

V CURSO AVANCES EN CÁNCER DE PULMÓN
Servicio Neumología
Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid

Directores: Angel López Encuentra, Pedro Martín

Escribano, Francisco Pozo Rodríguez

CURSO DOCTORADO CÁNCER DE PULMÓN

Universidad Complutense de Madrid

Universidad Autónoma de Madrid

Directores: Angel López Encuentra, Pedro Martín

Escribano, Yat Wah Pun Tam

3-4 marzo, 2005

**BIOLOGÍA MOLECULAR, FRONTERAS EN LA
ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO EN ONCOLOGÍA
TORÁCICA Y METODOLOGÍA EN LA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

BIOLOGÍA MOLECULAR

Aspectos básicos generales. **Dra. Montserrat Sánchez Céspedes**

Tecnologías disponibles. **Dr. Manuel Morente**

Biología molecular en Cáncer de Pulmón. **Dr. Fernando López Rios**

Base molecular en la terapia del Cáncer de Pulmón. Avances en 2005. **Dr. Luis Paz Ares**

FRONTERAS EN LA ESTADIFICACIÓN Y EN EL TRATAMIENTO EN ONCOLOGÍA TORÁCICA

Estadificación en Cáncer de Pulmón. **Dr. Angel Salvatierra Velazquez**

Diagnóstico y pronóstico molecular del Mesotelioma Pleural. **Dr. Fernando López Rios**

Estadificación del Mesotelioma Pleural. Factores pronósticos. **Dra. Victoria Villena Garrido**

Tratamiento quirúrgico del Mesotelioma Pleural. Experiencia propia. **Dr. Angel Salvatierra Velazquez**

METODOLOGÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Variables asociadas al riesgo quirúrgico en Cáncer de Pulmón. **Dr. Angel López Encuentra**

Modelo multivariantes en factores pronósticos de supervivencia. **Dr. Agustín García de la Cámara**

Rendimiento de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales. Nuestra experiencia. **Dr. Eduardo de Miguel Poch, Dra. Cristina García Quero, Dr. Fernando González Torralba**

Análisis de la efectividad de TAC helicoidal y PET-FDG para la estadificación mediastínica en Cáncer de pulmón. **Dr. Francisco Pozo Rodríguez**

Análisis de coste-efectividad de distintas estrategias clínicas para la estadificación mediastínica. **Dr. Francisco Pozo Rodríguez; Sr. D. Francisco Pozo Martín.**

Valor pronóstico de la intensidad de la captación de 18FDG en la lesión pulmonar y de la extensión de la captación mediastínica en Cáncer de Pulmón. **Dr. Francisco Pozo Rodríguez**

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO. ACTUALIZACIÓN 2004-5

Algoritmo Diagnóstico-Terapéutico de Carcinoma broncogénico. Actualización 2004-5. **Grupo Cooperativo Médico-Quirúrgico del Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.**

<http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>

BIOLOGÍA MOLECULAR
ASPECTOS BÁSICOS GENERALES

**Montserrat Sánchez Céspedes. Centro Nacional de Investigación Oncológica.
Madrid**

A pesar de los avances, el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país. Evidentemente, el mayor logro conseguido hasta el momento ha sido identificar el consumo de tabaco como el principal factor responsable de la aparición de cáncer de pulmón. De hecho, más del 90% de estos tumores son debidos al tabaco. Sin embargo, el hábito de fumar es todavía muy frecuente en nuestro medio. Además, en individuos ex-fumadores, existe todavía un riesgo muy significativo de desarrollar cáncer de pulmón, el cual disminuye con los años. Todo ello implica que mucha gente seguirá desarrollando durante los próximos años este tipo de cáncer y, por lo tanto, es necesario aumentar los esfuerzos para comprender los mecanismos biológicos que contribuyen a su aparición y a su evolución. El objetivo final es llegar a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos con cáncer de pulmón.

El proceso de carcinogénesis se basa en la acumulación de alteraciones en genes esenciales para el crecimiento y división celular. En individuos fumadores, las células del epitelio pulmonar están siendo agredidas constantemente por la acción de los compuestos carcinógenos que contiene el tabaco (tales como benzopireno y nitrosaminas) las cuales producen las alteraciones genéticas y los consecuentes cambios en los niveles de ciertos mRNAs y proteínas, diferenciando a las células normales de las tumorales. En los últimos años se ha trabajado especialmente en la identificación de aquellas moléculas que se encuentran alteradas en los tumores pulmonares, aunque hasta el momento se conocen tan sólo unos pocos. Las alteraciones moleculares en los tumores son diversas y suelen producirse en vías bioquímicas muy concretas tales como la división celular, muerte celular programada (o apoptosis), detección y reparación del daño al DNA, vías transductoras de señales y moléculas de adhesión celular, entre otras. Dentro de cada vía bioquímica existen numerosas proteínas con diferentes grados de importancia en el desarrollo del tumor. Hasta la fecha se han descrito diversas alteraciones genéticas y moleculares que caracterizan el cáncer de pulmón. Entre ellas cabe destacar la inactivación de los genes supresores tumorales *p16INK4A*, *p53*, *Rb* y *LKB1*, mutaciones del oncogén *Kras*, amplificación génica del oncogén *c-myc*, metilación del promotor de diversos genes tales como *MGMT*, *DAP-Kinase* y *RASSF1*, incremento de la actividad telomerasa, etc. Los avances tecnológicos que se han producido recientemente, tales como el desarrollo de microarrays de cDNA, microarrays de tejidos, y otras

técnicas que facilitan el análisis masivo de genes y de tumores, están permitiendo acelerar el arduo trabajo que significa la identificación del catálogo de alteraciones genético-moleculares en los tumores.

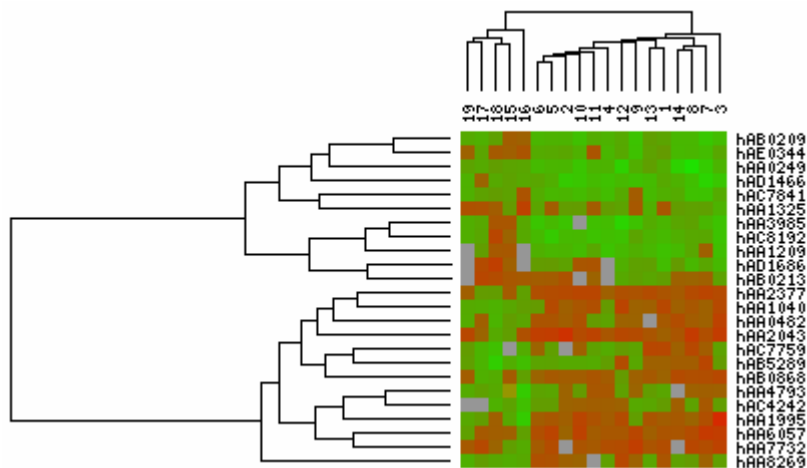
Las principales rutas bioquímicas que contienen genes con alteraciones genéticas o epigenéticas y que, por lo tanto se encuentran desreguladas en tumores incluyen: el ciclo celular, detección y reparación del daño al DNA, muerte celular programada (o apoptosis), factores de transcripción, vías transductoras de señales y moléculas de adhesión celular.

1.-Genes alterados en cáncer de pulmón y la vía bioquímica a la que pertenecen.

Ciclo celular

El ciclo celular es un proceso altamente controlado y alteraciones en los genes de algunos de sus componentes son muy frecuentes en cáncer. Así por ejemplo inactivación del gen supresor

tumoral *p16INK4A* a través de mutaciones puntuales, deleciones y/o hipermetilación del promotor es muy común en casi todos los tipos tumorales incluyendo la mayoría de los subtipos histológicos de cáncer de pulmón. Es habitual que los tumores que no inactivan *p16INK4A*, contengan mutaciones y/o deleciones del gen *Rb*, indicando que la alteración de uno sólo de los componentes de la vía es suficiente para la



progresión del tumor. Mientras que *p16INK4A* se inactiva principalmente en el grupo mayoritario de tumores pulmonares (CPCNP, cáncer de pulmón de célula no pequeña), *Rb* se inactiva mayoritariamente en CPCP (cáncer de pulmón de célula pequeña).

Aspecto de los resultados generados en un análisis de perfiles de expresión global en tumores pulmonares. Agrupamiento según las características genéticas de los tumores.

Vía de p53/p14ARF

Esta es una de las principales vías en cáncer humano ya que las mutaciones en el gen supresor tumoral *p53* están presentes en aproximadamente el 50% de los tumores humanos. El mecanismo de inactivación de *p53* suele ser mediante mutación puntual en uno de los dos alelos y delección del alelo remanente. P53 es un factor de transcripción responsable del correcto mantenimiento del material genético de la célula. Cuando P53 detecta la presencia de daño genético moderado, señala la parada del ciclo celular para su posterior reparación, mientras que, cuando el daño es irreparable, dirige la célula hacia la apoptosis. Por ello, en presencia de P53 *wild type*, el genoma mantiene su integridad. Finalmente, *p14ARF* que evita la degradación de P53 a través de HDM2, se encuentra inactivado en tumores mediante hipermetilación del promotor, mutaciones puntuales y/o delecciones.

Receptores y transductores de señales bioquímicas

Dentro del grupo de genes que participan en la transmisión de la señal bioquímica desde la membrana al interior de la célula, el prototipo son los genes de la familia *ras*, donde *Kras* es el más frecuentemente alterado en tumores humanos. *Kras* se encuentra mutado en un 30% de adenocarcinomas de pulmón. Otro grupo de genes alterados son los receptores de factores de crecimiento, tales como el EGFR cuya proteína se encuentra sobreexpresada en numerosos tipos tumorales, incluyendo tumores pulmonares. Es interesante comentar que, recientemente, se han detectado mutaciones en EGFR en un bajo porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón. La presencia de dichas mutaciones se ha asociado a una mejor respuesta a terapias dirigidas a la inhibición de EGFR (por ejemplo el gefitinib o IRESA).

Factores de transcripción

Otros genes tales como la familia de factores de transcripción *MYC*, son también moléculas clave, que están frecuentemente alteradas genéticamente en tumores pulmonares sobretodo en el CACP.

A pesar de que todos los tumores se originan debido a daño en el DNA, los genes que se alteran varían entre los diferentes tipos tumorales y dentro de un mismo tipo de cáncer. Las variaciones dentro de un mismo tipo tumoral son las que dan origen a las diferentes entidades clínicas y patológicas, tales como la agresividad

del tumor, su capacidad de respuesta a la terapia y la diferenciación celular. Durante la última década se ha investigado la posibilidad de utilizar las alteraciones genéticas/moleculares del cáncer de pulmón como marcadores de diagnóstico precoz y de pronóstico de la enfermedad. En relación a los estudios dirigidos a la búsqueda de marcadores moleculares con valor pronóstico y, a pesar de la existencia de un gran número de trabajos en este sentido, hasta la fecha los resultados no son completamente concluyentes. Ello posiblemente sea debido a que la clave para poder explicar la complejidad de la variabilidad clínica e histológica de este tipo de tumores radique en el patrón de alteraciones moleculares de los tumores, más que en una única alteración molecular.

Gracias a estos avances tecnológicos se prevé que en un futuro próximo, sea posible diagnosticar de forma precoz, prever la agresividad de un tumor y utilizar el tratamiento más adecuado en función del patrón molecular de los tumores. Además, ello facilitará también el descubrimiento de nuevas armas terapéuticas, mucho más específicas y dirigidas a alteraciones genéticas concretas.

En definitiva, es necesario invertir esfuerzos en la comprensión de todas y cada una de las alteraciones moleculares que tienen lugar en los CPNM. Estos esfuerzos repercutirán, además, en un futuro próximo, en la mejora de las pautas de tratamiento de los pacientes con este tipo de cáncer, ya que permitirán tanto la detección temprana de la enfermedad como la predicción de la agresividad de un tumor y la utilización del tratamiento más adecuado en función del patrón de alteraciones genéticas.

Referencias:

- Bhattacharjee, A., Richards, W.G., Staunton, J., et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(24):13790-5.
- Garber, M.E., Troyanskaya, O.G., Schluens, K. et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:13784-9.
- Graziano, S.L. Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer*, 1997, 17: S37-58.
- Meyerson, M., Franklin, W.A., Kelley, MJ. Molecular classification and molecular genetics of human lung cancers. *Semin Oncol* 2004; 31 :4-19.
- Salgia, R., Skarin, A.T. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16(3):1207-17.

- Sanchez-Cespedes, M., Reed, A.L., Buta, M., et al. Inactivation of the INK4A/ARF locus frequently coexists with TP53 mutations in non-small cell lung cancer. *Oncogene* 1999; 18: 5843-5849.
- Sanchez-Cespedes, M. Dissecting the genetic alterations implicated in lung carcinogenesis. *Lung Cancer* 2003; 40:111-221.
- Sekido, Y., Fong, K.W. and Minna, J.D. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. *Biochim. Biophys Acta* 1998, 1378, 21-59.
- Torhorst J, Bucher C, Kononen J, et al. Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. *Am. J Pathol* 2001; 159: 2249-2256.

Biología Molecular del Carcinoma de Pulmón

Fernando López-Ríos

**Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "12 de Octubre".
Madrid.**

A pesar del extendido concepto de que los carcinomas pulmonares son relativamente homogéneos desde el punto de vista histológico, la realidad es bien distinta. En la recientemente publicada clasificación de tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud, se llega a considerar que hasta el 50% de estos tumores presentan varios tipos histológicos, lo que evidentemente dificulta su diagnóstico anatomopatológico y, por extensión, su estudio clínico y biológico (1). Por ejemplo, se ha demostrado que el acuerdo interobservador entre patólogos expertos en patología pulmonar era sólo del 40% cuando se trata de subclasificar los adenocarcinomas pulmonares. Por tanto, la división histológica se basa en muchas ocasiones en porcentajes, presencia de un determinado rasgo microscópico, etc., hechos que no reflejan de forma precisa las características clínico-biológicas del tumor. Como ejemplos de esta relativa imprecisión me gustaría referirme a los siguientes:

- Falta de consenso en los criterios del adenocarcinoma bronquioloalveolar.
- Llamativa heterogeneidad histológica en los carcinomas epidermoides, no siendo infrecuentes los carcinomas epidermoides típicos que presentan áreas de enorme atipia y pleomorfismo.
- Utilización excesiva del diagnóstico genérico de "carcinoma de pulmón de células grandes", al ser éste un diagnóstico de exclusión.

Por todo lo anteriormente descrito no sorprende demasiado que el carcinoma de pulmón sea, comparándolo con otras neoplasias y considerando su elevada frecuencia y mortalidad (más de 1 millón de muertes anuales, supervivencia a los 5 años de un 10%), relativamente desconocido desde el punto de vista anatomopatológico y biológico.

En este sentido, los estudios de los perfiles de expresión génica ofrecen la oportunidad de comparar miles de genes con los datos clínicos y anatomopatológicos, lo que está permitiendo un mejor entendimiento de esta neoplasia. Yang et al. (2) y Meyerson et al. (3) revisan recientemente los estudios de perfiles de expresión génica en cáncer de pulmón. La información de algunos de ellos es pública y gratuita, con lo que los genes identificados pueden eventualmente ser validados mediante matrices de tejido, si esto no ha sido ya realizado. Precisamente la mayor utilidad actual de las matrices de tejido es su uso en la

validación de la información generada mediante el estudio de los perfiles de expresión génica, demostrando en la mayoría de las ocasiones que los niveles elevados de mRNA se correlacionan con niveles elevados de proteína, estudiada mediante inmunohistoquímica. El que esta validación, que idealmente debe de ser realizada en una serie independiente de casos, pueda ser realizada mediante una técnica muy estandarizada y difundida como es la inmunohistoquímica, está permitiendo explorar de forma más rápida y reproducible las hipótesis generadas mediante el estudio de los perfiles de expresión génica.

Cualquiera que sea el abordaje que utilizemos para seleccionar los genes de interés (y sus correspondientes proteínas y anticuerpos de inmunohistoquímica), estas serían algunas de las principales aplicaciones (4-14):

- Correlación con los datos clínicos (principalmente con la supervivencia global) con el fin de identificar marcadores con valor pronóstico.
- Diagnóstico diferencial entre subtipos histológicos o identificación de nuevas categorías dentro de los mismos.
- Diagnóstico diferencial con otras neoplasias.
- Diagnóstico diferencial entre la neoplasia y su correspondiente parénquima no tumoral.
- Correlación con datos moleculares o citogenéticos.

A continuación se exponen los hallazgos más novedosos en los estudios de expresión génica de carcinoma pulmonar, agrupados por categorías histológicas, siguiendo a Meyerson et al. (3). Es importante resaltar que los genes con más interés futuro son aquellos que se solapan entre los distintos trabajos.

1. Carcinoma de células pequeñas. Tanto Garber et al. (11) como Bhattacharjee et al. (8) identifican dos factores de transcripción interesantes, Islet-1 transcription factor y Forkhead box G1B.
2. Carcinoma epidermoide. Entre los genes que más se solapan destacan S100 calcium-binding protein A2, Galectin 7, Ataxia-telangiectasia group D associated protein y Bullous pemphigoid antigen I.
3. Adenocarcinoma. Es probablemente en esta categoría donde los perfiles de expresión génica sean más útiles, dada la gran heterogeneidad histológica. Dos grandes series han encontrado grupos homogéneos; curiosamente dos de ellos tienen muchos genes en común (Surfactant protein, BENE, Selenium-binding protein I y Cytochrome b5).

Bibliografía

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
2. Yang P, Sun Z, Aubry MC, Kosari F, Bamlet W, Endo C, Molina JR, Vasmataz G. Study design considerations in clinical outcome research of lung cancer using microarray analysis. *Lung cancer* 2004, 46: 215-226.
3. Meyerson M, Franklin WA, Kelley MJ. Molecular classification and molecular genetics of human lung cancers. *Sem Oncol* 2004; 31 : 4-19.
4. Sugita M, Geraci M, Gao B, et al. Combined use of oligonucleotide and tissue microarrays identifies cancer/testis antigens as biomarkers in lung carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 3971-3979.
5. Wikman H, Kettunen E, Seppänen JK, et al. Identification of differentially expressed genes in pulmonary adenocarcinoma by using cDNA array. *Oncogene* 2002; 21: 5804-5813.
6. Parmigiani G, Garrett-Mayer ES, Anbazhagan R, Gabrielson E. A cross-study comparison of gene expression studies for the molecular classification of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2922-2927.
7. Giordano TJ, Shedden KA, Schwartz DR, et al. Organ-specific molecular classification of primary lung, colon and ovarian adenocarcinomas using gene expression profiles. *Am J Pathol* 2001;159: 1231-1238.
8. Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 13790-13795.
9. Beer DG, Kardia SLR, Huang CC, et al. Gene-expression profiles predict survival of patients with lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2002; 8: 816-824.
10. Wigle DA, Jurisica I, Radulovich N, et al. Molecular profiling on non-small cell lung cancer and correlation with disease-free survival. *Cancer Res* 2002; 62: 3005-3008.
11. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 13784-13789.
12. Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, et al. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet* 2004; 363: 775-781.
13. Kikuchi T, Daigo Y, Katagiri T, et al. Expression profiles of non-small cell lung cancers on cDNA microarrays: Identification of genes for prediction of lymph-node metastasis and sensitivity to anti-cancer drugs. *Oncogene* 2003; 22: 2192-2205.

14. Borczuk AC, Gorenstein L, Walter KL, et al. Non-small-cell lung cancer molecular signatures recapitulate lung developmental pathways. *Am J Pathol* 2003; 163: 1949-1960.

Bases Moleculares de la Terapia en el Cáncer de Pulmón: Avances 2005.

Luis Paz-Ares. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Doce de Octubre.

A pesar de los constantes avances en el conocimiento de la biología y etiopatogénesis de esta enfermedad, y de las innovaciones diagnósticas y terapéuticas, la tasa de supervivencia a los 5 años (13%-15%) ha permanecido estable durante las últimas tres décadas. La cirugía persiste como la base del tratamiento en los tumores resecables y operables, mientras que la quimioterapia y la radioterapia son las alternativas de elección en pacientes con enfermedad avanzada.

La quimioterapia constituye hoy en día la base del tratamiento de los pacientes con tumores irresecables, en combinación con radioterapia en los tumores localmente avanzados. Globalmente, la aplicación de cualquiera de los regímenes estandar (combinaciones de cisplatino o carboplatino con gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o vonorrelbina) induce remisiones, habitualmente parciales y transitorias, en el 40 % de los casos y conlleva un aumento de la supervivencia en el rango de 2-3 meses. Aunque globalmente los pacientes tratados disfrutan de un mejor control sintomático y calidad de vida, los efectos secundarios del tratamiento citotóxico son relevantes en un número significativo de pacientes. Estudios recientes sugieren un impacto favorable en la supervivencia, aunque de escasa magnitud (incremento del 5% a 5 años), del tratamiento quimioterápico postoperatorio en pacientes con tumores resecados.

De estos datos se desprende la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas de acción sistémica, y de identificar sistemas de selección de pacientes basados en factores predictivos de sensibilidad-resistencia a la quimioterapia.

1. Tratamientos individualizados

El progreso en el conocimiento en los mecanismos moleculares de acción de los agentes quimioterápicos y de resistencia a ellos, ha llevado a diversos grupos a investigar la posibilidad de predecir los resultados de regímenes terapéuticos concretos (respuesta, supervivencia) en función de alteraciones moleculares tumorales, al objeto de utilizar en el futuro el perfil molecular como base de la selección terapéutica para cada paciente individual. Estudios llevados a cabo por Rosell y col. sugieren que los niveles de mRNA tumoral de ERCC1, gen imbricado en

el sistema de reparación de DNA NER (nucleotide excision repair), predicen la respuesta y evolución de pacientes con tumores avanzados y operables tratados con cisplatino y gemcitabina¹. Así el beneficio del tratamiento de este esquema terapéutico, que induce lesiones en el DNA, se restringe a aquellos pacientes con niveles bajos de ERCC1, y por tanto menos capacidad reparativa del DNA. Actualmente el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) esta llevando a cabo un estudio aleatorizado en pacientes con CBNM avanzado en el que los pacientes reciben en régimen estándar (cisplatino-docetaxel) o tratamiento individualizado en función de los niveles de ERCC1 (niveles bajos: cisplatino-taxotere; niveles altos: taxotere-gemcitabina). Otras alteraciones que pudieran predecir la respuesta a quimioterápicos concretos incluyen polimorfismos, mutaciones, hipermetilación o sobre-expresión de genes como RR (gemcitabina), beta-tubulina (taxanos), TS (inhibidores de timidilato sintetasa) o MGMT (alquilantes). Recientemente, dos grupos de Harvard han establecido la especificidad de las mutaciones en el anillo de ATP del gen del EGFR en la respuesta clínica al inhibidor del receptor gefitinib en pacientes con CBNM previamente tratados con quimioterapia². Aunque hasta el momento no se han comunicado estudios de correlación entre el perfil de expresión génica tumoral y respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón utilizando microarrays de DNA, existen, sin embargo, estudios en otra neoplasias que sugieren su aplicabilidad en este contexto.

2. Desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a nuevas dianas moleculares

Dado el fracaso relativo de los citotóxicos convencionales, dirigidos a interferir de manera no específica el aparato replicativo de la célula tumoral, en los últimos años se ha suscitado un creciente interés en el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares relevantes en la génesis mantenimiento y progresión de las neoplasias pulmonares³. La explosión tecnológica el campo del desarrollo de nuevos fármacos ha multiplicado la versatilidad de las estrategias terapéuticas potenciales. Entre ellas cabe mencionar la terapia génica, antiangiogénicos, inhibidores de las vías de señalización intracelular, moduladores del ciclo celular, vacunas y otros. Las estrategias de combinación de estos compuestos dirigidos a dianas moleculares tumorales con quimioterapia deben de evaluarse cuidadosamente, incluyendo el estudio del efecto secuencia, pues existe base para pensar que muchas de las combinaciones pudieran ser antagónicas en sus efectos antitumorales. Cabe resaltar asimismo la necesidad de combinar diferentes agentes

moleculares entre si, en base a las múltiples y no únicas alteraciones moleculares que presentan los CBs cuando son detectados en la clínica.

En las siguientes líneas se resumen los avances mas significativos obtenidos con los compuestos o estrategias mas prometedoras hasta el momento en este campo en continuo cambio.

2.1. Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)

La activación del receptor EGFR en células de CB inhibe la apoptosis y promueve la proliferación celular, angiogénesis, invasión y desarrollo de metástasis. La sobre-expresión de EGFR es frecuente en este contexto, aunque sus implicaciones pronósticas son controvertidas. Tanto la amplificación génica del EGFR como las mutaciones son poco frecuentes².

La inhibición de esta vía de señalización puede procurarse mediante pequeñas moléculas, dirigidas al sitio de unión del ATP intracelularmente, o anticuerpos monoclonales, dirigidos al dominio extracelular. Dentro de los compuestos de bajo peso molecular, con buena biodisponibilidad por vía oral, gefitinib y erlotinib son los mas avanzados en su desarrollo en CBNM. Ambos fármacos presentan un favorable perfil de toxicidad caracterizado por diarrea leve y foliculitis acneiforme, y han demostrado eficacia clinicamente significativa en pacientes previamente tratados con 1 ó 2 líneas de quimioterapia (10% de remisiones parciales y 30% de estabilizaciones como mejor respuesta)⁴. La adición de cualquiera de estos inhibidores a un régimen estándar del tratamiento quimioterápico de primera línea, sin embargo, no mejora los resultados terapéuticos. El sexo femenino, la histología de adenocarcinoma y la ausencia de hábito tabáquico previo son factores que predicen el beneficio con estos inhibidores. Las mutaciones en los exones 19, 20, 21, como previamente expuesto, predicen eficazmente la respuesta clínica a estos compuestos.

El anticuerpo monoclonal cetuximab (C225) ha demostrado sinergismo con cisplatino y otros citotóxicos en modelos preclínicos, y resultados preliminares prometedores en estudios de fase II en pacientes con CBNM avanzado no previamente tratados⁵. Actualmente existen estudios aleatorizados en este contexto, y en pacientes previamente tratados con platino como monoterapia. Transtuzumab,

anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor Her-2-neu y activo en cáncer de mama, no ha demostrado eficacia significativa en pacientes con CBNM.

2.2. Antiangiogénicos

Dada la relevancia de la neoangiogénesis en la progresión del cáncer de pulmón y el significado pronóstico de diferentes moléculas relacionadas con ella, se han evaluado diversas estrategias antiangiogénicas⁶. En este sentido cabe resaltar los frustrantes resultados tanto en CBM como en CBNM de los diversos inhibidores de metaloproteasas. En el polo opuesto, los mejores resultados hasta el momento se han obtenido con el anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), con efectividad manifiesta en cáncer de colón en combinación con quimioterapia. Esta estrategia está siendo actualmente estudiada en 2 ensayos de fase III en CPNM avanzado, apoyados en los resultados preliminares en un estudio de fase II en combinación con carboplatino y paclitaxel⁷. En este estudio se describió un mayor riesgo de hemorragia pulmonar, en ocasiones fatal, asociado al anti-VEGF, particularmente en pacientes con cánceres epidermoides.

2.3. Inhibidores de Farnesil Transferasa

Estos agentes se diseñaron como inhibidores de la vía de señalización de Ras, mutado y activado en una proporción significativa de CB. Diversos compuestos han demostrado actividad en líneas celulares y xenoinjertos de CBM y CBNM. Sin embargo, ninguno de los inhibidores evaluados en estudios de fase II en CBNM, R115777 y L-778,123, han mostrado eficacia clínica⁸.

2.4. Moduladores del ciclo celular

Flavopiridol es un inhibidor de CDK (quinasa dependiente de ciclina) que induce arresto del ciclo celular. Este compuesto es sinérgico con docetaxel en modelos preclínicos, y esta combinación está siendo evaluada en un estudio clínico en CBNM. Aunque el perfil farmacológico del flavopiridol no parece idóneo, la diana terapéutica es probablemente relevante e incita al desarrollo de compuestos alternativos.

2.5. Terapia génica

A pesar de la eficacia de diferentes sistemas de transferencia de genes en (p53, Ras, etc.) en modelos preclínicos, los resultados clínicos han sido insatisfactorios hasta la fecha. Valga a modo de ejemplo, la estrategia basada en la

trasfección de p53 nativo mediante inyecciones intratumorales de un vector adenoviral con mínima actividad en CBNM⁹.

Los oligonucleotidos antisentido constituyen una nueva estrategia válida para bloquear el mRNA de diversos genes como PKC, bcl-2, PKA-I, H-ras, c-raf, RR1 o RR2. Su toxicidad es mínima, aunque requieren sistemas de infusión continua, y pueden combinarse con quimioterapia. La combinación del oligonucleotido anti-PKC LY900003 con carboplatino-paclitaxel se asocio a una mediana de supervivencia de 17 meses en pacientes con CBNM avanzado es un ensayo de fase II. Tales resultados no han sido refrendados en un estudio posterior con mayor número de pacientes^{3,9}. Oblimersen (G3139) es un oligonucleotido antisentido dirigido contra el gen anti-apóptotico bcl-2¹⁰. Estudios en curso evalúan su eficacia en combinación con quimioterapia en diferentes neoplasias, incluyendo cáncer de pulmón.

2.6. Otros agentes

Estos incluyen inhibidores de c-kit (imatinib, Su11248), inhibidores de mTOR (CCI 779), inhibidores de src, inhibidores de COX-2 (celecoxib, rofecoxib) entre otros.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosell R, Taron M, Ariza A, Barnadas A, Mate JL, Reguart N, Margel M, Felip E, Mendez P, Garcia-Campelo R. Molecular predictors of response to chemotherapy in lung cancer. *Semin Oncol* 2004; 31 (Suppl 1):20-7.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129-39.
3. Leslie WT, Bonomi PD. Novel treatments in non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18:245-67.
4. F. A. Shepherd, J. Pereira, T. E. Ciuleanu, E. H. Tan, V. Hirsh, S. Thongprasert, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2004; 22: 7022.
5. Govindan R. Cetuximab in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4241s-4244s.

6. Raben D, Helfrich B. Angiogenesis inhibitors: a rational strategy for radiosensitization in the treatment of non-small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer* 2004; 6:48-57.
7. Langer CJ, DeVore RF 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinavar F. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2184-91.
8. Johnson BE, Heymach JV. Farnesyl transferase inhibitors for patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4254s-4257s.
9. Roth JA, Grammer SF. Gene replacement therapy for non-small cell lung cancer: a review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18:215-29.
10. Herbst RS, Frankel SR. Oblimersen sodium (Genasense bcl-2 antisense oligonucleotide): a rational therapeutic to enhance apoptosis in therapy of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4245s-4248s.

ESTADIFICACIÓN EN CÁNCER DE PULMÓN

**Ángel Salvatierra Velázquez. Servicio Cirugía Torácica. Hospital Universitario
Reina Sofía. Córdoba**

INTRODUCCIÓN

La estadificación del cáncer de pulmón (CP), entendida aquí restrictivamente como la clasificación de la extensión anatómica de la enfermedad en grupos, según el pronóstico, persigue varios fines. Además de la estimación pronóstica, la estadificación anatómica es esencial para planificar el tratamiento, evaluar los resultados e intercambiar información fidedignamente.

La clasificación anatómica actual del CP (1) –válida para cualquier estirpe de CP– está avalada por todas las sociedades científicas mundiales.

El proceso de estadificación comprende la evaluación del tumor en sí – localización, tamaño y eventual invasión de estructuras adyacentes–, de las estaciones linfáticas regionales y de los órganos y tejidos extratorácicos. La metodología con la que llevar a cabo la estadificación es controvertida. Además, debido al continuo progreso en los conocimientos, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, la metodología de estadificación está en continua evolución.

El objetivo de este curso es conocer el estado actual de los métodos de estadificación anatómica en el CP.

ESTADIFICACIÓN INTRATORÁCICA

Estadificación no invasiva

La semiología clínica puede orientar acerca de la afectación de las estructuras intratorácicas. El dolor de características pleuríticas o parietal, los síntomas neurológicos característicos de la afectación del plexo braquial y de la cadena simpática, la disfonía por parálisis recurrencial, la presencia de un síndrome de vena cava superior, la disfagia y la semiología de taponamiento cardiaco harán sospechar la invasión o la compresión de estas estructuras directamente por el tumor, o por afectación ganglionar. La existencia de adenopatías supraclaviculares, cervicales o axilares sugerirá su afectación.

Aunque la Rx P-A y lateral de tórax puede ocasionalmente ser la única técnica de imagen necesaria para la estadificación del CP (por ejemplo, ante el hallazgo de metástasis óseas, masas adenopáticas masivas contralaterales o derrame pleural), es la tomografía computarizada (TC) de tórax la técnica inicial de elección universalmente aceptada para este fin (2).

La TC de tórax es útil en la evaluación del factor T. La TC permitirá medir con cierta precisión el tumor, complementar los hallazgos broncoscópicos de estadificación respecto a la vía aérea, así como la presencia y magnitud de atelectasias y de derrame pleural. La invasión de la pleura visceral –T2- es un factor de mal pronóstico, difícil de evaluar con la TC; no obstante, la TC helicoidal con reconstrucción tridimensional puede ser útil a este respecto (3). La rentabilidad de la TC convencional en la evaluación de la afectación de la pared torácica –T3- es baja; sin embargo, la TC helicoidal con cortes finos y reconstrucción en planos diferentes del axial y tridimensionales incrementa esta rentabilidad; solo los signos de destrucción de arcos costales o cuerpos vertebrales adyacentes al tumor, junto a la existencia de una masa que afecte a los tejidos blandos parietales son signos inequívocos de afectación parietal (4). La TAC es capaz de poner de manifiesto la invasión franca de las estructuras mediastínicas –T4-; no obstante, cuando no hay signos claros de infiltración, su rentabilidad es baja (sensibilidad inferior al 62%), sin que la TC helicoidal la haya mejorado significativamente (5). La afectación linfática mediastínica en el CP, presente en el 30-44% de los pacientes en el momento del diagnóstico, es, junto a la presencia de metástasis a distancia, un factor pronóstico ominoso; desde el punto de vista quirúrgico supone la irreseccabilidad o la necesidad de quimioterapia de inducción. Aunque la TC es una buena herramienta para la detección de adenopatías mediastínicas, no permite diferenciar entre benignidad y malignidad. Teniendo en cuenta una serie de criterios, de entre los que destaca el tamaño de las adenopatías –generalmente un diámetro en el eje corto ≥ 1 cm-, la sensibilidad y especificidad de la TC en la estadificación mediastínica es del 57 y 82%, respectivamente (6). Tal vez el hallazgo más relevante es que, según estos datos, el 18% de los pacientes considerados por criterios de TC como N₂ son realmente N₀. Dada esta baja rentabilidad, la estadificación del factor N no puede descansar solo en los hallazgos de la TC; la TC sirve además como guía para elegir el método más apropiado para obtener muestras citohistológicas ganglionares.

La resonancia magnética es una técnica de imagen secundaria en la estadificación del CP; solo ofrece ventajas en el estudio del tumor de vértice pulmonar y, tal vez, en la demostración de invasión vascular.

El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación del CP está aún por definir. Sin embargo, parece claro que la estadificación del mediastino por PET es mejor que la que se obtiene por TC; así, la PET en la evaluación del mediastino muestra una sensibilidad del 85% y una especificidad del 88% (6). No obstante, la PET sigue siendo imperfecta para este fin; está claro que un resultado positivo en la PET debe ser confirmado citohistológicamente, y existen

controversias respecto a si un resultado negativo en la PET permite obviar la mediastinoscopia previamente a la toracotomía, sobre todo si existen criterios de N₂ o N₁ por TC, en tumores centrales y en adenocarcinomas (7). La PET también puede ser útil ante la presencia de un segundo nódulo pulmonar y en la evaluación de un derrame pleural acompañante (8).

Estadificación invasiva

El papel principal de la estadificación intratorácica invasiva en el CP es la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica. El método de biopsia de las adenopatías mediastínicas puede ser mediante punción-aspiración con aguja fina – transbronquial, transtorácica, ecográfica-endoscópica– o biopsia quirúrgica – mediastinoscopia, mediastinotomía y toracoscopia–. El método invasivo para la estadificación del factor T suele ser la toracoscopia, aunque la mediastinoscopia también puede ser útil en determinados casos. La punción-aspiración transbronquial, permite obtener un espécimen adecuado en aproximadamente el 90% de los casos, especialmente cuando las adenopatías son subcarinales, y tiene una sensibilidad del 76% (9). La punción-aspiración transtorácica, utilizada generalmente en pacientes con afectación mediastínica voluminosa, tiene una sensibilidad cercana al 90% (9). La punción-aspiración ecográfica-endoscópica a través del esófago es particularmente útil en las adenopatías del ligamento pulmonar, ventana aorto-pulmonar y subcarinales; la sensibilidad es del 88% (9); la llevada a cabo endobronquialmente es aún poco utilizada, siendo su sensibilidad algo inferior (10). La mediastinoscopia cervical permite biopsiar las adenopatías paratraqueales derechas e izquierdas, altas y bajas, así como las subcarinales anteriores; la sensibilidad global es del 81% (9). Para acceder quirúrgicamente a las adenopatías de la ventana aorto-pulmonar y prevasculares se requiere la mediastinoscopia cervical extendida (11) o la mediastinotomía paraesternal, con sensibilidades globales cercanas al 50 y 70%, respectivamente. Existen pocos datos aún para extraer conclusiones de la rentabilidad de la toracoscopia en la estadificación mediastínica del CP, si bien los resultados publicados son esperanzadores.

ESTADIFICACIÓN EXTRATORÁCICA

La baja supervivencia global y el alto porcentaje de recurrencia extratorácica tras el tratamiento del CP sugiere que la enfermedad podría estar ya diseminada, de forma clínicamente oculta, en el momento del diagnóstico. Existe unanimidad respecto a que los pacientes con síntomas, signos clínicos y parámetros de laboratorio sospechosos de enfermedad metastásica deben ser evaluados con la

metodología oportuna. Sin embargo, en los pacientes semiológicamente silentes para enfermedad metastásica la estrategia de estadificación extratorácica es objeto de controversia. Dado que, estadísticamente, los órganos o tejidos donde más frecuentemente anidan las metástasis del CP son el cerebro, esqueleto óseo, hígado y suprarrenales, la evaluación clínica debe incluir un estudio semiológico detallado del sistema nervioso, interrogar sobre dolores óseos o fracturas patológicas recientes, dolor abdominal o trastornos digestivos, y buscar alteraciones analíticas que sugieran afectación ósea –calcio y fosfatasa alcalina- y hepática –patrón bioquímico de ocupación-. La TC abdominal superior suele realizarse sistemáticamente a todos los pacientes, como ampliación de la TC torácica, en una única exploración, ya que supone poco tiempo, radiación y coste adicionales, por una parte, y por ser las metástasis suprarrenales clínicamente silentes; la prevalencia global de las metástasis abdominales en el momento del diagnóstico del CP es del 10% (6). El estudio del cerebro, mediante TC o resonancia magnética, en pacientes neurológicamente asintomáticos puede ser ineficiente, ya que el porcentaje de metástasis suele ser inferior al 10% (2); sin embargo, dada la mayor prevalencia de metástasis cerebrales en pacientes con CP de tipo no escamoso, o locorregionalmente avanzado, podría estar indicada la exploración radiológica cerebral en estos casos (9, 12-14). La gammagrafía ósea sistemática para el estudio de las eventuales metástasis óseas no está indicada, debido al elevado porcentaje de resultados falsamente positivos –cerca del 50%- y al alto valor predictivo negativo de la ausencia de síntomas organoespecíficos sospechosos de afectación esquelética -92%- (15). El papel de la PET en la estadificación del factor M está aún por definir. No obstante, es posible que la PET sea eficiente en pacientes que tengan un riesgo alto o moderado de albergar metástasis sistémicas, bien por sospecha clínica o por estadio locorregional avanzado (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710-7.
2. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003; 123: 147S-56S.
3. Kuriyama K, Tateishi R, Kumatanit T, Kodama K, Doi O, Hosomi N, et al. Pleural invasion by peripheral bronchogenic carcinoma : assessment with three-dimensional helical CT. Radiology 1994;191:365-9.

4. Quint LE, Francis IR, Walsh RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1350-7.
5. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 224-7.
6. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S-46S.
7. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004; 125: 2300-8.
8. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, Atkins M. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 1918-24.
9. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*; 123: 157S-166S.
10. Herth F, becker HD. New aspects in early detection and local staging of early lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34: 7S-11S.
11. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-8.
12. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97: 1052-8.
13. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1025-9.
14. Earnest F 4th, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL, et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection--pilot study. *Radiology* 1999; 211: 137-45.
15. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225-30.

ESTADIFICACIÓN DEL MESOTELIOMA PLEURAL. FACTORES PRONÓSTICOS

Victoria Villena. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Madrid

El mesotelioma pleural es un tumor cuya incidencia continúa elevándose en nuestro país^{1,2}. Su estadificación, como la de otros tumores, es fundamental para establecer el pronóstico, valorar las indicaciones de tratamiento, así como la respuesta al mismo y la supervivencia.

En los últimos 25 años se han elaborado para su estadificación diferentes clasificaciones, principalmente basadas en la extensión tumoral³⁻⁸. Las de mayor difusión son la propuesta por el International Mesothelioma Interest Group⁷ (tabla 1) y la propuesta por Sugarbaker⁸ (tabla 2). Aunque la utilidad pronóstica ha sido validada en series retrospectivas⁹, ambas presentan dificultades importantes para su utilización clínica. Para la primera, es necesario delimitar la afectación tumoral sólo en la pleura parietal o también en la parietal, o en otras localizaciones mediastínicas, así como la afectación o no de los ganglios hiliares, broncopulmonares o mediastínicos. Esta delimitación es actualmente es muy difícil o imposible con los métodos de imagen disponibles¹⁰. La segunda, requiere la resección quirúrgica del tumor para conocer si los márgenes de resección están afectados, y si existe invasión linfática intrapleural o del mediastino.

Para intentar paliar este problema, en 1998 la EORTC¹¹ (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y el CALGB¹² (Cancer and Leukemia Group B) desarrollaron sendos sistemas de clasificación con variables de fácil utilización clínica, que establecen 2 y 6 grupos pronósticos de pacientes, respectivamente. Varios estudios posteriores han validado la utilidad pronóstica de ambas clasificaciones, que también han sido utilizadas en estudios recientes de tratamiento^{13,14}.

Sin embargo, en los últimos años se han publicado numerosos trabajos que relacionan otras variables de la biología del tumor con el pronóstico de estos pacientes, por lo que es muy probable que el sistema de estadificación actual experimente numerosas modificaciones en los años venideros^{15,16}.

Tabla 1.

Estadificación del mesotelioma pleural. Propuesta del International Mesothelioma Interest Group⁷.

- T1 T1a Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura diafragmática y mediastínica; no afectación de la pleura visceral.
- T1b Tumor afectando a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura mediastínica y diafragmática, con escasos focos de tumor afectando a la pleura visceral.
- T2 Tumor afectando cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:
- Afectación del músculo diafragmático
 - Tumor confluyente en la pleura visceral (incluyendo las cisuras), o extensión del tumor de la pleura visceral al parénquima pulmonar subyacente
- T3 Describe un tumor localmente avanzado pero potencialmente resecable
- Tumor afectando todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos alguna de las siguientes características:
- Afectación de la fascia endotorácica
 - Extensión a la grasa mediastínica
 - Focos solitarios, completamente resecables de tumor extendiéndose a los tejidos blandos de la pared torácica.
 - Afectación no transmural del pericardio
- T4 Describe un tumor localmente avanzado, técnicamente irresecable
- Tumor afectando todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos alguna de las siguientes características:
- Extensión difusa de masas multifocales de tumor en la pared torácica, con o sin destrucción costal asociada.
 - Extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo.
 - Extensión directa del tumor a la pleura contralateral
 - Extensión directa del tumor a uno o más órganos mediastínicos.
 - Extensión directa del tumor a la columna
 - Tumor extendiéndose a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor afectando el miocardio.

N: Ganglios linfáticos

NX: Los ganglios regionales no pueden ser valorados.

N0: No metástasis ganglionares regionales

N1: Metástasis a los ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales

N2: Metástasis a los ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales, incluyendo los ganglios de la mamaria interna ipsilateral

N3: Metástasis a los ganglios mediastínicos contralaterales, de la mamaria interna contralateral, o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

M: Metástasis

MX: La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada

M0: No metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia presentes.

Estadio I:

Ia: T1aN0M0

Ib: T1bN0M0

Estadio II: T2N0M0

Estadio III: Cualquier T3M0

Cualquier N1M0

Cualquier N2M0

Estadio IV: Cualquier T4

Cualquier N3

Cualquier M1

Tabla 2.

Estadificación del mesotelioma pleural. Propuesta Sugarbaker⁸ (modificación de la clasificación de Brigham⁶).

Estadio

- I Enfermedad completamente reseçada dentro de la cápsula de la pleura parietal sin adenopatías: pleura ipsilateral, pulmón, pericardio, diafragma, o pared torácica limitada a los sitios de biopsia previa.
- II Todos los estadio I con márgenes de resección positivos y /o adenopatías intrapleurales.
- III Extensión local a la pared torácica o mediastino: corazón o a través del diafragma, peritoneo, o con afectación ganglionar extrapleural.
- IV Metástasis a distancia.

Tabla 3.

Grupos pronósticos de los pacientes con mesotelioma. Propuesta de la EORTC¹¹.

PUNTUACIÓN: 0,55 (si leucocitos > 8,3 x 10⁹/L)
 + 0,60 (si performance status 1 ó 2)
 + 0,52 (si diagnóstico histológico probable o posible)
 + 0,67 (si histología sarcomatosa)
 + 0,60 (si sexo masculino)

<u>GRUPO</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>
Bajo riesgo	Puntuación ≤ 1,27
Alto riesgo	Puntuación > 1,27

Tabla 4.

Grupos pronósticos de los pacientes con mesotelioma. Propuesta de la CALGB¹².

<u>GRUPO</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>
1	PS = 0, edad <49 años PS = 0, edad \geq 49 años, Hb \geq 14,6
2	PS = 1/2, Leu < 8,7, no dolor torácico
3	PS = 0, edad \geq 49 años, Hb < 14,6 PS = 1/2, Leu < 15,6, dolor torácico, no pérdida peso, Hb \geq 12,3 PS = 1/2, $9,8 \leq$ Leu < 15,6, dolor torácico, pérdida peso, Hb \geq 11,2
4	PS = 1/2, $8,7 \leq$ Leu < 15,6, no dolor torácico
5	PS = 1/2, Leu < 15,6, dolor torácico, no pérdida peso, Hb < 12,3 PS = 1/2, $9,8 \leq$ Leu < 15,6, dolor torácico, pérdida peso, Hb < 11,2 PS = 1/2, Leu < 9,8, dolor torácico, pérdida peso
6	PS = 1/2, Leu \geq 15,6

PS : Performance status

Leu: Leucocitos

Hb: Hemoglobina

BIBLIOGRAFÍA

1. Agudo A, González CA, Bleda MJ, Ramírez J, Hernández S, López F, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000; 37: 159-68.
2. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Rey Terrón L, Sotelo MT, et al. Mesotelioma pleural: experiencia durante 9 años y descripción de 62 casos. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 203-8.
3. Buchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleruopneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
4. Chahinian AP. Therapeutic modalities in malignant pleural mesotelioma. En: Chretien J, Hirsch A (eds). *Diseases of the pleura*. New York: Masson, 1983; p. 224-36.
5. Rush VW, Ginsberg RJ. New concepts in the staging of mesothelioma. En: Deslauriers J, Lacquet LK (eds). *Thoracic Surgery: Surgical management of pleural diseases. International trends in General Thoracic Surgery, Vol 6*. St Louis, MO: CV Mosby, 1990; p. 336-43.
6. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-78.
7. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122-28.
8. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
9. Rush VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 815-26.
10. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105-19.

11. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145-52.
12. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
13. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-5.
14. Fennel DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based in three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 184-9.
15. Burgers JA, Damhuis RAM. Prognostic factors in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 45S: S49-S54.
16. Edwards JG, Swinson DEB, Jones JL, Muller S, Waller DA, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003; 124: 1916-23.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL MESOTELIOMA PLEURAL

Ángel Salvatierra Velázquez. Servicio Cirugía Torácica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

La incidencia del mesotelioma pleural maligno (M), una neoplasia agresiva y en la actualidad inevitablemente letal, sigue aumentando (1). Los intentos de tratar radicalmente esta enfermedad con cirugía no solo no habían conseguido prolongar la supervivencia, sino que procuraban una mortalidad operatoria que afectaba a casi la tercera parte de los pacientes (2). Consecuentemente, y hasta hace muy poco tiempo, el papel de la cirugía en esta enfermedad se limitaba a la biopsia y a la pleurodesis, como tratamiento sintomático. Sin embargo, los resultados obtenidos con el abordaje multidisciplinario del M mediante resección, quimioterapia y radioterapia (3), han renovado el interés de la cirugía en esta enfermedad.

Actualmente, caben tres posibilidades quirúrgicas en el M: la pleurodesis, la pleurectomía-decorticación y la neumonectomía extrapleurales.

La **pleurodesis**, realizada generalmente en el M mediante toracoscopia, persigue tratar paliativamente el derrame pleural recurrente. Puede obtenerse mediante pleurectomía parcial o, más frecuentemente, mediante la administración de agentes esclerosantes, de entre los que destaca el talco, por ser el más económico y eficaz (4).

La **pleurectomía-decorticación** persigue la extirpación de la masa tumoral pleural, sin reseca el pulmón subyacente, incluyendo normalmente la exéresis del hemidiafragma y del pericardio. Con esta técnica solo se obtiene la resección completa del tumor en fases muy iniciales. La dosis de radioterapia postoperatoria está limitada por la persistencia del pulmón en el hemitórax. Los resultados obtenidos con la pleurectomía-decorticación, aún en el seno de tratamientos multidisciplinarios, son mediocres, con escaso aumento de la supervivencia y una altísima tasa de recurrencia local (5). No obstante, esta técnica procura una mejoría sintomática más que notable en pacientes de alto riesgo para la neumonectomía extrapleurales (6).

La **neumonectomía extrapleurales** (NEP) tiene como fin el control local de la enfermedad, mediante la exéresis radical del tumor. Contrariamente a lo que puede realizarse en otro tipo de tumores sólidos, es imposible la resección del M con un amplio margen microscópico libre de tumor, ya que los bordes de resección son estructuras vitales –cava, aorta y esófago-. La NEP consiste en la resección “en bloque” de la pleura parietal, el pulmón, el pericardio y el hemidiafragma homolateral. Es una intervención muy agresiva, técnicamente difícil, que requiere un abordaje multidisciplinario experto para poder obtener unos resultados aceptables.

Los criterios de selección de pacientes para NEP suelen ser estrictos. El diagnóstico de M debe basarse en muestra histológica más que citológica. Los pacientes deben encontrarse en un relativo buen estado general, con un índice de Karnofsky superior a 70. Si bien no existe una edad límite, normalmente no se efectúa por encima de los 75 años. Hay que excluir la presencia de alteraciones orgánicas significativas, con especial atención a la función renal y a la hepática. El FEV1 postoperatorio calculado –mediante espirometría y gammagrafía de ventilación-perfusión– debe ser superior a 800-1000 ml. La función cardiaca suele evaluarse, además de semiológicamente, mediante EKG y ecocardiografía; es necesario descartar la existencia de hipertensión pulmonar y de alteraciones valvulares, así como comprobar la función ventricular izquierda y derecha. La extensión intratorácica de la enfermedad se determina por TC y resonancia magnética. Es necesario descartar la existencia de extensión transdiafragmática, la invasión de estructuras irresecables –cava, aorta, traquea, esófago– y la afectación del hemitórax contralateral. La clara afectación de la pared torácica o la trasgresión diafragmática son generalmente criterios de irresecabilidad. La afectación ganglionar mediastínica acarrea un pronóstico ominoso, por lo que es necesario descartarla previamente a la cirugía (3, 7).

La técnica quirúrgica de la NEP consta de seis pasos esenciales:

- 1) Monitorización exhaustiva y manejo anestésico experto.
- 2) Exposición de la pleura parietal mediante una toracotomía posterolateral amplia, sobre la sexta costilla.
- 3) Separación del tumor de la pared torácica, mediastino y peritoneo mediante disección por plano extrapleural.
- 4) Sección de las estructuras hiliares pulmonares, con lo que se obtiene una resección “en bloque” de la pleura, pulmón, pericardio y diafragma.
- 5) Linfadenectomía mediastínica radical sistemática.
- 6) Reconstrucción del diafragma y del pericardio.

Desgraciadamente, durante la intervención quirúrgica pueden encontrarse hallazgos, no detectados con las técnicas de imagen, que impiden la resección quirúrgica. Así, la resección se abandona ante la evidencia de una invasión extensa de la pared torácica, de una infiltración del plano extrapleural que impida su disección, de una invasión transdiafragmática o de estructuras vitales, tales como la cava, la aorta, el esófago, la traquea o el epicardio.

Los cuidados postoperatorios deben extremarse, siguiendo las mismas normas usadas tras una neumonectomía estándar. Es fundamental el control del dolor, normalmente con analgesia epidural, y restringir la infusión de líquidos intravenosos.

La mortalidad actual de la NEP oscila entre el 4 y el 15% (3, 7, 8). Las complicaciones, mayores y menores, pueden alcanzar hasta al 60% de los pacientes (9), destacando por frecuencia la fibrilación auricular, la intubación prolongada, la parálisis recurrencial y las complicaciones técnicas –hemorragia y dehiscencia de material protésico-.

La cirugía, como tratamiento adyuvante local dentro de un esquema terapéutico multidisciplinario, puede ofrecer una supervivencia global en el M del 38 y 15% a los 2 y 5 años, respectivamente. En el grupo de pacientes con mejor pronóstico –estirpe epitelial, sin afectación ganglionar linfática y sin dejar tumor residual tras la cirugía- la supervivencia asciende al 68 y 46% a los 2 y 5 años, respectivamente (3).

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevas estrategias en esta agresiva y mortal enfermedad. El patrón de recurrencia varía en dependencia del tratamiento local aplicado, siendo menos frecuente la recurrencia locorregional tras la NEP (frente a la pleurectomía-decorticación) y la administración de radioterapia a altas dosis (8). Varios autores han aplicado terapia fotodinámica en el hemitórax, inmediatamente tras la resección, con el fin de eliminar la enfermedad residual microscópica, con resultados poco esperanzadores (10-13). Otros autores han ensayado la administración de quimioterapia intrapleural tras la pleurectomía-decorticación con ese mismo fin, pero sin buenos resultados (14). Varios grupos están actualmente probando tratamientos que incluyen la administración de quimioterapia intracavitaria intraoperatoria en la NEP, sin que aún existan resultados concluyentes. Sin embargo, dado que tras la NEP la mayor tasa de recurrencia es “a distancia”, los esfuerzos se centran fundamentalmente en el tratamiento sistémico. Se están evaluando nuevos esquemas de tratamiento sistémico, administrados pre y postoperatoriamente, con nuevos fármacos –como el pemetrexed, un antifolato-, con resultados iniciales esperanzadores (15).

Por tanto, a pesar de que el M continúa siendo una enfermedad letal difícil de tratar, la cirugía radical, dentro de un esquema terapéutico multidisciplinario, ofrece resultados más que aceptables, con una morbimortalidad controlada en centros experimentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72.
2. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24.

3. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-63.
4. Yim AP, Chan AT, Lee TW, Wan IY, Ho JK. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655-8.
5. Rusch VW. Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 367-72.
6. Lee TT, Everett DL, Shu HK, Jahan TM, Roach M 3rd, Speight JL, et al. Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1183-9.
7. Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, Edwards JG, O'Byrne KJ, Waller DA. The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 245-52.
8. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 788-95.
9. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 138-46.
10. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 628-33.
11. Moskal TL, Dougherty TJ, Urschel JD, Antkowiak JG, Regal AM, Driscoll DL, Takita H. Operation and photodynamic therapy for pleural mesothelioma: 6-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1128-33.
12. Schouwink H, Rutgers ET, van der Sijp J, Oppelaar H, van Zandwijk N, van Veen R, et al. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma: dose finding and toxicity results. *Chest* 2001; 120: 1167-74.

13. Friedberg JS, Mick R, Stevenson J, Metz J, Zhu T, Buyske J, et al. A phase I study of Foscan-mediated photodynamic therapy and surgery in patients with mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 952-9.
14. Rusch VW. Trials in malignant mesothelioma. LCSG 851 and 882. *Chest* 1994; 106: 359S-362S.
15. Janne PA, Baldini EH. Patterns of failure following surgical resection for malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 567-73.

VARIABLES ASOCIADAS AL RIESGO QUIRÚRGICO EN CÁNCER DE PULMÓN

**Angel López Encuentra. Servicio de Neumología Hospital Universitario 12 de
Octubre
Madrid**

Introducción

El Carcinoma Broncogénico (CB) presenta frecuentemente comorbilidad asociada. Concretamente, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) está presente en el 50% de los casos de CB operados en la experiencia existente en España. Dada la edad media de estos pacientes, que en la actualidad es de 67 años, y su fuerte antecedente tabáquico también es clínicamente significativa su frecuente asociación con la enfermedad vascular coronaria o arterial periférica.

Se denomina operabilidad a la capacidad que tiene el paciente para poder tolerar la terapia de cirugía de resección sin riesgo importante para su vida ni de secuela invalidante.

Durante años, el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (GCCB-H12X) ha utilizado, entre otros criterios, la cifra del FEV1 potbroncodilatador y, en ciertos casos, la del FEV1 predicho postoperatorio para poder evaluar la operabilidad de estos pacientes.

La literatura es consistente en la indicación de otros tests evaluativos como la difusión pulmonar para el CO o la información derivada de las pruebas en ejercicio.

Análisis crítico de la literatura

Existen varios problemas en la información comunicada en relación a la operabilidad de pacientes en CB: Diferentes poblaciones de estudio, consideración de diferentes desenlaces, diferentes variables independientes asociadas al riesgo o predictoras del mismo.

Las poblaciones objeto de investigación de los factores de riesgo en la cirugía torácica pueden ser diferentes en la patología seleccionada (p.e: incluir patología benigna), en diferentes grupos de edad (p.e: sólo mayores de 70 años), en la extensión de la resección (p.e: neumonectomías), en la gravedad funcional (p.e: pacientes con diferentes alteraciones ventilatorias), o por diferentes criterios de operabilidad para el acceso definitivo a la cirugía.

Pueden, también, considerarse diferentes riesgos como desenlaces a evaluar: mortalidad en 30 días desde la cirugía, mortalidad hospitalaria, mortalidad relacionada con la cirugía independientemente del tiempo y del lugar en que ocurra,

morbimortalidad global, morbilidad cardio-respiratoria, morbilidad respiratoria o de riesgo más específico aún (p.e: necesidad de ventilación prolongada).

Para el análisis pueden considerarse diferentes variables asociadas o predictoras del riesgo. Pueden considerarse sólo las conocidas en el pre-operatorio o, también, las detectables en el intra- o en el post-operatorio. También pueden recogerse únicamente variables funcionales, o funcionales, clínicas y tumorales.

Diseño del Estudio

Población:

Recogida de casos de CB consecutivos sometidos a toracotomía con FEV1 preoperatorio postbroncodilatador menor de 2,5 litros. Todos los pacientes fueron seleccionados para indicar toracotomía siguiendo los filtros de selección descritos en la pauta de manejo para el CB escrita y actualizada periódicamente por el GCCB-H12X.

Desenlaces.:

Se han considerado varios desenlaces considerados como los riesgos a evaluar:

- Morbilidad médica; por ejemplo, neumonía, embolismo pulmonar, arritmias
- Morbilidad técnica; por ejemplo, fístula broncopleural, hemotórax, cámara pleural persistente
- Morbilidad mixta; cuando se dan, en el mismo paciente, ambos tipos de morbilidad (médica y técnica)
- Mortalidad 30 días
- Mortalidad relacionada con la cirugía en cualquier tiempo

Variables independientes:

Como variables asociadas o predictoras del riesgo se han considerado variables de posible conocimiento y medida pre-operatoria, intra- y postoperatoria. Se trata de variables multidimensionales recogidas prospectivamente en tiempo real: en el preoperatorio, en el postoperatorio:

- Clínicas básicas: Edad, disnea
- Comorbilidad: EPOC, cardiopatía isquémica, etc
- Funcionales: en reposo, vigilia y en ejercicio
- Medida de la perfusión pulmonar unilateral
- Clasificación tumoral TNM clínica (preoperatoria) y patológica (postoperatoria)
- Resección pulmonar: Tipos y extensión

Análisis:

Se han efectuado análisis bivariable de cada variable con cada desenlace, un estudio multivariable con regresión logística y una evaluación de los diferentes modelos resultantes.

Resultados

En los 115 casos recogidos se detectó morbilidad médica en el 31% de los casos, morbilidad técnica en el 11%, mixta en el 11%, mortalidad a los 30 días 3,5% y a cualquier periodo 7%.

Para el riesgo de morbilidad médica o mixta, y considerando sólo los parámetros obtenidos preoperatoriamente, el modelo de regresión seleccionaba el FEV1 predicho, el coeficiente de difusión predicho y la comorbilidad (hipertensión arterial, EPOC) con un área bajo la curva ROC de 0,77; si se añadía el valor de la clasificación adenopática patológica, dicha área ascendía a 0,81 ($p < 0,01$ de la diferencia entre modelos). Para la mortalidad a 30 días, el área bajo la curva era 0,92 con las variables de coeficiente de difusión predicho, distancia recorrida en una prueba de la marcha de 6 minutos y la presencia, o no, de morbilidad postoperatoria

Conclusión

En nuestro estudio se detecta una mejora de la asociación con el riesgo cuando se añaden las variables solo evaluables tras la cirugía. Existe una pobre asociación entre las variables en estudio y los desenlaces (R^2 : 0,28 – 0,39)

Limitaciones y otras posibilidades

En los casos con cirugía por CB hay que considerar otras situaciones:

- Evaluar el posible deterioro de la función pulmonar (difusión pulmonar) tras la terapia de inducción pre-cirugía, con incremento del riesgo si neumonectomía derecha
- Reducir el riesgo de intubación postoperatoria por complicaciones mayores mediante la ventilación mecánica no invasiva
- Mejorar el FEV1 postoperatorio tras lobectomía superior en pacientes con ciertas condiciones (“efecto reducción de volumen”)

BIBLIOGRAFÍA

- Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, Khuri SF. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 May;117(5):969-79.
- Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, Heras F. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. Grupo Cooperativo de Carcinoma

- Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica.
Ann Thorac Surg. 1997 Apr;63(4):944-50
- López Encuentra A. Prediction of pulmonary function after lung resection. Current topics in General Thoracic Surgery. Vol 2. Elsevier, Amsterdam, 1992: 27-38.
 - Díaz-Cambriles T, López Encuentra A, Martín de Nicolas JL et al. Could the FEV1 improve after surgery for lung cancer ?. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169 (sup 1): A336.
 - Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2059-73
 - Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Davis GE, Patterson GA, Cooper JD. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 May;127(5):1323-31.
 - Lopez-Encuentra A, Pozo-Rodriguez F, Martin-Escribano P, Martin de Nicolas JL, Diaz de Atauri MJ, Palomera J, Marron C. Surgical lung cancer. Risk operative analysis. Lung Cancer. 2004 Jun;44(3):327-37.
 - Lopez-Encuentra A; Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group.
 - Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. Lung Cancer. 2002 Mar;35(3):263-9.
 - Lopez Encuentra A. Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Lung Cancer. 1998 Jun;20(3):161-8.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS PERFILES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO MICROCÍTICO.

**Agustín Gómez de la Cámara. Paloma Ferrando Vivas. Unidad de Epidemiología
Cínica Unidad de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre.**

Introducción y conceptos

El CBNM presenta un rango pronóstico amplio y opciones terapéuticas muy diferentes.

Se piensa que un mejor conocimiento de todos los aspectos del tumor como la extensión TNM, las estirpes histológicas, su patología molecular y su interacción con el paciente, junto con otras variables clínicas, biológicas y terapéuticas puede mejorar la identificación de factores pronósticos. La mejor comprensión de los factores pronósticos (anatómicos y no anatómicos) favorecería una mejor clasificación de la enfermedad en sus objetivos más fundamentales: la precisión en la estimación pronóstica, la correcta estratificación para ensayos clínicos, la diferente indicación de los tratamientos actuales y el diseño de tratamientos más específicos.

Son muchos los factores pronósticos mencionados en la literatura médica, se citan más de 150, analizando información procedente del tumor: extensión anatómica tumoral, estirpe histológica y patología genético-molecular; del paciente/huésped: factores clínicos, factores biológicos elementales; y del tratamiento: cirugía completa estándar y cirugía incompleta, entre otros. Sin embargo el peso o magnitud predictiva atribuible sobre la supervivencia de cada uno de los factores es muy heterogénea, con importantes discrepancias en los artículos consultados sobre la capacidad predictiva de variables básicas como, por ejemplo, el tamaño tumoral dando a una imagen confusa del valor pronóstico de los hallazgos. Obviamente desde una perspectiva histórica estas diferencias han podido ser producidas por la utilización de poblaciones de estudio seleccionadas de manera diferente o bien con definiciones o criterios de inclusión distintos o también por el uso de metodologías o diseños de estudio muy heterogéneos. Otros motivos importantes de confusión pueden ser la distinta interpretación de los hallazgos estadísticos ya que a las variables estadísticamente significativas se las suele atribuir una relevancia clínica semejante cuando en realidad su "influencia" estadística en algunos casos puede ser significativa pero de magnitud despreciable y por tanto clínicamente irrelevantes.

La supervivencia como variable dependiente puede estudiada mediante análisis univariantes y multivariantes contemplando otras variables independientes.

El proceso consiste en una primera fase en realizar un análisis univariante mediante regresión de Cox para identificar aquellas variables con mayor potencial pronóstico. Se desestiman aquellas con una $p > 0.20$. Posteriormente se pueden aplicar tres métodos multivariantes, opcionalmente, para el estudio de la supervivencia: regresión de riesgos proporcionales de Cox, regresión logística y partición binaria recursiva CART. En el procedimiento de riesgos proporcionales (regresión) de Cox la variable considerada como dependiente es el “tiempo hasta el evento”, censurando los valores cuya supervivencia fuese mayor del seguimiento previsto. Tanto en el procedimiento logístico como en la partición binaria recursiva la variable dependiente es “supervivencia a los X años”, codificada de forma binaria como “presente ó ausente”. En los dos métodos regresivos se utiliza el método de selección por pasos stepwise para la selección de variables debido al gran número de variables potencialmente significativas en el univariante.

El análisis de Partición Recursiva construye un diagrama empírico en forma de árbol al fragmentar de forma repetida la población de pacientes en categorías más y más pequeñas. Con este método se va identificando el mejor predictor de la enfermedad. El algoritmo de clasificación tiene su propio método de selección basado en la optimización de la separación de la muestra en cada una de las particiones que realiza .

La población entera de los pacientes de estudio se divide en dos grupos, aquellos que tienen el mejor predictor (y que tiene una probabilidad de pronóstico peor más alta) y aquellos que no lo tienen (y por lo tanto una baja o relativa posibilidad de mal pronóstico). Con las variables predictivas potencialmente involucradas que restan se sigue dividiendo cada grupo en subgrupos. Este proceso se repite secuencialmente hasta que el número de pacientes en cada subgrupo es pequeño o hasta que no puedan identificarse más potenciales predictores. Cada camino a lo largo de las ramas del árbol corresponde a una secuencia de hallazgos clínicos y define un subgrupo de pacientes. Típicamente la verosimilitud o posibilidad de aparición de una determinada variable de respuesta varía de un subgrupo a otro. La capacidad predictiva de cada modelo generado se compara mediante el área bajo la curva ROC, utilizando para ello la probabilidad de supervivencia estimada por cada modelo.

En una segunda fase se valora la aportación de las variables no comunes y de bajo score (Chi-square de Wald) en los modelos generados mediante Cox y logística. Se comparan los modelos parsimonios (con menos variables y mayor impacto) frente a los modelos máximos. Su capacidad predictiva se compara mediante curvas ROC.

Análisis de los métodos

Evidentemente cada técnica explora una dimensión de la supervivencia y puede que den respuesta a preguntas diferentes. Los objetivos de un modelo de relación multivariable puede ser dos: 1) obtener una ecuación que nos permita "predecir" el valor de Y una vez conocidos los valores de $X_1, X_2 \dots X_k$. Es lo que se conoce como **modelos predictivos** y 2) cuantificar la relación entre $X_1, X_2 \dots X_k$ y la variable Y con el fin de conocer o explicar mejor los mecanismos de esa relación y lo denominamos **modelos explicativos**. Éstos últimos son los utilizados cuando se busca encontrar qué variables afectan a los valores de un parámetro fisiológico, o cuáles son los posibles factores de riesgo que pueden influir en la probabilidad de que se desarrolle una patología.

Si lo que se pretende es establecer un modelo predictivo (como es el caso que nos ocupa) - no explicativo - las variables con poco impacto estadístico sobran (molestan y distraen el enfoque clínico de lo esencial). Puede decirse que no tiene importancia cuál sea en concreto su significado. La regresión logística responde a un abordaje explicativo de los datos en el sentido más numérico del término. Es decir, en esta base de datos ¿qué variables están relacionadas con el estado de muerto al cabo de tres años?. La regresión de Cox se aproxima más a un modelo predictivo en el que el análisis propone verificar el potencial de riesgo expresado a través de una menor supervivencia. El CART es un sistema de clasificación automatizado que genera agrupaciones de sujetos con un comportamiento similar en términos de supervivencia. Las tres técnicas coinciden en las variables fundamentales, es decir, aquellas con más peso estadístico y clínico. Ahora bien cuando se observa la capacidad clasificadora de los modelos vemos que es modesta en todos, áreas bajo la curva ROC, a pesar del gran número de variables que incluyen. Aunque la cantidad de información que se maneja es grande persiste una gran laguna predictiva pendiente de ser explicada. Se observan comportamientos similares entre Cox y logística y algo diferente en el CART indicando la escasa aportación predictiva que tienen las variables no comunes en los modelos y el peso decisivo de las comunes. Con sólo cuatro variables la técnica de CART aporta una capacidad clasificatoria que aunque es estadísticamente inferior puede tener un rendimiento clínico/pronóstico igual y más eficiente.

Concepto de parsimonia.

Se observan variables cuyo impacto en los respectivos modelos es mínimo y por tanto su impacto clínico predictivo escaso. Se crearon arbitrariamente modelos

parsimoniosos incluyendo sólo información T y N observándose un rendimiento muy semejante, áreas bajo la curva de 0,72 del modelo máximo en Cox frente a 0.68 en el parsimonioso y 0.71 frente a 0.68 en la regresión logística. Por otro lado la técnica CART se agrupa de manera semejante a la estadificación traicional pero con menor sensibilidad en los subgrupos con menos supervivencia. Entre ambos modelos y el Cart no resultó significativa la comparación entre curvas, ni tampoco entre los dos modelos logísticos. En el Cox la comparación entre áreas fue significativa debido seguramente al carácter dinámico de su variable resultado. Hay que tener en cuenta que no se contemplaron variables como por ejemplo la edad, factor interesante en el manejo de “tiempo hasta el evento”. Al igual que en los modelos completos, no se encontraron diferencias en cuanto a su capacidad predictiva entre los modelos parsimoniosos logístico y de Cox, afirmando el peso que tienen las variables que definen el estadio en lo que a supervivencia se refiere y que el trato estático (logística) o dinámico (Cox) de la misma no ofrece diferencias en su valoración hasta los tres años.

En definitiva un problema fundamental que se plantea a la hora de construir un modelo multivariante es qué factores $X_1, X_2 \dots X_k$ incluir en la ecuación, de tal manera que estimemos el mejor modelo posible a partir de los datos de nuestro estudio. Se propone un esquema que evite la aglomeración final de variables y permita un uso clínico útil. En primer lugar debe construir un modelo explicativo, buscaremos que las estimaciones de los coeficientes de la ecuación sean precisas, ya que a partir de ellas vamos a efectuar nuestras deducciones. En segundo lugar se debe construir un modelo predictivo que nos proporcione predicciones más exactas, más acertadas del resultado final. Por último y fundamental una vez dados estos pasos es claro que la característica más deseable del modelo es que sea lo más sencillo posible. Evidentemente en todo modelo predictivo es necesaria una fase de validación en la que se verifique el grado de acuerdo de la predicción de la ecuación con la realidad. Sin embargo además es necesaria una reflexión clínica sobre la aplicabilidad y utilidad real de modelo. Se han propuesto algunos esquemas con esta intención. Preguntas como el grado de similitud de los pacientes a tratar con los modelos, la relevancia clínica de los hallazgos numéricos y el beneficio potencial de su consideración en un curso de acción terapéutico deben ser respondidas con tanto interés y rigor como la propia metodología estadística en este tipo de estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, Gómez de la Cámara A, Ferrando P, for Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group of the Spanish Society

of Pneumology and Thoracic Surgery. Staging in Lung Cancer: Is 3 cm a Prognostic Threshold in Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer? A multicenter Study of 1,020 patients. *Chest* 2002; 121:1515-1520 .

- Gospodarowicz, MK; Henson, DE; Hutter, RVP, et al. Prognostic factors in cancer. 2nd ed. New York. NY: Wiley-Liss, 2001.

- Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer. A Decade of Progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057.

- Feinstein AR, Wells CK, Walter SD. A Comparison of multivariable mathematical Methods for predicting Survival-I. Introduction, rationale, and general strategy *J. Clin Epidemiol.* 1990; 43: 339-347.

- Wasson J, Sox HC, Neff RSc, Goldman L. Clinical prediction Rules. Applications and Methodological Standards. *New Engl J Med* 1985; 313:793-9.

- Cook F, Goldman L. Empiric Comparison of Multivariate Analytic Techniques: Advantages and Disadvantages of Recursive Partitioning Analysis. *J Chron Dis* 1984; 37: 721-731.

- Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. A Comparison of multivariable mathematical Methods for predicting Survival-II. Statistical selection of prognostic variables. *J. Clin Epidemiol.* 1990; 43: 349-359.

- Mitchell H. Katz. Multivariable Analysis: A primer for Readers of Medical Research. *Ann Intern Med* 2003;138: 644-650.

- Long WJ, Griffith JL, Selker H, D'Agostino RB. A comparison of Logistic Regression to Decision-Tree Induction in a Medical domain. *Computers and Biomedical Research* 1993; 26:74-97.

- Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272: 234-7.

**Rendimiento de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares
focales. Nuestra experiencia.**

**Eduardo de Miguel Poch, Cristina García Quero, Fernando González Torralba
Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.**

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es un concepto radiológico que se define como una opacidad intrapulmonar única, circunscrita y de forma redondeada. El tamaño máximo que define un NPS varía en las series publicadas desde 20 a 60 mm, aunque actualmente la mayoría de los trabajos lo establece en menor o igual a 30-40 mm. Se estima que aparecen 1-2 NPS por cada 1.000 radiografías de tórax realizadas en adultos.

La etiología del NPS está relacionada con una gran variedad de condiciones, benignas y malignas. La prevalencia de malignidad, que determina la importancia clínica del NPS, varía ampliamente en las series publicadas desde el 5 al 80% según el tamaño definido del nódulo, los criterios de selección de pacientes, la prevalencia de enfermedades granulomatosas y la prevalencia de carcinoma broncogénico en la población seleccionada.

Desde su introducción por Ikeda en 1968, la fibrobroncoscopia (FB) se ha consolidado como una técnica de gran valor en el diagnóstico de una variedad de condiciones pulmonares. La rentabilidad diagnóstica de la FB en el NPS varía en las series publicadas del 20-80%. Sin embargo, recientemente se ha postulado que en la evaluación del NPS, la FB no aporta beneficio al paciente, pues no obvia la necesidad de cirugía (1,2). Por otro lado se afirma que la sensibilidad de la FB es alta para la enfermedad endobronquial y pobre para las lesiones periféricas menores de 20 mm de diámetro.

Para conocer la rentabilidad de la FB en el diagnóstico de NPS en nuestro Servicio hemos realizado un estudio transversal de todos los pacientes enviados a la Unidad de Broncoscopia del Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre desde el 1 de enero a 31 de diciembre de 2000. A todos los pacientes incluidos se les realizó una o más FB diagnósticas como primera aproximación diagnóstica en el estudio del NPS.

Hemos definido NPS como aquella opacidad radiológica visible en la radiografía simple de tórax, intrapulmonar única, circunscrita y de forma redondeada de diámetro menor o igual de 60 mm, persistente al menos durante 15 días y de etiología incierta en el momento de la presentación.

La población a estudio estaba constituida por 112 pacientes, 80% varones, y con una edad media de 65,7 años. 46 pacientes eran fumadores activos (41,1%) y 50

eran exfumadores (44,6%). El diámetro medio del nódulo en la radiografía de tórax era de 32,37 mm (DE: 16,42). 76 nódulos (68%) tenían localización radiológica periférica y la localización más frecuente por lóbulos correspondió al LSD (41%).

De los 112 pacientes, 70 (62,5%) fueron diagnosticados por FB, 18 (16,1%) por toracotomía, 7 por PAAF. En dos casos (1,78%) se asumió el diagnóstico de benignidad por estabilidad radiológica > 24 meses.

El diagnóstico final fue: 11 NPS benignos (9,82%) y 86 NPS malignos (76,7%). En 15 casos (13,4%) no se llegó a un diagnóstico.

En la población total, la rentabilidad global de la FB fue de 62,5%, y era independiente del tamaño de la lesión. En la población de NPS malignos, la rentabilidad global fue del 79%, y ni el tamaño ni la localización de la lesión modificaron esta rentabilidad. En la población benigna la rentabilidad diagnóstica fue del 1,8% (2/11).

Existía lesión endobronquial visible en 21 casos (18,75%). La rentabilidad diagnóstica de la FB era mayor en aquellos casos con NPS malignos que tenían lesión endobronquial visible (100% vs. 72%).

Los datos de este estudio son comparables con otro realizado anteriormente en nuestro Hospital (3) sobre la sensibilidad de la BTB en 185 NPS (≤ 60 mm), en donde la prevalencia de malignidad fue del 59%, la sensibilidad de la BTB en el total de los NPS fue del 56% y en NPS malignos del 80%. Tampoco existía diferencia significativa en la sensibilidad de la BTB cuando se comparaba por tamaño del NPS.

Respecto a la seguridad de la BTB, en un trabajo realizado en nuestro Hospital sobre 184 BTB, encontramos sangrado mayor de 100 ml en 3 casos (1,6%) y neumotórax en 2 casos (1%), concluyendo que la BTB es una técnica con una baja incidencia de complicaciones.

Conclusiones

En nuestra experiencia la FB es una técnica útil y segura en el diagnóstico del NPS:

- Permite la exploración del árbol bronquial (existe lesión endobronquial en 18,75% de los NPS de nuestra serie).
- En los NPS malignos sin lesión endobronquial, la BTB tiene una rentabilidad diagnóstica del 72%
- La tasa de complicaciones es baja.

Además, en los NPS que son finalmente malignos (76,7% en nuestra serie), la FB permite su estadificación prequirúrgica mediante la valoración de la movilidad de cuerdas vocales, la existencia de extensión endobronquial y lesiones sincrónicas

endobronquiales, y el estudio de adenopatías mediastínicas mediante la punción transbronquial.

Los datos justifican que en nuestro Servicio se favorezca la FB-BTB frente a otras técnicas en el diagnóstico cito-histológico del NPS, por disponer de buena accesibilidad a la técnica (radioscopia), realizarse de forma ambulatoria, tener una alta rentabilidad en enfermedad maligna y una baja tasa de complicaciones.

Bibliografía

1. Tan BB y cols. The solitary pulmonary nodule. Chest 2003; 123:89S-96S
2. Torrington KG y cols. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Chest 1993; 104:1021-24.
3. Donado JR y cols. Arch Bronconeumol 1995;31(Supl1):69
4. L Hernández Blasco, IM Sánchez Hernández, V Villena Garrido, E de Miguel Poch, M Núñez Delgado and J Alfaro Abreu. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. Chest. 1991 Mar;99(3):562-5

**ALGORITMO DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICO DE CARCINOMA
BRONCOGÉNICO**

**Ángel López Encuentra. Servicio de Neumología Hospital Universitario 12 de
Octubre. Madrid**

Introducción

El Algoritmo Diagnóstico Terapéutico del Carcinoma Broncogénico de nuestro centro ha sido revisado recientemente (finales 2004) por el Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (GCCB-H12X) (<http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>)

En este resumen se enumeran los cambios que se han realizado en 2004 sobre la edición previa de 2001.

Metodología general

Se sugiere el acceso por internet a esta última actualización en donde figura el algoritmo base con una secuencia de informaciones accesibles por problemas en cada una de las fases del estudio. Así, desde el menú principal (algoritmo), es posible entrar en cada nodo de decisión, de información o de alternativas, con cuatro sucesivos cuerpos de texto:

- 1- Recomendaciones
- 2- Justificación de las recomendaciones
- 3- Referencias insertadas en el texto que soportan las justificaciones, con posibilidad (sólo hacer “clic”) de poder acceder al resumen del artículo (Pubmed)
- 4- Anexos, para ampliar información: tablas, dibujos, listas de criterios

También se ofrece, en esa misma página de internet, el algoritmo para lectura e impresión en “pdf” en dos versiones: una abreviada con el algoritmo y las justificaciones, y otra en versión completa.

Actualización 2004

De forma sintética se enumeran las modificaciones mas fundamentales del algoritmo, en su última edición de 2004. Esos cambios se concentran en los siguientes nodos numerados del algoritmo (ver “menú principal”):

- Nodo 2: Estudio de la difusión pulmonar en la valoración de la operabilidad
- Nodo 4: Consideración de factores funcionales, clínicos, radiológicos, tumorales, de forma conjunta, en paciente de riesgo en la operabilidad: factores desfavorables o favorables.
- Nodo 5: Actualización de los criterios de operabilidad cardiaca para la cirugía torácica según recientes guías internacionales de práctica clínica. Inclusión,

en las poblaciones indicadas, de la profilaxis del riesgo coronario con betabloquantes.

- Nodo 6: Consideración, si disponible, de la PET como prueba útil para la detección de metástasis a distancia en paciente operable con CB teóricamente resecable pero con riesgo de enfermedad diseminada: estadio IIIAc o superior, o síndrome clínico de posible afectación sistémica no órgano-específica (síndrome constitucional, anemia, hipercalcemia, etc)
- Nodo 7: Supresión de la mediastinoscopia sistemática para la estadificación ganglionar clínica, manteniéndose la indicación selectiva dependiendo de los hallazgos de una estrategia escalonada en la utilización de los métodos de imagen: TCh, PET.
- Nodo 8: Se introduce la necesidad de la re-estadificación mediastínica con la máxima certeza posible tras terapia de inducción en N2c y la oferta de quimioterapia adyuvante a cirugía radical en estadificación IB y T1-2N1.

Referencia

<http://www.mbeneumologia.org/pautaCB>