anterior o paraesternal

Técnica descrita por McNeill y Chamberlein en 1966¹⁰¹ para acceder a la ventana aortopulmonar, zona no accesible desde mediastinoscopia. Sin embargo, si bien se utilizó inicialmente como método de estadiaje en CB, esta técnica amplió su uso al diagnóstico de cualquier lesión mediastínica anterior.

La indicación principal es el acceso a la región prevascular y ventana aortopulmonar para la biopsia de adenopatías en el estadiaje del CB del lóbulo superior izquierdo. En este caso se denomina mediastinotomía anterior izquierda. Otras indicaciones son el diagnóstico de lesiones tumorales mediastínicas anteriores como linfomas y teratomas, así como la extirpación terapéutica de pequeñas lesiones y quistes.

7.3 VAMLA (*VideoAssited Mediastinoscopic LymphAdenectomy*)

Con la idea de aportar una técnica bimanual a partir de la mediastinoscopia convencional, en 1992 Linder and Dahan desarrolló un mediastinoscopio videoasistido específico para este fin. Este nuevo artilugio consta de un espéculo con dos palas que, tras la introducción en el mediastino, se pueden abrir ampliamente, creando un campo quirúrgico que permita trabajar con ambas manos y con instrumental de videotoracoscopia. Durante la intervención, el videomediastinoscopio es fijado y mantenido sujeto a la mesa de operaciones mediante un dispositivo especial. Esta técnica de videomediastinoscopia bimanual ha sido denominada VAMLA¹⁰² (*VideoAssited Mediastinoscopic LymphAdenectomy*), y permite ampliar la exploración a una linfadenectomía mucho más amplia.

Las indicaciones y probables complicaciones son superponibles a las de la videomediastinoscopia convencional.

7.4 TEMPLA

La palabra TEMPLA¹⁰³ describe el acrónimo en inglés de la linfadenectomía mediastínica transcervical extendida. Se trata de una técnica encaminada al diagnóstico de metástasis mediastínica de carcinoma broncogénico. La TEMPLA fue descrita por primera vez en 2004 por Marcin Zielinski. A través de una incisión cervical de 5 a 8 cm. se disecan todas las estructuras cervicales hasta acceder a la tráquea. Tras la disección cuidadosa de los nervios laríngeos recurrentes y de los nervios vagos, se procede a introducir un gancho

conectado a un soporte, que sirve para la retracción y elevación del manubrio esternal. Esta maniobra habilita el acceso a las estructuras mediastínicas más profundas. Todas las estaciones mediastínicas, a excepción de la referente al ligamento pulmonar (región 9 de la clasificación de Mountain-Dressler). La disección se realiza con material quirúrgico convencional y mediante visión directa, a excepción de la zona subcarinal, periesofágica y paratraqueal inferior, que precisa de un videomediastinoscopio con 2 valvas articuladas. Finalmente, también se puede realizar la linfadenectomía cervical, a través de la misma incisión. Las complicaciones ocurren en un 6% de los casos, destacando el derrame pleural (1,7%) y la lesión del nervio laríngeo recurrente (2,3%). La mortalidad no supera el 0,7%.

7.5 Videotoroscopia diagnóstica

Desde que, a principios del siglo XX Hans Christian Jacobeus, un internista sueco, describiera la toracosopia como técnica de exploración de la cavidad pleural, utilizando para ello un cistoscopio, ha habido grandes avances tecnológicos, que han culminado en la videotoroscopia como técnica de gran aceptación en la comunidad quirúrgica, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.¹⁰⁴

7.6 Toracotomía diagnóstica

La toracotomía es la técnica diagnóstica más cruenta de todas, con mayor comorbilidad y con un postoperatorio más largo y costoso. No debe ser

indicada inicialmente, a menos que hayan fallado las técnicas previas, o bien no sea posible realizarlas con garantías de rentabilidad o seguridad para el paciente. Las indicaciones de la toracotomía diagnóstica son las mismas que la videotoracoscopia.

Por tanto, esta técnica queda relegada a las siguientes circunstancias: Imposibilidad de realizar la intervención con ventilación unipulmonar como consecuencia de la mala situación clínica del paciente. Existencia de adherencias pleuropulmonares intensas y/o sínfisis pleural, que impida realizar con garantías la exploración videotoracoscópica. Necesidad de extirpar lesiones focales que no están en contacto con la pleura visceral y que, o bien son muy intraparenquimatosas, o bien no son palpables y localizables digitalmente. Poca experiencia del equipo quirúrgico en técnicas videoasistidas.

8. TRATAMIENTO QUIRURGICO

La única opción de curación de un paciente con carcinoma broncogénico no microcítico (CBNCP) siempre incluye la cirugía. Sin embargo, dadas las consecuencias funcionales y la posible morbilidad postoperatoria, no puede ofrecerse a cualquier paciente de forma indiscriminada. Se deben establecer de forma concreta los criterios e indicaciones de la cirugía, diferenciando el concepto de resecabilidad del de operabilidad¹⁰⁵. Un tumor es resecable cuando técnicamente es posible su exéresis de forma completa. Un paciente es operable cuando va a poder tolerar la anestesia y los cambios metabólicos o vasculares que pueden aparecer durante y después de la cirugía, así como cuando va a poder vivir con los déficits funcionales postoperatorios que puede producir la resección con los márgenes suficientes.

Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir. Cualquier resección tumoral (neumonectomía, lobectomía o segmentectomía) se debe acompañar de una linfadenectomía mediastínica reglada, haya o no sospecha preoperatoria de afectación tumoral. Pero el tratamiento quirúrgico del paciente con carcinoma broncogénico no está exento de complicaciones. El importante desarrollo observado en las últimas décadas en cuanto a cuidados postoperatorios ha supuesto un significativo avance en el tratamiento quirúrgico de la patología pulmonar y torácica en general, con descensos significativos en la morbilidad postquirúrgica. A pesar de todo, se presentan aproximadamente en el 30% de los casos y pueden provocar una mortalidad que oscila entre el 2 y el 12%.

8.1 Criterios de reseccabilidad

La resección quirúrgica con finalidad curativa va a depender de una serie de criterios ligados a la extensión anatómica de la enfermedad y al estado físico del paciente¹⁰⁶. No obstante, los criterios de reseccabilidad quirúrgica no son estáticos y pueden variar según el medio en el que el paciente ha sido diagnosticado y va a ser tratado. En los últimos años hemos asistido a una manera de actuar en ambos sentidos. Por una parte, se han ampliado criterios de resección por extensión local T4, abarcando estructuras anatómicas cuya afectación había sido considerada inicialmente como criterio de irreseccabilidad y, por otra, se ha limitado el tratamiento quirúrgico por extensión ganglionar, basado en la escasa supervivencia que presentaban pacientes con afectación N2 confirmada preoperatoriamente, y cuyo tratamiento quirúrgico ha de ir precedido por la quimioterapia.

Según la reciente clasificación TNM propuesta por la IASLC (Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón) en 2007 llevada a cabo en el seno de la IASLC y publicada en 2009, en cuya elaboración se incluyeron más de 2.900 pacientes del Grupo Cooperativo del Carcinoma Broncogénico de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (GCCB-S), los criterios de reseccabilidad aceptados en la actualidad incluyen los estadios IA, IB, IIA y IIB, es decir, los tumores pequeños sin afectación ganglionar o con afectación ganglionar hilar exclusivamente y el estadio IIIA por extensión local T3 o con ganglios hiliares positivos. La no indicación inicial de la cirugía en otros estadios IIIA con afectación ganglionar mediastínica no reside en la

imposibilidad técnica, sino en la demostración de que estos pacientes van a tener una mayor supervivencia si se someten, tras el diagnóstico y la estadificación, a un tratamiento quimioterápico de inducción y luego a una cirugía radical. Los estadios IIIB y IV se consideran inicialmente irresecables.

Mención especial merecen los actualmente clasificados como IIIA por T4 debido a otro nódulo en el mismo lóbulo, que inicialmente se consideran resecables. Una vez comprobada la operabilidad del paciente, la extensión local es la que va a dictar el procedimiento a seguir.

8.2 Lobectomía

La lobectomía está indicada cuando la neoplasia se limita a un lóbulo y no existe afectación ganglionar. Se trata, generalmente, de carcinomas periféricos, alejados de los bronquios principales, es decir, de los T1 y T2. Si existiese infiltración ganglionar hilar es poco probable que una lobectomía fuese curativa.¹⁰⁷

8.3 Neumonectomía

La neumonectomía está indicada en las lesiones del bronquio principal o de los segmentos proximales de los bronquios lobares izquierdos o del bronquio lobar superior derecho o del bronquio intermediario, es decir, en todas las neoplasias que asientan en el eje bronquial principal, o que le afecta por contigüidad. En general, se lleva a cabo una neumonectomía simple extrapericárdica en neoplasias proximales con el pedículo broncovascular y ganglios linfáticos

libres y una neumonectomía simple intrapericardica cuando el pedículo vascular resulta laborioso de disecar. La cirugía broncoplástica o angioplástica¹⁰⁸ se utiliza para evitar la resección completa del pulmón, preservando parénquima en situaciones en las que el paciente presenta limitación funcional respiratoria o en pacientes de edad avanzada ya que, como describe Van Meerbeeck analizando la supervivencia y la mortalidad postoperatoria, en pacientes mayores de 70 años a los que se les realiza neumonectomía derecha, la mortalidad postoperatoria puede ser del 17%¹⁰⁹.

8.4 Resección sublobar

En determinados pacientes, muy comprometidos respiratoriamente, con estadios IA o IB y lesiones periféricas, se puede plantear, bajo condiciones muy concretas, la realización de una resección sublobar (segmentectomía o resección en cuña). Esta posibilidad se plantea en pacientes con una función pulmonar límite que no soportarían una resección mayor, tras apurar todos los procedimientos previos como la fisioterapia respiratoria preoperatoria, el tratamiento médico correcto broncodilatador y una precisa valoración de la función pulmonar prevista tras las posibles resecciones mediante una gammagrafía pulmonar cuantificada. Las resecciones menores a la lobectomía se acompañan de un mayor porcentaje de recidivas locorregionales, pero pueden ser una opción terapéutica aceptable para este tipo de pacientes limitados funcionalmente. Así, la resección segmentaria anatómica puede ser recomendada en las siguientes situaciones: estadio IA (tumor 2-3 cm) con

márgenes de resección superior a 1 cm, estadio I en pacientes con función respiratoria limitada y en pacientes con una lobectomía previa.

Y la resección en cuña también puede ser recomendada en el caso de estadio I (tumor inferior a 2 cm) o en adenocarcinomas periféricos como describe Nakayama en tumores de menos de 2 cm sin afectación ganglionar¹¹⁰.

8.5 Linfadenectomía

La estadificación ganglionar intraoperatoria, junto a la resección pulmonar adecuada a la extensión tumoral y a la resección de las estructuras vecinas afectadas, es la mejor forma de clasificación tumoral patológica. Esta afectación linfática está directamente relacionada con el pronóstico del CPNCP¹¹¹. Así, la presencia o no de invasión tumoral de la cápsula ganglionar y del tejido circundante, la localización y el número de estaciones ganglionares afectas, influyen en la supervivencia del paciente. Por tanto, ya que por una parte, ofrece la mejor previsión pronóstica y, por otra, facilita la toma de decisiones sobre la indicación de tratamientos de consolidación. Su correcta ejecución es elemento clave en la consecución de una cirugía completa y un requerimiento esencial en el control de calidad de la cirugía. Con estas premisas, se ha elaborado un documento de consenso sobre la estadificación ganglionar intraoperatoria en el seno de la SEPAR.¹¹²

Las formas de estadificación ganglionar intraoperatoria y sus indicaciones consensuadas por el Grupo cooperativo del CB de SEPAR (GCCB-S) son las siguientes:

No realizada

No se realiza la estadificación intraoperatoria cuando no se toman biopsias de los ganglios pulmonares y mediastínicos ni se extirpan. Sus indicaciones son las toracotomías exploradoras y las resecciones incompletas.

Biopsia

Se define como biopsia la extirpación o la toma de uno o varios ganglios pulmonares y mediastínicos, sin intención de hacer un muestreo de todas las estaciones ganglionares. Sus indicaciones son las toracotomías exploradoras y las resecciones incompletas.

Muestreo ganglionar

Consiste en la exploración mediante extirpación de ganglios de un cierto número preestablecido de estaciones ganglionares pulmonares y mediastínicas para un fin concreto. El GCCB-S recomienda que, entre las estaciones exploradas, se incluyan las paratraqueales, subcarínica e hilar.

Disección ganglionar sistemática

La disección ganglionar sistemática se define como la extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado, a ser posible en bloque con la grasa circundante, de tal forma que no quede constancia visual ni palpatoria de ganglios en ese hemitórax. Sus indicaciones, cuando no se realiza en todos los casos independientemente del estadio clínico, incluyen a todos los pacientes con tumores de cualquier localización de más de 3 cm de diámetro; pacientes con tumores de hasta 3 cm de diámetro en los que se comprueba intraoperatoriamente que hay afección de las estaciones N1; pacientes con tumores de hasta 3 cm de diámetro sin afección N1 comprobada intraoperatoriamente, pero con afección en la estación ganglionar centinela correspondiente a la localización lobar del tumor

comprobada intraoperatoriamente, y pacientes en quienes el estudio intraoperatorio de los ganglios extirpados en un muestreo ganglionar evidencia una afección N2.

Disección ganglionar extendida

Se define como la realizada sobre los ganglios pulmonares y mediastínicos contralaterales, como complemento a la disección ganglionar sistemática ipsilateral al tumor. La disección ganglionar extendida “sistemática”, según Hata¹¹³, estaría indicada en los carcinomas broncogénicos izquierdos y se realizaría por esternotomía media, con o sin toracotomía. La disección ganglionar extendida “selectiva”, según Naruke¹¹⁴, estaría indicada en los carcinomas broncogénicos izquierdos con afección ganglionar subcarínica o paratraqueal inferior encontrada en el transcurso de la toracotomía izquierda. Serializa mediante esternotomía media. Según Watanabe¹¹⁵ este tipo de disección ganglionar estaría indicada en carcinomas broncogénicos izquierdos N2c por criterios radiológicos y en aquellos casos en los que la condición N2 se descubre intraoperatoriamente. La disección ganglionar extendida derecha por videotoracoscopia también se ha descrito con la finalidad de evitar la esternotomía media^{116,117}.

9. QUIMIOTERAPIA (QT)

9.1 Principios generales

El tratamiento del cáncer de pulmón avanzado ha estado fundamentado en las últimas décadas en la quimioterapia con citostáticos¹¹⁸. Este tratamiento solo diferenciaba entre carcinoma de células pequeñas y carcinoma pulmonar no células pequeñas y estaba basado en diplete de platino¹¹⁹. Se trataba de una apuesta de resultados, tasa de respuestas y supervivencia global, en función de la mayor o menor efectividad de un fármaco o grupo de fármacos sobre la evolución de la enfermedad¹²⁰. Actualmente, con el descubrimiento de diferentes marcadores moleculares se intenta buscar un tratamiento más individualizado en función de datos específicos del tumor, como la histología o subtipo histológico, y características genéticas o moleculares concretas, que nos permitan elegir un tratamiento más *ad hoc* para cada caso¹²¹. No solo disponemos de marcadores que nos ayudan a elegir una quimioterapia más específica en cada paciente sino que, además, podemos utilizar fármacos no citostáticos como inhibidores enzimáticos, anticuerpos monoclonales, etc., que unas veces sustituyen y otras complementan los tratamientos clásicos de quimioterapia, incrementando las opciones terapéuticas y dando lugar a un tratamiento dirigido, en lo que se conoce como dianas terapéuticas. Esto ha ampliado el horizonte tanto en el momento del diagnóstico y clasificación de cada paciente con CB como en el enfoque terapéutico de cada caso.

La QT abarca una amplia variedad de tratamientos. Los términos como neoadyuvante, adyuvante, inducción y paliativo a menudo generan confusión si no se definen y explican de manera adecuada. En el tratamiento del CB, la QT

se puede combinar con cirugía y radioterapia, de manera que el mejor abordaje terapéutico será, en ocasiones, multidisciplinar. Según cuándo y con qué finalidad se administre la QT respecto a las otras modalidades terapéuticas del cáncer, ésta se clasifica en¹²¹:

- *Neoadyuvante*. Un tratamiento neoadyuvante es el que se administra antes del tratamiento radical (cirugía o radioterapia) y tiene como objetivo fundamental reducir el tamaño del tumor para posibilitar o facilitar dicho tratamiento radical. En estos casos, el tumor está localizado pero es demasiado grande como para garantizar el éxito del tratamiento radical. Especialmente indicada en los estadios III-A y algunos III-B del carcinoma de pulmón no células pequeñas.

- *Adyuvante*. Hace referencia a un tratamiento que se administra después de una terapia radical, con objeto de reducir el riesgo de recidiva local o a distancia y se aplica en pacientes con elevado riesgo de recaída. Aquí se asume el principio de que, tras la cirugía o la radioterapia, pueden quedar células ocultas, por tanto, la carga tumoral será baja y será más sensible al tratamiento médico. Su indicación viene establecida por la estadificación en base a los hallazgos de la pieza quirúrgica.

- *Inducción*. Nos referimos a una QT de inducción cuando la aplicamos a pacientes con enfermedad localmente avanzada o diseminada (algunos estadios III-B y IV) y tiene una finalidad paliativa, siendo el objetivo principal el incremento en la supervivencia del paciente.

- *Primaria*. En pacientes con determinados tipos de tumores muy quimiosensibles podemos hablar de una QT primaria, donde los tratamientos

locales (cirugía y/o radioterapia) no han demostrado mayor supervivencia, como es el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.

- *Quimio-radioterapia concomitante o concurrente.* Si se administra de forma concurrente o simultánea con la radioterapia, buscamos potenciar un efecto local y conjugar la acción local y la sistémica de la QT.

- *Primera línea.* Se define la QT de primera línea como aquella combinación de fármacos que, gracias a estudios de investigación y ensayos clínicos, se ha mostrado superior en cuanto a incremento en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida frente a otros regímenes de QT. Los fármacos denominados “de primera línea” son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento y se consideran de referencia.

- *Segunda línea.* Nos referiremos a la administración de un segundo esquema terapéutico cuando el tratamiento inicial o de (primera línea) no ha resultado eficaz (progresión) o la enfermedad se reactiva tras una respuesta parcial o total inicial (recaída). Los fármacos llamados de “segunda línea” son los utilizados para retratamientos, enfermedad progresiva o recurrente o, en caso de toxicidad o contraindicación de los de primera línea. La selección de los antineoplásicos en segunda línea se determina de acuerdo al intervalo libre de enfermedad, comorbilidad, eficacia y toxicidad, así como la historia de antineoplásicos empleados previamente.

- *Mantenimiento.* Hace referencia al uso de al menos un fármaco de continuación tras finalizar el tratamiento de primera línea (después de 4 o 6 ciclos de QT), en ausencia de progresión de enfermedad.

Puede emplearse uno de los fármacos utilizados en la primera línea en cuyo caso hablamos de mantenimiento, o bien un fármaco no incluido en la primera

línea de tratamiento, lo que conocemos como terapia secuencial. En esta última modalidad podríamos hablar de una segunda línea precoz, pero en ausencia de progresión.

Según el modo de administración también podemos hablar de:

- *Monoterapia*: administración de un único fármaco antineoplásico.
- *Poliqumioterapia*: es la asociación de varios agentes antineoplásicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de aumentar la potencia terapéutica y disminuir la dosis de cada fármaco individual. Esta asociación de quimioterápicos suele estar definida según el tipo de fármacos que forman la asociación, dosis e intervalo de tiempo de administración, formando un “esquema de QT”.

Tipos de fármacos empleados en quimioterapia

Algunas de las categorías más utilizadas en la QT del CB se agrupan por familias de fármacos. Respecto a sus mecanismos fundamentales de acción destacaremos:

- *Agentes alquilantes*: actúan directamente sobre el ADN al incorporar grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes inter o intra catenarios responsables de la alteración funcional del ADN y, en último término, de la muerte celular.
- *Derivados del platino*: forman enlaces covalentes con la guanina y adenina del ADN. La mayoría de estas uniones son intracatenarias, aunque también pueden ser intercatenarias.
- *Antimetabolitos*: estos fármacos bloquean el crecimiento celular al interferir con la síntesis de ADN en la fase S del ciclo celular. Se trata de análogos de

compuestos esenciales en la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben la acción de las enzimas relacionadas con la síntesis de purinas y pirimidinas, dando lugar a una depleción celular de estas sustancias.

- *Agentes que interaccionan con las topoisomerasas*: las topoisomerasas son enzimas que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN. Modifican la estructura terciaria de doble hélice del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos. En humanos se han identificado tres tipos de topoisomerasas (I, II y III).
- *Agentes que interaccionan con los microtúbulos*: los microtúbulos son polímeros proteicos que están presentes en el citoplasma de las células y son vitales para su viabilidad, ya que forman parte del uso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis, previa a la división celular. Además, participan en otras acciones celulares como transporte, secreción, locomoción, adhesión, mantenimiento de la forma, etc.
- *Antibióticos antitumorales*: son sustancias naturales producidas por microorganismos, generalmente hongos, capaces de interferir el crecimiento de otras células.

9.2 QT en el CPCP

El CPCP representaba hasta hace pocas décadas el 20-25% de los carcinomas pulmonares, este porcentaje ha ido reduciéndose y esa cifra apenas llegaba en 1998 al 14%. Este tumor se caracteriza por su tendencia a la diseminación, facilidad de recidiva y su quimiosensibilidad, sin tratamiento la supervivencia media es de 2-4 meses desde el diagnóstico. La QT ha mejorado de forma

significativa el pronóstico tanto en la enfermedad limitada (EL) como en la enfermedad extendida (EE), con una tasa de respuestas globales y mediana de supervivencia del 80-95% y 12-20 meses para la EL y 60-80% y 7-11 meses para la EE, respectivamente¹²³. En el CPCP el objetivo de la QT es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida con objetivos secundarios como tasa de respuestas y tiempo o supervivencia libre de progresión. La QT se ha mostrado superior a la mejor terapia de soporte. El tratamiento de referencia en QT del CPCP es la poliquimioterapia frente a la monoterapia. Se ha comprobado en varios meta-análisis^{124,125} la superioridad de esquemas basados en cisplatino frente a esquemas sin este fármaco y de la asociación con etopósido. Actualmente se considera al esquema PE (Platino-Etopósido) como combinación de referencia por sus resultados en supervivencia global tanto en la EL, en este caso asociada a radioterapia, como en la EE, además de por su menor perfil de toxicidad hematológica y mejor tolerancia. El carboplatino ha mostrado similar eficacia al cisplatino asociado a etopósido, pero con un mejor perfil de toxicidad, aunque presenta mayor mielosupresión, por lo que resulta más indicado en aquellos pacientes con peor estado general o condiciones clínicas que desaconsejen el uso de cisplatino. Habitualmente, los pacientes ancianos no son incluidos en ensayos clínicos y, en ocasiones, estos pacientes son infratratados debido a su edad. Estudios retrospectivos y protocolos muestran que estos pacientes presentan respuestas y supervivencia similares al resto; además, suelen recibir menos QT que la planificada y muestran una toxicidad mayor. Se aconseja, por tanto, que estos pacientes sean seleccionados, más que por su edad, por su comorbilidad y situación general. Las pautas de monoterapia con etopósido o carboplatino no se

recomiendan en estos pacientes por su inferioridad en la supervivencia frente a los tratamientos combinados. El aumento del número de fármacos no ha demostrado beneficio, aunque algún estudio ha mostrado beneficio en la supervivencia al añadir una tercera droga (ifosfamida), incluso dos drogas adicionales (vincristina y adriamicina) al esquema clásico de PE. Asimismo, tampoco se recomienda aumentar la intensidad de dosis por ciclo ni el número de ciclos, aunque el incremento de densidad de dosis podría aplicarse en algunos pacientes de forma individualizada. Respecto a terapias de mantenimiento con etopósido o topotecán, han mostrado mejoría del tiempo libre de progresión aunque no modificaban la supervivencia global.

Nuevas terapias en CBCP

La mediana de supervivencia se ha estancado con las terapias actuales en CPCP. Ante el pobre pronóstico de estos tumores tras la recurrencia, debemos valorar la posibilidad de participación de los pacientes en ensayos clínicos de nuevas quimioterapias o terapias diana. Otro escenario posible para esta elección serían los casos en que a pesar de existir respuesta, continúa observándose enfermedad mínima residual. Se están ensayando líneas de investigación con nuevos agentes quimioterápicos como platino oral, amrubicina o camptotecina, así como nuevas combinaciones y nuevas dianas terapéuticas. Se han realizado ensayos¹²⁶ fases I y II con dianas moleculares utilizadas en la interrupción de las vías autocrinas, antiangiogénicos como las metaloproteasas, talidomida, inhibidores de señales de transducción (tirosinasa), terapia génica, tecnología antisentido con inhibidores de ARN mensajero, anticuerpos monoclonales, vacunas, etc. Sin embargo, los estudios¹²⁷ no han mostrado resultados en mejoría de la supervivencia tanto en la

adicción de estas terapias a la QT estándar, como en su uso en terapias de mantenimiento, frente al uso de QT convencional. Actualmente, las terapias biológicas no han demostrado mejoría de la supervivencia y pronóstico de estos pacientes.

9.3 QT en el CPNCP

En el tratamiento CPNCP avanzado, hemos asistido a cambios importantes en la última década con la aparición de terapias biológicas dirigidas frente a dianas moleculares y a la elección del tratamiento quimioterápico basado en un diagnóstico histológico más preciso.

Hasta entonces, la elección de un tratamiento quimioterápico se había basado en una serie de premisas extraídas de meta-análisis de estudios aleatorizados que habían establecido una serie de líneas de actuación:

- Los dobletes de quimioterápicos resultan superiores a los regímenes de monoterapia. No se ha apreciado un aumento de la supervivencia al añadir una tercera droga citotóxica.
- La QT basada en cisplatino se muestra superior, en términos de supervivencia y calidad de vida¹²⁸, a la basada en dobletes sin platinos, observándose una cierta superioridad del cisplatino sobre carboplatino.
- Los diferentes dipletes basados en platinos se han comparado entre sí y resultaron similares en términos de supervivencia global.
- La duración de la QT será de 4 ciclos en caso de estabilización y 6 si existe respuesta, pues la prolongación no incrementa la supervivencia y sí la toxicidad¹²⁹. Estos datos hacían que la decisión terapéutica individualizada en

primera línea se tomara en función de factores como toxicidad del protocolo elegido, comorbilidad existente, conveniencia paciente/médico, aspectos económicos, etc.

10. RADIOTERAPIA (RT)

10.1 Principios generales

La radioterapia emplea radiaciones ionizantes (fundamentalmente, rayos X, gamma o electrones acelerados) con finalidad terapéutica¹³⁸. La propiedad más importante de estas radiaciones y base de su uso clínico es la capacidad de ceder energía al interactuar con la materia. Tras la interacción, la energía transferida al medio irradiado por unidad de masa se denomina dosis absorbida y su unidad en el sistema internacional es el Gray (Gy)¹³⁹. La radiación induce alteraciones a nivel molecular, celular y tisular, que son responsables de los efectos biológicos sobre los distintos órganos.¹⁴⁰

La RT es el tratamiento de elección en los pacientes con CB no operables por función pulmonar. La otra opción para lo que se utiliza la RT es para el tratamiento combinado con intención curativa en los pacientes no resecables. Este último tratamiento se utiliza de forma concomitante con la QT y es el modo tradicional para el tratamiento de un CB¹⁴¹. La utilización en la práctica clínica se ve influenciada por la accesibilidad a esta técnica, ya que no todos los centros disponen de ella, y por la tolerancia al tratamiento que tenga cada paciente. Los efectos secundarios de este tratamiento en general son leves pero existen complicaciones graves como la esofagitis, la neumonitis y otras alteraciones que se producen por la afectación del tejido sano no tumoral¹⁴².

La dosis de RT que hay administrar es variable pero lo normal es entorno a 60 grays.

Recientemente se está utilizando un nuevo modo de utilizar la radioterapia que es la denominada estereotáxica. Esta técnica permite que se dañe mucho

menos el tejido sano de alrededor y por lo tanto disminuye mucho los efectos secundarios. Permite además una mejor planificación del lugar del tratamiento. Este tipo se utiliza en el cerebro fundamentalmente.

Su objetivo es administrar una dosis alta de radiación sobre el tumor con el menor daño posible sobre los tejidos sanos adyacentes (índice terapéutico).¹⁴³

Los avances tecnológicos han permitido dejar atrás los tratamientos convencionales con radioterapia 2D y adoptar una radioterapia de alta precisión, la radioterapia conformada 3D como tratamiento estándar en el cáncer de pulmón¹⁴⁴. Un aspecto importante es la planificación de cada tratamiento que incluye una serie de fases perfectamente interrelacionadas y que conlleva un manejo exquisito de cada paciente desde que entra en el Servicio de Oncología Radioterápica hasta que recibe tratamiento. Se diferencia el tratamiento con radioterapia externa en el que la fuente radiactiva se sitúa a distancia del paciente, del tratamiento con braquiterapia¹⁴⁵ que permite insertar la fuente radiactiva en el tumor o cavidad quirúrgica. Existen guías de práctica clínica con nivel de evidencia que establecen las indicaciones de tratamiento en cada caso según la estirpe histológica, la estadificación y la situación clínica del paciente.

Hoy en día contamos con avances tecnológicos que están permitiendo optimizar la *ratio* terapéutica al administrar dosis muy altas a volúmenes pequeños, minimizando el daño radioinducido en los órganos de alrededor, que han ampliado las opciones de tratamiento en aquellos casos en que la situación clínica funcional del paciente nos limita el uso de las técnicas convencionales.

10.2 RT en CBNCP.

Tratamiento por estadios¹⁴⁶

Estadio IA

Tras la cirugía y solo en caso de márgenes positivos tanto microscópicos (R1) como macroscópicos (R2), cuando la reintervención quirúrgica no pueda efectuarse, estaría indicada la RT con o sin QT (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).

Estadio IB. Estadio IIA (T2b N0)¹⁴⁷

Tras la cirugía y solo en caso de márgenes positivos sin reintervención quirúrgica, se realizará RT ± QT (se administra QT en estadio IIA). La QT-RT concomitante es de elección en muchas instituciones cuando los márgenes son positivos por el mayor riesgo de recidiva local.

Estadio IIA (T1ab-T2a N1) y estadio IIB¹⁴⁷

(T2b N1-T3 N0)

Tras la cirugía, si existen márgenes positivos y sin reintervención quirúrgica, se recomienda QT-RT concomitante en tumores R2 y secuencial en R1. En los estadios precoces, la RT radical ± QT es una alternativa a la cirugía en pacientes inoperables por comorbilidad asociada o rechazo a la misma. Es posible realizar SBRT en tumores T1, T2 ≤ 5 cm con PET/TC negativo para enfermedad regional y a distancia.

Estadio IIB (T3 invasión N0) y estadio IIIA¹⁴⁸

(T3-4 N1; T4 extensión N0-1) Las opciones de tratamiento dependerán de la localización del tumor (Pancoast, pared torácica, vía aérea proximal o mediastino).

- Tumor de Pancoast (T3-4 N0-1): especialmente en tumores T3 invasión N0-1: QT-RT neoadyuvante seguida de cirugía y QT adyuvante. La decisión de realizar QT RT concomitante si se va a realizar neumonectomía, debe ser evaluada de forma individual por un equipo multidisciplinar. En algunos centros la concomitancia se evita ante neumonectomía derecha. En tumores T4 extensión N0-1: si es un tumor potencialmente resecable: QT-RT concomitante preoperatoria. Si, tras la evaluación quirúrgica, el tumor no es resecable, se completará la RT a dosis radicales + QT. Es importante en esta situación reducir el tiempo de parada de RT si finalmente la cirugía no fuera posible. Algunos cirujanos experimentados aceptan que el paciente reciba dosis radicales de RT concomitante a QT antes de la cirugía. En tumor irresecable de inicio: QT-RT concomitante y radical seguida de QT.¹⁴⁹

- Tumor en la pared torácica, vía aérea proximal o mediastino: tras la cirugía, el tratamiento adyuvante dependerá del estado de los márgenes. Si es un tumor potencialmente resecable, se realizará neoadyuvancia con QT-RT concomitante o QT exclusiva, seguido de cirugía. Si los márgenes son positivos y no se efectúa reintervención quirúrgica, QT-RT seguido de QT (si no se administró previamente).

Estadio IIIA (T4 N0-1)

Incluye tumor T4 por presencia de nódulos tumorales separados en distintos lóbulos del pulmón ipsilateral. El tratamiento de elección es la cirugía y, si los márgenes son positivos, QT-RT concomitante (si se tolera). Si es irresecable, sin derrame ni pleural ni pericárdico, el tratamiento de elección QT-RT concomitante y radical seguido de QT .

Estadio IIIA (T1-3 N2)

Si no existe afectación ganglionar N2 ni N3 en el estudio previo

Cirugía (incluye también a tumores T3 por presencia de nódulos en el mismo lóbulo). Tras la evaluación patológica:

- Si N0 o N1: se administrará tratamiento adyuvante en función del estado de los márgenes y de la presencia o no de factores adversos.
- Si N2, como hallazgo incidental: 2 opciones:
 - Márgenes negativos: QT (categoría 1) +RT.
 - Márgenes positivos: QT-RT seguido de QT o QT seguida de RT.

Si existe afectación ganglionar N2

- Si es un tumor T1-T2 o T3 (solo por tamaño 7 cm), 2 opciones de tratamiento:
 - QT-RT concomitante y radical (categoría1).
 - QT de inducción ± RT. En este caso, se evaluará la respuesta al tratamiento neoadyuvante:
 - Si respuesta: cirugía ± QT (categoría 2B) ± RT (si no se ha administrado previamente).
 - Si hay progresión local: RT (si no se ha administrado antes) ± QT.
- Si es un tumor T3 (por invasión): QT-RT concomitante radical(15).

Estadio IIIB (T1-3 N3)

QT-RT concomitante y radical (categoría 1) seguido de QT.

Estadio IIIB (T4 por extensión N2-3)

Requiere confirmación patológica.

- Sin afectación mediastínica contralateral, existen 2 posibilidades:
 - Sin afectación mediastínica ipsilateral. El tratamiento se realizará en función del estadio tumoral.

– Con afectación mediastínica ipsilateral: el tratamiento de elección es la QT-RT concomitante radical seguido de QT.

• Con afectación mediastínica contralateral: El tratamiento de elección es la QT-RT concomitante radical seguido de QT.

Estadio IV

• Nódulo solitario en pulmón contralateral: Siempre que sea posible se tratarán como 2 tumores primarios.

• Nódulos separados en pulmón contralateral: 2 opciones de tratamiento:

Inducción con QT-RT o con QT exclusiva, seguida de cirugía:

– Con márgenes negativos: 2 opciones: - QT en pacientes seleccionados ± RT (si no se ha dado previamente).

– Con márgenes positivos: RT (si no se ha dado) seguida de QT.

Cirugía de entrada y si los márgenes son positivos:

– Microscópicos: QT-RT seguido de QT. La mayoría de instituciones administran la QT-RT concomitante.

– Macroscópicos: QT-RT concomitante seguido de QT.

• Derrame pleural o pericárdico: si es negativo para malignidad: tratamiento según estadio tumoral y si es positivo: tratamiento local y sistémico.

• Lesión cerebral única: opciones de tratamiento:¹⁵⁰

– Resección quirúrgica de la lesión cerebral+ RT holocraneal (categoría 1) o radiocirugía

– Radiocirugía + RT holocraneal (categoría 1 para metástasis única).

– Radiocirugía exclusiva.

10.3 RT en el CBCP

Enfermedad limitada

El tratamiento estándar es *RT temprana y concomitante a QT*.

1. Inicio de la RT con el ciclo 1 o 2 de QT
2. QT-RT concomitante es de elección frente al tratamiento secuencial en pacientes con un buen estado general o *performance status* (ECOG 0-2).
3. Pacientes con mal estado general (ECOG 3-4) recibirán tratamiento individualizado que incluirá tratamiento de soporte, QT± RT secuencial.
4. RT conformada 3D o RT de intensidad modulada serán las técnicas de elección. Puede estar indicada la QT-RT en pacientes que presenten derrame pleural negativo (o no determinado) para malignidad pero no para aquellos con derrame pericárdico.

Enfermedad extendida

Tratamiento con QT exclusiva. Pacientes seleccionados con enfermedad diseminada no voluminosa con respuesta completa o casi completa a la QT, deberán considerarse candidatos a RT torácica secuencial. Para pacientes con enfermedad diseminada y sintomática, la RT ofrece una excelente paliación.

Irradiación craneal profiláctica (PCI)¹⁵¹

Se recomienda tanto a pacientes con enfermedad limitada como extendida que alcanzan una respuesta completa o parcial .

No se recomienda en pacientes con un bajo PS (3-4) o con alteraciones mentales y no debe administrarse con QT concomitante al aumentar el riesgo de neurotoxicidad.

11. EL CANCER DE PULMON EN LA PROVINCIA DE SEGOVIA

11.1 La provincia de Segovia

La provincia de Segovia, es una de las 9 provincias que componen la comunidad de Castilla y León. Su extensión es de 6920 Km² y cuenta con una población en el censo de 2012 de 161702 habitantes, siendo la sexta menos poblada de España y con una densidad de población de 23,3 habitantes por km². Se localiza en la zona noroeste del país y limita al norte con Valladolid y Burgos al este con Soria y Guadalajara, al sur con Madrid y al oeste con Ávila. La orografía de la provincia es de meseta en su mayoría, a excepción de su límite con Madrid que está separada por una sierra, la sierra de Guadarrama, que pertenece al Sistema Central. El clima es continental con importante contraste de temperaturas entre el invierno y el verano. La aparición de nevadas es frecuente en invierno. La actividad económica está basada en el sector servicios, sobre todo hostelería, funcionariado y en la zona rural la agricultura y ganadería. El sector industrial es escaso.

11.1 Organización sanitaria de la provincia

La organización sanitaria de la provincia es de un Área de Salud que desde punto de vista de la gestión está definida como Área Integrada entre primaria y hospitalaria con un gerente único. Existe un Hospital de grupo II, con 412 camas, 9 centros de salud distribuidos por la provincia y 117 consultorios locales. El hospital tiene una sección de neumología con tres médicos adjuntos, 2 enfermeras y una auxiliar. Tiene una unidad de técnicas, donde se hace las

FB y se realiza la biopsia pleural. Tiene a su cargo 8 camas de hospitalización y una unidad de sueño. El hospital es el único lugar donde se pueden realizar broncoscopias y técnicas pleurales de todo el área.

La unidad cuenta con un protocolo de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón. En centro de referencia para la realización de Cirugía Torácica y RT es en Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

11.3 Publicaciones del CB de Segovia

No hay publicaciones científicas específicas en la literatura de esta enfermedad, los únicos datos oficiales son los del INE sobre mortalidad e incidencia y dos publicaciones epidemiología de CB de Castilla y León^{35,153} que incluye la provincia de Segovia.

El hospital está conectado al banco de tumores de Castilla y León aunque no hay facilidad para el acceso a datos oficiales de dicho registro.

B. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Dado que la literatura científica ha puesto de manifiesto la existencia de variaciones en la epidemiología del CB en nuestro país en los últimos años (aumento de casos en la mujer, incremento en la frecuencia de la estirpe adenocarcinoma y mayor supervivencia de los pacientes) es previsible que en la provincia de Segovia se estén produciendo los mismos cambios

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Conocer las características epidemiológicas de todos los pacientes diagnosticados de CB en la provincia de Segovia desde el año 2000 al 2010.

2.2 Objetivos específicos

7. Analizar la incidencia a lo largo del tiempo
8. Estudiar el diagnóstico por sexo durante el periodo de estudio
9. Evaluar los cambios en la histología del CB
10. Analizar la supervivencia global a 5 años en la población a estudio
11. Estudiar la supervivencia en función de la extensión, sexo, edad y tratamiento recibido
12. Evaluar la comorbilidad y su impacto en la supervivencia

C. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CB en la provincia de Segovia desde el año 2000 al 2010. A continuación se muestran los criterios de inclusión y exclusión

1. Criterios de inclusión y exclusión

1.1 Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados por criterios citohistológicos de cáncer de pulmón en el periodo 2000-2010 en la provincia de Segovia.

Pacientes sin diagnóstico citohistológico que han sido diagnosticados de cáncer de pulmón desde el punto de vista clínico y radiológico por parte de al menos dos facultativos debiendo haberse codificado en los informes de alta como cáncer de pulmón. Unos de los dos facultativos que incluye el caso como CB es neumólogo.

1.2 Criterios de exclusión:

Pacientes con CB procedentes de otras regiones pero que se han diagnosticado en la provincia de Segovia por determinadas circunstancias

Pacientes con tumores metastásicos de otro origen no pulmonar.

2. Fuentes de información

La información se obtuvo de los registros e informes del hospital que se detallan:

Registro de tumores del servicio de Anatomía Patológica
Informes de broncoscopias del Servicio de Neumología
Informes de técnicas pleurales del Servicio de Neumología
Informes de altas de hospitalización de los servicios de Neumología, Medicina Interna y Oncología
Informes de la consulta de Neumología, Medicina Interna y Oncología
Informes de alta de del servicio Cirugía de Tórax y órdenes de canalización de pacientes.
Base de datos del servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Clínico de Valladolid
Datos del CMBD del Hospital General de Segovia.

3. Variables de medición

Las variables que se han recogido en el estudio han sido las siguientes:

Numero de caso

Edad

Sexo

Tabaquismo: exfumador, si el individuo ha dejado de fumar 6 meses antes, fumador si lo es en la actualidad o no fumador si nunca lo ha sido

Fecha de diagnóstico, fecha del informe de anatomía patológica

Modo de diagnóstico

Histología: CBCP o CBNCP

Histología de los CBNCP

Estadio clínico

Estadio Patológico

Tratamiento aplicado en primer lugar

Otros tratamientos

Fecha de último control

Fecha de muerte

Comorbilidad: HTA, DM, EPOC, Cardiopatía Isquémica, Enfermedad renal grave, Enfermedad hepática grave

Índice de Charlson

Estado de supervivencia: vivo o muerto

Índice de paquetes año

4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se han realizado análisis de frecuencias para las variables cualitativas, y para las variables cuantitativas se han expresado en forma de media +/-desviación estándar, o mediana y rango intercuartil en función de la distribución normal o no de la variable estudiada, realizándose un test de Kolmogorov previamente al análisis para ver si la serie se distribuye como una normal.

Para las comparaciones entre variables cualitativas se ha empleado el tes de Chi-Cuadrado si el número de casos es mayor de 30 y si algunos de los comparadores es menor de 5 se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Para las comparaciones de variable cuantitativas, se ha utilizado el T de Student para muestras independientes.

Para el análisis de supervivencia se ha utilizado el test de Kaplan Meyer y las comparaciones mediante log rank. El análisis de regresión logística se ha realizado con metodología de paso adelante. El programa estadístico que se ha utilizado ha sido el programa spss versión 20. El nivel de significación estadística ha sido del 5%. El tiempo de seguimiento de los pacientes ha sido de 80 meses. La fecha de último control es la fecha de última consulta por cualquier facultativo y la fecha de la muerte es la fecha de éxitus que figura en la historia clínica o bien la fecha de fallecimiento anotada en el registro civil.

Respecto al cálculo de la supervivencia la variable tiempo de supervivencia en meses es la fecha desde que se establece el diagnóstico hasta la fecha de muerte o de último control.

Para la valoración de la supervivencia se ha seleccionado varios subgrupos: mayores de 70 años, menores de 70, pacientes mayor de 3 y menor o igual de tres puntos en la escala de Charlson.

D. RESULTADOS

1. Número de pacientes (N). Incidencia

El número de pacientes que cumplían criterios de inclusión fue de 552. Se excluyeron 8 casos que no eran de la provincia y 22 que correspondían a tumores metastásicos. La media de casos por año fue 50 casos por año. La incidencia por tasa bruta fue de 35 casos por 100000 habitantes y de 17 por 100000 habitantes de tasa estandarizada por la población mundial. La edad media fue de 69+/-11,3 años , la mediana de 70 y la moda 75. Rango 72 (24-96) y el rango intercuartil 26 (42-68).

En la tabla 5 se muestra los casos distribuidos por año y su porcentaje que es muy homogéneo, con una variación de 2,5% entre el año de mayor número de casos y el año del menor. La figura 5 demuestra esta homogeneidad.

Tabla 5. Distribución de casos por años

Años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2000	54	9,8	9,8	9,8
2001	46	8,3	8,3	18,1
2002	42	7,6	7,6	25,7
2003	44	8,0	8,0	33,7
2004	54	9,8	9,8	43,5
2005	45	8,2	8,2	51,6
2006	46	8,3	8,3	60,0
2007	58	10,5	10,5	70,5
2008	51	9,2	9,2	79,7
2009	53	9,6	9,6	89,3
2010	59	10,7	10,7	100,0
Total	552	100,0	100,0	

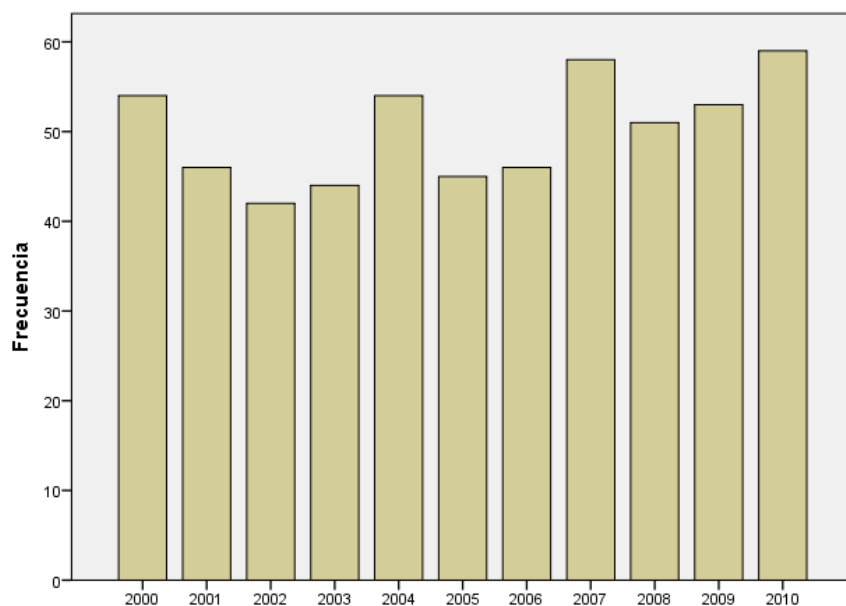


Figura 5. Distribución de número de casos por año

Sexo

El número de varones fue de 494 (89,5 %). En la tabla 6 se observa la distribución de pacientes por género. La evolución del género en función de los años se muestra en la tabla 7 y la figura 6. En ella se puede apreciar un aumento de los casos en mujer en el último tercio de la década, desde el 2008 al 2010 se detectaron 25 casos y en el período 2000-2002 se detectaron 13 casos. Un 48% más.

Tabla 6. Distribución por sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
varón	494	89,5	89,5
mujer	58	10,5	10,5
Total	552	100,0	100,0

Años	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2009	2010	
Varón	50	41	38	42	48	40	41	45	52	494
Mujer	4	5	4	2	6	5	5	8	7	58
Total	54	46	42	44	54	45	46	53	59	552

Tabla 7. Distribución del género por años

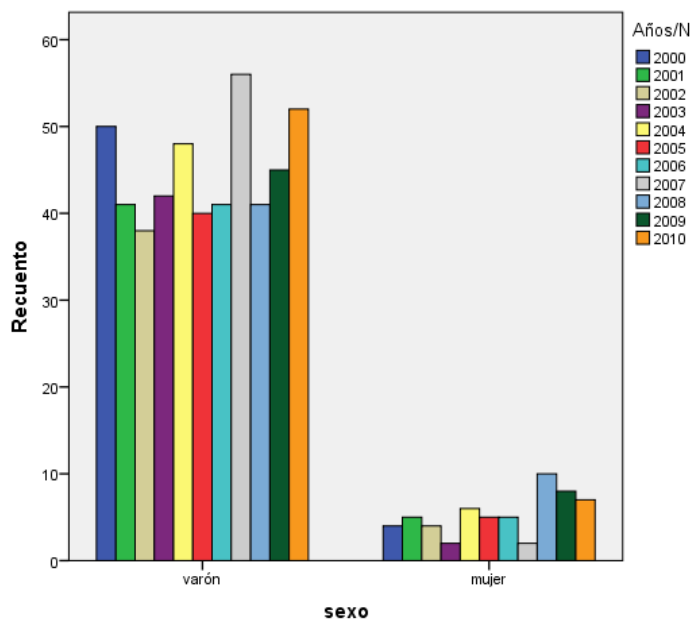


Figura 6. Distribución de los pacientes por sexo a los largo de la década

Tabaquismo

La relación de los pacientes con el tabaquismo al diagnóstico fue la siguiente:
 Exfumadores 263 (47%) fumadores activos 211 (38%), no fumadores 47 (8%),
 no consta 31 (5%).

Modo diagnóstico

El modo diagnóstico más frecuente fue la FB con 384 casos (69%), le sigue la PAAF 106 (19%) y por último otras técnicas 62 (11%) que incluyen: Biopsia pleural 35 mediastinoscopia 12, EBUS 3, mediastinotomía 3 y toracotomía 8

Tabla 8. Modo diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
fibro	384	69,6	69,6	69,6
paaf	106	19,2	19,2	88,8
otras	62	11,2	11,2	100,0
Total	552	100,0	100,0	

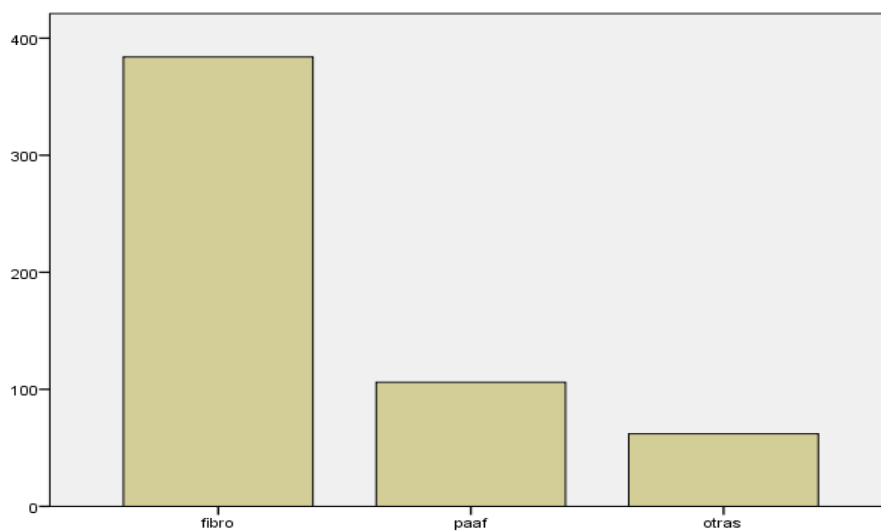


Figura 7. Distribución del modo diagnóstico

Histología

La histología en la mayoría de los enfermos era CBNCP 438 (79%); 89 casos (16%) fue diagnosticado de CBCP y Clínico Radiológico 25 casos (4%). La distribución de los casos de CBNCP fue la siguiente: Epidermoide 217 (49%), Adenocarcinoma 113 (25%), CB Célula grande 38 (7%), Carcinoma sin otra caracterización 17 (3%), Otros 58 (10%)

Tabla 9. Distribución por estirpes

Histología CB	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cel Peq	89	16,1	16,9	16,9
Cel NO peq	438	79,3	83,1	100,0
Total	527	95,5	100,0	
sin especificar	25	4,5		
	552	100,0		

Tabla 10. Distribución de los CBNCP

CBNCP	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
epidermoide	217	39,3	49,0	49,0
adenocarcinoma	113	20,5	25,5	74,5
cel grande	38	6,9	8,6	83,1
Otros	58	10,5	13,1	96,2
sin especificar	17	3,1	3,8	100,0
Total	443	80,3	100,0	

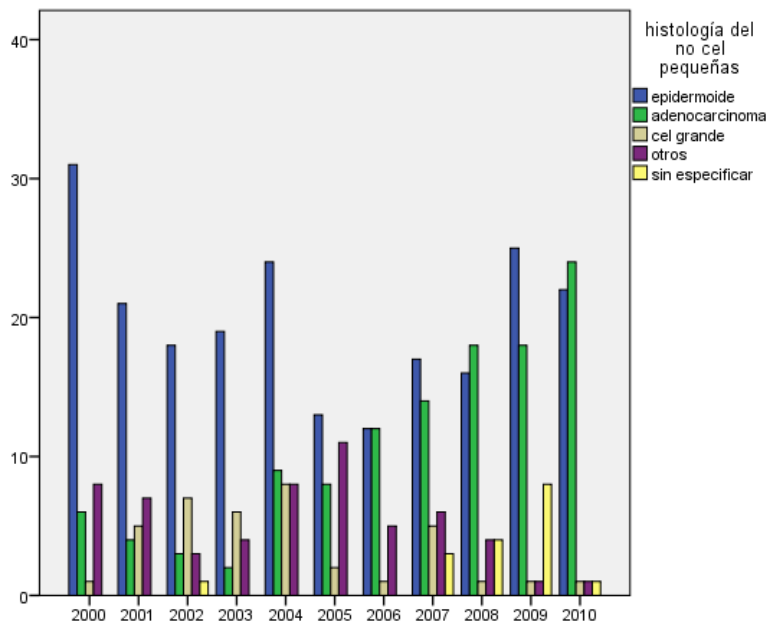


Figura 8. Evolución de la estirpe histológica a lo largo de los años

La evolución de los diagnósticos histológicos a lo largo de los años se observa en la figura 8. Como puede apreciarse existe un claro aumento de los CB de estirpe adenocarcinoma. Se han multiplicado por tres en su número y aunque no superan al epidermoide existe una tendencia al aumento (barra de color verde). En los tres primeros años sumaban 14 casos, en cambio en los tres últimos años suman 55 casos. En el último año, en el 2010, superó en número de casos al epidermoide (barra en color azul); 23 casos de adenocarcinoma y 22 de Epidermoide

En el global de los casos las mujeres aporta un 30 casos de adenocarcinoma, lo que supone un 27% de los casos mientras que en otras estirpes como en el epidermoide la mujer solo aporta 7 casos, el 3% de los casos. En la Figura 4 vemos como en la mujer el tipo más frecuente con diferencia (barra de color verde) es el adenocarcinoma. (Ver tabla11)

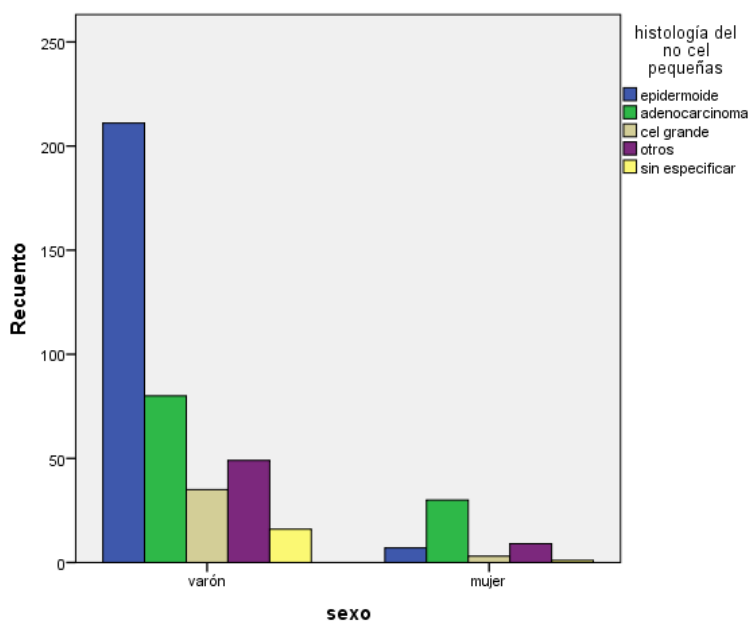


Figura 9. Distribución de la histología en función del sexo

Tabla 11. Distribución del CBNCP en función del género

		Histología del no cel pequeñas					Total
		Epidermoide	Adenocarcinoma	Cel grande	Otros	Sin especificar	
Sexo	Varón	211	80	35	49	16	391
	Mujer	7	30	3	9	1	50
Total		218	110	38	58	17	441

Extensión tumoral

La mayoría de los casos están en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, la distribución se describe en la tabla 12 y corresponde a estadio clínico. Los subtipos del CBCP se clasifican en EL y EE. La mayoría están en estadios potencialmente irsecables de tal manera que si unimos el estadio III y IV de los CBNCP son 351 el 64% de los casos. Los estadios iniciales I y II son 106 (18%). Existe un número escaso de paciente en estadio IIA, 4 casos. Respecto a los CBCP se observa que el grupo de afectación limitada, que

puede ser hasta estadios IIIB, es mayor que el de afectación extendida que son todos estadio IV de la otra clasificación.

El estadio más frecuente al diagnóstico es el IV con un 30% de los casos de los CBNCP y un 42% de los CBCP, en general en la serie son el 37% del total

Tabla 12. Distribución de los pacientes en función de su TNM clínico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
IA	21	3,8	3,9	3,9
IB	62	11,2	11,5	15,5
IIA	4	,7	,7	16,2
IIB	17	3,1	3,2	19,4
IIIA	57	10,3	10,6	30,0
IIIB	124	22,5	23,1	53,1
IV	170	30,8	31,7	84,7
LIM	47	8,5	8,8	93,5
EXT	35	6,3	6,5	100,0
Total	537	97,3	100,0	
NO CONSTA	15	2,7		
Total	552	100,0		

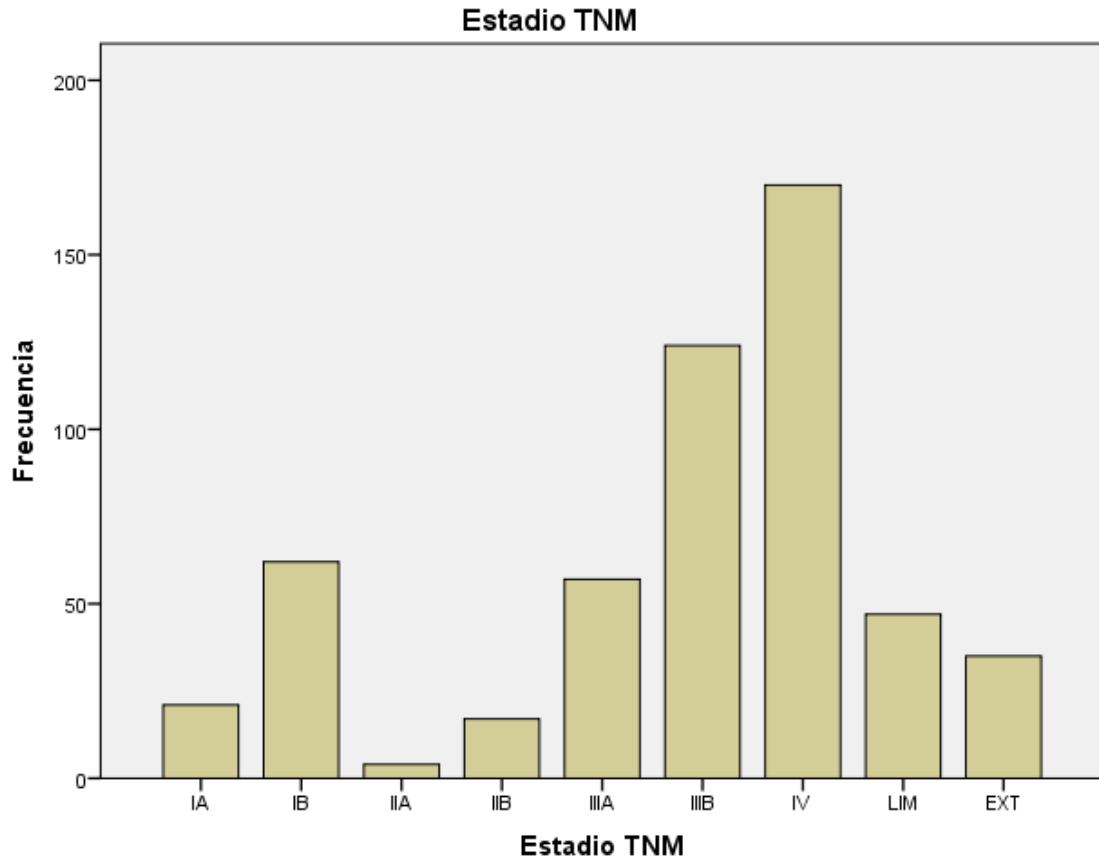


Figura 10. Distribución de TNM clínicos para CBNCP y EE y EL para CBCP

Tabla 13. Distribución del TNM patológico

Estadios patológicos	Frecuencia	Porcentaje
IA	19	24,6
IB	40	51,9
IIA	2	2,5
IIB	5	6,4
IIIA	3	3,8
IIIB	4	5,1
IV	2	2,5
Total	75	97,5
NO CONSTA	2	2,5
Total	77	100,0

Tratamientos aplicados

El primer tratamiento aplicado se distribuye así: Quimioterapia 285 (52%), Radioterapia 19 (4%), Cirugía 77 (14%), Tratamiento paliativo 128 (23%). En 43 pacientes no había información suficiente para saber que tratamiento, la mayoría porque decidieron realizar en tratamiento en otro centro

Tabla 14. Distribución de los tratamientos aplicados

Tratamiento aplicado	N	Porcentaje
Cirugía(CX)	77	13,9
QT	285	51,6
RT	19	3,4
Paliativo	125	23,2
No cosnta	43	7,7
QT/CX	4	0,07
QT/TR	66	11,9
QX/QT	7	0,12
Totales	631	

Comorbilidad

Según la puntuación que se extrae de la Escala de Charlson se dividió a los pacientes entre los que tenía una comorbilidad de menor o igual de 3 puntos en esa escala y mayor de 3 en la escala. Las comorbilidades más frecuentes por este orden son HTA, EPOC, DM otras neoplasias, cardiopatía isquémica e Insuficiencia Cardíaca y en número con su porcentaje se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Distribución de la comorbilidad

Comorbilidad	N	Porcentaje
HTA	168	30,2
EPOC	167	30,1
DM	43	7
Otro tumor	74	13,4
Clisquemic	41	6,9
Insf Cardia	36	6

Supervivencia

La supervivencia global a 5 años es de 10%, con una mediana de 9,62 meses

La curva de la supervivencia se observa en la figura 11, esta curva es muy significativa ya que solo con la forma se puede intuir la importante mortalidad y el impacto en la supervivencia

En la tabla 16 extraída del programa estadístico podemos observar ese valor.

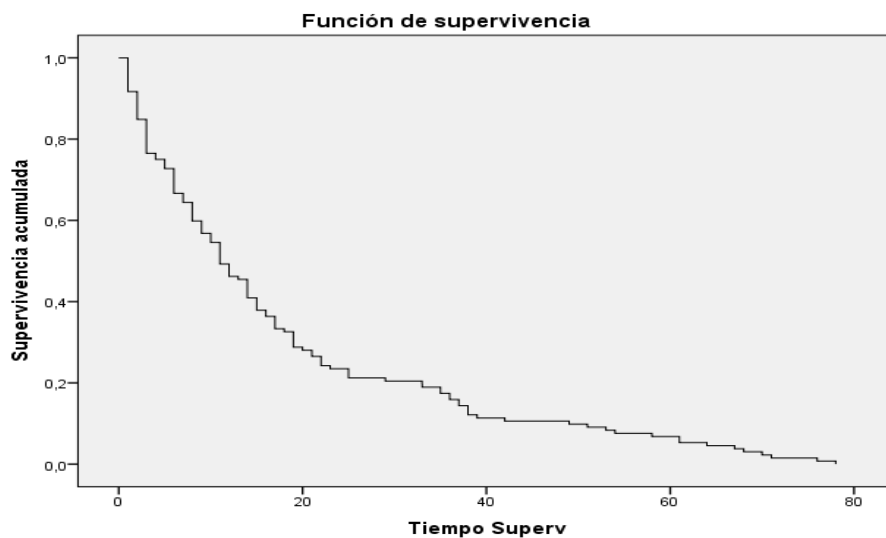


Figura 11. Curva de Supervivencia global

Tabla 16. Distribución de la supervivencia en meses

Tabla de mortalidad^a

Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error típico de la proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error típico de la densidad de probabilidad	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
,000	315	20	305,000	69	,23	,77	,77	,02	,075	,008	,09	,01
3,000	226	12	220,000	32	,15	,85	,66	,03	,038	,006	,05	,01
6,000	182	8	178,000	34	,19	,81	,53	,03	,042	,007	,07	,01
9,000	140	11	134,500	25	,19	,81	,44	,03	,033	,006	,07	,01
12,000	104	4	102,000	18	,18	,82	,36	,03	,026	,006	,06	,02
15,000	82	1	81,500	12	,15	,85	,31	,03	,018	,005	,05	,02
18,000	69	4	67,000	14	,21	,79	,24	,03	,021	,005	,08	,02
21,000	51	3	49,500	10	,20	,80	,19	,03	,016	,005	,07	,02
24,000	38	3	36,500	1	,03	,97	,19	,03	,002	,002	,01	,01
27,000	34	3	32,500	0	,00	1,00	,19	,03	,000	,000	,00	,00
30,000	31	0	31,000	5	,16	,84	,16	,02	,010	,004	,06	,03
33,000	26	0	26,000	2	,08	,92	,15	,02	,004	,003	,03	,02
36,000	24	0	24,000	2	,08	,92	,13	,02	,004	,003	,03	,02
39,000	22	0	22,000	2	,09	,91	,12	,02	,004	,003	,03	,02
42,000	20	0	20,000	2	,10	,90	,11	,02	,004	,003	,04	,02
45,000	18	2	17,000	1	,06	,94	,10	,02	,002	,002	,02	,02
48,000	15	1	14,500	0	,00	1,00	,10	,02	,000	,000	,00	,00
51,000	14	1	13,500	0	,00	1,00	,10	,02	,000	,000	,00	,00
54,000	13	4	11,000	0	,00	1,00	,10	,02	,000	,000	,00	,00
57,000	9	1	8,500	2	,24	,76	,08	,02	,008	,005	,09	,06
60,000	6	1	5,500	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
63,000	5	1	4,500	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
66,000	4	2	3,000	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
69,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
72,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
75,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
78,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00
81,000	2	2	1,000	0	,00	1,00	,08	,02	,000	,000	,00	,00

^a. La mediana del tiempo de supervivencia es 10,05

Supervivencia y sexo

La supervivencia en función del sexo demuestra una clara mejoría de las mujeres respecto a los varones, con una $p < 0,01$, y donde se observa en la figura 12 una mejor curva de supervivencia, aunque es un poco diferente la forma porque el número de pacientes mujeres es menor, se observa una clara diferencia.

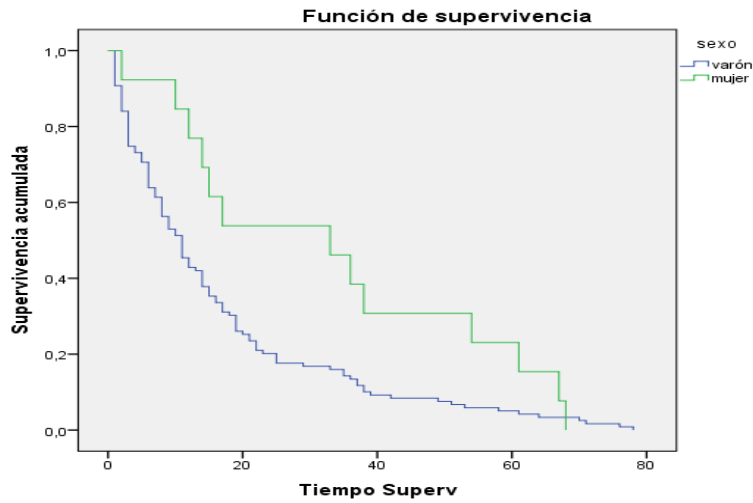


Figura 12. Supervivencia en función del sexo

Supervivencia y edad

También existen diferencias en función de la edad, si dividimos un grupo de pacientes en mayor y menor de 70 años, observamos una mejor supervivencia entre los que tienen menor edad.

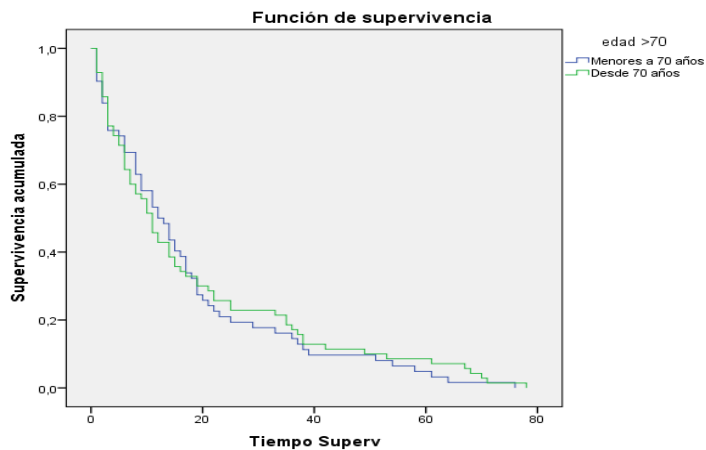


Figura 13. Curva de supervivencia en función de la edad

Supervivencia y tabaquismo

No existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,1$) entre fumadores y exfumadores o entre no fumadores y fumadores ($p < 0,38$). En la tabla del estadístico se observa la comparación global de los diferentes estados de tabaquismo (exfumador, fumador activo y no fumador) sin significación estadística.

Tabla 17. Comparación global de los diferentes estados de tabaquismo en cuanto a la supervivencia

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,774	2	,250
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,901	2	,387
Tarone-Ware	2,403	2	,301

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de tabaquismo.

Funciones de supervivencia

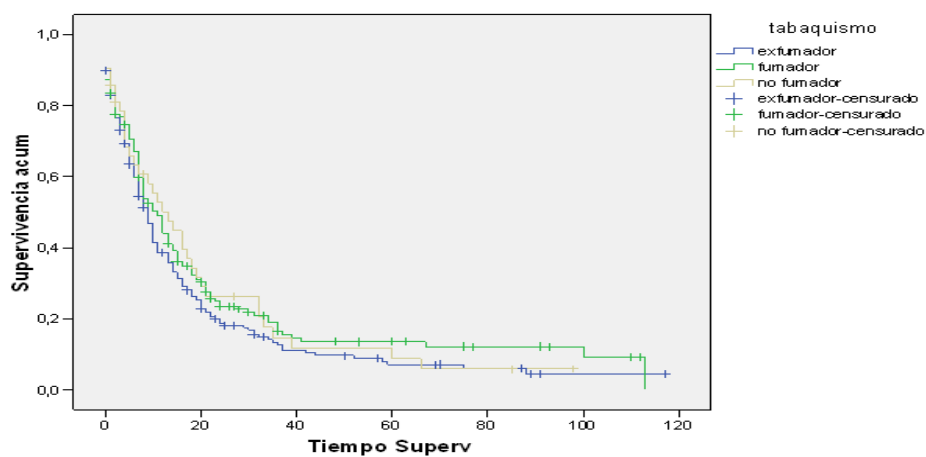


Figura 14. Supervivencia en relación al tabaquismo

Supervivencia y estirpes histológicas

Tampoco existen diferencias entre las estirpe de CBNCP, pero si existen diferencias si comparamos la supervivencia de los CBNCP con los CBCP ($p < 0,02$)

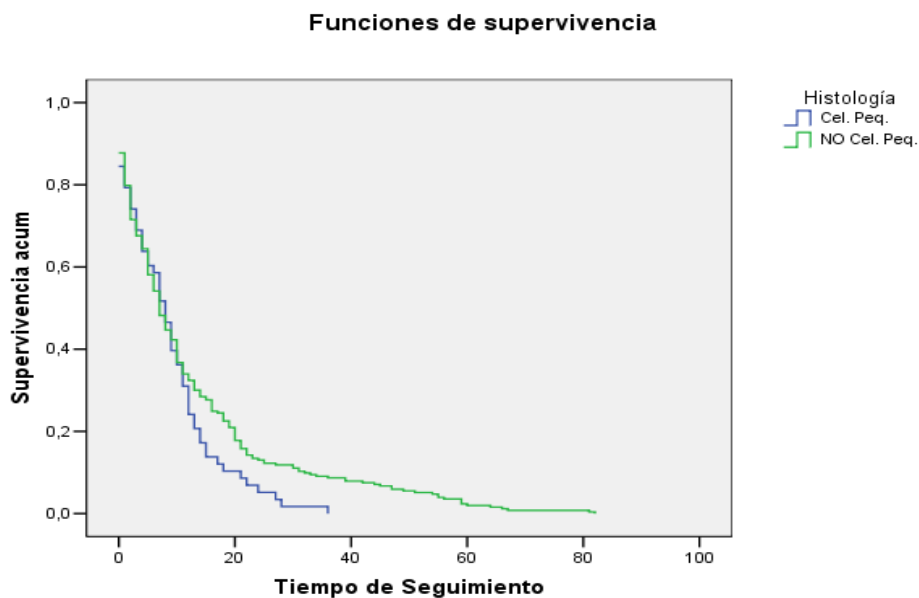


Figura 15. Supervivencia según CBNCP y CBCP

Supervivencia y comorbilidad

Si tenemos en cuenta la comorbilidad de forma aislada no existen diferencia entre tener EPOC y no tenerlo ($p < 0,1$), figura 16, entre ser diabético y no serlo

($p < 0,4$), figura 17, entre haber tenido otro tumor ($p < 0,2$), figura 18. Si existen hay diferencias entre los que tienen cardiopatía isquémica

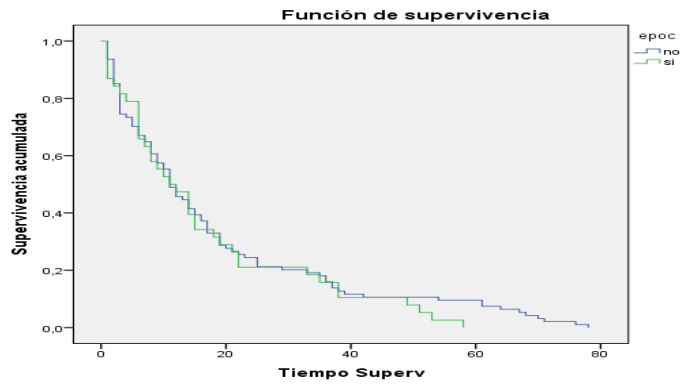


Figura 16. Supervivencia entre tener EPOC y no tenerlo

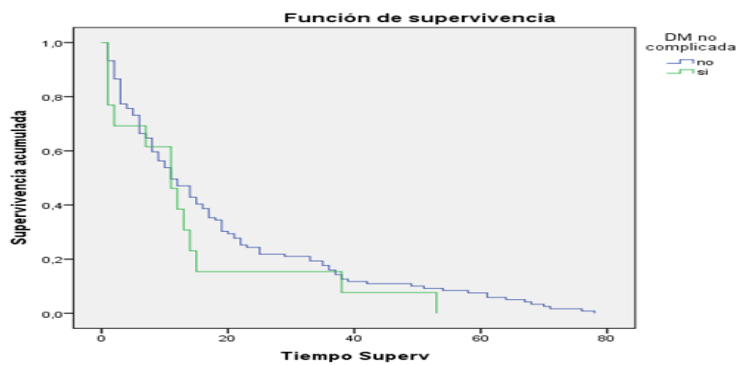


Figura 17. Supervivencia entre tener DM y no tenerla

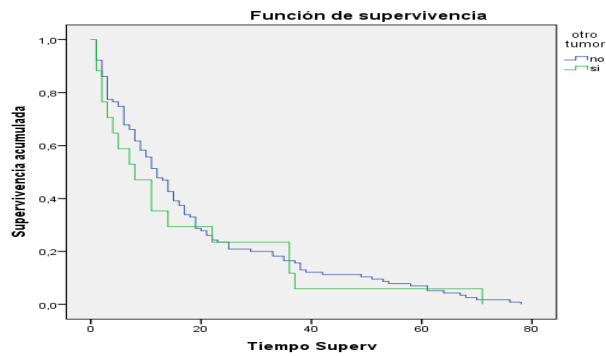


Figura 18. Supervivencia entre tener tumor previo y no tenerlo

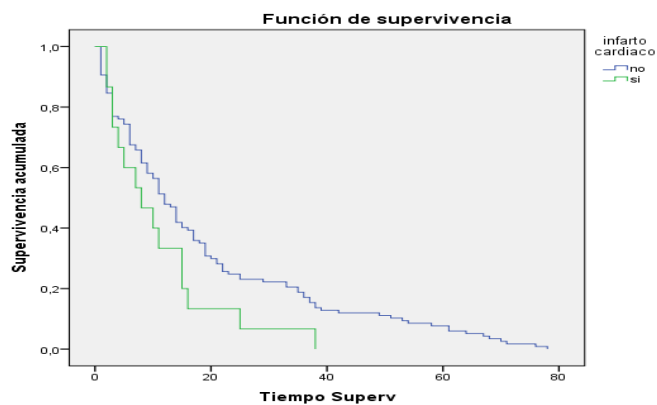


Figura 19. Supervivencia entre los que han tenido un infarto y los que no

En cambio si tenemos en cuenta la comorbilidad mediante el índice de Charlson vemos que los pacientes con una puntuación menor de tres viven más que los pacientes que tienen más de cuatro puntos. Esta diferencia es estadísticamente significativa, $p < 0,03$, y se observa en la figura 20, como el grupo 2 con un índice mayor de tiene una peor supervivencia. Esto lo podemos ver el resumen sacado del programa estadístico a continuación:

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

	Mediana	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%				
1,00	16,244	1,703	12,907	19,582	11,000	1,458	8,142	13,858
2,00	10,472	2,154	6,251	14,694	7,000	2,995	1,129	12,871
Global	14,595	1,378	11,894	17,297	10,000	1,245	7,560	12,440

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,708	1	,030

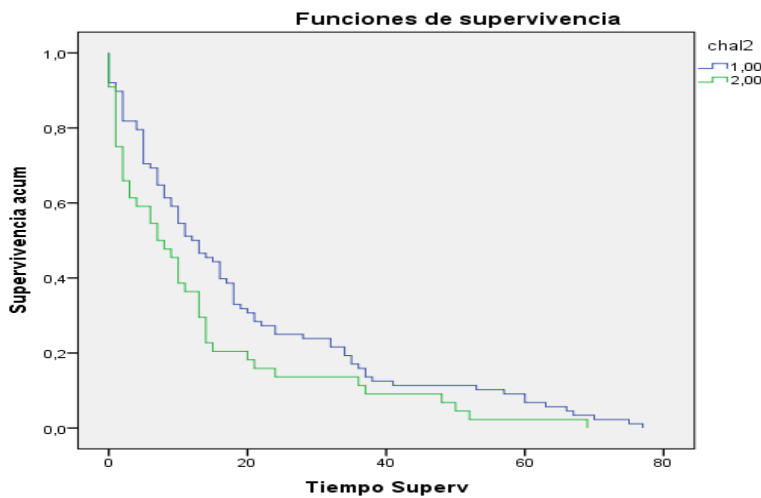


Figura 20. Curva de supervivencia en función de la comorbilidad

Supervivencia y extensión tumoral

La supervivencia en función de la extensión como se ve en la tabla 18 demuestra como existe diferencias entre los estadios si los diferenciamos entre local (I y II), Regional (III) y extendido. (IV)

Tabla 18. Comparación de la supervivencia entre estadio tumoral

	Local	Regional
Regional	$p < 0,01$	
Extendido	$p < 0,0000$	$p < 0,001$

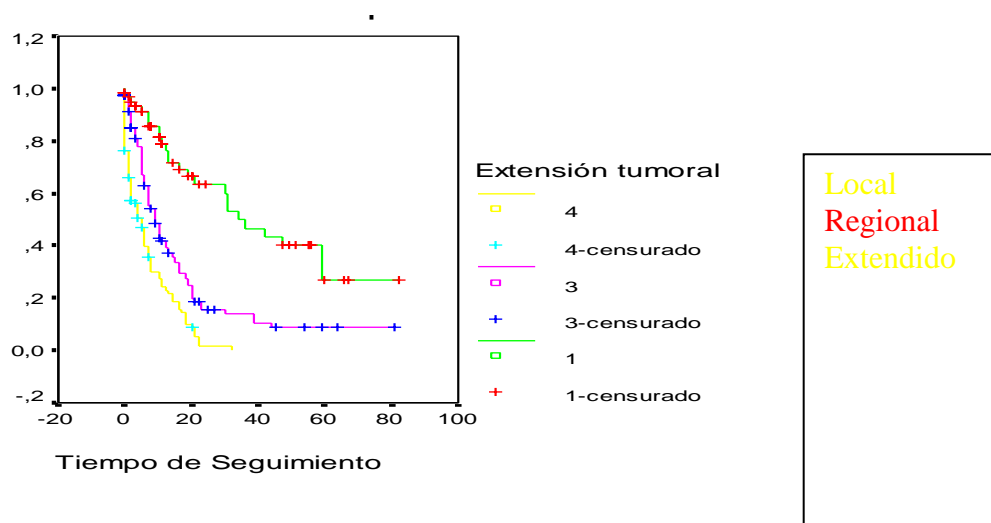


Figura 21. Curvas de supervivencia en función de la extensión (local, regional y extendido)

Supervivencia y tratamiento recibido

Respecto al tratamiento recibido vemos que la diferencia de supervivencia de los pacientes operados respecto al resto de tratamiento es muy importante como se ve en la figura 22 y existen diferencias estadísticamente significativas como representamos en la tabla 20.

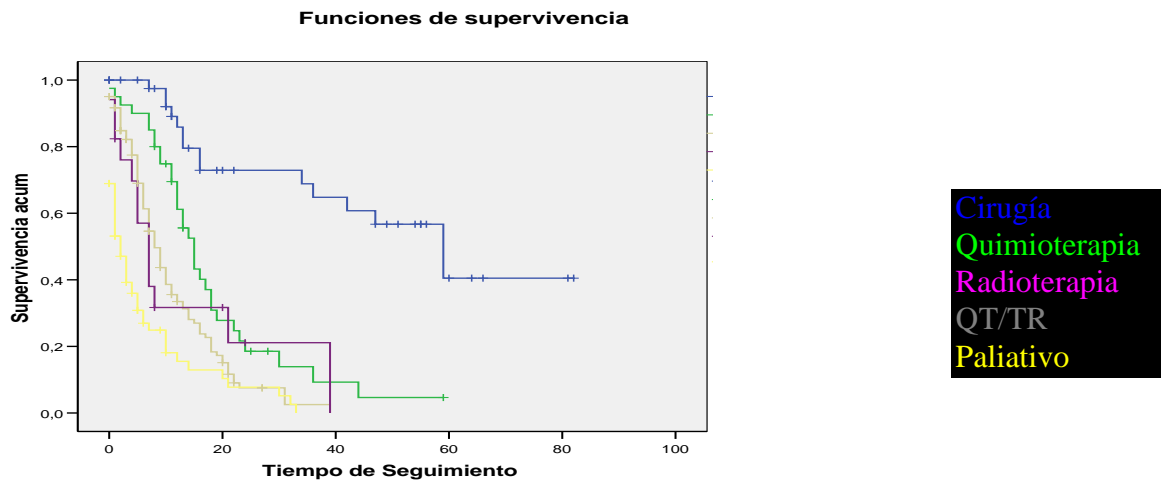


Figura 22. Curva de supervivencia en función del tratamiento recibido

Tabla 20. Comparación de la supervivencia en función del tratamiento recibido

	Cirugía	Quimioterapia	Radioterapia
Quimioterapia	$p < 0,000$		
Radioterapia	$p < 0,000$	$p < 0,6$	
Paliativo	$p < 0,000$	$p < 0,02$	$p < 0,03$

Análisis multivariante

Por último en el análisis multivariante hay tres factores independientes del pronóstico, la cirugía, la edad menor de 70 años, y la afectación local.

Tabla 21. Tabla del análisis multivariante

Variables en la ecuación						
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
EXTENS2			12,785	3	,005	
Nombre de variable EXTENS2(1)	-,874	,334	6,850	1	,009	,417
Nombre de variable EXTENS2(2)	-1,477	,547	7,299	1	,007	,228
Nombre de variable EXTENS2(3)	-,472	,189	6,233	1	,013	,624
TIPO2			,891	3	,828	
Nombre de variable TIPO2(1)	,151	,246	,375	1	,540	1,163
Nombre de variable TIPO2(2)	,189	,311	,367	1	,544	1,208
Nombre de variable TIPO2(3)	-,038	,330	,013	1	,909	,963
CIRUGIA	1,157	,371	9,703	1	,002	3,180
SEXO	,028	,317	,008	1	,930	1,028
EDAD3C			5,632	2	,060	
Nombre de variable EDAD3C(1)	-,553	,234	5,574	1	,018	,575
Nombre de variable EDAD3C(2)	-,246	,204	1,459	1	,227	,782

E. DISCUSION

1. Consideraciones generales

En la provincia de Segovia el CB se presenta de forma parecida a otras provincias según lo descrito en la literatura científica^{33,34,36,41} pero existen matices diferenciadores que serán explicados a lo largo de la discusión.

Lo primero que tenemos que aclarar es si la muestra es representativa de la población de estudio, de la provincia de Segovia. En el año 2007 se recogieron en el Hospital General de Segovia todos los CB de forma prospectiva y en forma de búsqueda activa de casos. El motivo fue incluirlos en un estudio multicéntrico promovido por la Sociedad Castellano Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR)¹⁵³. El número de casos incluidos ese año fue de 52 una cifra de casos parecida a alguno de los años de la década y con poca variación en porcentaje (2,5%) respecto al resto de los años de estudio de nuestro trabajo. Esto hace pensar que se han perdido pocos pacientes en la búsqueda retrospectiva que se ha realizado. Aunque con las limitaciones de ser un estudio retrospectivo, parece razonable pensar que la muestra es representativa de la población, es decir, que la pérdida de casos puede ser una pérdida asumible y que las conclusiones si pueden aplicarse a la población de estudio.

La serie se caracteriza fundamentalmente por ser una serie con pacientes mayores, con comorbilidad y con impacto en la supervivencia muy importante, por ser baja a 5 años (10%). Respecto al tratamiento recibido se observa que la Quimioterapia es el más utilizado, siendo el porcentaje de pacientes que se operan un 14%. Lo que difiere de otras series es que la Radioterapia es un

tratamiento menos utilizado (3%) con intención curativa que en otras series (7%)³⁸, probablemente el no disponer de ella en el centro hace que se decline su utilización de primera elección en algunos casos, o bien porque lo rechace el paciente y opte o prefiera otro tratamiento. Debemos tener en cuenta que el traslado al centro de referencia en este tipo de pacientes en nuestro entorno, a veces del medio rural hasta el centro donde se administra la RT es muy penoso. La mayoría de los pacientes son exfumadores, que es una situación más frecuente que el tabaquismo activo al momento del diagnóstico, siendo excepcional en diagnóstico en individuos no fumadores. El hecho que la incidencia no difiera en exceso de las provincias de su entorno y que no sea muy elevada junto a que la mayoría de los pacientes tienen relación con el tabaco, nos hace pensar que no existe otro factor de riesgo asociado diferente al tabaco.

La supervivencia está influenciada por tres factores que son independientes en el análisis multivariante: la edad menor de 70 años, la afectación local y el ser sometido a cirugía. Aunque algunos estudios han demostrado que los estadios avanzados son más frecuentes en jóvenes, la edad avanzada tiene dos problemas, una la comorbilidad y la otra es que es un inconveniente para la cirugía. Los criterios de operabilidad aceptados por SEPAR no consideran operable en general salvo excepciones a a pacientes por encima de 80 años.

La comorbilidad medida por el índice de Charlson tiene un impacto negativo en la supervivencia. Si dividimos los pacientes entre aquellos que tiene una puntuación menor o igual de tres puntos en la escala o más de tres puntos, en en este último grupo, que tiene mayor comorbilidad (mayor de tres puntos) conlleva una peor supervivencia, siendo esta diferencia estadísticamente

significativa. De forma aislada la única comorbilidad que tiene un impacto negativo es la cardiopatía isquémica.

A continuación paso a describir las características de la serie en función de las características epidemiológicas más importantes.

2. Incidencia

Al inicio de la década del año 2000 se publicaron numerosos estudios epidemiológicos sobre el CB de ámbito regional^{35,36} y provincial^{37,38,39,40,41,42}. Pero sobre todo cabe destacar el estudio EpiclipCP-2003⁴³, estudio prospectivo de base poblacional que abarcó centros de 9 regiones españolas y sobre todo que se realizó con el objetivo de conocer las características epidemiológicas de las diferentes regiones o provincias sin que la metodología influyera en los resultados, que era una de las críticas que tenían los estudios previos. Este trabajo demostró que aunque los métodos empleados son los mismos, se aprecian resultados diferentes entre regiones. El estudio EpicliCP corrobora el aumento de la incidencia de CB en mujeres, que en algunos lugares ya era muy acusado. Del resto de los estudios cabe destacar que son en la mayoría estudios retrospectivos, salvo dos excepciones, que son los estudios de incidencia de Castilla y León publicados en 2000³⁵ y en el 2009¹⁵³. En ambos estudios Segovia aportó sus casos como una provincia más. En el estudio de 2009 se observaron diferencias en la incidencia entre las provincias de forma importante y sobre todo diferencias de Castilla y León con otra región como es la Cántabra. En este estudio la incidencia de la provincia de Segovia fue de una tasa bruta de 36 casos por 100000 habitantes muy similar a provincias de su entorno como Ávila y Soria, con una tasa bruta de 38 y 31 por 100000 habitantes respectivamente, pero diferentes a otras provincias como León 116 por 100000 habitantes o como Santander cuya incidencia fue de 101 por 100000 habitantes. Estas diferencias más que por la posibilidad de que haya otros factores de riesgo diferentes al tabaco, están en relación probablemente a

la temporalidad en la incorporación al hábito tabáquico en la población tanto en varones como en mujeres.

En nuestro trabajo la tasa bruta media ha sido de 35, muy similar al estudio de incidencia de Castilla y León del 2007 y muy parecida a la del estudio del año 2000³⁵ que evaluó los casos de CB del año 1997

En Castilla y León el número de casos es muy constante a lo largo de la década y difiere del número de casos que se recogieron en los años 90, en otro estudio del grupo de SOCALPAR³⁵, lo que viene a demostrar una tendencia al aumento de casos respecto a los años 90 y a la vez una estabilización de los mismos³⁶. La incidencia de Castilla y León pasó de una tasa bruta de 39 casos por 100000 habitantes en el 1997 a 45 casos por 100000 habitantes en el 2007.

Esto no ocurre en Segovia donde en el 2007 hay prácticamente la misma incidencia que en 1997 y coincide con nuestra tasa media bruta (35 casos por 100000), por lo que podemos hablar en nuestro caso de una estabilización.

Si comparamos nuestro trabajo con otras regiones, como puede ser Cantabria, la incidencia es mucho menor (la tasa bruta en Cantabria fue de 56 por 100000), y sigue siendo menor que la media nacional (51 por 100000) según registros nacionales¹⁵⁷, e inferior a la de EEUU¹⁵⁸ por ejemplo y del resto de Europa¹⁵⁹.

Estos hallazgos podrían explicarse por la distinta exposición de las poblaciones a los diferentes factores etiológicos, entre los cuales la historia de consumo de tabaco tiene una importancia muy superior a otros². Aunque difícil de cuantificar, es posible que el contacto con carcinógenos del entorno laboral se haya dado con mayor intensidad en la población cántabra que en la castellano-

leonesa, y segoviana, por haber sido Cantabria una zona más industrializada. Sin embargo, si analizamos los datos de tabaquismo de las Encuestas Nacionales de Salud referidos a las comunidades autónomas disponibles en el Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁶⁰, al menos desde 1987, la primera fecha disponible, el porcentaje de varones cántabros fumadores ha sido, por lo general, superior a la media española y 4 puntos porcentuales mayor que el encontrado en los varones de Castilla y León. También las mujeres de Cantabria han fumado en mayor porcentaje que la media española, al menos en los años ochenta y noventa, y en dichas décadas hasta un 8% más que las castellano-leonesas, por lo que ésta podría ser la causa principal de que Cantabria presente tasas de incidencia significativamente mayores que las de Castilla y León. La población de Segovia tenía en estos datos una media de 4 puntos menos en la tasa de tabaquismo respecto a la media nacional.

En los últimos tiempos la evolución de las tasas masculinas de incidencia del cáncer de pulmón en diferentes provincias o comunidades no está siendo homogénea. Las tasas de mortalidad, reflejo fiel de las de incidencia en el cáncer de pulmón, alcanzaron en 2001, a escala nacional, su punto más alto, y se estabilizaron después¹⁶¹. Recordemos que los varones españoles comenzaron a reducir el consumo de tabaco ya en los primeros años de la década de los ochenta¹⁶², por lo que se esperaba la mejora en la tendencia de la enfermedad que se venía observando en el colectivo masculino. Entre los años 2001 y 2005 dichas tasas de mortalidad ascendieron en Asturias, Extremadura y Castilla y León, y descendieron sobre todo en Aragón, Baleares, Cantabria y Madrid¹⁶¹, lo que explica la heterogeneidad en este aspecto en la población española.

Un aspecto metodológico importante para conocer la incidencia real es si la inclusión de pacientes provienen de un mismo área sanitaria dentro de una misma provincia o no. Este aspecto lo recogía EPicliCP en uno de los objetivos de su estudio, los autores pensaban que una estimación aproximada de la incidencia hospitalaria sería similar a la poblacional si el hospital es único en ese área sanitaria. Si bien algunos de los centros participantes en ese estudio son los únicos que existen en sus áreas de referencia, como puede ser nuestro caso en Segovia y por ello la incidencia hospitalaria se aproxima mucho a la poblacional, en otros casos no era así. Cuando en una misma ciudad hay varios hospitales, no sólo es difícil conocer con exactitud la población adscrita, sino que además resulta imposible evitar cambios de los pacientes de un centro a otro por diversos motivos. Además, como era previsible, dada la dispersión de la atención a pacientes con CB en diferentes servicios de algunos hospitales, no todos los responsables locales de los centros participantes pudieron registrar de modo exhaustivo el total de pacientes diagnosticados en su hospital. Estas limitaciones, junto al hecho de que fueron muy estrictos en la inclusión de casos (un 6,9% sin confirmación citohistológica y examinados cuidadosamente por un comité para evitar errores diagnósticos), reconocen los autores que pudiera conllevar una determinan subestimación de la incidencia real. Por todo ello, y con la finalidad de efectuar una estimación lo más aproximada posible, incluyeron solamente los 5 hospitales que, por sus características de centro único y circunstancias idóneas para la recogida de casos, pudieron aportar un registro más completo o exhaustivo. Como puede verse en la tabla 22, las tasas de incidencia, brutas y estandarizadas, son similares o superiores a las publicadas en algunos trabajos de ámbito

geográfico más limitado^{35,36,37,41}, y hay diferencias importantes entre las comunidades.

Tabla 22. Tasas brutas y estandarizadas de las regiones del estudio EpiclipCP

Cáncer de pulmón. Tasas de incidencia/100.000 habitantes y año según centro

	Varones		Mujeres	
	TB	TE*	TB	TE*
Hospital de Cáceres	114,4	61,8	7,4	3,3
Hospital de Mérida	101,1	63,2	2,5	1,5
Hospital de Torrelavega	85,7	43,6	11,2	8,2
Hospital de Vinaroz	92,8	42,4	16,2	5,2
Hospital de Orense	105,9	44,1	23,4	8,6

TB: tasa bruta; TE: tasa estandarizada.

*TE según población mundial estándar.

Se incluyen sólo los centros que cumplían los criterios necesarios para una determinación precisa de las tasas de incidencia (véase texto).

Si comparamos estos hospitales con Segovia, la tasa estandarizada en varones, Segovia está por debajo de todos ellos porque la tasa ajustada a la población mundial es de 33 varones por 100000 habitantes en Segovia y algo más para Castilla y León (38 casos en varones por 100000 habitantes). **Esto nos consolidaría la idea de que la incidencia en Segovia es más baja que la media en Castilla y León y que a su vez es más baja que la media nacional, europea y mundial.**

3. Edad

En lo que respecta a la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, hay una tendencia al aumento, en general en nuestro país ya son más del 50% los casos de CB con más de 70 años⁴³. La edad media se aproxima a los 70 en la mayoría de los registros^{38,39,43,41}. Estos datos reflejan, al menos en parte, el envejecimiento de nuestra población e implican probablemente un aumento de la comorbilidad asociada cuando se diagnostica el CB.

La mediana de edad en nuestro trabajo en Segovia es similar a la mayor descrita en series globales, como algunos trabajos nórdicos realizados en pacientes mayores.^{29,30} Otros trabajos aportan un grupo no seleccionado de pacientes con una mediana de edad similar (70 años)^{30,154}. Esto es importante por dos razones: uno es que los pacientes optan en menor frecuencia a la cirugía y otra es la propia comorbilidad que estos pacientes padecen por tener más enfermedades. Por el contrario según se ha entendido siempre a mayor edad el cáncer puede ser más indolente y por lo tanto puede ser un factor favorecedor³⁰, pero no contrapresta lo anterior. Estos aspectos justificarían una baja supervivencia. En general siempre se ha entendido que a mayor edad al diagnóstico peor, pero por otra parte se contrapresta con el dato de que cuanto más jóvenes suelen tener estadios más avanzados³⁹.

En nuestro trabajo la curva de supervivencia en función de la edad (Figura 13) tiene un peor pronóstico aquellos que tienen más de 70 años (p menor de 0,05), este aspecto es independiente de la extensión tumoral y del tratamiento sometido, por eso en el análisis multivariante es un factor independiente de mal

pronóstico. No en todos los trabajos epidemiológicos la edad era reconocida como factor pronóstico independiente.^{41,42}

Llama la atención que en el estudio de Catilla y León del 2007¹⁵³ la media de edad de los varones es aproximadamente 4 años mayor que la de las mujeres, algo que ya se observó en el estudio castellano-leonés de 1997. También se ha encontrado en A Coruña (1995–1996)⁴¹, Asturias (2001)¹⁶³ y Ávila (2002)⁴⁰, pero no en Castellón (1993–2002)³⁷ ni en el multicéntrico español de 2003 EpicliCP-2003⁴³. En nuestro caso en Segovia la edad media es 3,4 puntos superior la de los varones a la de las mujeres, lo que está en consonancia con los datos de la comunidad, esto daría que pensar que existen factores predisponentes a padecer la enfermedad por el sexo.

Podemos decir que en la provincia de Segovia la mediana de edad del CB es avanzada en consonancia con el resto de estudios, que es superior en varones que en mujeres y que la edad avanzada tiene un impacto negativo en la supervivencia.

4. Sexo

Desde el comienzo de la epidemia del CB, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambas, de modo que en EE.UU. el cociente se acerca a la unidad.¹⁵⁸

Parece indudable que, entre la población no fumadora, la incidencia de CB es más elevada en la mujer. Además, los últimos datos apuntan también a que la mujer podría ser algo más vulnerable al efecto carcinógeno del tabaco, si bien todavía hay controversia al respecto. En nuestro país, la relación varón/mujer, aunque menos acusada que hace años, es aún elevada⁴³. En lo que respecta a las cifras de mortalidad en España, a partir de 1995 se inicia una tendencia a la disminución de ese cociente¹⁶¹; en cuanto a la incidencia de la mujer en EpiclipCP-2003 se apreciaron grandes diferencias regionales, probablemente atribuibles a pequeñas diferencias temporales en la incorporación masiva de la mujer al consumo de tabaco. En todo caso, la relación varón/mujer (8,5 en 2003) es todavía sustancialmente mayor que en otros países occidentales, en los que varía entre 1,3 y 4,5.

Existe un aumento de casos en la mujer en nuestra provincia a lo largo de la serie temporal aunque menor de lo esperado a tener en cuenta según otros estudios⁴³. En nuestro estudio la relación mujer/hombre está en 1/10, superior a la media de EpiclipCP y lejos de alguna regiones como Orense 1/5 y muy lejos de EEUU donde se la relación llega al unidad. Aunque probablemente estas diferencias sean debidas al momento temporal en el que las mujeres de cada región se incorporaron al consumo de tabaco, es posible pensar que existen

determinados factores probablemente asociados al género (receptores estrogénicos, hormonas etc) que estén jugando un papel importante en la susceptibilidad genética y la predisposición de las mujeres a esta enfermedad.

En general en la provincia de Segovia el porcentaje más de mujeres con CB respecto al total (10%) es más bajo, que en la provincia de Orense¹⁶⁴(15%)” en Castilla y León (13%)¹⁵³, y en Castellón (15%)³⁷, y en general otras series internacionales.¹⁵⁸

Lo que si se demuestra es que la estirpe fundamental en la mujer es el adenocarcinoma, en nuestra provincia aporta el 30% de los adenocarcinomas a la serie total. Este es un hecho conocido desde hace tiempo, y se sabe que esta estirpe es menos frecuente en no fumadores por eso también es más frecuente entre las mujeres. Pero existen otros factores como hemos mencionado anteriormente, de tal forma que sabemos que la mutación EGFR que se asocia con adenocarcinoma es más frecuente en la mujer no fumadora. Además como se comentó en el apartado de la edad el diagnóstico en edades más tempranas podría significar que existe algún factor predisponente de forma intrínseca relacionada con el género.

También se observa en nuestra provincia que la supervivencia en la mujeres mejor que la de los varones (p menor de 0,03), cosa que se observa claramente en la figura 12. Este hecho que parece aceptado por la comunidad científica no se observa en todos los estudios. Por ejemplo en el trabajos de la provincia de Orense¹⁶⁴, que analizan exhaustivamente el CB en la mujer, cuyos datos en general son concordantes con la literatura no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia de la mujeres respecto a los varones, lo cual es llamativo cuando en ese mismo trabajo

reflejan que el porcentaje de mujeres operadas de CB es del 20%, significativamente mayor que el de los hombres (14%). Hay diversas teorías que apoyan un discreto papel protector una vez desarrollado el tumor asociado al género pero no se conocen los mecanismos por los cuales se podría producir dicha protección^{44,165}

Parece claro a la vista de los datos que existe un aumento de los casos de CB en la mujer de Segovia durante la década, aunque inferior a la media regional y nacional, que las mujeres tiene un mejor pronóstico que los varones y que la estirpe fundamental en ellas es el adenocarcinoma .

5. Factores de riesgo para CB. Tabaquismo

La relación del tabaquismo con el CB es algo ampliamente estudiado, desde que a finales del años 50 se empezara a relacionar. Hoy por hoy es un hecho aceptado por toda la comunidad científica².

En nuestra serie la mayoría de los enfermos tenían una relación directa con el tabaco. Solo 52 casos (10%) no eran fumadores. Un aspecto que reconocen otros estudios y que en Segovia también ocurre es que es más frecuente el CB exfumadores, que en fumadores activos¹⁵³. Es conocido también que el tiempo para desarrollar CB desde que se abandona el tabaco es variable pero se reconoce periodos de latencia de hasta 30 años.⁴

En nuestro trabajo tenemos una limitación para poder sacar conclusiones respecto al tabaquismo, y es que el número de pacientes con el índice de paquetes año recogido en su historia es muy bajo, incluso el dato del tabaquismo en ocasiones no aparece en nuestras fuentes de información. Para conocer el impacto del tabaquismo sobre el pronóstico se utiliza el índice de paquetes año, pero será necesario en nuestra provincia un estudio prospectivo para sacar conclusiones al respecto.

En el estudio de SOCALPAR 2007¹⁵³ en Cantabria fumaban en mayor porcentaje y cuantía que los diagnosticados en Castilla y León, siendo, por ejemplo, en porcentaje de exfumadores el mismo en Castilla y León y Segovia (47%) por lo que es probable que las diferencias observadas entre las tasas de incidencia se mantengan en el futuro. En Castilla y León apenas se ha modificado el porcentaje de varones fumadores entre 1997³⁵ y 2007¹⁵³ pero se ha comprobado un ascenso importante del porcentaje de fumadoras (ha

pasado del 22,72 al 47,7%), que confirma la prevalencia creciente del tabaquismo entre las mujeres diagnosticadas de cáncer de pulmón. En el estudio SOCALPAR fumaban el 52,8% de las mujeres de Castilla y León y, por citar otras cifras , el 44% de las mujeres asturianas diagnosticadas en 2001¹⁶⁰ y el 32% de las incluidas en el estudio EpicliCP-2003⁴³

Respecto a si existe otros factores de riesgo en nuestra provincia diferente al tabaco, no se puede inferir nada al respecto porque el porcentaje de pacientes que tenían relación con el tabaco es muy alto y la incidencia de CB es baja y no hay otros factores de entre los que describimos en la introducción exista nuestra provincia , **por lo tanto no creemos que en la provincia de Segovia exista algún factor de riesgo para el desarrollo de CB más allá que el tabaco y no creemos que sea necesario realizar nuevos estudios a este respecto**

6. Histología

Aunque con diferencias temporales según las zonas geográficas, hay una tendencia universal al aumento de la proporción de adenocarcinomas y a la disminución de epidermoides, tendencia que ya se registró a partir de los años setenta en EE.UU., donde los primeros son hoy, con mucho, la variedad más común⁸. En los países asiáticos, ese predominio es aún mayor: en Singapur, Toh et al¹⁶⁶ observaron un 69,9% de adenocarcinomas entre los no fumadores, frente a un 47,3% en los exfumadores y un 39,9% en los fumadores. En general, esta estirpe es la que tiene un vínculo menos estrecho con el tabaquismo; así, la proporción de adenocarcinomas entre no fumadores varía en distintos países entre el 40 y el 76%¹⁶⁷. Por el contrario, parece que un elevado consumo acumulado de tabaco constituye un factor preferencial para el desarrollo del tipo microcítico¹⁰. A este respecto, en EE.UU., los microcíticos han disminuidos desde el 17,3% en 1986 hasta el 12,9% en 2002. Este cambio se ha atribuido principalmente al menor consumo de tabaco y al mayor uso de filtros en dicho país, aunque no se puede descartar algún componente de artefacto, debido a cambios en los criterios clasificatorios, de modo que algunos tumores con diferenciación neuroendocrina, antaño clasificados como subvariedades de microcítico, hoy se considerarían de estirpe no microcítico. Por último, en varios países europeos la estirpe epidermoide, pese a haber experimentado un declive porcentual en los últimos 20-30 años, todavía es la más frecuente entre varones: un 37% en Francia, un 44% en Polonia y un 45% en Holanda, durante el período 1993-1999¹⁶⁸. En España, también se sigue observando una mayoría de epidermoides: un 37,7% de promedio en el estudio

EpicliCP-2003⁴³ y porcentajes que varían entre el 24 y el 50,5% en registros locales o regional. Por otro lado, el carcinoma microcítico todavía representa alrededor del 20% en la mayoría de los registros de nuestro país^{33,34,35,39,41,43}.

En la provincia de Segovia existe la tendencia que se está produciendo en España y en el mundo. El aumento de adenocarcinomas es claro, como se observa en la figura 5. En el 2010 llegó a superar en número al epidermiode.

Casi todos los estudios de carácter epidemiológico sobre CB refieren proporciones no despreciables de casos en que no llega a obtenerse una confirmación citohistológica del tumor. Esa proporción varía ampliamente según la época y el tipo de estudio. Así, en otros países europeos, en registros poblacionales se han encontrado porcentajes que varían desde el 14% de Finlandia hasta el 25,9% de Escocia¹⁷⁰. En España se han comunicado proporciones inferiores al respecto, lo que puede explicarse por el hecho de que se trata de estudios de ámbito hospitalario y dirigidos por servicios de neumología. En nuestro trabajo el porcentaje de casos con diagnóstico clínico radiológico (4%) es menor que la media de EpiclipCP (6,9%) y que otros registros mencionados anteriormente. Es muy posible también que la aplicación estricta de los criterios de inclusión haya condicionado la exclusión de algunos pacientes con CB verdadero. En trabajos como del grupo del Hospital 12 de Octubre, Estrada et al³⁸, refleja una supervivencia global del 13%, con pacientes con diagnóstico citohistológico exclusivamente. Esta última limitación ha de evaluarse frente a la alternativa de adoptar unos criterios de inclusión más amplios, que probablemente habrían inducido a incluir a pacientes sin CB, pero que se acerca más a la realidad dado que todos sabemos que hay pacientes a los que no se llega a un diagnóstico

citohistológico pero que no existe diagnóstico alternativo y además son los que peor supervivencia. Sanchez de Cos ha comentado en varios de sus artículos^{33,34,43} que la inclusión de los pacientes con diagnóstico clínico radiológico nos da una imagen más real del pronóstico y la supervivencia real porque incluye todos los pacientes. Por otro lado los estudios basados en registros de tumores como el de Estrada, o los los datos del SEER americano pueden estar sesgados porque no se incluyen todos los pacientes y además se excluyen los de peor pronóstico.

7. Extensión tumoral. Estadificación TNM

Pese a las nuevas técnicas de imagen y procedimientos que permiten precisar mejor el grado de extensión del CP, es sabido que la estadificación TNM clínica es, con demasiada frecuencia, inexacta, lo que tiene consecuencias terapéuticas importantes, especialmente para los posibles candidatos a cirugía. Sin embargo, muy a menudo se diagnostica a los enfermos en una situación de clara inoperabilidad e irsecabilidad, e incluso cuando ya no son candidatos a ningún otro tratamiento con intención radical; en estos pacientes carece de sentido efectuar pruebas costosas, invasivas o consumidoras de tiempo que no van a cambiar la actitud terapéutica. Aun así, en España en un altísimo porcentaje de pacientes incluidos en los estudios se dispone de al menos una TAC. En los pacientes incluidos en el estudio escocés de 1995¹⁷⁰ sólo el 47% disponía de dicha prueba. **En la provincia de Segovia el 100% de los pacientes de esta serie tienen un TAC y el 89% de ellos realizado en menos de 7 días.**

En el estudio EpiclipCP en la mayoría de los hospitales que participaron alrededor del 20% de los casos (con la excepción de un centro cuya proporción fue del 6,3%) se clasificó como TNM clínico I y II. En trabajos previos de algunos de los centros que participaron en este proyecto se había registrado porcentajes del 27-37% para el conjunto de estadios I y II^{37,41}. Aunque los autores no pudieron conocer en detalle los motivos de esa aparente disminución de estadios iniciales, es posible que una menor disponibilidad de medios hace 10 años condicionase una estadificación menos precisa, de modo que esa disminución sería más aparente que real. Además, en esos trabajos

previos el número de pacientes no estadificados fue muy elevado. En nuestra serie es muy bajo, sólo en el 4% de los casos hemos podido conocer estadificación, puede que fueran pacientes que decidieran irse a otro lugar a tratarse aunque lo desconocemos. Con respecto a los casos con estadio IV inicial, en EPicliCP las cifras observadas (41% en promedio) son muy similares al 39% registrado en EE.UU. durante el período 1995-2000¹⁵⁸. Esto datos se reflejan también la provincia de Segovia, vemos que tanto los estadios clínicos y patológicos son muy parecidos a series globales. El 80% de los casos al diagnóstico están en estadios III y IV, potencialmente no quirúrgicos de entrada. El porcentaje de pacientes estadio IV es de 41%, la misma cifra que EpiclipCP. La supervivencia por estadio es claramente diferente entre si tiene una afectación local, que incluye estadio I y II, regional que incluye los estadios III, y respecto a los estadios IV, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Aunque en los estudios amplios existen diferencias además de entre cada subgrupo, el que exista en nuestro caso algún sugbrupo con pocos pacientes como es el caso de los estadios IIA, hace que no sea estadísticamente significativo, entre los diferentes subgrupos.

8. Tratamientos aplicados

Cirugía

La proporción de pacientes diagnosticados de CB a los que se opera es un dato de gran importancia para evaluar la calidad de los sistemas sanitarios y de la atención a los pacientes, pero hay dificultades para conocer datos fiables, ya que todavía se presentan a menudo publicaciones con datos insuficientes. Al efectuar comparaciones entre diferentes países y regiones, surge el llamado problema de *los denominadores*, conocido desde hace mucho tiempo¹⁷¹: en los datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), de EE.UU., los pacientes sin confirmación citohistológica se excluyen del análisis. Por ello, la elevada tasa de resección referida en dicho país (27%)¹⁷¹ no debe compararse con la obtenida mediante estudios poblacionales en algunos países europeos, que intentan incluir a todos los pacientes diagnosticados de CB, aun aquéllos sin confirmación citohistológica, como es nuestro caso en nuestro trabajo, donde el porcentaje de pacientes operados es del 14% incluyendo en el denominador todos los pacientes, incluidos los de diagnóstico clínico radiológico. Es probable que las tasas de resección registradas en Holanda (20%), Finlandia (20%), Suecia (8,2%) y Escocia (10,0%) reflejen más fielmente la realidad¹⁷². En un estudio poblacional de 2 regiones de Italia e Inglaterra, efectuados con igual metodología, las tasas fueron del 24 y el 7%, respectivamente. En EpiclipCP EpicliCP-2003, dicha tasa fue del 14,8%, incluidos todos los pacientes (con y sin confirmación citohistológica) y todas las estirpes (microcíticos y no microcíticos). En nuestro caso la cifra es similar (14%) incluyendo todos los casos y un 18% si excluimos los microcíticos. Este

dato es muy importante porque teniendo en cuenta que en nuestro centro no existe cirugía de tórax significa que nuestra coordinación y la inclusión de pacientes parece adecuarse a las recomendaciones internacionales y debemos continuar en esa línea, además si se mantiene estable a lo largo de la década. No es fácil conocer tendencias en este aspecto, en general en la literatura parece reflejarse que la tasa de operaciones quirúrgicas no sólo no ha aumentado en relación con años anteriores, sino que puede haber disminuido. En algunas zonas de nuestro país ha disminuido ligeramente, lo que podría atribuirse a la elevada comorbilidad asociada a edades avanzadas y, tal vez, a criterios más selectivos de los cirujanos torácicos en la actualidad.

Otros Tratamientos: Quimioterapia, Radioterapia y Paliativo

Las modalidad terapéutica más comúnmente empleada en el CB en todos los estudios es la quimioterapia. La mayoría de los estudios la refleja este tratamiento en unión a la radioterapia. En nuestro caso hemos considerado cuales es el primer tratamiento recibido, con el fin de conocer si se utiliza la RT con intención curativa. Salvo el trabajo de Estrada et al que sigue esta metodología el resto de estudios mezclan estos tratamientos por lo tanto no es muy comparable con nuestra serie, aunque en general el porcentaje de tratamientos de QT es el 50%, muy parecido al nuestro.

En nuestra provincia la QT es el tratamiento más utilizado con mucha diferencia (52%). Hay que destacar que un 23% de pacientes tienen sólo y exclusivamente un tratamiento paliativo. Estos porcentajes están en consonancia con el estudio EpicliCLIP⁴³, si lo comparamos con este estudio

existe en la provincia de Segovia algo menos de utilización de tratamiento paliativo y algo más de QT. A pesar de la edad y la comorbilidad de nuestros pacientes de Segovia, estos datos nos dan una idea de lo proactivos en cuanto al tratamiento se refiere en nuestro área sanitaria, o al menos distanciándonos de una actitud nihilista, muy criticada en general en el mundo occidental en los años 90. Un aspecto a comentar es la utilización menor de lo habitual de la RT, probablemente el no disponer de ella en la ciudad haga declinar este tratamiento a las familias y opten por tratamientos de quimioterapia en el propio centro aunque el protocolo de actuación de la sección oncología recoge las indicaciones que hemos mostrado en la introducción y se entiende la radioterapia como un tratamiento fundamental para la curación de estos enfermos. En nuestro hospital existen sesiones multidisciplinarias para la toma de decisiones.

El tratamiento combinado más frecuente es la QT y RT concomitante, en consonancia también con el resto de estudios.

Existen pacientes sometidos a neoadyuvancia y adyuvancia a partir del 2007, siendo casi inexistente previamente. Los tratamientos combinados en nuestra serie aparecen sobre todo a partir de 2007. No existe un importante número de casos tanto en la neoadyuvancia y adyuvancia entre otras cosas porque los estudios no son lo suficientemente concluyentes y se decide utilizarlo en casos muy seleccionados. Los tratamientos de quimioterapia han mejorado en los últimos años y probablemente se observe una mejora en la supervivencia en los años posteriores a 2010 con tratamiento más dirigido hacia cada estirpe y con la combinación de la terapia clásica citostática con las nuevas dianas terapéuticas pero debido al número pequeño de casos hemos declinado hacer

conclusiones y lo que hemos planificado es un trabajo para conocer la supervivencia en los últimos años .

Podemos afirmar que el tratamiento quirúrgico se similar la media nacional al igual que el tratamiento con quimioterapia y paliativo y menor el tratamiento con RT con intención curativa.

9. Pronóstico. Análisis de la supervivencia

El análisis de la supervivencia desde hace años ha tenido mucho interés sobre todo a partir de los años 90. Fundamentalmente se pretende conocer si los tratamientos incluidos en el manejo multimodal, es decir utilizando varios tratamientos, tiene un impacto real en la supervivencia.

La mediana de supervivencia es de 10 meses. Con un porcentaje del 10% a 5 años. Las series globales en España varían entre el 9% al 13%^{32,33,35,36,43}.

Existen pocas series globales que analicen la supervivencia de una forma global y de casos no seleccionados. Los registros de tumores³⁸ nos dan a conocer datos de supervivencia que pudieran estar sesgados al incluir fundamentalmente pacientes operados y no incluir pacientes no tratados por ser pacientes en mal estado e incluso sin diagnóstico histológico. Las series globales internacionales tanto la americana como la europea no reflejan una supervivencia global mayor de 15%.

Los porcentajes que se manejan de momento son muy pobres en general y poco satisfactorios, no muy alejadas de esa cifra de supervivencia global del 15%. Estamos muy lejos de las probabilidades generales de supervivencia como las de el cáncer de mama o de próstata. Parece cada vez más claro que es necesario un diagnóstico en estadios más precoces aunque existe aún muchas controversias entorno a la implantación de un programa de screening.

En nuestra provincia existe una clara mejoría de supervivencia en aquellos pacientes sometidos a cirugía, con una supervivencia de 60% a 5 años, respecto al resto de pacientes sometidos a otros tratamientos. Dato que se

observa de forma reiterada en los estudios^{34,38}. También existe en nuestra provincia un peor pronóstico en aquellos pacientes con CBCP respecto a los CBNCP con una diferencia estadísticamente significativa (p menor de 0,01). Este aspecto es relevante porque la respuesta inicial de los CBCP es buena, aunque a largo plazo el pronóstico es peor. En la figura 16 se observa como las gráficas se cruzan, inicialmente la curva parece ser mejor la de los CBCP pero a la larga no lo es. Dentro de los CPNCP no existe diferencia por estirpes. Por estadios en nuestra provincia la supervivencia es muy pobre en los estadios III y sobre todo IV donde la supervivencia es prácticamente nula a 5 años.

Otros aspectos como la comorbilidad son importantes. En nuestro trabajo tienen un peor pronóstico en aquellos casos que presentan un infarto previo, cosa lógica porque son pacientes con mayor carga de tabaco habitualmente y porque la propia cardiopatía isquémica tiene un peor pronóstico. No hay diferencias en cuanto a la supervivencia entre tener epoc, y no tenerla ni diabetes mellitus, ni los pacientes con hta respecto a no tenerla. La presencia de otro tumor lleva consigo la presencia de mucho peso en la comorbilidad asociada pero no tienen un peor pronóstico de forma independiente. Estos datos son coincidentes con los estudios epidemiológicos^{43,164}. Sabemos que el ser sometido a la cirugía y la extensión tumoral son los factores predictores de supervivencia. En nuestro caso además de los factores anteriormente descritos en el análisis multivariante la edad menor de 70 ha sido un factor de buen pronóstico de forma independiente.

10. Comorbilidad

La comorbilidad es un aspecto que no la describen muchos trabajos epidemiológicos. Algunos trabajos describen la comorbilidad^{43,164} pero de modo incompleto, en tanto que otros se limitan casi exclusivamente a la de origen cardiorrespiratorio. Mientras que unos describen con detalle las enfermedades asociadas, otros usan índices (como el de Charlson) que resumen, mediante una puntuación única, enfermedades diversas, como es nuestro caso.

Buena parte de esta comorbilidad es atribuible al hábito tabáquico de larga duración. Por ello es explicable que los hombres que se diagnostican de CB (90% de los cuales son fumadores o exfumadores) presenten un porcentaje mayor de comorbilidad que las mujeres (54% entre fumadoras y exfumadoras). Esta mayor comorbilidad tal vez pueda explicar también, al menos en parte, por qué los varones presentaron un peor *performance status* en el momento del diagnóstico. Dadas las diferencias a este respecto en los protocolos de recogida de datos de distintas publicaciones, son difíciles las comparaciones. En una amplia serie de la clínica Mayo los autores refieren un 32,9% de EPOC y un 11,1% de cardiopatías¹⁷³; en el registro del grupo GCCB de 1993-1997 los autores observaron un 50% de casos con EPOC¹⁷⁴, . En todos ellos las enfermedades cardiorrespiratorias fueron las más comunes. En nuestro trabajo se refleja los datos de comorbilidad, parecidos (31%) de EPOC pero lo más relevante, de nuestro trabajo en este sentido y no descrito en la literatura es que la comorbilidad en función de una puntuación según el índice de Charlson, menor o igual a tres puntos y mayor de tres puntos tiene un impacto en la

supervivencia. Los pacientes con más de tres puntos en la escala tiene una mejor supervivencia, (p menor a 0,03), se observa en la figura 17.

Podemos decir que la comorbilidad es fundamentalmente cardiorespiratoria y que de forma aislada no influye en la supervivencia pero que si lo analizamos en función del índice de Charlson, los pacientes con más de tres puntos tienen una peor supervivencia respecto a los que tienen menos o igual a tres puntos.

F. CONCLUSIONES

1. Conclusión general

La incidencia del CB en la provincia de Segovia es similar a otras provincias de su entorno pero más baja que a nivel regional o nacional. La mediana de edad es elevada, 70 años. El tipo histológico más frecuente es el Epidermoide. El factor de riesgo fundamental es el tabaco, no parece existir ningún factor de riesgo añadido en la provincia de Segovia. El 80% de los pacientes está en estadios III y IV al diagnóstico. El tratamiento más utilizado es la QT, se operan al 14% de los pacientes y en el 23% de los casos sólo existe un tratamiento paliativo. La supervivencia global es muy pobre y está muy influenciada por el tratamiento quirúrgico, la extensión tumoral y la edad menor de 70 años. La presencia de comorbilidad es frecuente en estos pacientes y tiene un impacto negativo en la supervivencia.

2. Conclusiones específicas

7. El número de casos en Segovia se mantiene estable a lo largo de la década, existiendo poca la variabilidad interanual
8. El número de casos en la mujer casi se ha duplicado en los tres últimos años respecto a los tres primeros de la década
9. El adenocarcinoma ha ido en aumento, siendo la estirpe más frecuente en el 2010, aunque el epidermoide es el más frecuente aún de forma global.
10. La supervivencia global es muy baja, en consonancia con otros estudios, aunque no es la peor a pesar de ser pacientes mayores y con comorbilidad

11. Son factores de buen pronóstico e independientes para la supervivencia tener un estadio local, ser operados tener menos de 70 años.
12. La comorbilidad medida por el índice Charlson influye negativamente en la supervivencia si la puntuación es mayor de tres puntos.

G. BIBLIOGRAFÍA

1. Rio Ramirez MT, Jimenez Hiscock L. Actualización en el carcinoma broncogénico. Monografía de Neumomadrid. Madrid. 2012, pag 7-17
2. Takkouche B, Gestal-Otero JJ. The epidemiology of lung cancer: review of risk factors and Spanish data. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(4):341-9.
3. Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon.* 1995; 1:1-17.
4. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet.* 1992; 339:1268-78.
5. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1194-210.
6. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobaccospecific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med.* 1993;329:1543-6.
7. Turner MC, Krewski D, Pope CA 3rd, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1374-81.

8. Samet JM, Ávila-Tang E, Boffeta P et al. Lung cancer in never smoker: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5626-45.
9. Turner MC, Krewski D, Pope CA et al. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smoker. *AM J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1374-81
10. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to lung cancer. *Cancer.* 2012;3:12-385
11. National Research Council (NRC), Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research and Commission on Life Sciences. Health effects of exposure to radon. (BEIR IV). En: NRC, ed. Washington: National Academy Press;2000.
12. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156:548-55
13. Paris C, Thiberville L, Ebran B, Huong D, Metayer J, Nouvet G, et al. Prevalence of bronchial preneoplasia after occupational exposure to asbestos. A preliminary study using autofluorescence endoscopy. Ninth International

conference on occupational Respiratory Diseases, Kyoto, Japan. *Experta Medica International Congress Series*, 1153, 2001.

14. International Agency for Research on Cancer. IARC. Overall evaluation of carcinogenicity to humans. Lyon, 2001. Disponible en www.iarc.fr

15. International Agency for Research on Cancer. IARC. Silica. Summary of data reported and evaluation. Lyon, 2001, www.iarc.fr

16. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 95: Household use of solid fuels and high-temperature frying. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.

17. Prescott E, Osler M, Hein HO et al. Gender and smoking-related risk of lung cancer. The Copenhagen Center for Prospective Population Studies. *Epidemiology*. 1998; 9:79-83.

18. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer*. 2004; 43:1-5.

19. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;952:124-34

20. Schwartz AG, Swanson GM. Lung carcinoma in African Americans and whites. A population based study in metropolitan Detroit. *Cancer*. 1997;79:45-52.
21. Wakelee HA, Chang ET, Gómez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 472-8.
- 22 Doshi VK, Kulkarni SR, Kham NM Kapitan KS. A case of lung cancer originating from cavitary mycobacterium xenopi infection. *Respir Care*. 2015;60(3):56-8
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). IARC 2012. www.globocan.es
24. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. 2nd ed. *Chest*. 2007;132:29S-55S.
25. Arch International Agency for Research on Cancer. www.IARC.org.
- 26 . Arnaco J, Perz Hoyos S, Plaza P. Changes in lung cancer mortality trends in Spain. *International Journal of Cancer*. 2002; 97(1):102-5.
27. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según causa de muerte en España en 2012 www.ine.es

28. Free CM, Ellis M, Beggs L, Beggs D, Morgan SA, Baldwin D.R. Lung cancer outcomes at a UK cancer unit between 1998-2001. *Lung Cancer*. 2007;57:222-228.
29. Mäkitalo R, Pääkko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula V.L. A epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J*. 1999;13:436-440.
30. Janssen-Heijnen M.L.G., Smulders S, Lemmens V.et al. Treatment and prognosis of elderly patients with non small cell lung cancer. *Thorax*.2004;59:602-607
- 31.Koyi H, Hillerdal G, Brandén E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999: gender, symptoms,. Type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer*. 2002;36:9-1426.
- 32.Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PI, Davidson J, Fergusson R.J. Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study. *Thorax*. 2001;56:212-217
33. Sánchez de Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (7): 341-8.

34. Sánchez de Cos Escuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, Riesco Miranda JA, Sojo González MA, Masa Jiménez JM. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados Arch Bronconeumol. 2004;40:268-74.
35. Grupo de estudio del carcinoma broncopulmonar de la SOCALPAR . Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Arch Bronconeumol. 2000;36:313-318.
36. Gullón Blanco A, Díaz López FJ, Santana Rodríguez C, Pérez Negrín L, García Llanos C, Suárez Toste I. Epidemiología del carcinoma broncopulmonar en las Islas Canarias. Arch Bronconeumol. 2005; 41 Supl:91.
37. Miravet L, Peláez S, Paradis A, Amal M, Cabades F. Estudio epidemiológico del cáncer pulmonar en el norte de la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol. 2001;37:298-301.
38. Estrada Trigueros G, Comeche L, López Encuentra A, Montoso Zulueta J, González Garrido F, Colina F. Carcinoma broncogénico 2000-2001. Características y supervivencia global Arch Bronconeumol. 2007;43:594-598.
39. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L, et al. Lung cancer survival in Spain: a prospective, multiregional study. Lung Cancer. 2008;59:246-254.

40. Hernández Hernández JR, Tapias del Pozo JA, Moreno Canelo P, Rodríguez Puebla A, Paniagua Tejo S, Sánchez Marcos JC. Incidencia del cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Año 2002 y tendencias en una década. Arch Bronconeumol. 2004;40:304-10.
41. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol. 2003;39:209-16.
42. Vila B, Franco J, Muñoz C, Chaves J, Marín J. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Arch Bronconeumol. 2005;41 Supl:91.
43. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet L, Albal J, Núñez A, Hernández J, Castañar AM, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (Estudio EpiclipCP-2003). Arch Bronconeumol. 2006;42:446-52.
44. López Encuentra A. Lung cancer among women. Arch. Bronconeumol 37(2):55-7, 2001
45. Jansen- Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. Lung Cancer 31 (2-3):123-37, 2001

46. World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO; 1967.

47 World Health Organization. Histological typing of lung tumours. Geneva: WHO; 1981.

48. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. WHO international histological classification of tumours. Berlin: Springer; 1999.

49. Travis WD, Brambilla E, Muller HK, et al. Tumours of the lung. In Travis WD eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the lung, pleura and heart. Lyon: IARC Press 2004:9-124.

50. Travis WD, Brambilla E, Masayuki N, et al. IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thoracic Oncol. 2011; 6: 244-85.

51. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJF, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. Lung Cancer. (2011), doi: 10.1016/j.lungcan.2011.10.017.

52 . Banat GA, Tretyn A, Pullamasetti SS, et al. Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. Plos One. 2015 Sep 28;10(9):e0139073.

54. Pirker R, Herth FJF, Kerr KM, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. Results from a European workshop. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1706-13.
55. Tanner NT, Pastis NJ, Sherman C, et al. The role of molecular analyses in the era of personalized therapy for advanced NSCLC. *Lung Cancer* urs. Lyon, France: IARC Press; 2009. p. 76-7. 12.
56. Kerr M. Personalized medicine for lung cancer: new challenges for pathology. *Histopathology* (2011), doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03854.x.
57. ATS/ERS. Pretreatment evaluation of NSCLC. *AM J Resp Crit Care* 1997;156:320-2
58. Sobin Lh, Wittekind CH, editors. *TNM classification of malignant tumors.* 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
59. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. *AJCC cancer staging manual* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
60. Grupo de trabajo de SEPAR. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del CB. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:437-52.
61. Detterbeck F, Boffa D, Tanoue L. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136: 260-71.

62. Grupo de trabajo de SEPAR. Normativa actualizada (2009) sobre diagnóstico y estadificación del CB. Arch Bronconeumol. 2009;34:437-52.
63. Rami Porta R, Ball D, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the T descriptor in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2007;2:593-602.
64. Ikeda S et al. Flexible bronchofiberscope. Keipo J Med. 1968; 17: 1-18.
65. Atkins JP. Bronchology. The Philadelphia Legacy. Journal of Bronchology. 1996; 3: 328-30.
66. Flotte TR et al. A fluorescence video-endoscopy technique for detection of gene transfer and expression. Gene Ther. 2008;5:166-73.
67. Herth F et al. Endobronchial ultrasound (EBUS)- assessment of a new diagnostic tool in bronchoscopy for staging of lung cancer. Oncologie.2001; 24: 151-4.
68. Schwarz Y et al. Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy. Respiration. 2003;70:516-22.
69. British Thoracic Society guidelines on diagnosis flexible bronchoscopy. Thorax. 2001;56(Suppl 1)

70. Delgado Y et al. Fibrobroncoscopia. Experiencia en un hospital terciario. Rev Patol Respir. 2004;7:65-9.

71. Kvale PA et al. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest. 1976;69:752-7.

72. Mazzone P et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clinics in Chest Medicine 2002;23:137-58.

73. García Quero C et al. Rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas. Rev Clin Esp. 2008;208:551-6.

74. Schumann Ch et al. Crioprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140:417-21.

75. McDougall JC, Cortese DA. Transbronchoscopic lung biopsy for localized pulmonary disease. Semin Respir Med. 1981; 3:30-4.

76. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. Chest. 1975;68:12-9.

77. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. Chest. 2003;123: 115S-28S.

78. Hernández Blasco L et al. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. Chest. 1991;99:562-5.

79. Herf SM et al. Deaths and complications associated with transbronchial lung biopsy. Am Rev Respir Dis. 1977;115:708-11.

80. Labbe C, Beaudin S, Martel S et al. Diagnosis yield non guided flexible bronchoscopy for peripheral pulmonary neoplasia. Thorac Cancer 2015;6(4):517-23

81. Villena V, Cases E, Fernandez A et al . Normativa sobre el diagnostic y tratamiento del derrame pleural, revision 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50:235-49

82. Seijo LM et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. Chest. 2010; 138: 1316-21.

83. Schwarz Y. Electromagnetic navigation. Clin Chest Med. 2010; 31: 65-73.

84. Hurter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. Thorax. 1992;47:565-7.

85. Steinfort DP et al. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37: 902-10.
86. Harrow EM et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care*. 2000;161:601-7.
87. Patelli M et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:407-11.
88. Chin R Jr et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are hended?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:377-81.
89. Krasnik M et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial realtime ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax*. 2003;58:1083-6.
90. Yasufuku K et al. Real-time endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126:122-8.
91. Fritscher-Ravens A et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission

tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest*. 2003; 123: 442-51.

92. Coughlin M et al. Role of mediastinoscopy in pre-treatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1985;40:556-60.

93. Vilman P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of the chest: little to lose, much to gain. *Eur Respir J*. 2005; 25:400-1.

94. Herth FJ et al. Transbronchial vs transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1164-7.

95. Herth FJ et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*. 2010;138:790-4.

96. Lim EH et al. An alternative approach to determining therapeutic choices in advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): maximizing the diagnostic procedure and the use of low-volume lung biopsies. *J Thorac Oncol*. 2007;2:387-96.

97. Fukui T et al. Samples Obtained from Patients with Non-Small Cell Lung. Analysis by High-Resolution Melting Analysis in Small. Prospective Study of the Accuracy of EGFR Mutational. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4751-7.

98. Nakajima T et al. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest*. 2011.
99. Wallace WA, Rassi DM. Accuracy of cell typing in nonsmall cell lung cancer by EBUS/EUS-FNA cytological samples. *Eur Respir J*. 2011;38:911-7.
100. Carlens E. Mediastinoscopy: a method inspection a tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*. 1959;36:343-52..
101. McNeill TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. 1966; 2:532.
102. Hürtgen M et al. Video Assited Mediastinoscopic Lymphadenectomy (VAMLA). *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2002; 21: 348-51.
103. Marcin Zielinski et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy (TEMLA) for staging of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Pneumonol. Alergol Pol*. 2011;79:196-206.
104. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Rey F. Thoracoscopic lung biopsy. Experimental and clinical preliminary study. 1982. *Chest*. 2009; 136 (5 Suppl): e30.
105. Grupo Cooperativo Médico –Quirúrgico del CB del Hospital 12 d Octubre. Disponible en: <http://www.mbeneumolgia.org/pautaCB/>. 2014

106. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al, and on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009;34:17-41

107. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010; 65(3 Supp):1-27.

108. Jiménez MF, Varela G, Novoa N, Aranda JL. La lobectomía broncoplástica frente a la neumonectomía en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:160-4.

109. Van Meerbeeck JP, Damhuis RAM, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer *Eur Respir J* January. 2002;19:141-5.

110. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1675-9.

111. Thomas PA. Role of mediastinal staging of lung cancer. Chest. 1994;106: S331-3.

112. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2001;37:495-503.

113. Hata E, Miyamoto H, Kohijama R, Tanaka M, Sakao Y, Harada R. Resection of N2/N3 mediastinal disease: En: Motta G, ed. Lung cancer, frontiers in science and treatment. Génova: Gráfica LP; 1994. p.431-44.

114. Naruke T. Mediastinal lymph node dissection. En: Shields TW, ed. General thoracic surgery (Vol. 1). 4ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 469-80.

115. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Watanabe S, Tatsuzawa Y, et al. Aggressive surgical intervention in N2 non-small cell cancer of the lung. Ann Thorac Surg. 1991;51:253-61.

116. Shitara Y, Tanaka S, Yajima Y, Mogi A, Nouchi T, Endoh H et al. Evaluation of extended lymph node dissection by right side VATS. Lung Cancer. 2000; 29 (Supl 1): 152.

117. Kawahara K, Shiraishi T, Iwasaki A, Okabayashi K, Yoneda S, Shirakusa T. Minimally invasive surgery for primary lung cancer. Lung Cancer. 2000; 29 (Supl 2): 112.

118. Daniel TM. Paul Ehrlich and the origins of chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:113-4.
119. Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981;304:453-9.
120. Skipper HE, Schabel FM Jr, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1964;35:1-111.
121. Chu E DV. Principles of medical oncology. En: Devita VT HS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 295-306.
122. García Mata J, et al. Quimioterapia antineoplásica. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch R, eds. *Principios del tratamiento oncológico.* Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 219-59.
123. Agra Y, Pelayo M, Sacristán M, Sacristán A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001990.
124. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, Bottomley R, Lehane D, Rivkin SE, et al. Small-cell carcinoma of the lung: combine chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. *Ann Inter Med.* 1978;88:194-9.

125. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. Vp-16 and cisplatin as firstline therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985; 3:1471-7.

126. Pujol JL, Carestia L, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer.* 2000; 83: 8-15.

127. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and metaanalysis. *Lung Cancer.* 2000; 30: 23-36.

128. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, Del Gaizo F et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *The Oncologist.* 2005;10:399-411.

129. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (4):CD004569.

130. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lug Cancer*. 2006; 51:335-45.

131. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3860-7.

132. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.

133. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-91.

134. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-51.

135. Rosell R, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib versus

Chemotherapy (EORTC) phase III randomized trial [abstract]. En: ASCO Annual Meeting; 2011. p. 7503.

136 Sahnane N, Frattii M, Bernasconi B, et al. EGFR and KRAS mutation in ALK-positive lung adenocarcinomas. Biological and clinical effect. Am J Clin Pathol. 2015; 144(4):629-34147.

137. Vallejo Ocaña C, Garrido López P, Muguruza Trueba I. Multidisciplinary approach in stage III non-small-cell lung cancer: standard of care and open questions. Clin Transl Oncol. 2011;13:629-35.

138. Pedraza Muriel V. Radiobiología General. En: Calvo FA. Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p. 29-41

139. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Respuesta tumoral a la radiación. En: Calvo FA. Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p.55-60.

140. Pedraza V, Clavo B, Romero J, Lara PC. Efectos en tejidos normales. En: Calvo FA, ed. Oncología radioterápica, principios, métodos, gestión y práctica clínica. Madrid: Arán Ediciones; 2010. p.42-8.

141. Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia. BOE nº 206, 1998. p. 29383-7.

142. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non small-cell-lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys.* 2005; 61: 318-28.
143. Emami B, Lyman J, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-22.
144. Graham MV, Purdy JA, Emami B. Clinical Dosevolume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol and Phys.* 1999;45:323-9.
145. Villanueva AG, Lo TCM, Beamis JF. Endobronchial Brachytherapy. *Clin Chest Med.* 1995;16:445-54.
146. National Comprehensive Cancer Network. Non Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2012. (NCCN Guidelines™) Disponible en <http://nccn.org>
147. Douillard JY, Rosell R, de Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol and Phys.* 2008;72:695-701.

148. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy base don platin compounds in patients with locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a metaanalysis of individual data from 1764 patients.

Ann Oncol 2006;17:473-83.

149. Gewanter RM, Rosenzweig KE, Chang JY et al. ACR Appropriateness Criteria: non surgical treatment for non small cell lung cancer:good performance status/ defi native intent. Curr Prob Cancer. 2010;34:228-49.

150. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.

151. Auperin A, Arriagada R, Pignon JL. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. N Engl Med. 1999; 341: 476-84.

152. Datos demográficos de la provincia de Segovia 2012. Disponible en www.ine.es

153. Hernández- Hernández J, Heras F, Cordovilla Pérez MR et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla y León en el año 2007. Arch Bronconeumol. 2010;46:7-14

154. Imperatori A, Harrison RN, Leitch DN, Rovera F, Lepore G, Dionigi G, et al. Lung cancer in Teesside (UK) and Varese (Italy): a comparison of management and survival. *Thorax*. 2006;61:232-239
155. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561.
156. Denise R, David P, Check N, et al. U.S Lung Cancer trend by histologic type. *Cancer* 2014;120(8):2883-2892
157. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris C.C. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004
158. International Agency for Research on Cancer. Cancer Mondial. Globocan 2002. Lyon, 2009. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
159. Moller H, Linklater KM, Robinson D. A visual summary of the EURO CARE4. *Br J Cancer*. 2009; 101(Sup2):110-114
160. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estadísticas sanitarias. Salud. Mortalidad por causa de muerte: España y comunidades autónomas. Causas seleccionadas. Datos 1981–2005. Tumor Maligno de la Tráquea, de los Bronquios y del Pulmón. Madrid, 2009. Disponible en: <http://www.msc.es>

161. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E, Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980–2005). Arch Bronconeumol. 2008; 44:70-4
162. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalví JR, Borrás J.M. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. Med Clin (Barc). 2003; 120:14-6
163. Alonso Fernández MA, García Clemente M, Escudero Bueno C, grupo del Cáncer de Pulmón ASTURPAR. Características del carcinoma broncopulmonar en una región del norte de España. Arch Bronconeumol. 2005; 41:478-83
164. Parente I, Abal Abarca J, García García MJ, et al. Cancer de Pulmón en mujeres comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticado en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. Arch Bronconeumol. 2011;47:61-5
165. Lych TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutation in the EGFR receptor underlying responsiveness of non small lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350:2129-39.
166. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. J Clin Oncol. 2006;24:2245-225

167. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:826-83

168. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:4539-4544

169. Janssen-Heijnen M.L.G, Coebergh J.W.W. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* 2003;41:245-25

170 Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PL, Davidson J, Fergusson R, et al. Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study. *Thorax.* 2001;56:212-78

171. Fry WA, Phillips JL, Menck H.R. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospital in the United States. *Cancer.* 1999;86:1867-1876.

172. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007;8:784-796

173. Alberg AJ, Ford JG, Samet J.M. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:29S-55S

174. Sánchez de Cos J, Miravet L, Núñez A, Abal J, Hernández J, Montero C, et al. Lung cancer in Spain. Last epidemiological trends concerning age, gender, smoking prevalence and histological types. Actas de 11th World Conference on Lung Cancer; 2005, julio ; Barcelona.