



**UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

**RADIOABLACIÓN GUIADA POR TC EN EL CARCINOMA
DE PULMÓN NO MICROCÍTICO:
EVALUACIÓN DE SU APLICABILIDAD CLÍNICA**

JONATHAN CAMACHO ROMERO

DIRECTOR

Dr. GIL RODRÍGUEZ CARAVACA

MADRID, 2012



**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
e Inmunología y Microbiología Médicas**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

PROF. DR. A. GIL DE MIGUEL

D. **GIL RODRÍGUEZ CARAVACA**, PROFESOR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA E INMUNOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que presenta D. **JONATHAN CAMACHO ROMERO** sobre el tema “**RADIOABLACIÓN GUIADA POR TC EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: EVALUACIÓN DE SU APLICABILIDAD CLÍNICA** ” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del **Título de Doctor**, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Alcorcón, a siete de Mayo de dos mil doce.

Prof. Dr. D. **Gil Rodríguez Caravaca**

I. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos quienes, directa o indirectamente, han colaborado y han dado su mano para que este proyecto de tesis doctoral haya visto finalmente la luz.

Al Dr. José María Oliver Goldaracena, “Chema”, gran docente y adjunto de Radiodiagnóstico del Hospital La Paz en Madrid, a quien conocí previamente como adjunto en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón hace 3 años, le agradezco su gran apoyo para la realización de este trabajo, cediendo los datos recopilados de su experiencia con la radiofrecuencia en el tratamiento de cáncer de pulmón, aportando sus amplios conocimientos e invirtiendo valiosa parte de su tiempo para su revisión y tutoría. Aún más valioso ha sido su inmensurable apoyo como amigo en estas tierras lejanas y a su forma ejemplar de ser una gran persona.

Al Dr. Gil Rodríguez Caravaca, Jefe de la Unidad de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y director de esta tesis, le agradezco su continua motivación, su constante estímulo, su gran interés, su perseverancia, el dar ese “espaldarazo” necesario cuando eventualmente mis pasos han sido lentos y he tendido a detenerme en este proyecto, y a sus profundos conocimientos en el área de la investigación, absolutamente necesarios para realizar un trabajo dentro de los márgenes de la excelencia.

Al Hospital Universitario Fundación Alcorcón, especialmente al Departamento de Radiodiagnóstico y todos sus integrantes, así como a todos aquellos profesionales quienes directa o indirectamente han dejado una huella en mi formación profesional y personal durante mi residencia. Mil gracias.

A mis queridos padres, Yolanda y Hernando, quienes siempre han sido partícipes de cada uno de mis actos y a quienes les debo el camino andado y el que falta por andar... e indudablemente mi vida. Con un eterno cariño, amor y agradecimiento, su hijo.

A mi hermana Yoli, gran luchadora, por ser gran responsable de que mis viejos sigan... y por ella seguir allí con ellos.

A Gloriana, mi querida prima, por estar siempre presente de cualquier manera en los momentos más importantes de mi vida, siempre de forma incondicional.

A Caterina, mi querida Cate, porque durante el tiempo que hemos compartido siempre ha brindado su gran afecto y su gran apoyo en todo momento, y siempre con muchísimo cariño. Gracias por la paciencia. Gracias por estar ahí.

A mis grandes amigos, a mis seres queridos, a todos aquellos quienes siempre han dejado huella en mi camino y me han ofrecido siempre o alguna vez su invaluable apoyo, estando cerca o estando lejos, estando aquí o estando allá, y que por ello siempre recuerdo.

A TODOS Ustedes... mil gracias.

“Sólo cabe progresar cuando se piensa en grande, sólo es posible
avanzar cuando se mira lejos.”

José Ortega y Gasset

A Yolanda y Hernando, mis queridos padres

Y a mis seres más queridos

II. ÍNDICE

I.	AGRADECIMIENTOS	1
II.	ÍNDICE	5
III.	ABREVIATURAS.....	9
IV.	RESUMEN	11
V.	INTRODUCCIÓN	14
VI.	CÁNCER DE PULMÓN	15
1.	EPIDEMIOLOGÍA	15
1.1.	<i>Incidencia y Mortalidad</i>	16
1.2.	<i>Supervivencia</i>	25
2.	ETIOPATOGENIA.....	26
2.1.	<i>Agentes Ocupacionales y del Medio Ambiente</i>	27
2.2.	<i>Alteraciones Moleculares y Genéticas</i>	30
3.	CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	32
4.	CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.....	37
4.1.	<i>Características Clínicas</i>	38
4.2.	<i>Aproximación Diagnóstica</i>	41
4.3.	<i>Estudios de Imagen</i>	56
4.4.	<i>Implicaciones de los Estudios de Imagen en la Estadificación del Cáncer de Pulmón</i>	63
4.5.	<i>Estadificación</i>	65
4.6.	<i>Sistema de Estadificación TNM en el Cáncer de Pulmón</i>	66
4.7.	<i>Factores pronósticos</i>	76
5.	TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PULMÓN	78
5.1.	<i>Protocolo de Actuación en el Cáncer de Pulmón según OncoSur, 2007</i> <i>(Donado et al, 2007)</i>	79
6.	RADIOFRECUENCIA PULMONAR.....	91
6.1.	<i>Introducción</i>	91
6.2.	<i>Principios de la Radiofrecuencia</i>	94
6.3.	<i>Sistemas de Radiofrecuencia</i>	100
6.4.	<i>Ablación con Radiofrecuencia en Tumores Pulmonares</i>	107

6.5.	<i>Ablación por Radiofrecuencia de Cáncer de Pulmón</i>	114
6.5.1.	TÉCNICA DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA PERCUTÁNEA (ARF) EN CÁNCER PRIMARIO DE PULMÓN.	116
VII.	JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	120
7.1.	JUSTIFICACIÓN	121
7.2.	HIPÓTESIS	123
7.3.	OBJETIVOS	124
7.3.1.	<i>Principal</i>	124
7.3.2.	<i>Secundarios</i>	124
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	125
8.1.	TIPO DE ESTUDIO	126
8.2.	ÁMBITO DE ESTUDIO	126
8.3.	TAMAÑO MUESTRAL	127
8.4.	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	127
8.5.	MUESTREO	130
8.6.	TÉCNICA DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA PERCUTÁNEA DE TUMORES PULMONARES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN	130
8.7.	VARIABLES DE ESTUDIO	139
8.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	140
IX.	RESULTADOS	142
1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	143
1.1.	<i>Datos demográfico</i>	143
1.2.	<i>Tipos histológicos</i>	144
1.3.	<i>Estadificación</i>	145
1.4.	<i>Situación clínica del paciente</i>	147
1.5.	<i>Tipo de lesión pre-tratamiento: primaria o recidiva</i>	147
1.6.	<i>Características de la lesión y detalles técnicos</i>	148
1.7.	<i>Valoración de respuesta tumoral post-procedimiento</i>	152
1.8.	<i>Complicaciones</i>	153
1.9.	<i>Estado de los pacientes al cierre del estudio</i>	154

2.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	155
2.1.	<i>Análisis de Supervivencia Global</i>	155
2.2.	<i>Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad</i>	161
2.3.	<i>Análisis de Supervivencia de Cox</i>	166
X.	DISCUSIÓN.....	169
1.	REVISIÓN DE LA LITERATURA	170
1.1.	<i>Resultados generales</i>	170
1.2.	<i>Perfil de Seguridad</i>	174
1.3.	<i>Seguimiento y control</i>	180
2.	NUESTROS RESULTADOS	180
2.1.	<i>Resultados generales</i>	180
2.2.	<i>Perfil de Seguridad</i>	193
3.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	195
4.	REFLEXIONES SOBRE NUESTRO TRABAJO	195
XI.	CONCLUSIONES.....	201
XII.	BIBLIOGRAFÍA	203

III. ABREVIATURAS

ACCP	American College of Chest Physicians
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARF	Ablación por Radiofrecuencia
APS	Atención Primaria de Salud
ATS	American Thoracic Society
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe
CPNM	Carcinoma de Pulmón No Microcítico
ERS	European Respiratory Society
FDA	Food and Drug Administration
HUFA	Hospital Universitario Fundación Alcorcón
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IARC	International Agency of Research in Cancer
LSD	Lóbulo Superior Derecho
LM	Lóbulo Medio
LID	Lóbulo Inferior Derecho
LSI	Lóbulo Superior Izquierdo
LII	Lóbulo Inferior Izquierdo
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAAF	Punción-Aspiración con Aguja Fina
PET	Tomografía por Emisión de Positrones (siglas en inglés)
PET/TC	Imagen híbrida de PET y TC
RF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia Magnética
SS	Seguridad Social
SESPAS	Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria
TC	Tomografía Computarizada
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	Estados Unidos de América
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo

IV. RESUMEN

Fundamento y objetivo: El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia con una serie de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) tratados con ablación por radiofrecuencia (ARF) en un período de 8 años y considerar la aplicabilidad clínica, la efectividad y la seguridad de esta técnica.

Pacientes y método: Se realizó un estudio descriptivo desde junio de 2003 hasta noviembre de 2011, con una serie de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de CPNM tratados con ARF, seleccionados según criterios de inclusión definidos, en diferentes estadios de la enfermedad. Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, tipo histológico, estadificación, localización del tumor, tamaño de la lesión, control local, recidiva, complicaciones y las relacionadas con el procedimiento. El control local se valoró mediante TC según criterios de morfología o de realce tras contraste. Se estimaron curvas de supervivencia mediante Kaplan-Meier según grupo etario (mayor o menor a 70 años), estadificación por grupo (precoz (I-II) y avanzado (III-IV), tamaño del nódulo (mayor o menor a 30 mm) y presencia de metástasis y se realizó análisis multivariable mediante regresión de Cox de covariables. El análisis estadístico se realizó con la aplicación SPSS versión 19.0.

Resultados: Se estudiaron 17 pacientes (intervalo de edad de 46-88 años), con diagnóstico de CPNM en diferentes estadios, tratándose 27 nódulos en un total de 32 sesiones. El control local de la lesión se ha obtenido en 62,96% de los casos. Después de un año de seguimiento, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de de 64,7%, sin diferencias significativas según grupo etario tipo histológico, localización del tumor, estadificación. Un tamaño del nódulo menor a 3 mm y la ausencia de metástasis son determinantes en presentar un menor riesgo relativo de recidivar o fallecer. En 9 de las 32 sesiones hubo complicaciones postprocedimiento (28,12%). Del total de complicaciones (15), un 33% fue neumotórax, un 20% fue hemorragia alveolar y un 13% fue dolor local.

Conclusiones: 10. La RF percutánea guiada por TC es una técnica plausible, relativamente sencilla, con bajas tasas de morbi-mortalidad asociadas, disponible y de potencial bajo costo, con una aceptable eficacia y seguridad.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, carcinoma primario de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, paciente inoperable, candidato no quirúrgico, ablación, radiofrecuencia pulmonar, eficacia, seguridad, complicaciones.

V. INTRODUCCIÓN

VI. CÁNCER DE PULMÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer primario de pulmón sigue siendo uno de los tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, y por ello considerado un importante problema de salud pública (Cancer Research UK, 2008; Ferlay et al, 2010; Jemal, Center, DeSantis, & Ward, 2010; Youlden, Cramb, & Baade, 2008).

Existe una clara asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo del cáncer primario de pulmón. El cáncer de pulmón era una enfermedad rara a principios del siglo XX, pero su incidencia aumentó de manera progresiva cuando se manufacturaron los cigarrillos con aditivos, dando lugar a la pandemia del cáncer de pulmón.

Los primeros estudios epidemiológicos que se realizaron en la década de los 50, en los Estados Unidos y el Reino Unido, ya relacionaban el consumo de tabaco con el desarrollo del cáncer de pulmón (Alberg, Ford, & Samet, 2007; Doll & Hill, 1950; Wynder & Graham, 1950). También en el estudio europeo de Janssen-Heijnen & Coebergh (2003), quienes hicieron uso de la base de datos EUROCIM, desarrollada por la Red Europea de Registro de Cáncer (European Network of Cancer Registries, en inglés), evidenciaron que el hábito tabáquico tenía una fuerte asociación con las variaciones geográficas y con la incidencia del cáncer de pulmón.

El proyecto GLOBOCAN es una base de datos que se creó en el 2008 con la finalidad de facilitar estimaciones contemporáneas de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los tipos de cáncer más importantes a nivel nacional, para 184 países. Los datos fueron recopilados de bases de datos actualizadas a nivel local en cada país, o a través de internet o de las estimaciones disponibles en la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, de sus siglas en inglés) (Ferlay et al., 2010).

1.1. Incidencia y Mortalidad

Las estimaciones de incidencia, mortalidad y prevalencia que se muestran a continuación, son extraídas de la base de datos del proyecto GLOBOCAN 2008 mencionado anteriormente:

Tabla 1. Incidencia, Mortalidad y Prevalencia del Cáncer de Pulmón a nivel mundial en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

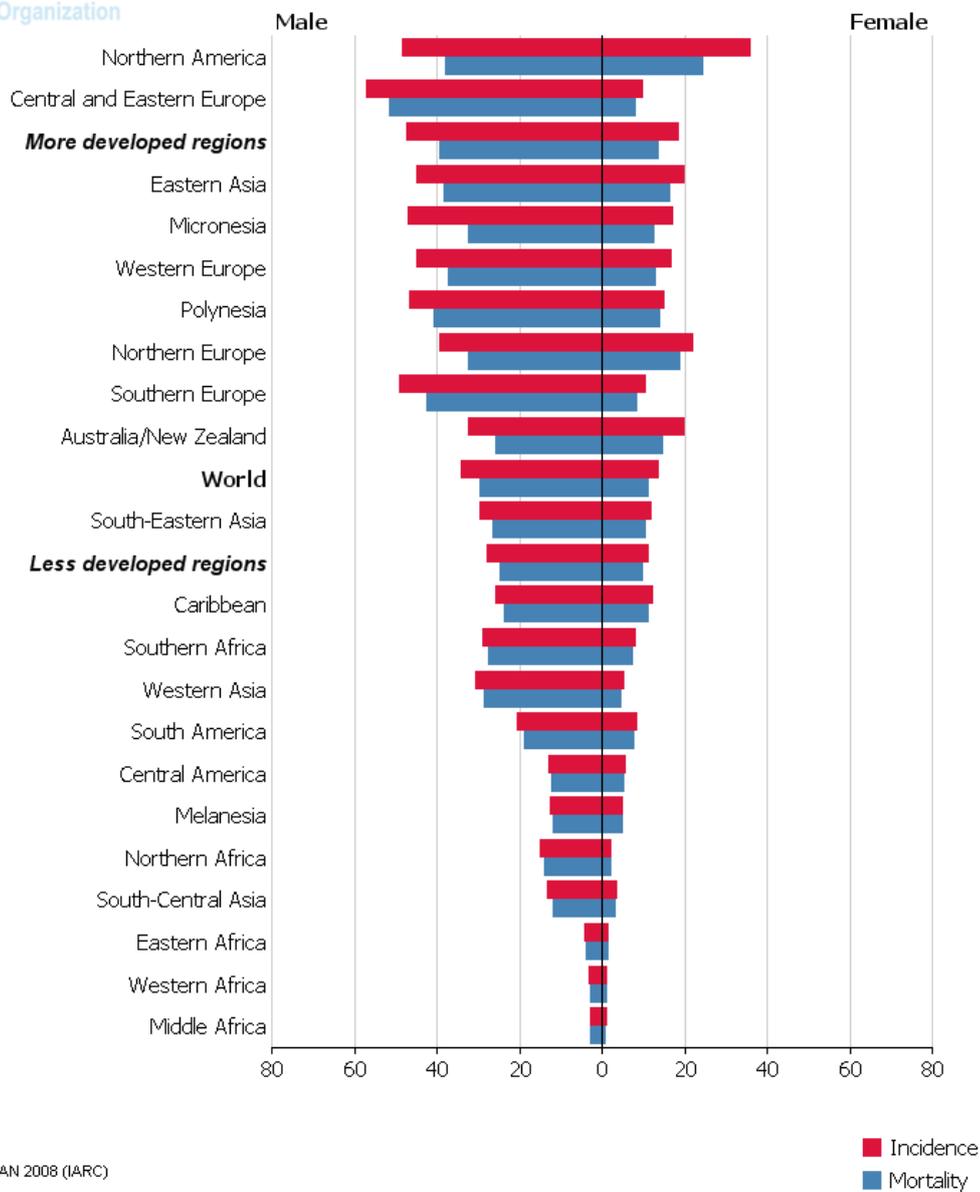
Estimated numbers (thousands)	Men			Women			Both sexes		
	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.
World	1092	948	1121	515	427	555	1607	1375	1676
More developed regions	479	410	576	243	188	309	722	598	885
Less developed regions	612	538	544	272	239	246	884	777	790
WHO Africa region (AFRO)	12	11	10	4	4	3	16	15	13
WHO Americas region (PAHO)	172	144	203	134	101	162	306	245	365
WHO East Mediterranean region (EMRO)	21	19	18	5	4	4	26	23	22
WHO Europe region (EURO)	310	276	329	107	91	112	417	367	441
WHO South-East Asia region (SEARO)	108	97	73	42	37	31	150	134	104
WHO Western Pacific region (WPRO)	465	397	485	222	187	242	687	584	727
IARC membership (22 countries)	469	399	536	237	182	296	706	581	832
United States of America	114	90	143	100	71	125	214	161	268
China	351	304	329	170	148	157	521	452	486
India	47	41	21	11	10	5	58	51	26
European Union (EU-27)	206	182	224	82	71	87	288	253	311

Figura 1. Incidencia y Mortalidad por Edad/Sexo del Cáncer de Pulmón a nivel mundial en 2008
(Fuente: Ferlay et al, 2010).

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2008 (IARC)

Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

Figura 2. Incidencia estimada del Cáncer de Pulmón en varones en el mundo en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

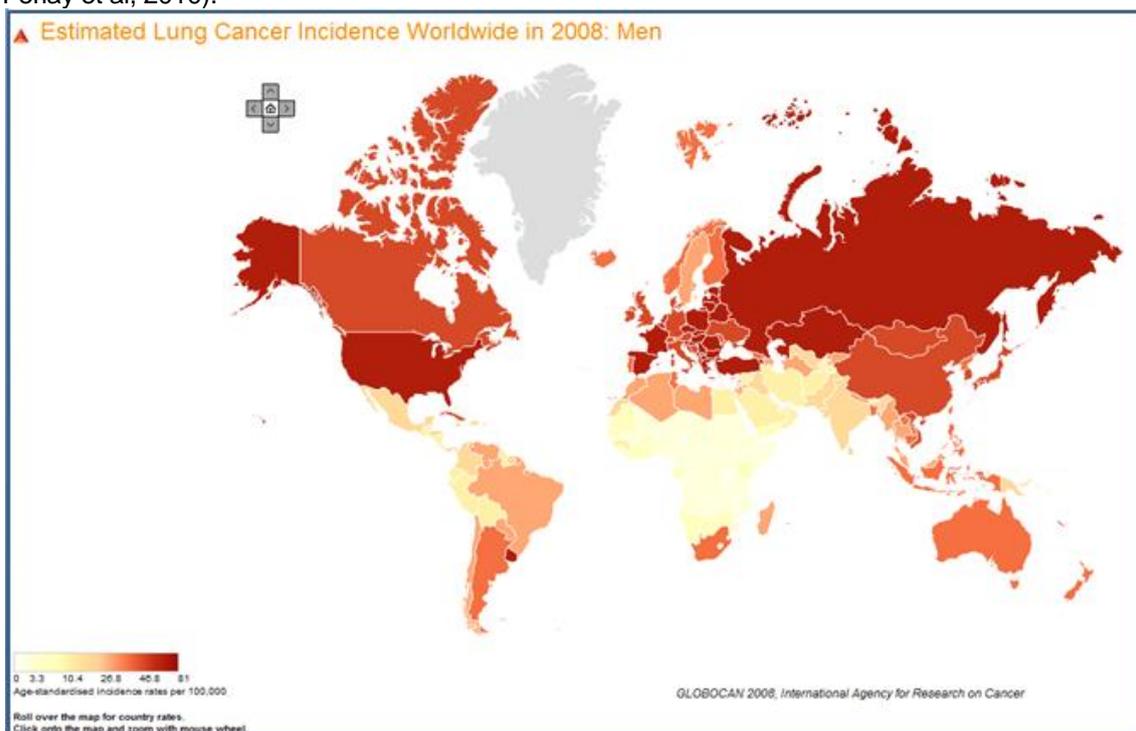


Figura 3. Incidencia estimada del Cáncer de Pulmón en varones en España en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

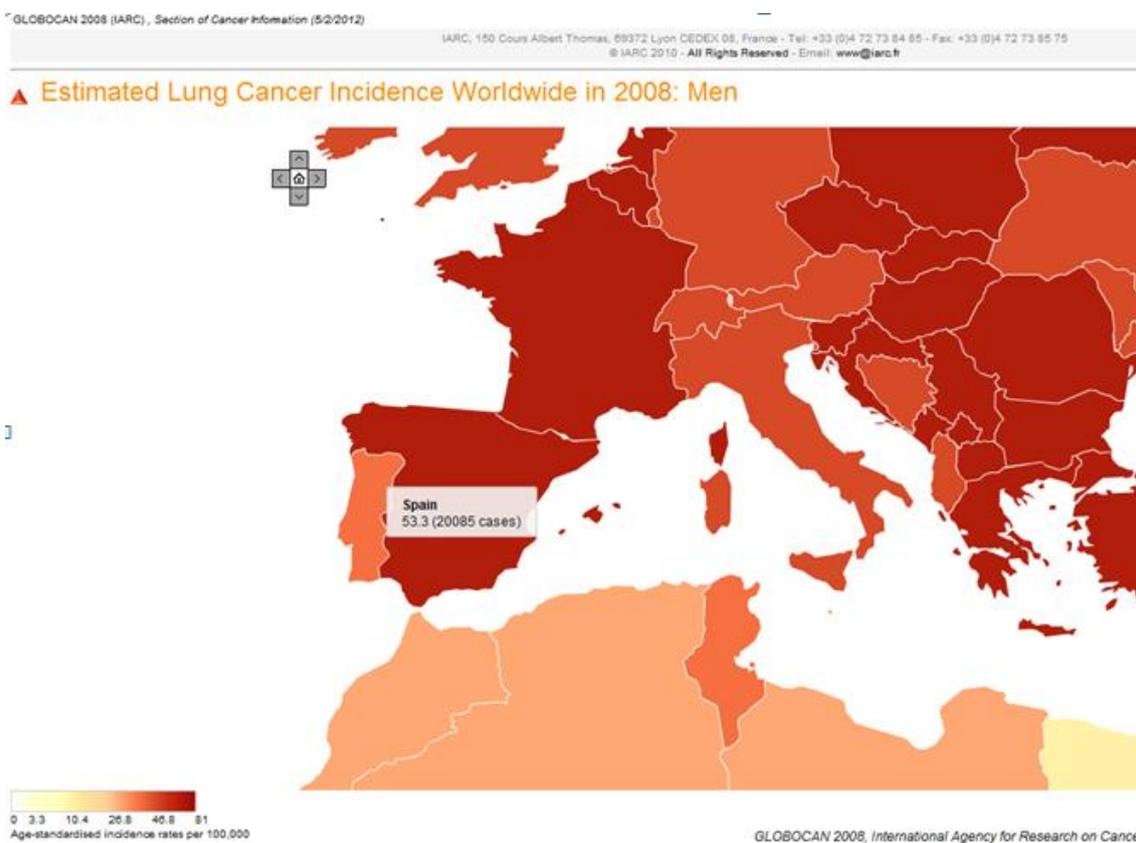


Figura 4. Mortalidad estimada del Cáncer de Pulmón en varones en el mundo en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

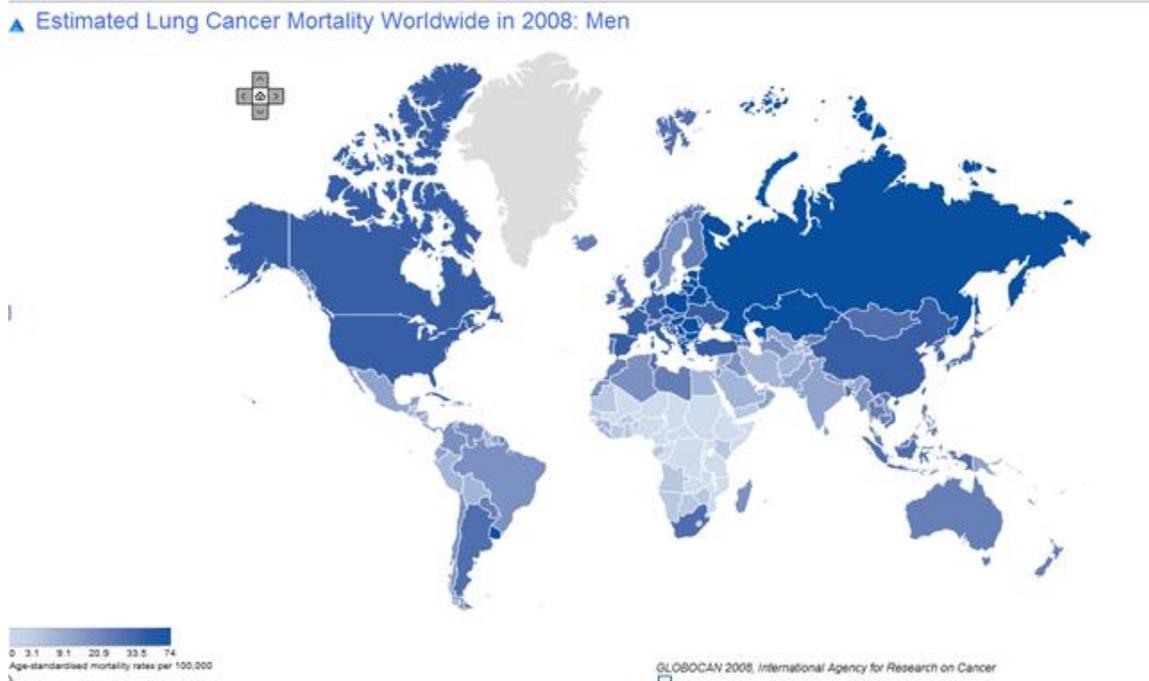


Figura 5. Mortalidad estimada del Cáncer de Pulmón en varones en España en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

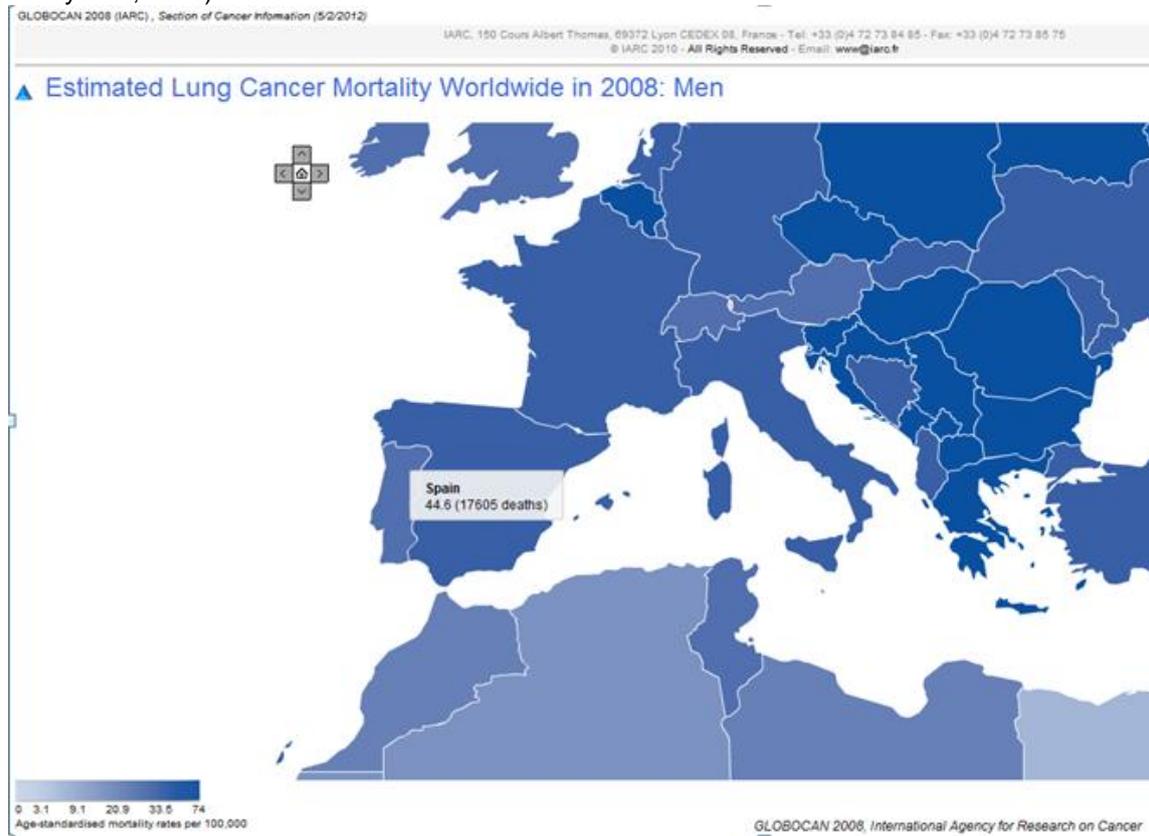


Figura 6. Incidencia estimada del Cáncer de Pulmón en mujeres en el mundo en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

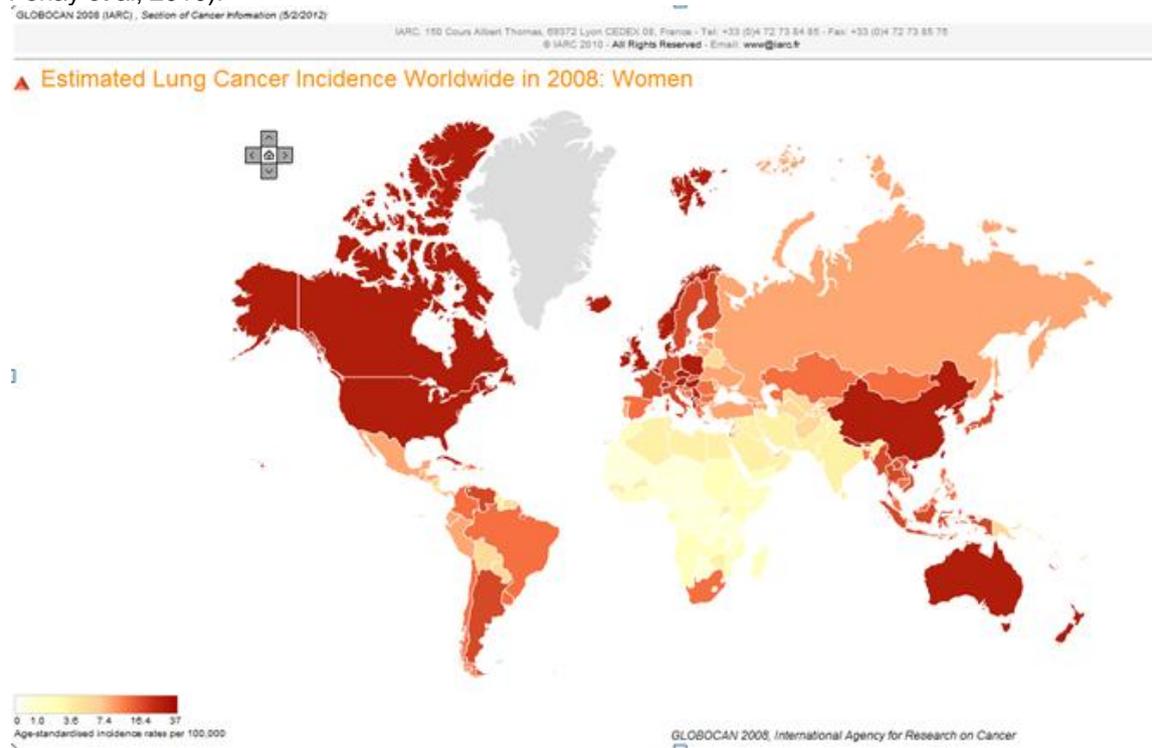


Figura 7. Incidencia estimada del Cáncer de Pulmón en mujeres en España en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

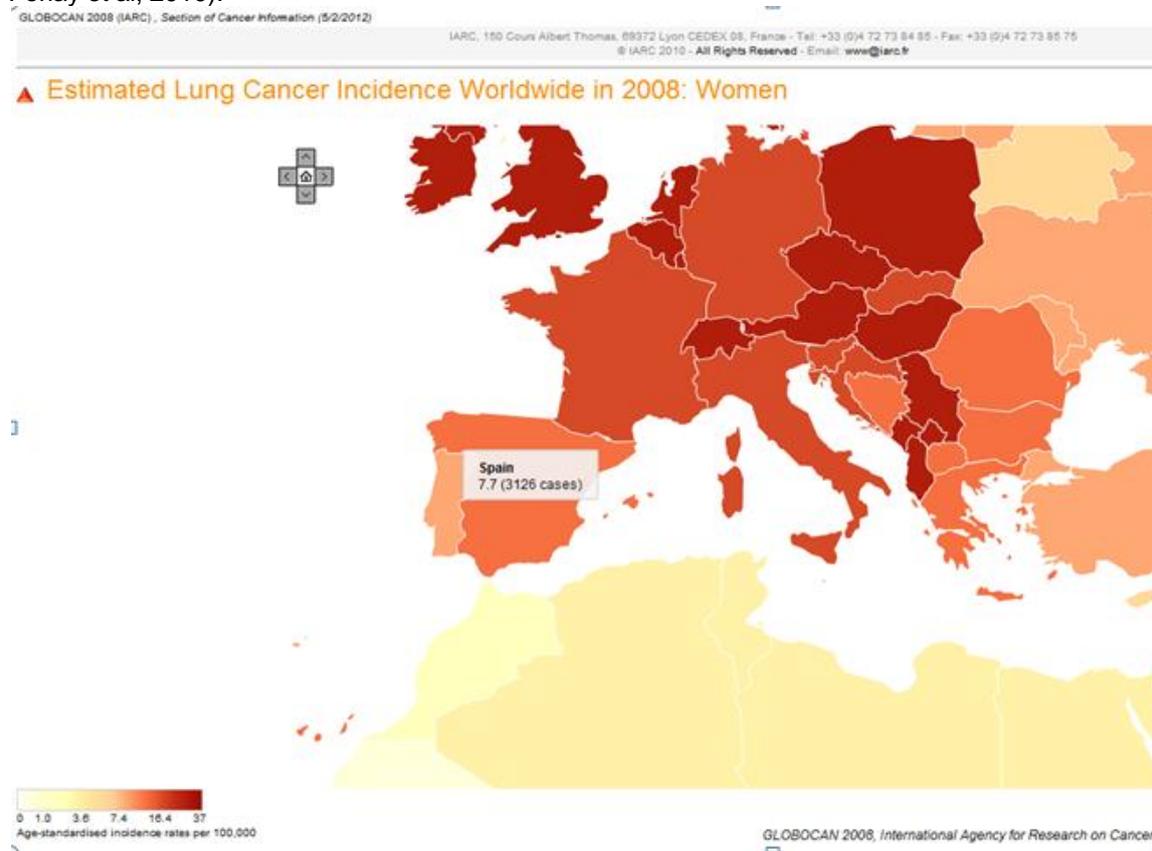


Figura 8. Mortalidad estimada del Cáncer de Pulmón en mujeres en el mundo en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

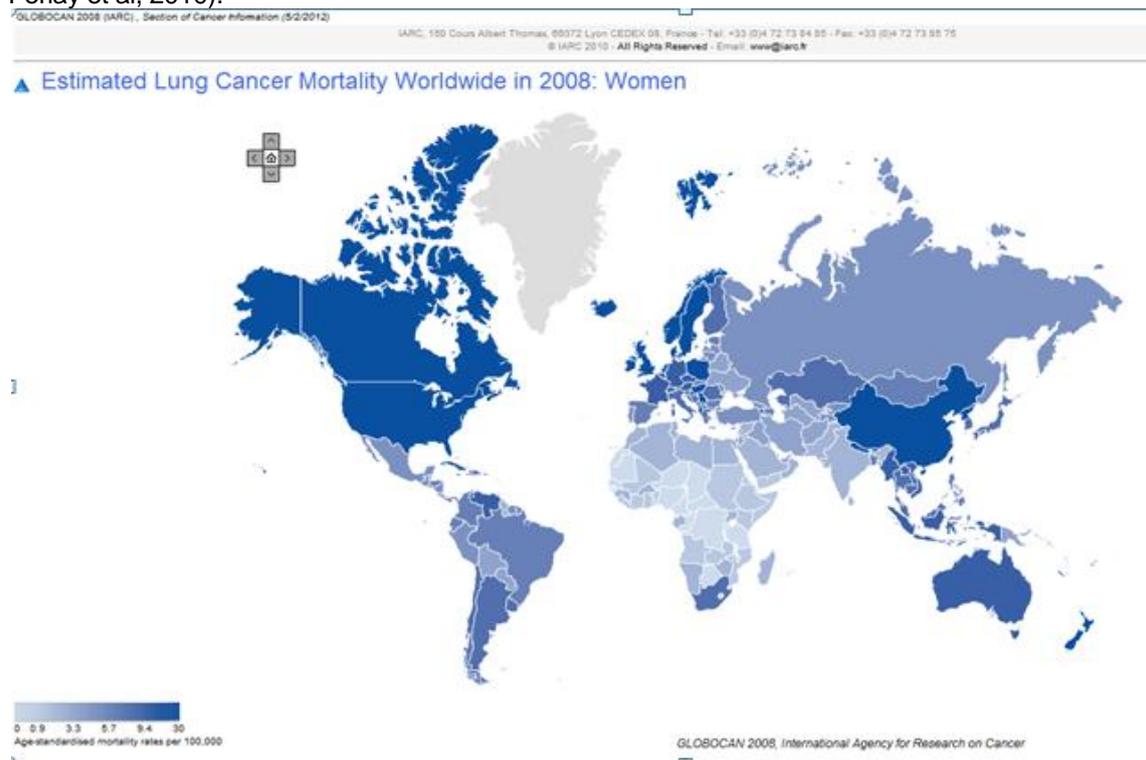


Figura 9. Mortalidad estimada del Cáncer de Pulmón en mujeres en España en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

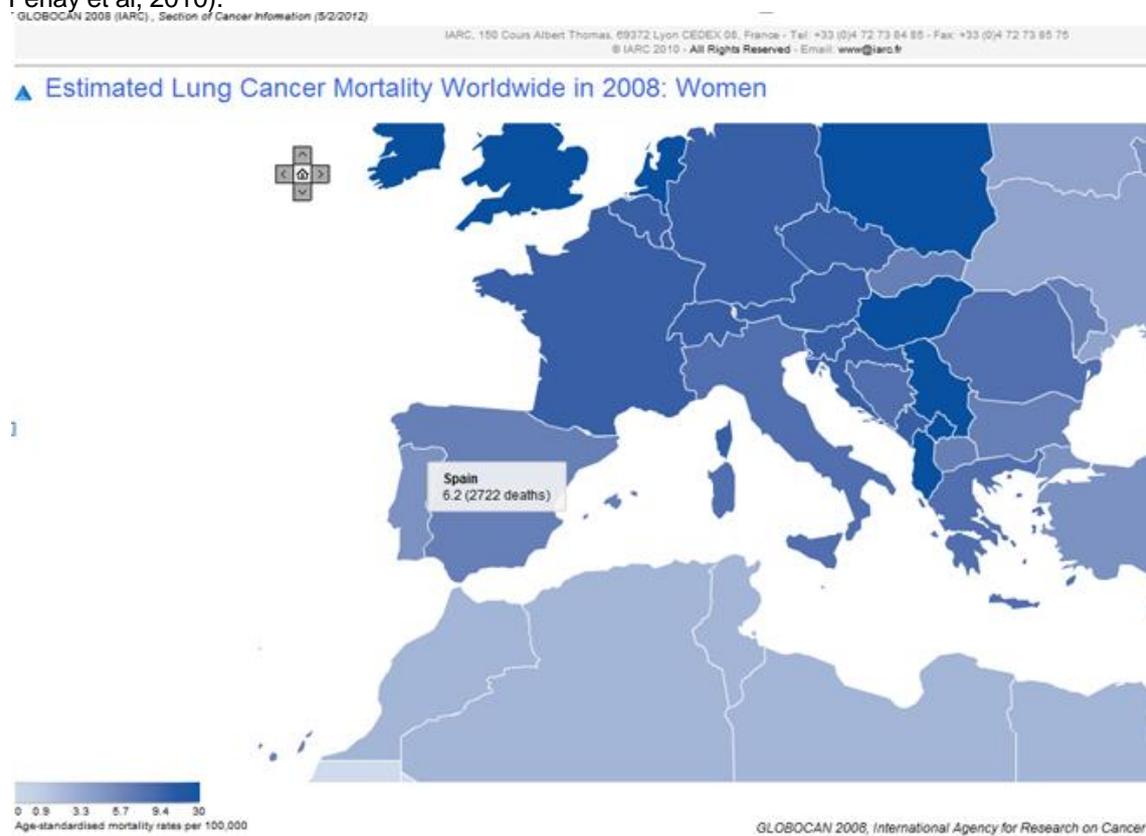
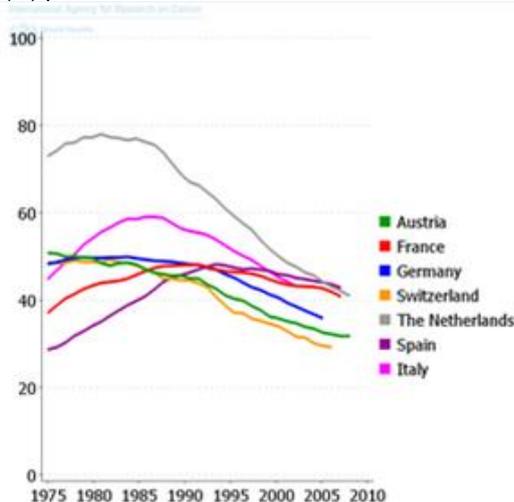


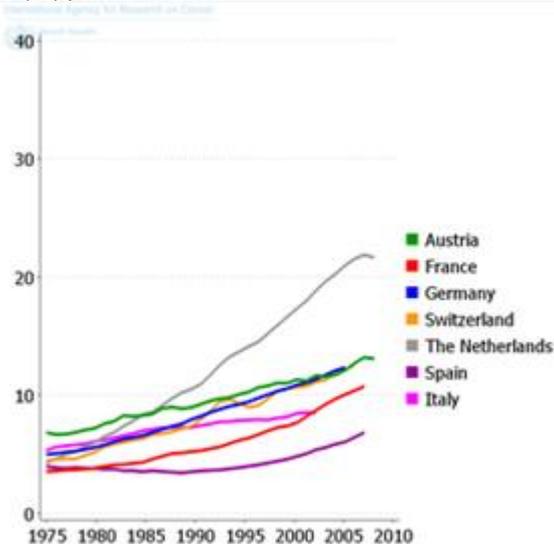
Figura 10. Tendencia de las estimaciones de Mortalidad del Cáncer de Pulmón en varones y mujeres en países de Europa, incluido España en 2008 (Fuente: Ferlay et al, 2010).

Age-standardised rate (M) per 100,000, men



WHO (www.who.int/gho)

Age-standardised rate (W) per 100,000, women



WHO (www.who.int/gho)

El cáncer primario de pulmón ha sido el cáncer más común en el mundo durante varias décadas. Según los informes de Ferlay et al (2010) en la base de datos del Proyecto GLOBOCAN 2008, en 2008 se estimaba que había 1,61 millones de casos nuevos, lo que representa un 12,7% de todos los casos nuevos de cáncer. También fue la causa más común de muerte por cáncer, con 1,38 millones de muertes (18,2% del total).

La mayoría de los casos ahora se producen en los países en desarrollo (55%). El cáncer de pulmón sigue siendo el cáncer más común en los hombres en todo el mundo (1,1 millones de casos, 16,5% del total), con altas tasas en Europa Centro-Oriental y en el sur de Europa, en América del Norte y en Asia Oriental. Tasas muy bajas se siguen estimando en África Media y Occidental (ASRs 2,8 y 3,1 por 100.000, respectivamente). En las mujeres, las tasas de incidencia son generalmente más bajas, pero en todo el mundo el cáncer de pulmón era para el 2008 el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres (516.000 casos, 8,5% de todos los cánceres) y la segunda causa más común de muerte por cáncer (427.000 muertes, 12,8% del total). La tasa de incidencia más alta se observa en América del Norte (segundo cáncer más frecuente en mujeres), y la menor en el África central (15^o cáncer más frecuente).

Debido a su alta letalidad (la relación mortalidad e incidencia es de 0,86) y la falta de variabilidad de la supervivencia en los países desarrollados y en desarrollo, las tasas de mortalidad más altas y más bajas se estiman en las mismas regiones, tanto para hombres como para mujeres.

En España la tasa de incidencia de cáncer de pulmón en varones aumentó progresivamente hasta que alcanzó su máximo a finales de los años 90, como también sucedió en la mayoría de los países del sur y del este de Europa (Janssen-Heijnen & Coebergh, 2003). Se estiman 24.500 casos nuevos para el 2012 según el estudio de Sánchez et al (2010).

Desde que comenzó a extenderse el cáncer de pulmón, la tasa de incidencia en la mujer ha sido inferior a la del varón, aunque durante los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a equipararse, de modo que en Estados Unidos el cociente entre la tasa de incidencia del varón y la de la mujer se acerca a la unidad. J. Sánchez et al (2006) observaron ese aumento de la proporción de mujeres afectadas con respecto a estudios anteriores. Este hecho, también fue evidenciado en el trabajo de Sánchez et al (2010), quienes trabajaron con el grupo CIBERESP, donde se observó que la razón varón-mujer ha disminuido de 7 veces en 2006 a 4 veces en 2012, según sus estimaciones. En España, la relación varón / mujer, aunque menos acusada que hace años, todavía es elevada y sustancialmente mayor que en otros países occidentales, en los que

varía entre 1.3 y 4.5, como también lo indica León (2010) en su trabajo de tesis.

Dentro de España existe una variabilidad regional, como se comenta en la Gaceta Sanitaria del 2008 (Bonfill, Puig, Bolívar, & Quintana, 2008). En su trabajo, afirman que una de las razones que condiciona esta diferencia está dada fundamentalmente por el hábito tabáquico de los hombres, evidenciado por la mayor mortalidad en el sudoeste de España, Asturias y, en general, todas las provincias costeras, donde esta hábito está más exacerbado. Por otro lado, con respecto a las mujeres, existe otro condicionante relacionado con la exposición ambiental más que con el hábito del cigarrillo (conclusión al cual llegaron dado que no se incluyeron mujeres fumadoras en la cohorte de estudio), y que afecta a las mujeres de Canarias, costa malagueña, Girona, Asturias y Madrid.

En la Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento desarrollada por el Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid (OncoSur) (Donado et al, 2007), donde se incluye al Hospital Universitario Fundación Alcorcón como la tercera institución con mayor población en dicha zona, con 239.390 habitantes (ver Cuadro 1), se estima una incidencia de cáncer de pulmón en el sur de Madrid de aproximadamente 1.643 en varones y 171 en mujeres por año por 100.000 habitantes.

Cuadro 1. Población hospitalaria de la zona sur de Madrid (Donado et al, 2007).

HOSPITAL	POBLACIÓN
Doce de Octubre	980.000
Móstoles	200.000
Severo Ochoa (Leganés)	178.630
Fuenlabrada	213.768
Getafe	311.043
Fundación Hospital Alcorcón	239.390
TOTAL	2.122.831

Por otro lado, según el tipo histológico, aunque con diferencias temporales dependiendo de las distintas zonas geográficas, hay una tendencia universal al aumento de la proporción de adenocarcinomas y a la disminución de los epidermoides. Esta tendencia se registró a partir de la década de los setenta en Estados Unidos, donde el adenocarcinoma es hoy, con mucho, la variedad más

común (León , 2010). La misma tendencia se aprecia en España, aunque todavía el epidermoide sigue siendo la estirpe más frecuente (37.7%) y el microcítico representa alrededor del 20% en la mayoría de los registros que se han realizado en nuestro país (León , 2010).

En 2005 fallecieron en España 19.118 personas por cáncer de pulmón (16.647 varones y 2.471 mujeres). La tasa de mortalidad en varones pasó de 48,5/100.000 habitantes en 1980 a 65,8 en el año 2005, con un incremento anual medio del 0.9%, y un descenso significativo del 0.7% a partir de 1994 (Cayuela, Rodríguez-Domínguez, López-Campos, Vigil, & Otero, 2008; León, 2010).

En el caso de las mujeres, la tasa de mortalidad pasó de 5,7 en 1980 a 8.2 en 2005, con un incremento anual medio del 1,7% y un aumento del 6,3% anual a partir de 1992 (Cayuela, Rodríguez-Domínguez, López-Campos, Vigil, & Otero, 2008; León, 2010). Estas tendencias se pueden visualizar de manera esquemática en la figura 10 (Ferlay et al, 2010).

1.2. Supervivencia

Las estimaciones de la supervivencia observada en diferentes estudios, sea absoluta o relativa, no se pueden comparar debido a la variabilidad de los factores que influyen en el cálculo de las mismas, los cuales difieren entre uno y otro estudio. En un estudio realizado por Yang et al (2005), donde se estudiaban los pacientes tratados en su institución, se estimó una supervivencia global de alrededor del 18% para todos los pacientes en cualquier estadio de la enfermedad. No obstante, de manera general, la supervivencia global expresada en tasas absolutas a los 5 años en Europa, incluyendo a España, no llega al 15% en ningún país, según se informa en diferentes estudios (Berrino et al., 2007; Chirlaque et al., 2010; Sánchez De Cos Escuín. Julio, 2009; Verdecchia et al., 2007).

En España, según informe de la SEESPAS (Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria) del 2008 (Bonfill et al., 2008), no se han observado variaciones sustanciales en los índices de supervivencia comparando con otros

países de Europa, ni se han evidenciado modificaciones en su estimación en los últimos años.

También se ha estimado una diferencia entre los pacientes con carcinoma no microcítico, en la cual la supervivencia se sitúa en torno al 15%, y los pacientes con carcinoma microcítico, la cual está alrededor del 5% (Janssen-Heijnen & Coebergh, 2003).

2. ETIOPATOGENIA

Según las Guías de Práctica Clínica basada en la evidencia del 2007 (Alberg, Ford, & Samet, 2007), aunque las causas de cáncer de pulmón están casi exclusivamente relacionadas con el medio ambiente, existen importantes variaciones individuales en la susceptibilidad a los carcinógenos respiratorios. El riesgo de la enfermedad puede ser considerado como un reflejo de la interacción de los siguientes aspectos: 1) exposición al agente etiológico (o agente protector), y 2) la susceptibilidad individual a estos agentes. El "medio ambiente", en su sentido más amplio, puede influir en el riesgo de padecer la enfermedad a través de la exposición directa al agente etiológico, o indirectamente, al determinar la probabilidad de exposición a dichos agentes exógenos.

Teniendo en cuenta la etiología multifactorial del cáncer de pulmón, las interacciones sinérgicas entre los factores de riesgo puede tener consecuencias importantes para el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Por otro lado, los avances en el conocimiento de la genética del cáncer demuestran la importancia adicional que tiene la interacción gen/medio ambiente.

Son múltiples los factores de riesgo que se han identificado para el cáncer de pulmón. Las estimaciones de riesgo atribuible incluyen las contribuciones conjuntas de dichos factores de riesgo, que sumados pueden corresponderse a una estimación del riesgo atribuible de más del 100%.

En los Estados Unidos, el tabaquismo activo es responsable del 90% de cáncer de pulmón; por otro lado, la exposición laboral a agentes cancerígenos aproximadamente corresponde al 9 a 15%, el radón alrededor del 10%, y la

contaminación atmosférica aproximadamente al 1 a 2%.

La predisposición genética y la exposición a los agentes carcinógenos, fundamentalmente el humo del tabaco, son los aspectos más importantes que condicionan la posibilidad que tiene una persona de llegar a padecer cáncer de pulmón.

A continuación se describen los aspectos más relevantes y estudiados relacionados con los factores de riesgo para desarrollo de cáncer de pulmón.

2.1. Agentes Ocupacionales y del Medio Ambiente

Tabaco

Múltiples estudios concluyen que el hábito tabáquico es el factor de riesgo más importante en la génesis del cáncer de pulmón. Aproximadamente, hasta el 90% de los casos de cáncer de pulmón están relacionados con el consumo de tabaco (Alberg, Ford, & Samet, 2007b; Bonfill et al., 2008; Gómez Raposo, Castro, & González, 2007; Hackshaw, Law, & Wald, 1997; Jemal et al., 2008; Massa, Sardón, Gómez, 2008; Thomas, Doyle, & Edelman, 2005; Wingo et al., 1996). Sin embargo, sólo el 10-15% de los fumadores desarrollarán cáncer de pulmón, lo que indica la existencia de una susceptibilidad determinada por la predisposición genética, aunque en la actualidad no se reconocen la totalidad de los posibles genes implicados (Schwartz, 2004).

El hábito tabáquico puede aumentar hasta 20 veces el riesgo de padecer cáncer de pulmón (Alberg, Ford, & Samet, 2007). El riesgo relativo de que un fumador padezca un cáncer de pulmón se incrementa tanto con el número de cigarrillos fumados al día como con la duración total del hábito tabáquico. Otros factores que han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón son la edad de comienzo, el grado de inhalación, el contenido de nicotina y alquitrán y el uso de cigarrillos sin filtro (Gómez Raposo, Castro y González et al., 2007). Se ha estudiado también que el tamaño del tumor está positivamente asociado con el hábito tabáquico (Chen et al, 2011).

El tabaquismo aumenta la probabilidad de padecer cualquier tipo histológico de cáncer de pulmón. El riesgo relativo es mayor en los subtipos histológicos microcítico y epidermoide que en los subtipos adenocarcinoma y carcinoma de células grandes (Khuder, 2001).

El humo del tabaco contiene más de 300 sustancias químicas, de las cuales más de 40 son potenciales carcinógenos. Entre ellos destacan la N-nitrosamina y los hidrocarburos policíclicos aromáticos como el benzopireno (Gómez Raposo, Castro y González et al., 2007). La N-nitrosamina puede inducir mutaciones en el protooncogén K-ras, las cuales se encuentran en un 40% de los adenocarcinomas de pulmón y se relacionan con la exposición al tabaco (León, 2010; Slebos et al., 1991). Por otra parte, los hidrocarburos aromáticos inducen mutaciones en el gen supresor p53 implicado en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis. Estas mutaciones, que se manifiestan característicamente como transversiones GfT, se observan con mayor frecuencia en los cánceres de pulmón de pacientes fumadores (León, 2010).

La gran mayoría de los cigarrillos consumidos en los países industrializados poseen filtros. Esto reduce el tamaño de las partículas inhaladas, lo que facilita el depósito de los carcinógenos en un nivel más profundo del pulmón. Además, la disminución del contenido de nicotina y alquitrán en los cigarrillos modernos suele ser compensada por los fumadores con inhalaciones más profundas y vigorosas. Estos datos pueden explicar en parte el incremento de la incidencia de los adenocarcinomas, como tipo histológico (Biello, Murin y Matthey, 2002; Gómez Raposo, Castro y González et al., 2007; León 2010).

El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de padecer cáncer de pulmón, pero nunca se iguala con el del no fumador, ya que el daño del epitelio respiratorio expuesto al tabaco puede persistir durante décadas, aún abandonando el hábito incluso después de más de 40 años de abstinencia en ex fumadores. Los beneficios derivados del abandono del hábito del cigarrillo dependen de la duración del hábito per sé antes del cese, es decir, el riesgo disminuye a medida que la duración del hábito tabáquico disminuye.

Los beneficios en la intervención clínica para el cese del hábito de fumar están claramente establecidos, tanto así que se ha convertido en un fundamento para establecer la guía de práctica clínica basada en evidencia para tratamiento de la dependencia al cigarrillo (Alberg, Ford, & Samet, 2007).

Múltiples estudios epidemiológicos indican que la exposición involuntaria al humo de tabaco también incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Se sabe que los carcinógenos a los que se expone el fumador pasivo son esencialmente los mismos que los del fumador activo. No obstante, es mucho más difícil calcular el riesgo estimado debido a la variabilidad en la duración y la cantidad de la exposición y a que se puede asociar con la exposición a otros carcinógenos ambientales (León, 2010). Se estima que en España en el año 2002, la exposición involuntaria al humo del tabaco causó entre 1.228 y 3.237 muertes debidas a cáncer de pulmón y cardiopatía isquémica, por lo que es un problema de salud pública que requiere mayor atención (López et al., 2007).

En España, en el año 2010, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica expresó su posición ante la nueva ley reguladora del consumo del tabaco en España (Jiménez Ruiz & Ruiz Manzano, 2010), donde expone que se avala con datos científicos los beneficios de la consecución de la misma, para así lograr los objetivos de prevenir que los jóvenes se inicien en el consumo del tabaco, proteger a los dos fumadores del aire contaminado por el humo del tabaco y ayudar a los fumadores a dejar de serlo.

Radón

El radón es un gas inerte procedente de la desintegración del radio 226 y el uranio 238. Se encuentra en la mayoría de los suelos, por lo que son los trabajadores de las minas subterráneas los que inhalan mayor cantidad. También puede detectarse en el interior de las viviendas, aunque en una cuantía 50-100 veces inferior (Alberg, Ford, & Samet, 2007b; León, 2010). En Europa se ha estimado que el radón puede ser el responsable del 9% de los cánceres de pulmón y del 2% de todas las muertes por cáncer (León, 2010).

Asbesto

El asbesto es considerado el carcinógeno ocupacional más importante en Europa y el principal responsable de los casos de cáncer de pulmón atribuidos a los tóxicos del entorno laboral. La coexistencia de exposición al asbesto y tabaquismo activo da lugar a un efecto sinérgico de tipo multiplicativo. En España se ha calculado que un 4% de los cánceres de pulmón están relacionados con este mineral, aunque actuando de manera sinérgica con el consumo de tabaco (León, 2010).

2.2. Alteraciones Moleculares y Genéticas

El cáncer de pulmón es el resultado final de un proceso escalonado que incluye múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas como resultado de la acción carcinogénica del tabaco y otros factores ambientales. Estas alteraciones pueden afectar a oncogenes y genes supresores tumorales, lo que origina la pérdida del control del crecimiento celular y conduce a la falta de diferenciación y al crecimiento aberrante del epitelio bronquial (Fong, Sekido, Gazdar, & Minna, 2003; León Atance, 2010).

Los protooncogenes y los genes supresores tumorales son genes implicados en la regulación del ciclo celular. La alteración en la secuencia de nucleótidos de los protooncogenes desemboca en lo que se conoce como oncogenes, cuya principal característica es que poseen capacidad tumorigénica (Fong et al., 2003; León Atance, 2010). Por su carácter dominante, es suficiente la alteración de uno de los dos alelos para que se desarrolle una actividad anómala con capacidad carcinogénica. Las principales vías de activación de los oncogenes son: las mutaciones puntuales, la amplificación génica y las traslocaciones cromosómicas. Por el contrario, los genes supresores tumorales, cuya función es codificar proteínas para el control y represión del ciclo celular, requieren de una alteración o inactivación en los dos alelos para poder generar un fenotipo tumoral. Sus principales vías de inactivación son: la alteración alélica a través de mutaciones puntuales, las deleciones en el material genético y pérdida de heterocigosidad e hipermetilación de las secuencias promotoras de los genes

(León, 2010).

En el cáncer de pulmón pueden encontrarse diversas alteraciones cromosómicas, tanto numéricas (aneuploidías) como estructurales (deleciones, traslocaciones, mutaciones, ganancias cromosómicas) (Ver tabla 2). La inestabilidad cromosómica es un proceso frecuente en los diferentes tumores y puede contribuir a la carcinogénesis y a la progresión tumoral de dos formas: por predisponer a las pérdidas de heterocigosidad y las consecuentes manifestaciones fenotípicas de inactivación de genes supresores tumorales y por favorecer las polisomías cromosómicas que contienen oncogenes o genes promotores del crecimiento (León, 2010).

El daño molecular en el cáncer de pulmón se localiza de forma predominante en determinadas regiones cromosómicas (3p, 9p, 13q, 17p) en las que están localizados genes supresores tumorales. Idénticas lesiones genéticas se han escrito en el epitelio bronquial de individuos fumadores sin evidencia histológica de cáncer (León, 2010).

Una de las alteraciones genéticas más frecuente en el cáncer de pulmón es la pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 3p, donde se localizan genes supresores tumorales fundamentales para la inhibición del proceso carcinogénico. Esta alteración se aprecia en más del 80% de los cánceres de pulmón independientemente del tipo histológico (León, 2010).

La mutación más frecuente en el cáncer de pulmón es la del gen supresor P53. La pérdida de función del P53 sucede como un evento temprano en el cáncer de pulmón y se ha descrito también en lesiones preneoplásicas y en tejido periférico sano a las lesiones tumorales de pacientes con cáncer de pulmón (León, 2010).

Otra alteración frecuente, sobre todo en los carcinomas microcíticos, es la inactivación del gen supresor pRb que se localiza en el cromosoma 13p14. El gen pRb codifica la proteína Rb cuya función es esencial en el control del paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (León, 2010).

En el carcinoma epidermoide, las sucesivas alteraciones genéticas que ocurren en el proceso carcinogénico convierte el epitelio bronquial normal en lesiones

hiperplásicas, que posteriormente se transforman en displásicas y conducen al desarrollo del carcinoma in situ y al carcinoma escamoso establecido. En el caso del adenocarcinoma, el epitelio se transforma en la lesión premaligna denominada hiperplasia adenomatosa atípica, que posteriormente pasa por la fase de displasia adenomatosa y termina con el desarrollo del adenocarcinoma (León, 2010).

Tabla 2. Principales alteraciones genéticas en el cáncer de pulmón en relación con la histología del tumor (Mountzios, Dimopoulos, Soria, Sanoudou, & Papadimitriou, 2010).

Main genetic changes in lung cancer in relation to tumor histology.

Molecular event	SCC	ADC	LCLC	SCLC	Reference
LOH 3p	Up to 80%	Up to 80%	50–60%	Up to 80%	[3,5,34,35]
P53 gene mutation	Mutated in up to 40%	Mutated in 30%	Mutated in 40%	Rarely mutated	[5–7,34,35]
P63 gene expression	Yes	No	No	No	[10]
Cytokeratine gene expression	CK5, 6, 13, 14, 16, 17, 19	CK7, CK20	No	No	[12,17]
EGFR point mutations	Infrequent	Frequent (40%) in smokers	Infrequent	Infrequent	[48–59,72]
EGFR gene expression	30–35%	45–55%	NR	<5%	[13,57,60–62]
<i>K-ras</i> mutations	Infrequent	15–30% in smokers	Frequent in smokers	Infrequent	[3,25,48,72]
P16 ^{INK4} expression	Reduced in more than 70%	Reduced	Reduced	Reduced in 50%	[8,9]
P21 ^{WAF} expression	Reduced	Reduced	NR	NR	[3]
Cyclin D, E-2F expression	Increased in 10%	Increased in 25–40%	Increased	Significantly increased (>70%)	[8,9]
pRb gene expression	Reduced in 15–35%	Reduced in 15–35%	Reduced	Reduced in 80–100%	[8,9]
COX-2 gene expression	Increased	Increased	NR	Reduced	[27]
Chromogranin gene expression	No	No	90%	90–100%	[34,35]
c-Myc gene amplification	Infrequent	Infrequent	Infrequent	Frequent	[3,8]
Bcl-2 gene expression	Normal	Normal	Normal	Increased	[8,9]

Abbreviations: SCC, squamous-cell carcinoma; ADC, adenocarcinoma; LCLC, large-cell lung cancer; SCLC, small-cell lung cancer; TTF1, thyroid transcription factor 1; EGFR, epidermal growth factor receptor; ERCC1, excision-repair cross-complementation group 1; IHC, immunohistochemistry; NR, not reported.

3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

En 2004, la OMS publicó la última clasificación histológica los tumores de pulmón, que es la más difundida en la actualidad (Travis, Brambilla, Müller-hermelink, & Harris, 2004).

No obstante, debido a los rápidos avances que se producen en diferentes niveles en el estudio del adenocarcinoma de pulmón, existe una nueva clasificación de adenocarcinoma de pulmón realizada conjuntamente por la International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, and the European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS, de sus siglas en inglés) y

desarrollado por un panel internacional multidisciplinario, que incluye patólogos, biólogos moleculares, oncólogos, radiólogos y cirujanos torácicos. Esta nueva clasificación traducirá importantes cambios en la Clasificación de la OMS 2004 (Tabla 2). Con esta nueva clasificación, por primera vez en la historia del cáncer de pulmón se propone una nueva terminología para la clasificación del cáncer de pulmón en las biopsias pequeñas y citología, las cuales son las que se realizan en estadios avanzados de la enfermedad (70% de los casos) (Tabla 3) (Travis, 2011).

En el trabajo realizado por García Prim (2008), se hace una descripción de la clasificación histológica basada en la publicada por la OMS en el 2004 (Travis, Brambilla, Müller-hermelink, & Harris, 2004), que es el relevante para efectos de este trabajo.

De todos los tipos histológicos que se enumeran en la clasificación, los más frecuentes son el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas, que entre los cuatro suman el 99% de todos los cánceres de Pulmón.

El **carcinoma epidermoide** se desarrolla en su gran mayoría en pacientes fumadores y afectan habitualmente a bronquios lobares o segmentarios desarrollándose de forma menos frecuente en la periferia del parénquima (García Prim, 2008). Hasta hace poco tiempo era considerado el tipo histológico más frecuente, siendo actualmente el segundo en frecuencia con 19,8% (Kligerman & White, 2011a).

Histológicamente muestra células poligonales con puentes con o sin queratinización, dependiendo del grado de diferenciación. Ultraestructuralmente presentan filamentos intermedios de queratina en el citoplasma. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, son reactivos con queratinas de alto peso molecular, citoqueratina 5/6 y CEA (García Prim, 2008).

El **adenocarcinoma** es un tumor epitelial maligno que forma glándulas con o sin producción de mucina. Su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo a lo largo de las dos últimas décadas, convirtiéndose en el más común (37,5%) tanto en fumadores como no fumadores, como describe Kligerman &

White (2011). Se especula que la razón de esta tendencia comenzó con la producción en masa de los filtros para cigarrillos, los cuales hacen que el humo se inhale más profundamente, permitiendo a los agentes cancerígenos viajar más distalmente hacia la unión bronquioalveolar, de donde el adenocarcinoma se origina. También podría jugar un rol importante la contaminación atmosférica, especialmente por óxido nitroso (García Prim, 2008).

Histológicamente es el tipo más heterogéneo, el cual puede seguir cinco patrones diferentes (García Prim, 2008):

1. *Acinar*. Forma acinos o túbulos de células cuboidales o columnares.
2. *Papilar*. Lo define la formación de papilas, que cuando son micropapilas el pronóstico es más desfavorable. Al igual que el acinar pueden ser bien, moderadamente o pobremente diferenciados.
3. *Bronquioloalveolar*. Las células revisten los alvéolos sin invasión del estroma, los vasos o la pleura. Son casi siempre neoplasias bien o moderadamente diferenciadas y pueden ser de tipo mucinoso, no mucinoso o mixto. Constituye el 2-6% (Kligerman & White, 2011a).
4. *Sólido*. Se debe demostrar mucina por técnicas inmunohistoquímicas en al menos cinco células tumorales en dos campos de gran aumento. Son pobremente diferenciados.
5. *Mixto*. El 80% de los adenocarcinomas presentan varios patrones simultáneamente.

También se han descrito otras variedades menos frecuentes como el adenocarcinoma fetal, coloide, cistoadenocarcinoma, de células en anillo de sello y de células claras. Inmunohistoquímicamente es característica la expresión de marcadores epiteliales (AE1/AE3, CAM 5.2, EMA y CEA), así como de TTF-1 (García Prim, 2008).

El **carcinoma de células pequeñas** es un tumor epitelial maligno constituido por pequeñas células con escaso citoplasma y cromatina finamente granular, con nucléolo pequeño o poco aparente. La necrosis es extensa y el conteo mitótico

elevado. El subgrupo carcinoma de células pequeñas combinado se refiere al mezclado con cualquier otro grupo histológico que constituya al menos un 10% del tumor. Esta neoplasia es de alto grado por definición y no se reconoce componente in situ. Inmunohistoquímicamente, las células son positivas para CD-56, cromogranina, sinaptofisina y TTF-1. En el estudio ultraestructural se demuestran gránulos neuroendocrinos (García Prim, 2008).

El **carcinoma de células gigantes** se trata de un tumor indiferenciado que no cumple los criterios de un epidermoide, de un adenocarcinoma o de un carcinoma de células pequeñas. Corresponde aproximadamente al 7,5% de los tumores pulmonares y se asocia también al tabaco (Kligerman & White, 2011a). El diagnóstico es por exclusión e histológicamente consisten en nidos o placas grandes de células poligonales con un núcleo vesiculoso con gran nucléolo. La variante neuroendocrina (3% de los casos) (Kligerman & White, 2011a) se caracteriza por un crecimiento en nidos o trabéculas, con empalizada periférica y rosetas. La diferenciación neuroendocrina se confirma inmunohistoquímicamente mediante la positividad a cromogranina, sinaptofisina, CD56, etc. La variante basaloide presenta nódulos o trabéculas con empalizada periférica. El estroma presenta cambios hialinos o mucoides. Son frecuentes los quistes, la necrosis y las rosetas. La variante “linfoepitelioma-like” se caracteriza por un patrón sincitial de crecimiento, rodeado de un denso infiltrado de linfocitos maduros (García Prim, 2008).

No obstante, desde el punto de vista clínico, la clasificación se realiza en dos grandes grupos: carcinoma microcítico (fundamentalmente el de células pequeñas) y carcinoma no microcítico. De esta manera se agrupan los tipos histológicos según su forma de presentación, la diseminación metastásica, el tipo de tratamiento y la respuesta al mismo (Beasley, Brambilla, & Travis, 2005).

El estudio patológico del cáncer de pulmón está presentando una transformación que está dirigida por las nuevas terapias emergentes, las cuales son dependientes del tipo histológico y de las características moleculares de cada tipo (biomarcadores inmunohistoquímicos y anticuerpos) (Reck et al., 2011; Sakr et al., 2012; Travis, 2011; West, Harpole, & Travis, 2009).

Tabla 3. Clasificación de la OMS de los tumores pulmonares del 2004 (Travis et al.,2004)

<p>TUMORES EPITELIALES MALIGNOS</p> <p>CARCINOMA EPIDERMÓIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Papilar - De células claras - De células pequeñas - Basaloide <p>CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células pequeñas combinado <p>ADENOCARCINOMA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma, subtipo mixto - Adenocarcinoma acinar - Adenocarcinoma papilar - Adenocarcinoma bronquioloalveolar <ul style="list-style-type: none"> · No mucinoso · Mucinoso · Mixto o indeterminado - Adenocarcinoma sólido con producción de mucina <ul style="list-style-type: none"> · Adenocarcinoma fetal · Carcinoma coloide · Cistoadenocarcinoma mucinoso · Adenocarcinoma de células “en anillo de sello” · Adenocarcinoma de células claras <p>CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células grandes neuroendocrino <ul style="list-style-type: none"> · Carcinoma de células grandes neuroendocrino combinado - Carcinoma basaloide - Carcinoma “linfopitelioma-like” - Carcinoma de células claras - Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide <p>CARCINOMA ADENOESCAMOSO</p> <p>CARCINOMA SARCOMATOIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> · Carcinoma pleomórfico · Carcinoma de células fusiformes · Carcinoma de células gigantes · Carcinosarcoma · Blastoma pulmonar <p>TUMOR CARCINOIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> · Carcinoide típico · Carcinoide atípico <p>TUMORES DE GLÁNDULA SALIVAL</p> <ul style="list-style-type: none"> · Carcinoma mucoepidermoide · Carcinoma adenoide quístico · Carcinoma epitelial-mioepitelial <p>LESIONES PREINVASIVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> · Carcinoma epidermoide <i>in situ</i> · Hiperplasia adenomatosa atípica · Hiperplasia de células neuroendocrinas idiopática difusa 	<p>TUMORES MESENQUIMALES</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hemangioendotelioma epitelioide · Angiosarcoma · Blastoma pleura-pulmonar · Condroma · Tumor miofibroblástico congénito peribronquial · Linfangiomatosis pulmonar difusa · Tumor miofibroblástico inflamatorio · Linfangioleiomiomatosis · Sarcoma sinovial <ul style="list-style-type: none"> Monofásico Bifásico · Sarcoma de la arteria pulmonar · Sarcoma de la vena pulmonar <p>TUMORES EPITELIALES BENIGNOS</p> <p>PAPILOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Papiloma de células escamosas (exofítico, invertido) - Papiloma glandular - Papiloma mixto escamoso y glandular <p>ADENOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma alveolar - Adenoma papilar - Adenoma de tipo glándula salival <ul style="list-style-type: none"> · Adenoma de glándulas mucosas · Adenoma pleomórfico · Otros - Cistoadenoma mucinoso <p>TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma B marginal de tipo MALT - Linfoma B difuso de células grandes - Granulomatosis linfomatoide - Histiocitosis de células de Langerhans <p>MISCELÁNEA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hamartoma - Hemangioma esclerosante - Tumor de células claras - Tumores de células germinales <ul style="list-style-type: none"> · Teratoma maduro · Teratoma inmaduro · Otros tumores de células germinales - Timoma intrapulmonar - Melanoma <p>TUMORES METASTÁSICOS</p>
--	---

Tabla 4. Clasificación modificada por IASLC/ATS/ERS para biopsias pequeñas y citología del 2011 (Travis, 2011).

2004 WHO Classification	Small Biopsy/Cytology: IASLC/ATS/ERS
Adenocarcinoma	<i>Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present:</i>
Mixed subtype	Adenocarcinoma, describe identifiable patterns present (including micropapillary pattern not included in 2004 WHO classification)
Acinar	Comment: If pure lepidic growth—mention an invasive component cannot be excluded in this small specimen
Papillary	Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded)
Solid	Mucinous adenocarcinoma (describe patterns present)
Bronchioloalveolar carcinoma (nonmucinous)	Adenocarcinoma with fetal pattern
Bronchioloalveolar carcinoma (mucinous)	Adenocarcinoma with colloid pattern
Fetal	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and signet ring features
Mucinous (colloid)	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and clear cell features
Signet ring	<i>Morphologic adenocarcinoma patterns not present (supported by special stains):</i>
Clear cell	Non-small cell carcinoma, favor adenocarcinoma
No 2004 WHO counterpart - most will be solid adenocarcinomas	
Squamous cell carcinoma	<i>Morphologic squamous cell patterns clearly present:</i>
Papillary	Squamous cell carcinoma
Clear cell	
Small cell	
Basaloid	
No 2004 WHO counterpart	<i>Morphologic squamous cell patterns not present (supported by stains):</i> Non-small cell carcinoma, favor squamous cell carcinoma
Small cell carcinoma	Small cell carcinoma
Large cell carcinoma	Non-small cell carcinoma, not otherwise specified (NOS)
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)	Non-small cell carcinoma with neuroendocrine (NE) morphology (positive NE markers), possible LCNEC
Large cell carcinoma with NE morphology (LCNEM)	Non-small cell carcinoma with NE morphology (negative NE markers) — see comment Comment: This is a non-small cell carcinoma where LCNEC is suspected, but stains failed to demonstrate NE differentiation.
Adenosquamous carcinoma	<i>Morphologic squamous cell and adenocarcinoma patterns present:</i> Non-small cell carcinoma, with squamous cell and adenocarcinoma patterns Comment: this could represent adenosquamous carcinoma.
No counterpart in 2004 WHO classification	<i>Morphologic squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favor separate glandular and adenocarcinoma components</i> Non-small cell carcinoma, NOS, (specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation) Comment: this could represent adenosquamous carcinoma.
Sarcomatoid carcinoma	Poorly differentiated NSCLC with spindle and/or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)

IASLC/ATS/ERS, International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; LCNEM, large cell carcinoma with NE morphology; NE, neuroendocrine; NOS, not otherwise specific; NSCLC, nonsmall cell lung cancer; WHO, World Health Organization.

4. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

En el Resumen Ejecutivo de las Guías de Prácticas Clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo del Cáncer de Pulmón del American College of Chest Physicians (ACCP), publicada en el 2007 en la revista científica Chest (Silvestri, Gould, Margolis, Tanoue, et al., 2007), se describen las recomendaciones consensuadas basadas en evidencia científica para realizar una

adecuada aproximación y manejo al paciente con cáncer de pulmón. En dicha guía se desglosan las pautas de recomendación en las diferentes fases del manejo del paciente: desde el cribado, con importante énfasis en el manejo del nódulo pulmonar solitario, pasando por el diagnóstico clínico donde se consideran los síntomas, signos y resultados de estudios clínicos/analíticos del paciente (incluyendo función pulmonar, fundamental para decisiones terapéuticas), rol de la imagen radiológica y de medicina nuclear tanto en el diagnóstico como en la estadificación del tumor, y finalizando con las recomendaciones para el tipo de tratamiento a seguir.

4.1. Características Clínicas

Más del 90% de los pacientes con cáncer de pulmón serán asintomáticos al momento de su presentación. El diagnóstico es usualmente sospechado después de una radiografía simple de tórax. El pronóstico está claramente relacionado con el tipo de presentación sintomática: se ha estimado una mejor supervivencia a los 5 años para los pacientes asintomáticos (18%), que para los que presentan síntomas relacionados con el tumor (12%). Si tienen síntomas relacionados a enfermedad metastásica, no sobreviven los 5 años (Buccheri & Ferrigno, 2004; Hamilton, Peters, Round, & Sharp, 2005; Beckles, Spiro, Colice, & Robin, 2003; Yang et al., 2005).

Los síntomas, signos y alteraciones en la analítica relacionadas con el cáncer de pulmón, pueden ser clasificadas en: a) relacionadas con la lesión primaria; b) relacionadas con la diseminación intratorácica; c) relacionadas con la diseminación a distancia; y d) relacionadas con los síndromes paraneoplásicos (Tan et al, 2011; NICE guidelines, 2011; Beckles, Spiro, Colice y Rud d, 2003).

Los signos y síntomas relacionados con el tumor maligno de pulmón per se y el rango de frecuencias estimados para cada uno, se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Rango de frecuencias de signos y síntomas iniciales del cáncer de pulmón. (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003).

Symptoms and Signs	Range of Frequency, %
Cough	8-75
Weight loss	0-68
Dyspnea	3-60
Chest pain	20-49
Hemoptysis	6-35
Bone pain	6-25
Clubbing	0-20
Fever	0-20
Weakness	0-10
SVCO	0-4
Dysphagia	0-2
Wheezing and stridor	0-2

*Modified from Andersen and Prakash,⁸ Grippi,⁹ Hyde and Hyde,¹⁰ Cromartie et al,¹¹ Karsell and McDougall,¹² and American Thoracic Society/European Respiratory Society.¹³

La diseminación intratorácica, sea por extensión directa o por vía linfática, produce diversas manifestaciones sintomáticas, dependiendo de las estructuras comprometidas: nervios (laríngeo recurrente, frénico, plexo braquial, troncos simpáticos); pared torácica y pleura; compromiso de estructuras vasculares (vena cava superior, pericardio y corazón); y vísceras (esófago) (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003).

Aproximadamente 1/3 de los pacientes presentan síntomas relacionados con la diseminación a distancia o enfermedad metastásica. Los órganos diana más comúnmente afectados por las metástasis pulmonares son el hueso (25% de presentan dolor óseo), el hígado y las glándulas suprarrenales, los ganglios intraabdominales, el cerebro (10% de los casos) y médula espinal, los ganglios extratorácicos (15-20% afección supraclavicular) y la piel (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003).

En la Tabla 6 se observan las características observadas en la evaluación de enfermedad metastásica (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003).

Tabla 6. Características de la evaluación estándar de la enfermedad metastásica (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003)

Symptoms	Signs	Laboratory Tests
Constitutional, weight loss > than 10 lb	Lymphadenopathy (> 1 cm)	Hematocrit < 40% in male patients
Musculoskeletal, focal skeletal pain	Hoarseness, SVC syndrome	Hematocrit < 35% in female patients
Neurological: headaches, syncope, seizures, extremity weakness, or recent change in mental status	Bone tenderness	Elevated alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, or serum glutaminoxaloacetic transaminase
	Hepatomegaly (> 13-cm span)	
	Focal neurologic signs, papilledema	
	Soft-tissue mass	

*Modified from Silvestri et al.^{29,30}

En los casos en los cuales la presentación es un síndrome paraneoplásico (aproximadamente el 10% de los cánceres de pulmón), la presentación no está relacionada con el tamaño del tumor, y puede preceder el diagnóstico de enfermedad maligna u ocurrir de manera tardía en la evolución de la enfermedad. La presencia de síntomas o signos relacionados con el síndrome paraneoplásico, no debe excluir al paciente del tratamiento curativo, basándose sólo en ello. En la Tabla 7 se observan los Síndromes Paraneoplásicos asociados al Cáncer de Pulmón (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003).

Tabla 7. Síndromes Paraneoplásicos asociados al Cáncer de Pulmón (Beckles, Spiro, Colice y Rudd, 2003)

Systemic	Collagen/Vascular	Cutaneous	Hematologic	Coagulopathies
Anorexia, cachexia	Dermatomyositis	Acquires hypertrichosis lanuginosa	Anemia	Thrombophlebitis
Fever	Polymyositis	Erythema gyratum repens	Leucocytosis, eosinophilia	Disseminated intravascular coagulation
	Vasculitis	Erythema multiforme	Leukemoid reactions	
	Systemic lupus erythematosus	Tylosis	Thrombocytosis	
		Erythrodermia	Thrombocytopenic purpura	
		Exfoliative dermatitis		
		Acanthosis nigricans		
		Sweet syndrome		
		Pruritus, urticaria		
Endocrine	Neurologic	Skeletal	Renal	Metabolic
SIADH	Subacute sensory neuropathy	Hypertrophic osteoarthropathy	Glomerulonephritis	Lactic acidosis
Nonmetastatic hypercalcaemia	Mononeuritis multiplex	Clubbing	Nephrotic syndrome	Hypouricemia
Cushing syndrome	Intestinal pseudo-obstruction			
Gynecomastia	Lambert-Eaton syndrome			
Hypercalcaemia	Encephalomyelitis			
Elevated levels of LSH, FSH	Necrotising myelopathy			
Hypoglycaemia	Cancer-associated retinopathy			
Hyperthyroidism				
Carcinoid syndrome				

*Modified from Scagliotti,¹ Carbone et al.² and Theros.⁷

4.2 Aproximación Diagnóstica

En el trabajo de Tan et al (2011) publicado en Medscape Reference, se describe un algoritmo de aproximación al paciente con sospecha de cáncer de pulmón, con los cuales se podría enfocar la terapéutica a seguir y que comparte las recomendaciones realizadas en el Resumen Ejecutivo de las Guías de Prácticas Clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo Cáncer de Pulmón del American College of Chest Physicians (ACCP), publicada en el 2007 en la revista científica Chest (Alberts, 2007) (Ver Figura 11).

Tan et al (2011) afirman que la confirmación histológica es fundamental, sea que se obtenga por estudio citológico del esputo, broncoscopia y/o PAAF o biopsia percutánea guiada por TC.

La **citología del esputo** es rápida y barata, con un falso positivo del 1% pero un falso negativo de hasta 40%. La positividad para malignidad es positiva hasta en 90% de los casos, pero no hay diferenciación histológica. Se necesitan al menos 3 muestras para lograr un estudio adecuado del esputo (Tan et al, 2011).

La **biopsia guiada por broncoscopia** permite obtener muestra mediante visualización directa del tumor, o lavado bronquial o toma de muestra transbronquial. Tiene una sensibilidad del 88% (Donado et al, 2007), la describen superior al 90%) para tumores centrales, para los cuales es el estudio de elección. Posee un aceptable nivel de tolerancia y morbimortalidad (Donado et al, 2007).

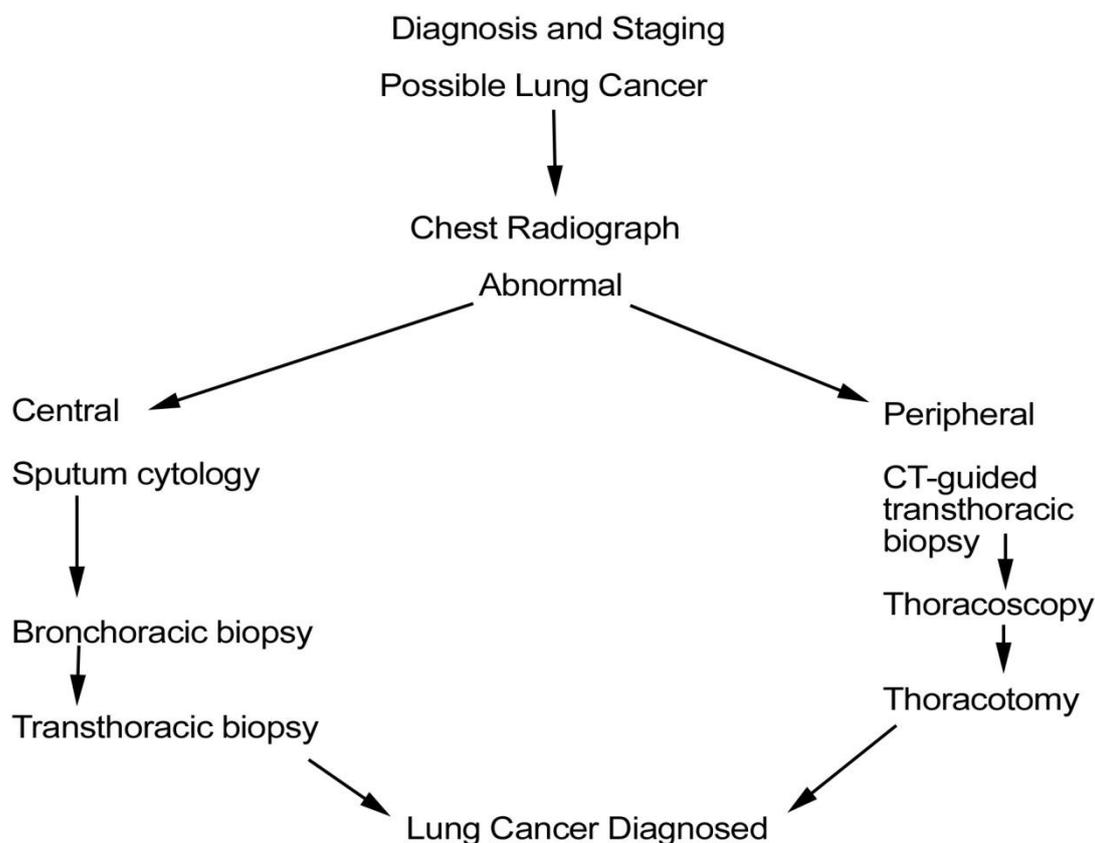
Por otro lado, la **PAAF guiada por TC** se considera el estudio de elección para tumores periféricos, con una precisión diagnóstica entre 92 y 96% (con aguja 18G o 19G respectivamente), y una sensibilidad y especificidad de 89 a 95% y 99 a 100% (Donado, 2007; Geraghty et al., 2003), con el neumotórax como la complicación más frecuente (alrededor del 12 al 30% de los casos), generalmente leve y asintomático, con necesidad de drenaje torácico en 3 al 15% de los casos (Donado et al, 2007).

La **toracocentesis** es útil en casos de existencia de derrame pleural, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90%. Con la toracoscopia video-

asistida (VATS, de sus siglas en inglés), la sensibilidad y especificidad diagnóstica oscilan entre 80-99% y 93 y 100% respectivamente, siendo útil en tumores pequeños (<2 cm), tumores pleurales, o derrame pleural (en caso de dos toracocentesis negativas en pacientes con alta sospecha de cáncer de pulmón), para efectos diagnósticos o de estadificación (Tan et al, 2011).

Existen otros métodos de estadificación invasivos no quirúrgicos. La exploración endoscópica, tanto digestiva como respiratoria, permite obtener muestra citohistológica de los ganglios mediastínicos a partir de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF). La punción transbronquial puede realizarse de dos formas: a ciegas (transbronchial needle aspiration [TBNA]) o bien ecodirigida en tiempo real (endobronchial ultrasonography [EBUS]). Con la punción transbronquial se pueden alcanzar las estaciones mediastínicas altas, la subcarínica y las intrapulmonares hiliares y las lobares. La PAAF transesofágica (EUS-PAAF) se realiza con control ultrasonográfico en tiempo real y permite alcanzar las estaciones paratraqueal inferior izquierda, con frecuencia la subaórtica y todas las mediastínicas bajas. En algunas ocasiones, si la adenopatía se localiza relativamente posterior, es posible acceder también a la 4R, la 2R y la 2L. La EBUS y EUS-PAAF de lesiones mediastínicas son procedimientos seguros que pueden practicarse en régimen ambulatorio. No se han descrito complicaciones importantes en la punción de adenopatías mediastínicas (Sánchez de Cos Escuín et al, 2011).

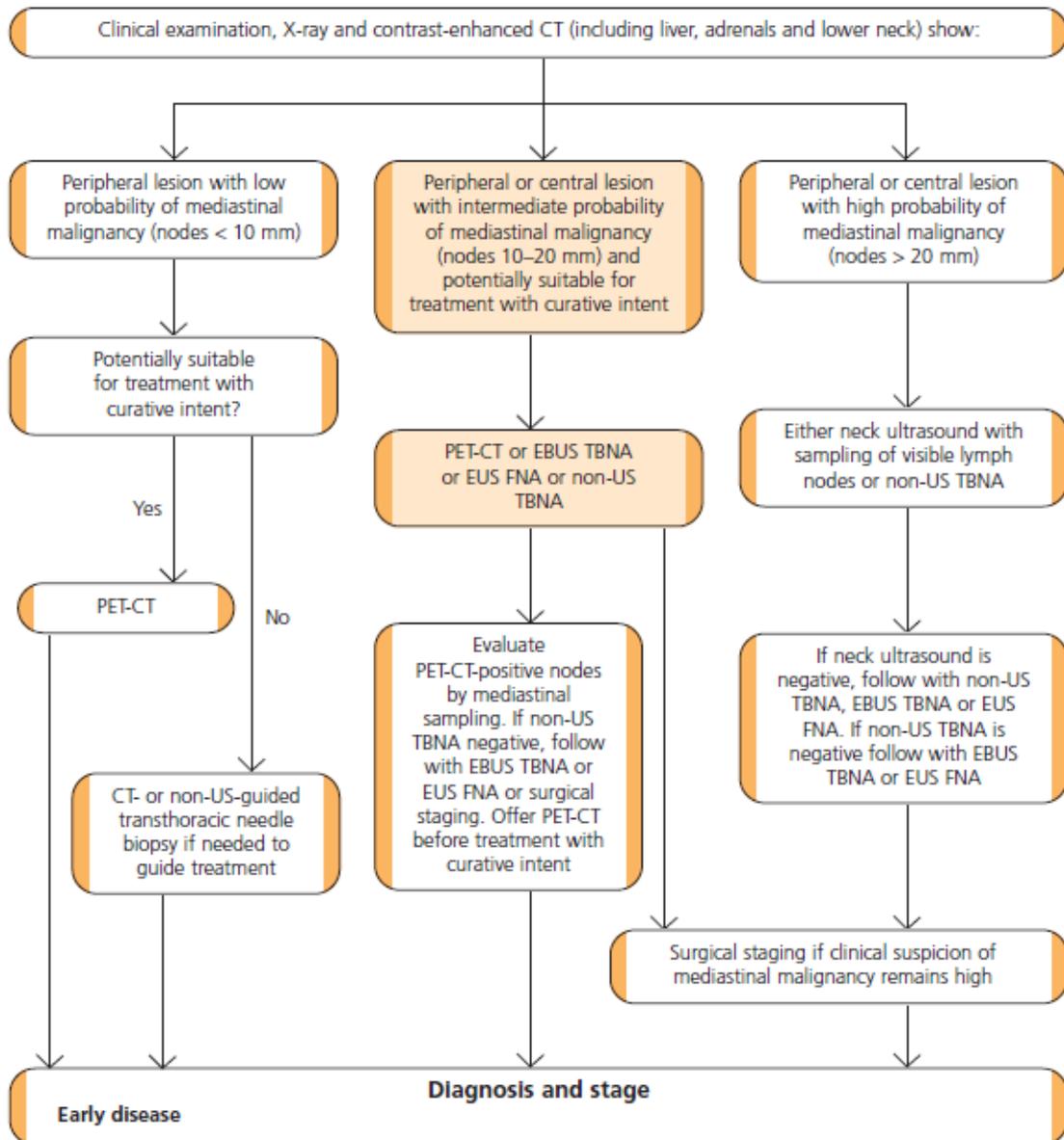
Figura 11. Aproximación diagnóstica en sospecha de Cáncer de Pulmón (Tan et al, 2011)



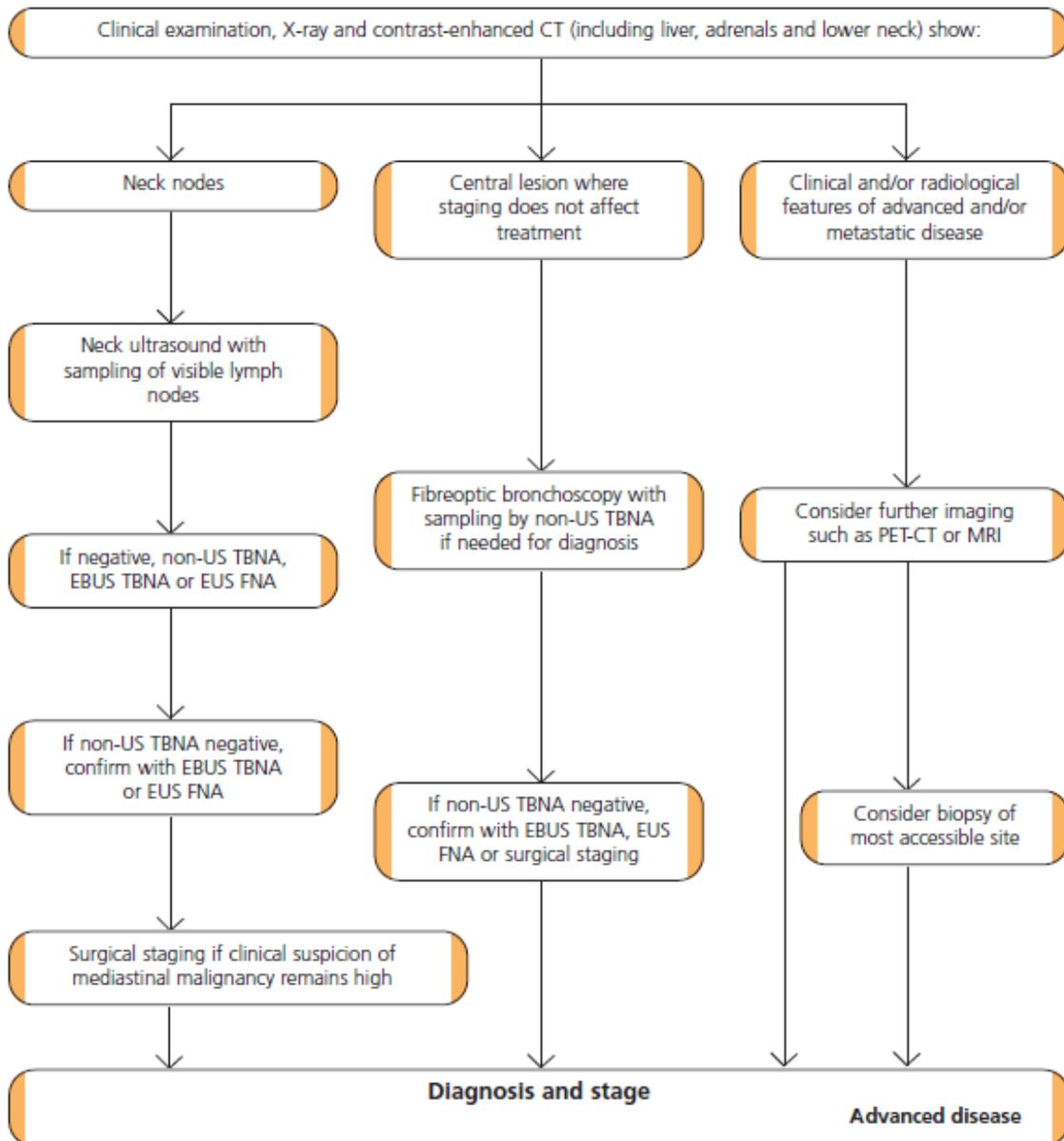
Según las Guías Clínicas del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido) del 2011, se recomienda seleccionar los estudios que den la mayor información con el menor riesgo posible para poder diagnosticar y estadificar el cáncer de pulmón. Se propone un algoritmo común para la práctica en el Reino Unido, que propone seguir determinadas pautas según los resultados para un estudio seleccionado, que incluye una evaluación del estado general del paciente, para obtener adecuados diagnóstico, estadificación y tratamiento (ver Figura 12). Este es uno de los algoritmos que se ha tenido en consideración para el desarrollo de las pautas de actuación en un grupo de hospitales del sur de Madrid, como veremos más adelante.

Figura 12. Secuencia de Investigación del Cáncer de Pulmón (NICE, 2011). Ver los tres protocolos.

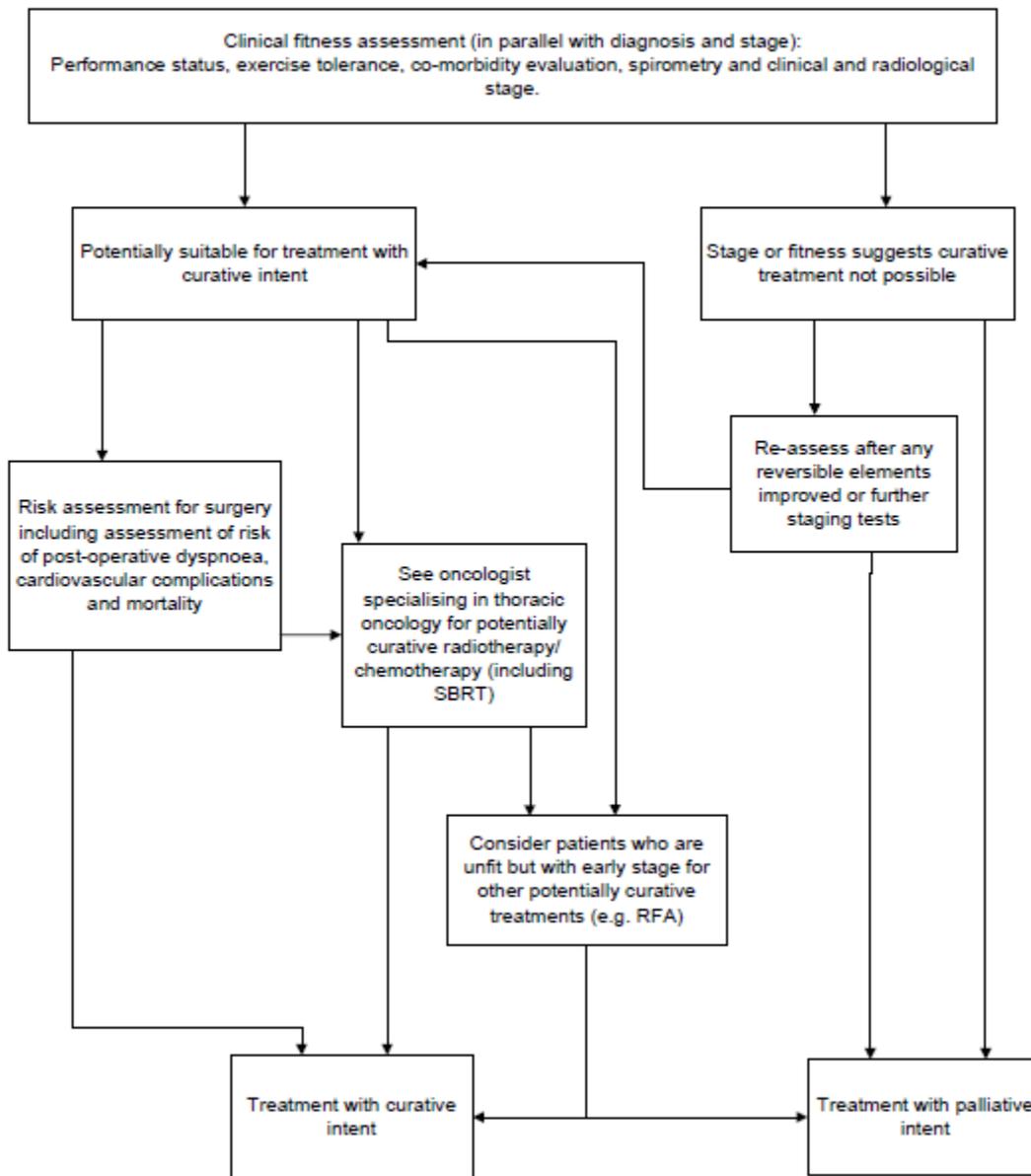
Sequence of investigations



Sequence of investigations *continued*

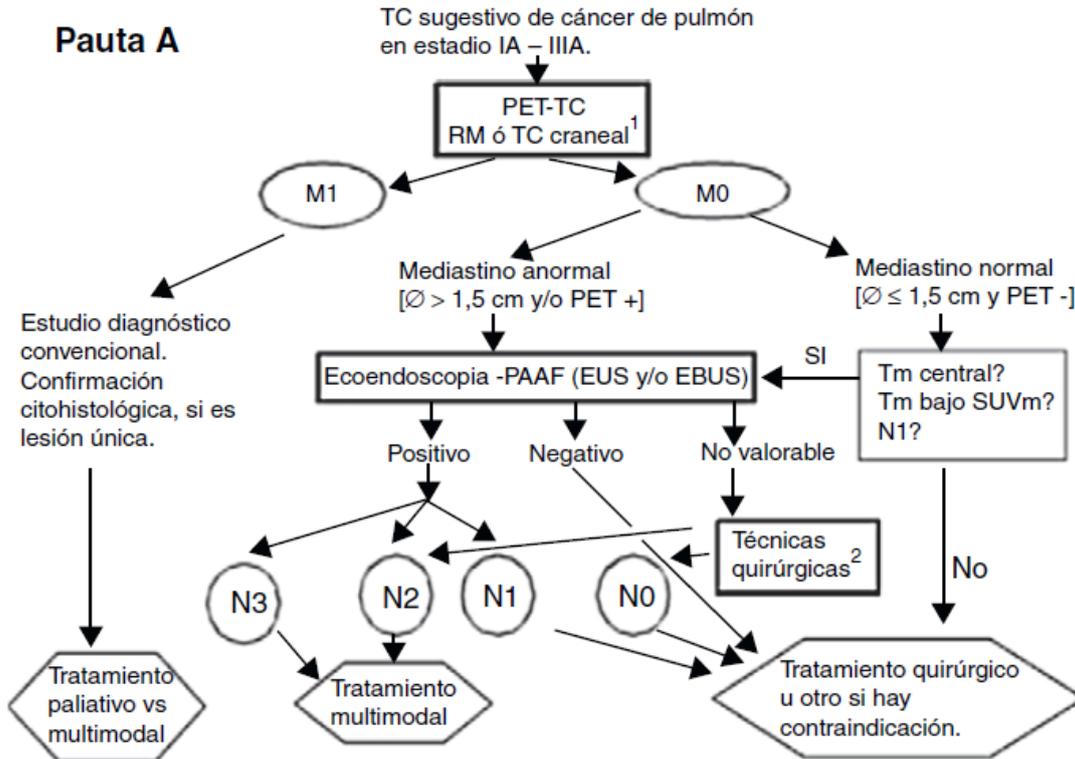


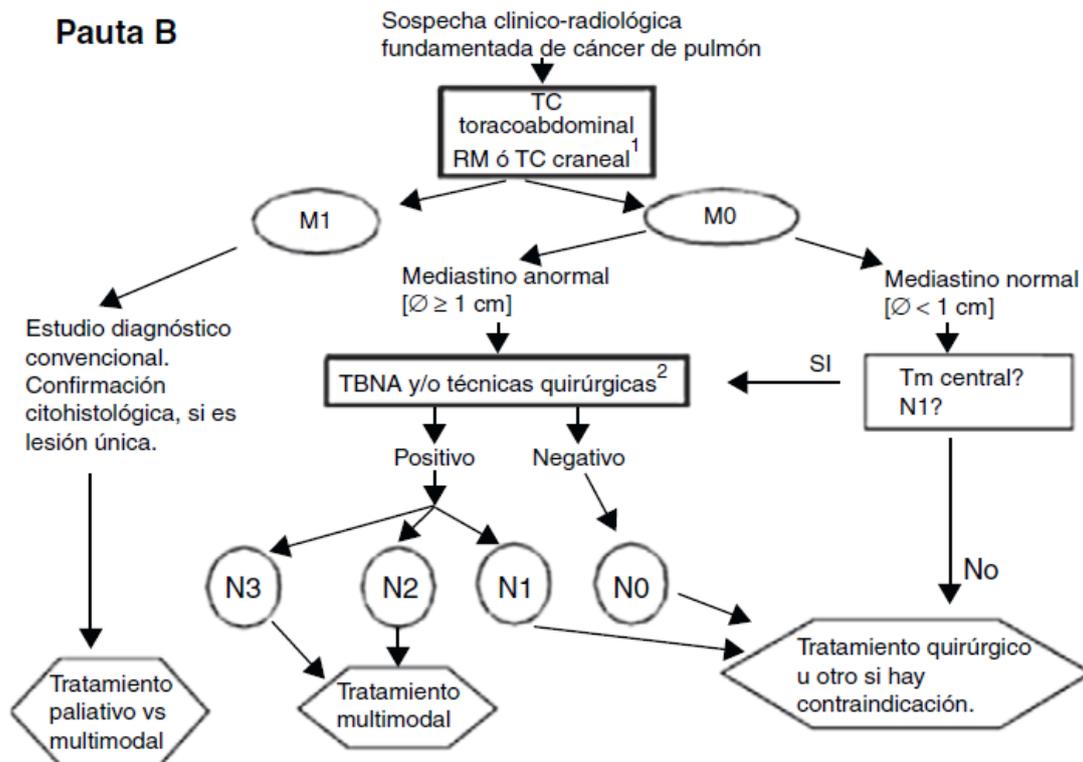
Fitness assessment clinical pathway



También Sánchez de Cos Escuín et al (2011), en la Normativa de la SEPAR del 2010 publicada en la revista española de Archivos de Bronconeumología, comenta que luego de evaluar el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas mencionadas, se recomiendan unas pautas de actuación adaptadas a los medios disponibles (Figura 13). La pauta B es menos óptima pero posiblemente la única opción disponible en algunos centros.

Figura 13. Pautas de estadificación del cáncer de pulmón. A) RM craneal para pacientes candidatos a tratamiento radical en estadio III. B) Técnicas quirúrgicas: se incluyen mediastinoscopia, mediastinotomía, mediastinoscopia cervical extendida, toracoscopia, linfadenectomía mediastínica transcervical extendida (TEMLA) y linfadenectomía mediastínica videoasistida (VAMLA) (Sánchez de Cos Escuín et al, 2011).





Notas: a) Se considerará negativo el resultado de la EBUS solo si, después de al menos tres punciones con presencia de linfocitos, no se observan células malignas. b) La pauta B puede ser aceptable en los centros sin accesibilidad a PET, EBUS ni EUS. c) El límite de 1,5cm para el tamaño de los ganglios mediastínicos en la pauta A se fundamenta en un metaanálisis. El límite de 1 cm (pauta B) es el empleado tradicionalmente. (Sánchez de Cos Escuin et al, 2011).

El Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (GCCB-H12X) ha elaborado de forma multidisciplinaria (6) en 2010 una nueva Pauta de actuación asistencial para tomar decisiones para la estadificación y para el tratamiento (López Encuentra et al, 2010). El objetivo fundamental de esta pauta, tal como se menciona en el documento, es de servir para la evaluación de la operabilidad del paciente y de la reseabilidad del tumor y está orientado fundamentalmente, por tanto, hacia la terapéutica quirúrgica con intentos curativos, como única terapia o como parte de un tratamiento multimodal. Como objetivos complementarios se enuncian, de forma sintética, otras terapias con intención radical (quimio y/o radioterapia) o de tipo paliativo más especializado. Los fundamentos en los que se basa el presente documento, en forma de algoritmo, están recogidos de la propia experiencia (TC

cerebral, gammagrafía ósea, TC abdominal, mediastinoscopia, con PET y TC torácica o con PET-TC integrado y de la literatura externa revisada críticamente orientado hacia la decisión clínica. Se ha podido objetivar que sólo una minoría de las decisiones en la evaluación objeto de este protocolo están basadas en evidencias tipo A (sustentadas por estudios aleatorizados o meta-análisis y de beneficio para el paciente). La toma de posición final, sobre los datos, fue efectuada por dicho grupo de trabajo considerando y enjuiciando toda la información disponible.

Existen dos definiciones fundamentales para valorar la actitud terapéutica en dicho protocolo de aproximación al paciente:

- **Operabilidad:** Capacidad del paciente para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin excesivo riesgo para su vida ni de secuela invalidante.
- **Resecabilidad:** Calidad que expresa la posibilidad, evaluada en el estudio pre-toracotomía, de que el tejido tumoral puede ser extirpado en su totalidad, y con la obtención de un beneficio pronóstico demostrado o muy probable.

La operabilidad y la resecabilidad se estudian en diferentes fases del algoritmo, dependiendo de las características de los estudios que se utilizan (sensibilidad, especificidad, accesibilidad, riesgo, coste económico). El listado agrupado de los criterios de operabilidad y de resecabilidad figura en el Tabla 8. En situaciones de inoperabilidad o de irresecabilidad en cualquier fase del estudio, este se suspende y se valora la estirpe y la extensión tumoral para la subsiguiente toma de decisión diagnóstico-terapéutica.

Tabla 8. CRITERIOS DE INOPERABILIDAD Y DE IRRESECABILIDAD

Inoperabilidad

(En una valoración conjunta de todos los componentes de decisión evaluados en este apartado podrá considerarse la inoperabilidad para la cirugía propuesta):

- 1 - Estado clínico general deficiente (igual o menor al 50% en la escala de Karnofsky) no reversible
- 2 - Comorbilidad severa e incontrolable que impide la cirugía o que su pronóstico es fatal a corto plazo; rechazo del paciente
- 3 - Capacidad vital menor del 45%, irreversible, salvo en presencia de atelectasia completa de todo un pulmón
- 4 - FEV1 preoperatorio postbroncodilatador menor de 1 litro, irreversible, salvo en presencia de atelectasia completa de todo un pulmón o, excepcionalmente, si presenta un consumo de oxígeno superior a 15 ml/Kg/min. En pacientes con FEV1 entre 1 y 2 litros, si el FEV1 predicho postoperatorio es menor de 800 ml y del 30%, considerando, también, otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, test de marcha, consumo de oxígeno, perfusión contralateral)
- 5 - Difusión pulmonar (Tlco) preoperatoria menos del 40%, irreversible, salvo en presencia de atelectasia completa de todo un pulmón o, excepcionalmente, si presenta un consumo de oxígeno superior a 15 ml/Kg/min.
- 6 - Consumo pico de oxígeno < 10 ml/Kg/min, o <35% sobre el valor teórico, o <35% de consumo pico predicho posoperatorio.
- 7 - Si el FPP y el Tlco-PP son < 30-40% y el consumo de oxígeno es < 15 ml/Kg/min el paciente debe ser considerado inoperable.
- 8 - PaCO2 mayor de 45 mmHg, irreversible y no secundario a hipoventilación de causa extrapulmonar
- 9 - Infarto miocárdico en las 6 semanas previas
- 10 - En presencia de síndromes coronarios (infarto previo, angina, etc), insuficiencia cardiaca (actual o previa), arritmias o diabetes, evaluación conjunta con cardiología para el establecimiento de la inoperabilidad
- 11 - Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, no controlables, según criterio de cirugía vascular
- 12 - Considerar el factor edad como criterio relativo de inoperabilidad:
 - Superior a 70-75 años y estadio clínico superior a IIc, si precisa neumonectomía o
 - Superior a 80 años y estadio clínico superior a IAc o si precisa neumonectomía
- 13 - Deben considerarse los siguientes factores en pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre: edad mayor de 65 años, lateralidad derecha, resección superior a lobectomía, comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida de peso, hipoalbuminemia y bajo índice de peso corporal (menor de 19)

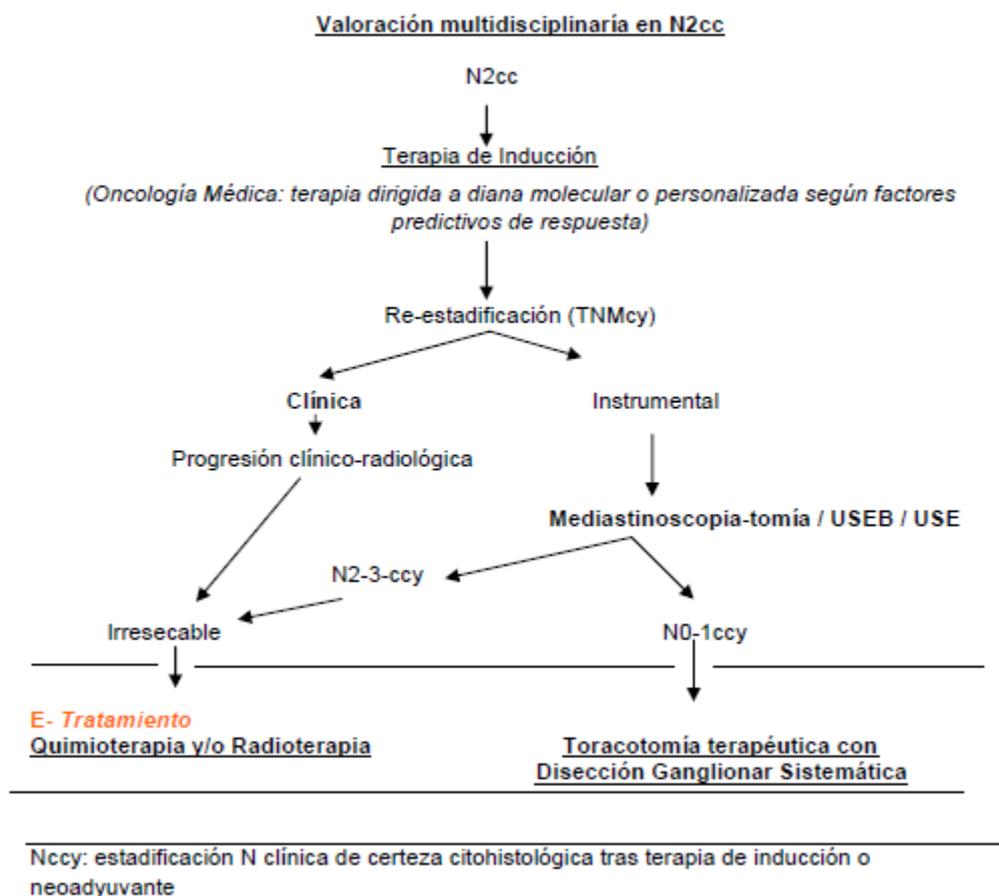
Irreseccabilidad

- 1 - CB microcítico con estadio mayor de Ic
- 2 - Derrame pleural tumoral
- 3 - Afectación neoplásica del nervio recurrente
- 4 - Afectación traqueal o de pared torácica, extensas
- 5 - Síndrome de vena cava superior
- 6 - Síndrome de Homer
- 7 - Afectación del cuerpo vertebral, afectación del foramen neural o de los vasos subclavios
- 8 - Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales (contraindicada la cirugía directa; cirugía tras tratamiento de inducción con ciertas condiciones) y contralaterales
- 9 - Metástasis a distancia ganglionares (supraclaviculares, cervicales, etc), o viscerales (óseas, hepáticas, etc), con la posible excepción de la metástasis única sincrónica en el sistema nervioso central o unilateral suprarrenal, con ciertas condiciones

El algoritmo tiene 5 fases y se ha diseñado con marcas numéricas que permiten seguir los comentarios al mismo (Ver Figura 14).

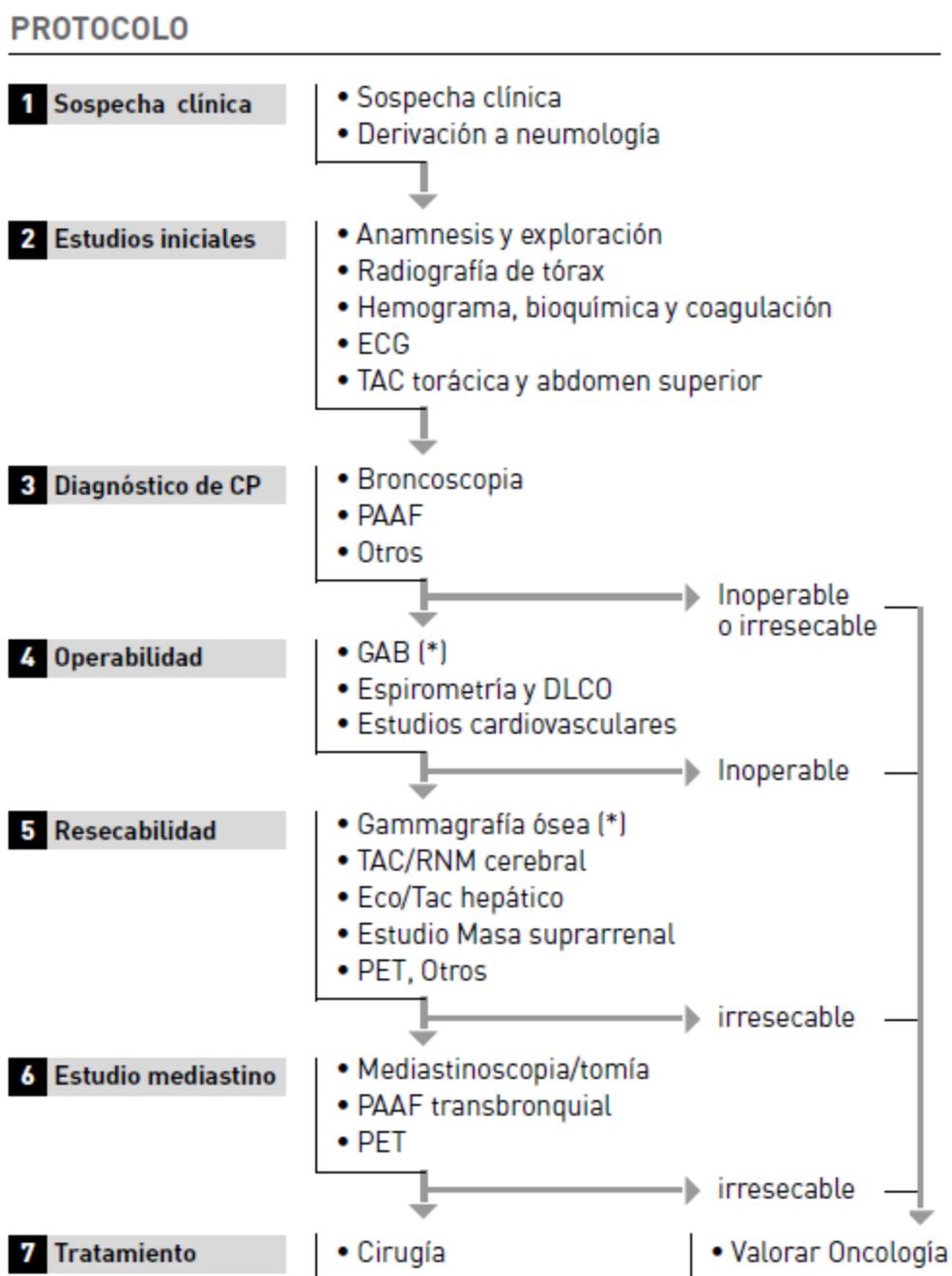
- La **Fase A**, asume la participación activa de la Atención Primaria en la sospecha de la enfermedad, en la realización de la Rx. de tórax y en la celeridad en el envío a la Atención Especializada. Otra entrada en la atención clínica de estos casos proviene de otras zonas de Atención Especializada.
- En la **Fase B** las sucesivas evaluaciones clínicas son parte fundamental de esta Pauta teniendo presente la complejidad en la utilización de recursos por la necesidad del diagnóstico nosológico y de la correcta estadificación para cumplir con el objetivo fundamental: propuesta de una terapia con la máxima utilidad para el paciente (balance adecuado de beneficios y riesgos). En esta Fase B se considera la anamnesis, historia clínica actual, la exploración física, la radiología simple, la función cardiopulmonar más básica, la TC y la broncoscopia, y se enfatiza el consejo del abandono del hábito tabáquico (si se mantiene).
- La **Fase C** profundiza en la operabilidad y en la reseccabilidad.
- La **Fase D**, finaliza el estudio de reseccabilidad con la investigación sistemática del mediastino y la búsqueda más sofisticada de metástasis

E- Tratamiento [versión ampliada] (12)



En la zona sur de Madrid, el Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid, del cual forman parte tanto el Hospital 12 de Octubre (del cual es el algoritmo reseñado anteriormente) como el Hospital Universitario Fundación Alcorcón, también se ha elaborado un protocolo de actuación para aproximación al paciente que está publicado en la Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón (Donado et al, 2007). Dicho algoritmo está diseñado basándose en la estadificación TNM anterior (6ª edición), y posiblemente se adapte con mayor precisión a las pautas seguidas con los pacientes con cáncer de pulmón estudiados en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón durante el período de obtención de datos para la realización de este trabajo (Figura 15).

Figura 15. Protocolo de aproximación al paciente desarrollado por OncoSur (Donado et al, 2007).



(*) Estudios opcionales a realizar en función de hallazgos clínicos (ver texto)

En cualquier caso, se puede evidenciar categóricamente que los estudios de imagen (radiografía simple de tórax, TC de tórax/PAAF guiada por TC y PET-TC),

juegan un rol fundamental muy importante en las pautas de manejo inicial del paciente con cáncer de pulmón, tanto para el diagnóstico como para la estadificación y, consecuentemente, la planificación terapéutica.

4.3. Estudios de Imagen

Como bien se ha reseñado anteriormente, los estudios de imagen son esenciales en el manejo del paciente con cáncer de pulmón, inicialmente para el diagnóstico, posteriormente para la estadificación y planificación terapéutica y finalmente en el control y seguimiento posterior al tratamiento (Ginsberg, Grewal, & Heelan, 2007; Kligerman & Abbott, 2010; Kligerman & White, 2011).

Durante la **fase de diagnóstico**, es importante reconocer las características más relevantes de su presentación radiológica, incluso relacionada a determinado subtipo histológico, para intentar dirigir el estudio del paciente de la manera más óptima posible, siempre recordando que el diagnóstico definitivo es histológico.

Para efectos pertinentes a este trabajo, el artículo publicado por Kligerman y White (2011) en la revista *Seminars in Roentgenology*, describe de manera resumida las características de imagen radiológica más relevantes encontradas para los tipos histológicos más frecuentes de *carcinoma no microcítico de pulmón* durante su presentación inicial, al cual se enfocarán los comentarios.

El **adenocarcinoma de pulmón** es el tipo histológico con mayor heterogeneidad, como bien se ha mencionado en párrafos anteriores. Esta heterogeneidad hace que la presentación radiológica vaya desde opacidades en vidrio deslustrado hasta lesiones sólidas (Kligerman y White, 2011).

El *carcinoma bronquioalveolar* puede presentarse de variadas formas, más comúnmente como opacidad nodular en vidrio deslustrado en la TC (Figura 16). Las lesiones multifocales ocurren en el 25% de los pacientes. Es de crecimiento lento, duplicándose su tamaño a los dos años, por lo que es importante considerar otros indicadores de malignidad diferentes al crecimiento tumoral, como la presencia de broncograma aéreo, retracción pleural, incremento de densidad y/o convergencia vascular en una opacidad en vidrio deslustrado. Menos

frecuentemente se presenta como consolidación con broncograma aéreo, difícil de distinguir de una neumonía excepto por su persistencia en el tiempo (Figura 17) (Kligerman y White, 2011).

Existen debates en cuanto al seguimiento de las opacidades nodulares visualizadas en el TC. De manera general, un diámetro mayor de 10 mm debería biopsiarse, resecarse o seguirse anualmente. Por otro lado, los menores a 5 mm son considerados hiperplasia adenomatosa atípica, que siendo lesión premaligna, no cambia sustancialmente la actitud al reconocerla (Kligerman y White, 2011).

Un componente sólido nuevo o que esté creciendo dentro de una opacidad de vidrio deslustrado, podría estar desarrollando áreas de adenocarcinoma invasivo (Figura 18) (Kligerman y White, 2011).

El *adenocarcinoma invasivo* puro tiende a presentarse como un nódulo periférico total o parcialmente sólido, con márgenes que pueden ser bien o mal definidos y regulares o espiculados (Figura 19). Tienden a ser de pequeño tamaño al descubrirlos (menos de 4 cms) al comparar con la presentación del carcinoma de células grandes o el carcinoma de células escamosas, pero 20% ya tienen metástasis al momento del diagnóstico (Kligerman y White, 2011).

Como resultado de su particular presentación en la periferia pulmonar, el adenocarcinoma es el tipo celular que más frecuentemente se asocia al *tumor de Pancoast*. Debido a la complejidad de la zona afectada por la invasión tumoral (plexo braquial, vasos subclavios, huesos), generalmente el estudio de este tumor se hace con TC, RM y PET/TC (Kligerman y White, 2011).

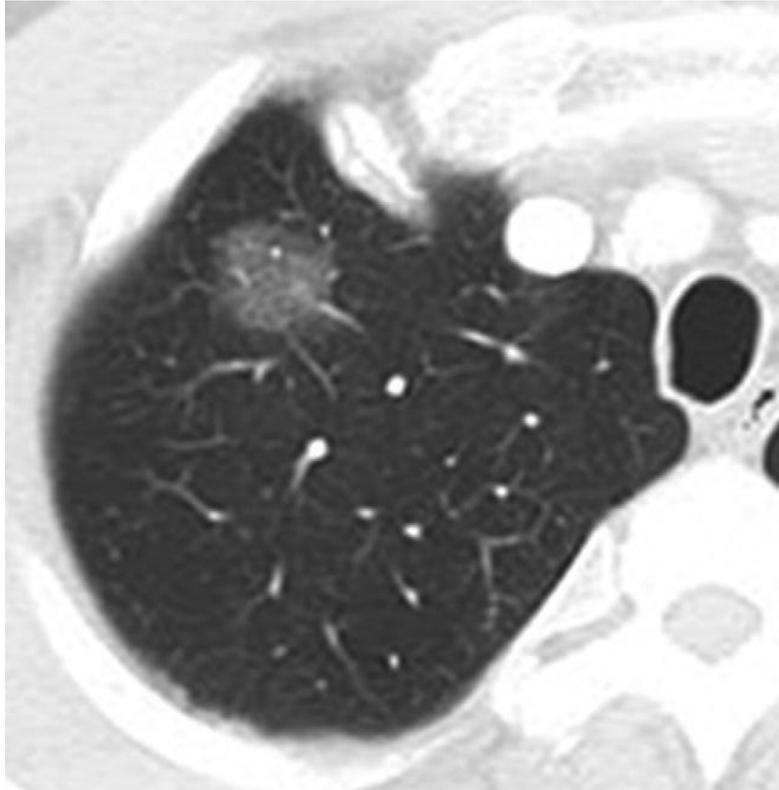


Figura 16. Carcinoma Bronquioalveolar. Imagen de corte axial de TC de mujer de 52 años, donde se observa opacidad nodular en vidrio deslustrado en LSD (Kligerman y White, 2011).



Figura 17. Carcinoma Bronquioalveolar multifocal. Imagen de corte axial de TC de mujer de 56 años, donde se observan opacidades nodulares en vidrio deslustrado y consolidaciones multifocales que originalmente se pensaba eran por neumonía. Sin embargo, las consolidaciones persistían en el tiempo a pesar de tratamiento y en estudio broncoscópico se demostró carcinoma bronquioalveolar multifocal (Kligerman y White, 2011).

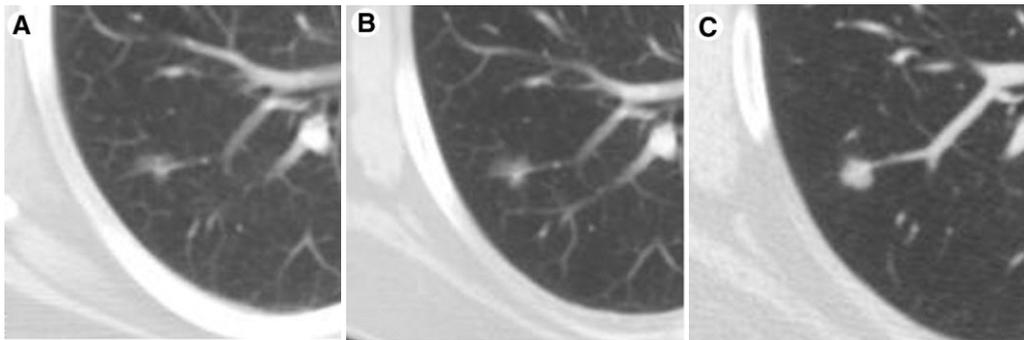


Figura 18. Conversión de Carcinoma Bronquioalveolar a Adenocarcinoma. A) Imagen de corte axial de TC de mujer de 57 años en 2003, donde se observa una pequeña opacidad nodular en vidrio deslustrado en LSD. B) Incremento del tamaño en 2005. C) Contracción de la opacidad con mayor densidad y especulación. El nódulo se resecó resultando ser un adenocarcinoma invasivo con áreas de carcinoma broncoalveolar (Kligerman y White, 2011).

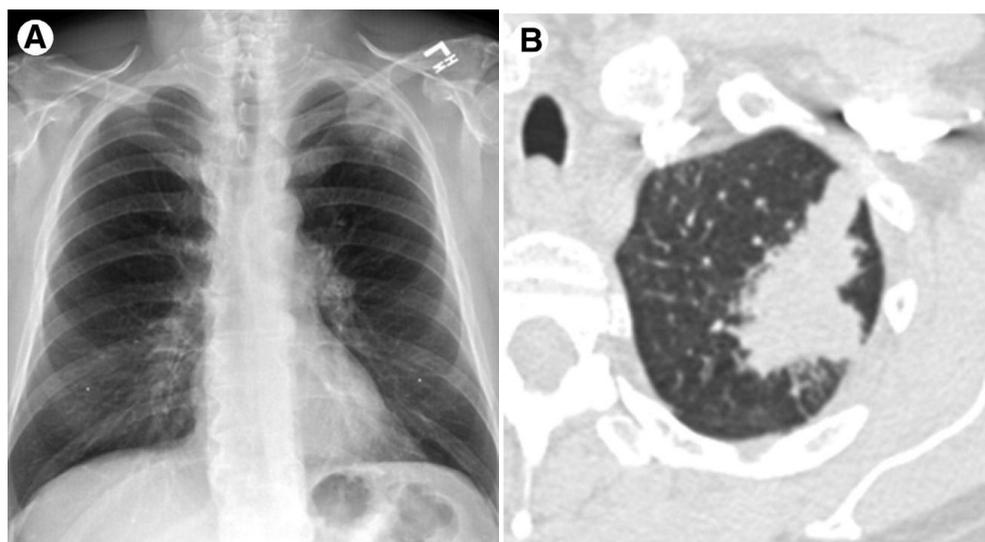


Figura 19. Adenocarcinoma. A) Radiografía de tórax PA de varón de 67 años en 2003, donde se observa una masa en LSI. B) Imagen de corte axial de TC que confirma la masa en LSI, lobulada y especulada. Biopsia confirma adenocarcinoma (Kligerman y White, 2011).

El **carcinoma epidermoide** está asociado al hábito tabáquico, debido a que el humo del cigarrillo produce inflamación crónica y daño del epitelio bronquial, la cual progresa a metaplasia escamosa y subsecuentemente a carcinoma invasivo. Esta explicación fisiopatológica permite entender la razón de que aproximadamente 2/3 de estos tumores crecen en bronquios más centrales, donde las vías aéreas se localizan. Tienden a crecer más lentamente que otros

tipos celulares y se diseminan por invasión local, invadiendo los hilios y las estructuras mediastínicas. Algunos de los signos clínicos y radiológicos del carcinoma epidermoide se explican por su origen bronquial y crecimiento endoluminal, que puede producir colapso pulmonar y/o hemoptisis (Figura 20). Aproximadamente 1/3 de estos tumores se presentan en la periferia de los lóbulos superiores, con componente sólido en su gran mayoría (rara la presentación como opacidad nodular en vidrio deslustrado), pudiendo cavitarse hasta en 10-15% de los casos (con pared gruesa e irregular, mayor a 16 mm sugestiva de malignidad) (Figura 21) (Kligerman y White, 2011).

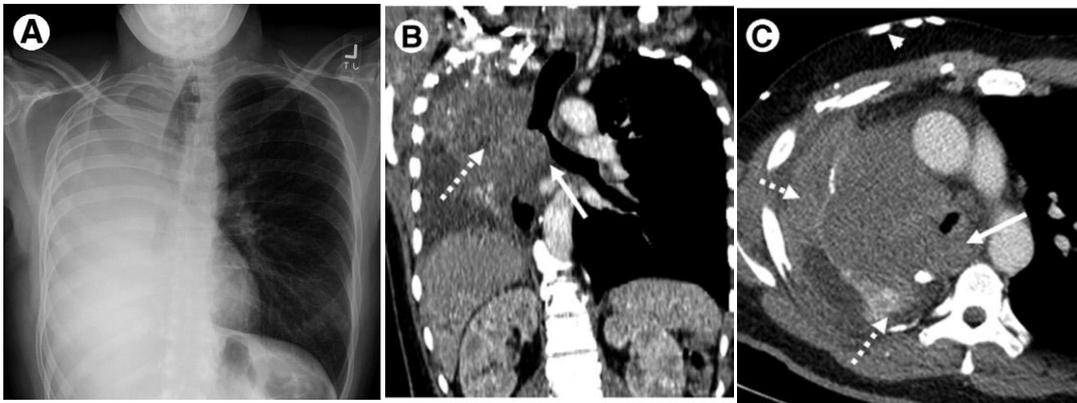


Figura 20. Carcinoma Epidermoide. A) Radiografía de tórax PA de varón de 43 años donde se observa atelectasia total de pulmón derecho con desviación mediastínica ipsilateral. B) Imagen de corte coronal de TC donde se visualiza bronquio principal y una masa hiliar derecha invadiendo el mediastino, con obliteración del bronquio principal y colapso del pulmón de ese lado. C) Imagen de corte axial de TC que confirma los hallazgos (Kligerman y White, 2011).

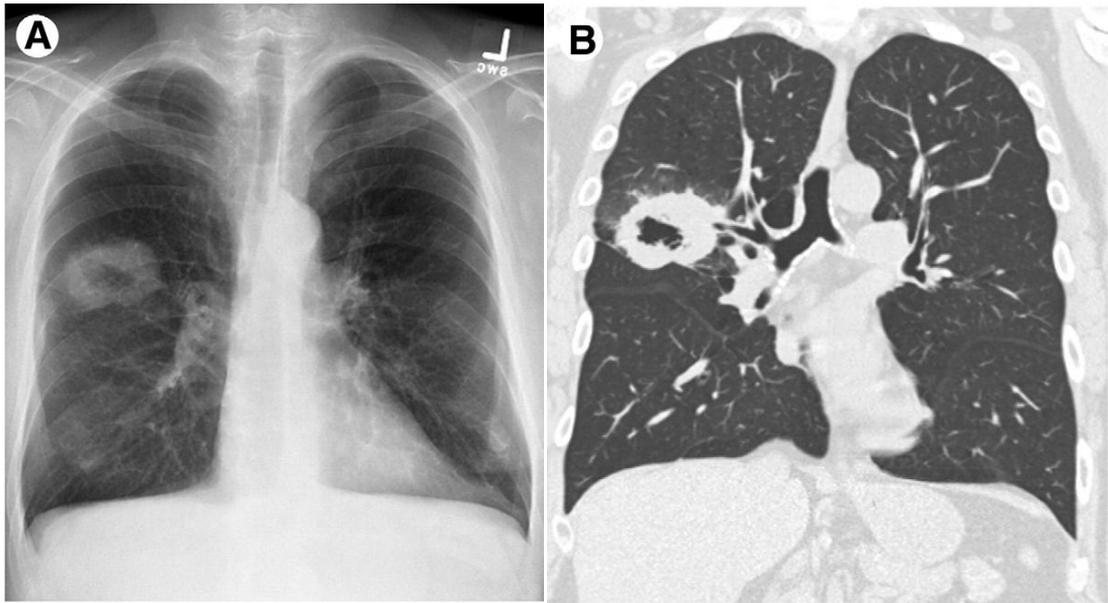


Figura 21. Carcinoma Epidermoide cavitado. A) Radiografía de tórax PA de varón de 51 años donde se observa una masa cavitada en LSD. B) Imagen de corte coronal de TC donde se visualiza dicha masa cavitada, con un grosor de su pared de 18 mm. La biopsia confirmó carcinoma epidermoide (Kligerman y White, 2011).

El **carcinoma de células gigantes** es un tipo histológico poco común. En la mayoría de los casos son tumores grandes periféricos al momento del diagnóstico (Figura 22). Se presentan mayormente en los lóbulos superiores, con márgenes lobulados, bien delimitados. Presentan densidad heterogénea cuando son de gran tamaño, y más bien homogénea cuando son pequeños. Las calcificaciones son raras, pudiendo verse hasta en 9% de los casos (Kligerman y White, 2011).

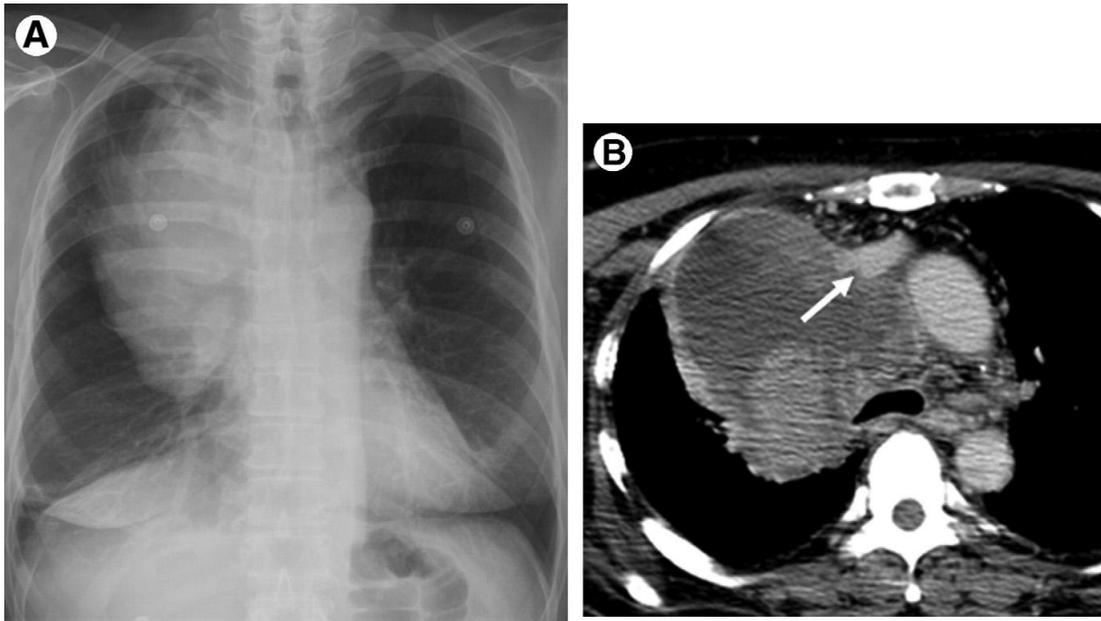


Figura 22. Carcinoma de Células Gigantes. A) Radiografía de tórax PA de mujer de 61 años donde se observa una gran masa central en el pulmón derecho. B) Imagen de corte axial de TC con contraste intravenoso, donde se visualiza una gran masa en LSD, bien delimitada, con realce periférico y necrosis central. La masa se extiende hacia el mediastino y obstruye la vena cava superior (Kligerman y White, 2011).

Existen otras formas de presentación más atípicas del carcinoma no microcítico de pulmón, las cuales muestran características híbridas en la imagen, debido a la mezcla de características histológicas presentes (Kligerman y White, 2011).

Por otro lado, es importante hacer énfasis que los estudios de imagen, aparte de lo fundamental que son en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, también tienen gran importancia durante el seguimiento y control de los pacientes posterior al tratamiento. Reconocer radiológicamente determinados cambios relacionados a una terapia específica, sea cirugía, radioterapia, quimioterapia o radiofrecuencia, que podrían incluirse dentro de los cambios evolutivos propios pos-terapéuticos para cada una de ellas, permite diferenciarlos de conceptos como tumor residual, recidiva tumoral, recurrencia, o procesos infecciosos, con el soporte de la clínica del paciente, favoreciendo el manejo adecuado del mismo. (Munden, Swisher, Stevens, & Stewart, 2005).

4.4. Implicaciones de los Estudios de Imagen en la Estadificación del Cáncer de Pulmón

Como bien se ha evidenciado en comentarios de secciones precedentes, los estudios de imagen cada vez más juegan un papel primordial en la estadificación del cáncer de pulmón (Detterbeck, Boffa, & Tanoue, 2009; Gould et al., 2007; Mountain, 2010; Mountain & Hermes, 2008; Munden et al., 2005; Nair et al., 2011; Sánchez de Cos et al., 2011).

Sánchez de Cos Escuín et al (2011) en la Normativa de la SEPAR del 2010, publicada en la revista Archivos de Bronconeumología, describe lo siguiente en relación a los estudios de imagen:

- La **radiografía de tórax** es habitualmente la primera prueba que permite sospechar con alta probabilidad la existencia de un cáncer de pulmón. Además de su valor diagnóstico, la detección de derrame pleural, de destrucción de vértebras o costillas, de invasión mediastínica, etc., puede ser decisiva para establecer el grado de extensión y simplificar notablemente el proceso de estadificación.
- La **TC** suele ser la siguiente prueba de imagen que proporciona información relevante en el proceso de estadificación. Su rendimiento y limitaciones en el diagnóstico del CP han sido ampliamente estudiados y conocidos. En relación con el tumor primario (T), la TC sigue siendo el mejor método para el estudio anatómico global del tórax. Permite obtener una información detallada sobre el tamaño, la localización, las relaciones anatómicas con estructuras vecinas y puede detectar nódulos de muy pequeño tamaño, habitualmente no detectables mediante radiografía de tórax. Con respecto a la invasión de la pared torácica, se han referido cifras de sensibilidad (S) del 83% y de especificidad (E) del 80%, pero el único signo verdaderamente fiable de invasión es la destrucción ósea. En cuanto a la invasión del mediastino por el tumor, algunos criterios permitirían predecir la resecabilidad, como una distancia de contacto entre la masa y el mediastino ≤ 3 cm, la visualización de un plano graso entre ambas estructuras o un ángulo de contacto entre la masa y la aorta menor de 90° . Por el contrario, los signos radiológicos sugerentes de

invasión de estructuras mediastínicas que implicarían irresecabilidad son poco fiables, y no es aceptable rechazar la cirugía sobre la base de tales hallazgos.

- Alrededor del 40% de los ganglios mediastínicos sugestivos de malignidad según la **TC** son benignos, y el 20% de los aparentemente benignos finalmente no lo son. Incluso entre pacientes con estadio clínico 1A, el 5-15% mostrarán afectación ganglionar en el examen quirúrgico-patológico¹⁰. Estas limitaciones en el rendimiento diagnóstico obligan a confirmar los hallazgos de la TC mediante otras pruebas más fiables.
- Las suprarrenales son frecuente lugar de metástasis, aunque su diferenciación con adenomas benignos a menudo exige la obtención de muestra citohistológica. Por ello, se suelen realizar en una misma exploración la **TC de tórax y abdomen superior**.
- El uso de **PET/TC** como imagen híbrida morfo-funcional para la evaluación del mediastino, tiene una eficacia superior a la de la TC, aunque varía según la estirpe: así, para el adenocarcinoma, el VPP de la PET/TC es del 50%, y el VPN, del 77,8%, mientras que para el carcinoma escamoso dichas cifras son del 23,1 y del 96,3%, respectivamente. Sin embargo, la captación elevada de glucosa en procesos benignos, como granulomas, infecciones, etc. ocasiona una tasa de resultados falsos positivos (FP) del 20-25%, por lo que se aconseja la confirmación de tales hallazgos mediante la obtención de muestra citohistológica antes de rechazar la opción quirúrgica en un paciente potencialmente candidato. Por el contrario, ante un resultado negativo de la PET en la evaluación mediastínica, se considera aceptable proceder a la intervención sin pruebas invasivas previas, con las excepciones siguientes: a) tumores de localización central, habitualmente en contacto con el mediastino; b) tumores de baja actividad metabólica; c) aparente afectación N1, o d) cuando se han detectado en la TC ganglios con cuyo menor diámetro es >15mm; en esta última situación, un metaanálisis reveló una probabilidad post-test de afectación tumoral del 21%.
- Para el estudio de metástasis a distancia, las pruebas de imagen para diagnóstico estarán dirigidas por la localización de los síntomas o signos

presentes, por ejemplo, en el caso de existencia de dolor óseo, se realizaría una **gammagrafía ósea** (S del 87% y una E del 67% para detectar metástasis óseas). En cuanto al diagnóstico de metástasis cerebrales, se debe realizar una TC o **RM craneal** ante cualquier síntoma o signo neurológico sospechoso, así como en pacientes con estadio III asintomáticos en los que se considere la posibilidad de tratamiento agresivo (cirugía o radioterapia torácica).

- La **PET/TC** mejora la estadificación, al detectar metástasis a distancia ocultas tras una estadificación convencional (desde el 8% en pacientes en estadio I provisional, hasta el 24% en estadio III, mediante PET/TC), reduciendo así el número de toracotomías inútiles.
- La **RM torácica** se recomienda su uso solo en algunas circunstancias especiales, como en los tumores del sulcus superior por su superioridad sobre la TC para evaluar la invasión del plexo braquial, los vasos mediastínicos o el cuerpo vertebral, de modo que la exactitud diagnóstica para evaluar la extensión del tumor puede llegar hasta el 94%, frente al 63% de la TAC.

4.5. Estadificación

Existen dos métodos esenciales de estadificación del cáncer de pulmón: la estadificación clínica y la estadificación patológica. En la estadificación clínica, la información es obtenida por métodos no invasivos o mínimamente invasivos, como examen físico, estudios radiológicos, eco-endoscopia, broncoscopia, mediastinoscopia y toracoscopia, previo al tratamiento. En la estadificación patológica, la información obtenida en la estadificación clínica se combina con los hallazgos de procedimientos invasivos/quirúrgicos y con la evaluación patológica de la muestra de tejido resecado. La estadificación clínica es la más importante desde el punto de vista práctico, dado que ayuda a determinar el siguiente paso más apropiado para la terapéutica, y el siguiente paso para realizar la estadificación patológica. No obstante, la estadificación patológica es considerada la referencia estándar, debido a que la correlación de ambos métodos sólo está entre el 35 y 55% (Detterbeck, Boffa y Tanoue, 2009; Kligerman y Abbott, 2010).

Silvestri et al. (2007) fueron quienes se encargaron de la publicación de las Guías Prácticas basadas en evidencia del ACCP para la estadificación no invasiva del carcinoma no microcítico de pulmón, publicada también en el 2007 en la revista científica Chest, y cuyas conclusiones de recomendaciones fueron incluidas en el Resumen mencionado en los párrafos precedentes. Sin lugar a dudas, el papel que juega la imagen radiológica y de medicina nuclear es fundamental para el manejo del paciente.

4.6. Sistema de Estadificación TNM en el Cáncer de Pulmón

En 2009 la UICC y el AJCC publicaron la 7ª edición de la clasificación TNM de los tumores malignos, la cual ha entrado en vigor a partir enero de 2010. En esta edición, la actualización de la clasificación del cáncer de pulmón la ha realizado el Comité Internacional de Estadificación de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Este nuevo sistema se publicó en la revista Chest en 2009 (Detterbeck, Boffa y Tanoue, 2009) y tiene la ventaja de que se fundamenta en los resultados obtenidos de una base de datos internacional de pacientes con cáncer de pulmón, a diferencia de los propuestos por Mountain donde todos los datos procedían esencialmente de una sola institución (Nair et al, 2011; UyBico et al, 2010).

La clasificación anatómica TNM-estadios permite una descripción estandarizada de los tumores pulmonares, la comparación de resultados entre distintos estudios clínicos y encuadrar a los pacientes en estadios dentro de los cuales su pronóstico y estrategia terapéutica sean similares (Sánchez de Cos Escuín et al, 2010).

En el sistema de estadificación TNM, la letra T representa al tumor primario y tiene varias categorías según el tamaño y extensión de la tumoración. La letra N representa la afectación de los ganglios linfáticos y también tiene varias categorías para describir la ausencia / presencia de afectación ganglionar y el grado de tal afectación. La letra M representa la enfermedad metastásica y también tiene varias categorías para describir la ausencia / presencia de dicha afectación. Por último, las diferentes combinaciones de T, N y M se agrupan por criterios pronósticos y terapéuticos para crear un número reducido de

estadios de la enfermedad. En la figura 23 se presenta una tabla resumen con los descriptores mencionados.

Supraclavicular	Scalene	Mediastinal		Subcarinal	Hilar		Peribronchial (ipsilateral)	Lymph Node (N)
		Contra-	Ipsi-		Contra-	Ipsi-		
+	+	+			+			N3
-	-	-	+ &/ +		-			N2
-	-	-	-	-	-	+ &/ +		N1
-	-	-	-	-	-	-	-	N0

Stage IV (Metastatic: M1a or M1b, any T, any N)						
Stage III B						
Stage III A						
Stage II A			Stage II B			
Stage IA	Stage IB	Stage IIA	Stage IIB			
T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Primary Tumor (T)
≤2cm	>2cm but ≤3cm	>3cm but ≤5cm	>5cm but ≤7cm	>7cm	Any	a. Size
No invasion proximal to lobar bronchus		Main bronchus (≥2cm distal to the carina)		Main bronchus (<2cm distal to the carina)	-	b. Endo-bronchial location
Surrounded by lung or visceral pleura		Visceral pleura		Chest wall/diaphragm/mediastinal pleura/parietal pericardium	Mediastinum/trachea/heart/great vessels/esophagus/vertebral body/carina	c. Local Invasion
		Atelectasis/obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung		Atelectasis/obstructive pneumonitis of entire lung; separate tumor nodule(s) in ipsilateral primary tumor lobe	Separate tumor nodule(s) within the ipsilateral lung but different lobe as the primary mass	d. Other

Figura 23. Descriptores de la 7ª edición del Sistema de Estadificación de Cáncer de Pulmón

En el año 2010, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) actualizó las Normativas sobre Estadificación del Carcinoma de Pulmón (Sánchez de Cos Escuín et al, 2010). Para su elaboración se tomaron en consideración tanto la última edición del Sistema de Estadificación TNM del 2009 (7ª Edición), como la incorporación a la práctica clínica de nuevos procedimientos, entre los que cabe destacar la tomografía de emisión de positrones aislada (PET) o integrada con la tomografía computarizada (PET/TC), y los nuevos métodos endoscópicos para obtención de muestras ganglionares o de otros órganos: ultrasonografía endobronquial (EBUS) y esofágica (EUS).

Esta última edición de del Sistema de Estadificación TNM del 2009 se correlaciona mejor a las estimaciones de supervivencia por estadio, además de

reflejar mejor la tendencia tanto en los tratamientos definitivos como en los paliativos (Kligerman y Abbott, 2010).

No obstante, se reconoce que esta nueva edición del Sistema de Estadificación presenta limitaciones. Las principales se derivan del carácter retrospectivo de unas bases de datos que no fueron diseñadas para estudiar dicha clasificación TNM y que carecen de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, número y estaciones ganglionares afectadas o de las diferencias entre las diversas formas de enfermedad M1. Por este motivo la propia IASLC ha puesto en marcha un proyecto prospectivo encaminado a actualizar de nuevo la clasificación TNM en 2016, validando todos los descriptores T, N y M, especialmente los que no lo han sido hasta ahora. Para ello se está constituyendo una gran base internacional que, corrigiendo las omisiones geográficas y desproporciones en las modalidades terapéuticas, incluya pacientes con tumores no microcíticos, microcíticos y otros subtipos neuroendocrinos (Sánchez de Cos Escuín et al, 2010; Kligerman y Abbott, 2010).

Reconociendo las limitaciones del sistema, es importante enfatizar que el cuarto principio de dicho sistema de clasificación TNM establece que “si existe alguna duda sobre la correcta categorización T, N o M para un caso particular, se debe seleccionar la categoría más baja (menos avanzada). Esto también se refleja en el grupo de estadio” (Nair et al, 2011).

Para efecto de este trabajo, es importante reseñar que prácticamente durante todo el período de inclusión de pacientes, el Sistema de Estadificación TNM para Cáncer de Pulmón corresponde al de la edición anterior (6ª Edición), debido a que la práctica totalidad de los pacientes fueron seleccionados previamente a la efectividad de la utilización del sistema de la última edición. Es por esta razón, que se en las próximas líneas se harán comentarios breves y concisos sobre el fundamento de la 6ª edición del sistema de estadificación.

En las Tablas 9, 10 y 11 y la Figura 24, se presentan esquemáticamente los estadios, los descriptores y las definiciones del mapa ganglionar, tomadas de la revisión en el trabajo de tesis de García (2008).

Tabla 9. Agrupación de la clasificación TNM por estadios

Estadio 0	Carcinoma "in situ"
Estadio IA	T1N0M0
Estadio IB	T2N0M0
Estadio IIA	T1N1M0
Estadio IIB	T2N1M0
	T3N0M0
Estadio IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N2M0
Estadio IIIB	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
	T4N3M0
	T1N3M0
	T2N3M0
	T3N3M0
Estadio IV	Cualquier T
	Cualquier N M1

Tumor primario (T)

Tx Tumor primario que no puede ser establecido o tumor probado por la presencia de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia radiológica o bronoscópica.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma "in situ".

T1 Tumor de 3cm o menos de su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia bronoscópica de invasión del bronquio fuente

T2 Tumor con cualquiera de los siguientes tamaños o extensión:
-más de 3cm en su diámetro mayor
-compromiso del bronquio fuente, con un mínimo de invasión de 2cm distal a la carina
-invasión de la pleura visceral

T3 Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo el sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio fuente a menos de 2cm de la carina, pero sin compromiso de la carina, o atelectasia asociada, o atelectasia asociada a neumonitis obstructiva de todo el pulmón.

T4 Tumor de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame pleural maligno o derrame pericárdico o con nódulos satélites tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario. Si el derrame no tiene células neoplásicas y no está directamente relacionado con el tumor, debe ser excluido como elemento de estadificación como T1, T2 o T3. El derrame pericárdico es considerado bajo las mismas reglas.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx Los ganglios no pueden ser determinados.

N0 Ausencia de metástasis ganglionares

N1 Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales metastásicos y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario.

N2 Ganglios mediastinales y/o subcarinales metastásicos.

N3 Metástasis en los ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

Metástasis a distancia (M)

Mx No puede establecerse la presencia de metástasis.

M0 Ausencia de metástasis.

M1 Presencia de metástasis. Nódulos tumorales separados del tumor primario que asientan en diferentes lóbulos.

*El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximal al bronquio fuente también es clasificado como T.

**La mayoría de los derrames asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor; sin embargo, hay unos pocos pacientes en los cuales múltiples exámenes histopatológicos del derrame pleural son negativos para células neoplásicas. En esos casos el líquido no es hemorrágico ni constituye un exudado. Cuando esos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor, aquel debe ser excluido como un elemento de estadificación y el tumor debe ser estadificado como T1, T2 o T3. El derrame pericárdico es clasificado de acuerdo a las mismas reglas.

Tabla 10. Definiciones TNM de acuerdo con la última revisión de 1997

Ganglios N2

Todos los ganglios N2 se localizan en el interior del mediastino y están rodeados por pleura

1. Ganglios mediastínicos más altos. Ganglios situados por encima de la línea horizontal trazada por el punto de cruce formado por el borde superior del tronco innominado con la línea media traqueal.

2. Ganglios paratraqueales altos. Ganglios situados por encima de la línea horizontal trazada tangencialmente a la convexidad del arco aórtico y por debajo de la línea que marca el límite inferior del primer grupo.

3. Ganglios prevasculares y retrotraqueales. Se pueden considerar 3A (anterior los prevasculares) y 3B (posterior los retrotraqueales). Los ganglios de la línea media son considerados como laterales.

4. Ganglios paratraqueales bajos (incluyendo ganglios de la vena ácigos). Ganglios situados a la derecha de la línea media traqueal, quedando por debajo del límite del grupo 2 (paratraqueales altos) y por encima de una línea paralela a la anterior y que cruza el bronquio principal derecho justo por encima de la salida del bronquio del lóbulo superior derecho, con la condición de quedar dentro de la pleura mediastínica. Los investigadores pueden preferir denominar los ganglios paratraqueales como 4s (superior) o como 4i (inferior) a efectos de estudio, estableciéndose su separación a nivel de la línea horizontal trazada sobre el borde superior de la vena ácigos.

5. Ganglios subaórticos (ventana aortopulmonar). Los ganglios subaórticos son laterales al ligamento arterioso, o a la aorta, o a la arteria pulmonar izquierda, y proximales a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda y deben quedar dentro de la cobertura de la pleura mediastínica.

6. Ganglios para-aórticos (aorta ascendente o frénico). Serán los ganglios que se sitúan anteriores o laterales a la aorta ascendente y el cayado aórtico o a la arteria innominada, por debajo de una línea tangencial al borde superior del cayado aórtico.

7. Ganglios subcarinales. Ganglios situados por debajo de la carina traqueal, pero no asociados con los bronquios o arterias de los lóbulos inferiores.

8. Ganglios paraesofágicos (por debajo de la carina). Ganglios situados adyacentes a la pared esofágica, a derecha o izquierda de la línea media, excluyendo los ganglios subcarinales.

9. Ganglios del ligamento pulmonar. Situados en el ligamento pulmonar, incluyendo los de la pared posterior y los de la zona más baja de la vena pulmonar inferior.

Ganglios N1

Todos los ganglios N1 están situados distales a la reflexión de la pleura mediastínica y en el seno de la pleura visceral.

10. Ganglios hiliares. Ganglios lobares proximales, más allá de la reflexión de la pleura mediastínica y los ganglios hiliares adyacentes al bronquio intermediario en el lado derecho; radiológicamente la sombra hilar puede estar creada por agrandamiento de los ganglios hiliares e interlobares.

11. Ganglios interlobares. Ganglios situados entre los bronquios lobares.

12. Ganglios lobares. Ganglios situados a los bronquios lobares distales.

13. Ganglios segmentarios. Ganglios situados adyacentes a los bronquios segmentarios.

14. Ganglios subsegmentarios. Ganglios alrededor de los bronquios subsegmentarios.

Tabla 11. Definiciones del mapa ganglionar mediastínico en el cáncer de pulmón.

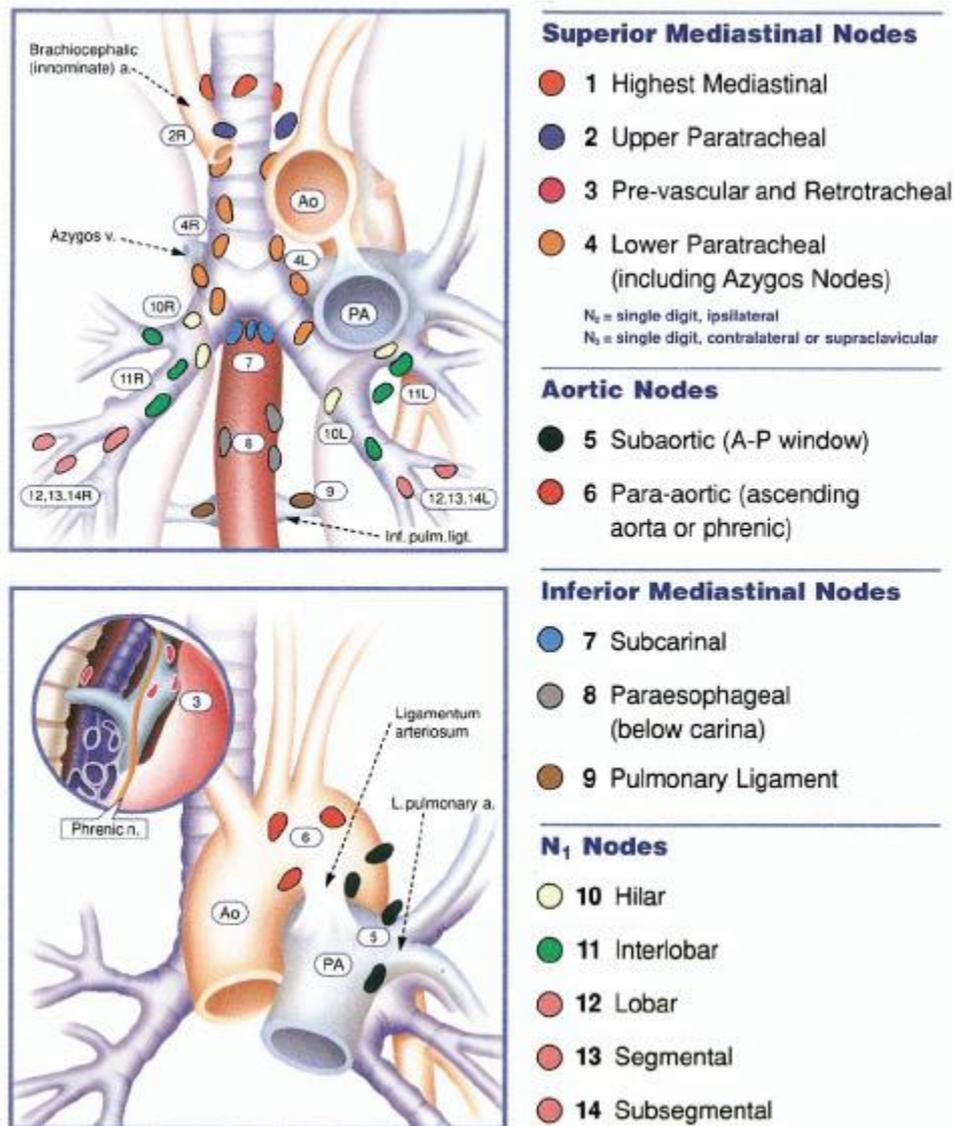


Figura 24. Mapa ganglionar mediastínico en el cáncer de pulmón

Tal como menciona León (2010) en su trabajo de tesis, el compromiso de los ganglios linfáticos locorreionales ensombrece el pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón, ya que la supervivencia disminuye a medida que aumenta el valor de la N, por lo que una evaluación precisa de la afectación ganglionar es esencial para una correcta estadificación y tratamiento. Dada la importancia de la evaluación ganglionar, es esencial disponer de una clasificación de las adenopatías para evitar posibles errores de estadificación y poder comparar los resultados entre los distintos centros.

Hasta 1997 existían dos clasificaciones de las áreas de adenopatías

intratorácicas: la defendida por la ATS y el Lung Cancer Study Group, que fue asumida en 1986 por la SEPAR y la defendida por el AJCC y la UICC, propuesta por Naruke y la Japan Lung Cancer Society.

En 1997, con el fin de unificar estas dos clasificaciones, Mountain y Dresler propusieron un nuevo mapa ganglionar que ha sido aceptado por el AJCC, la UICC, la ATS, la ERS y la SEPAR, aunque la UICC no eliminó de su atlas el mapa de la Japan Lung Cancer Society, que aparecía junto al nuevo mapa ganglionar.

El mapa propuesto por Mountain y Dresler ha tenido una gran aceptación en Estados Unidos y en algunos países europeos. Sin embargo, en Japón se ha seguido utilizando el mapa de Naruke. En 2000 se publicó la edición en inglés de la clasificación del cáncer de pulmón de la Japan Lung Cancer Society donde se mantenía el mapa de Naruke con mejoras en las definiciones anatómicas de las estaciones linfáticas.

El mapa de Mountain y Dresler es el que se ha utilizado en España hasta 2010.

La estadificación es obtenida a través de los datos recogidos por la clínica, la exploración física, las técnicas de imagen (radiografía simple, TC, PET o PET/TC ecografía, RM, etc), las técnicas endoscópicas y las exploraciones quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía, videotoracoscopia). Su exactitud va a depender de la consistencia diagnóstica de las diferentes pruebas de las que dispongamos. Esta clasificación quirúrgico-patológica (TNMq-p) representa la clasificación más segura, sólo superada por la que representa la autopsia (TNMa) (García, 2008).

De manera esquemática, el diagrama de la Figura 25 (Nair et al 2011), muestra los cambios claves entre la 6ª y la 7ª edición del sistema de clasificación TNM para el cáncer de pulmón.

Se debe mencionar que dichos cambios han traído consigo diferentes consideraciones que se deben tener en cuenta para evitar una estadificación errónea, y consecuentemente, un tratamiento inadecuado. Es por ellos que ha habido varios autores que han hecho mención a los llamados “pitfalls” o potenciales errores comunes, las limitaciones de dicha nueva clasificación y a

las consideraciones a tener en cuenta para la correcta estadificación actualmente (Nair et al., 2011; UyBico et al., 2010; William et al., 2009) .

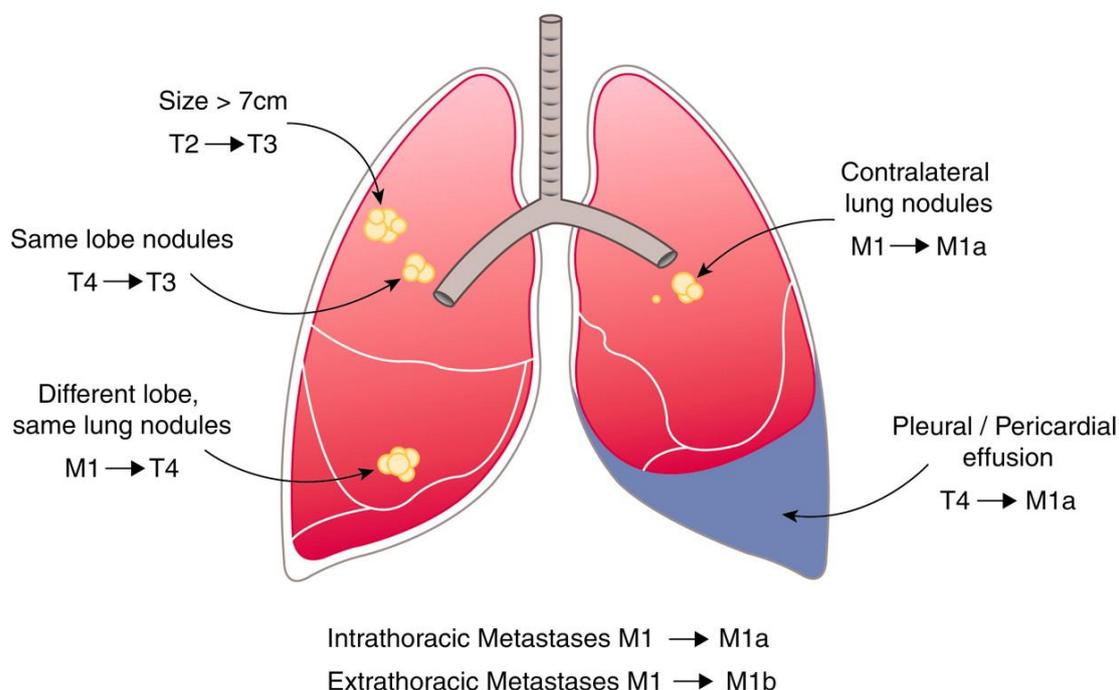


Figura 25. Cambios claves entre la 6ª y la 7ª edición del sistema de clasificación TNM para el cáncer de pulmón (Nair et al 2011).

Por último, merece la pena enumerar el resumen de las **Recomendaciones para la estadificación que propone la última edición de la Normativa para la Estadificación del Cáncer de Pulmón, realizada por la SEPAR en el 2010** (Sánchez de Cos Escuín et al, 2011):

1. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) acepta y recomienda emplear la 7ª edición de la clasificación TNM propuesta por la IASLC en 2009 y el nuevo mapa ganglionar de la IASLC para la estadificación del CPNM, del CPM y de los tumores carcinoides.
2. Se debe realizar una TC de tórax y abdomen superior a todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP que pueda ser susceptible de tratamiento.
3. En pacientes con estadio clínico IA- IIIA potencialmente candidatos a tratamiento radical, está indicada la realización de PET o PET/TC para la

evaluación del mediastino y detección de posibles metástasis extratorácicas. En ausencia de M1, si la PET muestra hipermetabolismo en los ganglios mediastínicos, es necesaria la confirmación citohistológica. Si la PET es negativa, puede procederse directamente a la cirugía, salvo en las circunstancias siguientes: a) ganglios mediastínicos de cuyo menor diámetro es >15mm por TC con contraste; b) se trata de un tumor central (1/3 medial del hemitórax), habitualmente en contacto con el mediastino; c) el tumor tiene bajo SUVmax (como algunos adenocarcinomas), o d) existe sospecha de N1. En estas circunstancias se recomienda confirmación citohistológica de los ganglios mediastínicos previa a la intervención. La combinación de EBUS y EUS es el abordaje endoscópico de mayor rendimiento diagnóstico.

4. Un resultado negativo de una punción aspirativa debería ser confirmado mediante mediastinoscopia cuando no se han realizado 3 pases en ausencia de diagnóstico citopatológico inmediato, o bien si el diagnóstico citopatológico no confirma presencia de tejido linfático normal.
5. Se recomienda realizar una TC o RM craneal, ante cualquier síntoma o signo neurológico sospechoso, y en pacientes neurológicamente asintomáticos con estadio III en los que se considere la posibilidad de tratamiento radical (cirugía o radioterapia torácica). En estadios más tempranos y estirpe no epidermoide parece útil, aunque la evidencia es menor.
6. El hallazgo de una imagen anormal sugestiva de metástasis única debe confirmarse con muestra citohistológica de la lesión antes de excluir a los pacientes de tratamientos potencialmente curativos.
7. Cuando se prevea la posibilidad de cirugía tras tratamiento de inducción (estadio IIIA- N2), se recomienda reestadificar las lesiones mediastínicas mediante obtención de muestra citohistológica. Si el procedimiento utilizado ha sido una punción y el resultado es negativo, se recomienda una técnica quirúrgica de comprobación.
8. Entre los diversos abordajes posibles (TBNA, EUS-PAAF, EBUSPAAF, MED, MEDTM, VAMLA o TEMPLA) para la obtención de muestra citohistológica, se escogerá la técnica en función de la propia experiencia, prevaleciendo siempre la más coste-efectiva, menos invasora y con menor

demora. Cada centro debería planificar la secuencia de posibles pruebas a realizar en función de su disponibilidad local, de modo que el comienzo del tratamiento se demore lo menos posible.

9. La disección ganglionar sistemática es la evaluación ganglionar intraoperatoria recomendada: asegura una correcta estadificación que permite indicar el tratamiento adyuvante adecuado, no aumenta la morbimortalidad en relación con el muestreo ganglionar y parece que se asocia a un mejor pronóstico.

4.7. Factores pronósticos

León (2010), describe en su trabajo de manera breve y concisa los aspectos fundamentales relacionados con los factores pronósticos, los cuales se mencionan a continuación.

La identificación de los factores pronósticos en el cáncer de pulmón tiene como finalidad los siguientes objetivos:

- Estimar pronóstico individual del paciente.
- Seleccionar el tratamiento más adecuado.
- Definir nuevos criterios para clasificar los pacientes según grupos de riesgo.
- Ayudar a diseñar y orientar futuras investigaciones.

En los últimos años se han identificado más de 150 variables que han sido descritas como factores pronósticos en el cáncer de pulmón y que pueden pertenecer al tumor, al paciente o al entorno.

El factor pronóstico más importante es la clasificación TNM fundamentalmente, ya que el pronóstico empeora a medida que aumenta el estadio tumoral.

Otros factores que han demostrado que empeoran el pronóstico son: el género masculino, la edad avanzada y el deterioro del estado general.

En relación al sistema de clasificación TNM, aparte de la información que aporta el descriptor T, el tamaño del tumor tiene valor pronóstico en sí mismo. Por ello, el

tamaño tumoral ha sido una de las variables más importantes a la hora de modificar los criterios de clasificación de la T en la 7ª edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón.

El tipo histológico es otro factor pronóstico importante, fundamentalmente la diferenciación entre carcinoma microcítico y no microcítico, siendo el primero considerado como factor pronóstico negativo. La actual clasificación histológica de la OMS mantiene esta diferenciación y también mejora la precisión clasificatoria del carcinoma bronquioloalveolar, el cual presenta un pronóstico mejor que el resto de los tipos histológicos del carcinoma no microcítico. Aunque sigue en discusión, entre los carcinomas no microcíticos, el carcinoma epidermoide parece tener un mejor pronóstico que el adenocarcinoma (con la excepción ya referida del carcinoma bronquioloalveolar).

Publicaciones recientes parecen indicar que la diferenciación neuroendocrina es un factor pronóstico negativo para la supervivencia.

En pacientes con enfermedad extendida, la pérdida de peso y el empeoramiento del estado general son los factores pronósticos más importantes.

La cirugía es el tratamiento de elección en enfermedad resecable debido a los mejores resultados en cuanto a la supervivencia. Por tanto, los factores que influyen en la operabilidad (estado funcional respiratorio, comorbilidad cardiovascular, etc.) Son importantes a para decidir si se puede realizar el tratamiento quirúrgico. En los pacientes ya intervenidos, el tipo de resección quirúrgica practicada también influye en el pronóstico.

En los últimos años se han publicado muchos estudios sobre el valor pronóstico de diferentes marcadores moleculares en el cáncer de pulmón como: marcadores séricos, marcadores de proliferación celular, marcadores de adhesión celular y marcadores moleculares biológicos, entre los que se incluyen los reguladores del crecimiento celular (oncogén ras, receptor del factor del crecimiento epidérmico, cer-b2 y el factor de crecimiento de hepatocitos), los reguladores de la cascada metastásica (antígeno polipeptídico tisular [TPA], ciclina D-1 y catepsina) y los reguladores de la apoptosis (p53 y bcl-2). La inmensa mayoría de ellos no son de aplicación en la práctica clínica diaria. Sin embargo, ya existen en el mercado

fármacos que inhiben la unión del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) con su receptor y e inhibidores del Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) que se utilizan en el tratamiento del carcinoma no microcítico avanzado. Por tanto, es importante el estudio de la expresión de estos factores para la realización de terapias individualizadas, ya que de ello depende la respuesta a las mismas.

5. TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE PULMÓN

El tratamiento es la última fase de actuación dentro de los algoritmos de aproximación al paciente con carcinoma de pulmón no microcítico, luego de valorar adecuadamente los datos de la estadificación clínica pre-tratamiento.

Como ya se ha descrito en secciones anteriores, los algoritmos o pautas de actuación en el cáncer de pulmón han sido desarrollados por grupos de trabajo científico multidisciplinario, que han considerado tanto la evidencia científica disponible para ese momento, como la experiencia propia de cada centro para su diseño y elaboración.

Las guías desarrolladas por el Colegio Americano de Especialistas en Tórax (American College of Chest Physicians, ACCP de sus siglas en inglés) son referencia importante para las pautas elaboradas por los otros grupos de trabajo científico de diferentes países, incluidos los de España. El Resumen Ejecutivo de las Guías de Práctica Clínica del ACCP para el Diagnóstico y Manejo del Cáncer de Pulmón del 2007, elaboradas por Alberts (2007), reúne por capítulos y en un sólo documento, todas las diferentes guías de práctica clínica desarrolladas aisladamente por diferentes grupos de trabajo para cada fase de diagnóstico y tratamiento.

Como referencia importante en Europa, tenemos las guías del Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE de sus siglas en inglés) del Reino Unido, cuya última actualización fue realizada y publicada en internet en abril de 2011 con el nombre de NICE clinical guideline 121.

Estas dos guías mencionadas anteriormente, junto con otras guías y múltiples artículos científicos publicados, fueron las referencias utilizadas por un equipo multidisciplinario del Hospital 12 de Octubre en Madrid, para la actualización de las Pautas de acción del Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (GCCB-H12X), cuya protocolo base ya tiene 35 años de desarrollo y ha ido evolucionando y actualizándose constantemente (López Encuentra, 2010). En la última actualización, se ha considerado la última edición de la estadificación TNM del 2009.

Tal como se ha mencionado previamente, el Hospital 12 de Octubre forma parte del Grupo de trabajo oncológico de los centros hospitalarios del sur de Madrid, entre los cuales también se encuentra el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Dicho grupo de trabajo elaboró en el 2007 una Guía Clínica para Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón (Donado et al, 2007), la cual tiene como referente principal a la guía desarrollada en el Hospital 12 de Octubre, además de las otras dos mencionadas en líneas anteriores y de otras referencias científicas adicionales.

Considerando que nuestra institución formó parte de dicho grupo de trabajo en el 2007 y teniendo presente que este trabajo fue realizado en su gran mayoría antes de cualquier actualización de protocolos de actuación en cáncer de pulmón, se considera pertinente describir la actitud terapéutica según el protocolo de acción desarrollado por dicho grupo para entonces, que fuera la referencia como protocolo aplicable durante el desarrollo del trabajo, siempre teniendo en consideración la individualización de la actitud terapéutica según el tipo de paciente.

5.1. Protocolo de Actuación en el Cáncer de Pulmón según OncoSur, 2007 (Donado et al, 2007)

Según se describe en dicha Guía Clínica de OncoSur (Donado et al, 2007), en la fase de tratamiento se debe contar con información suficiente para realizar una estadificación correcta del tumor para tomar la decisión terapéutica más

adecuada que se recomienda sea tomada en sesión conjunta de Neumología, Cirugía Torácica y Oncología. En nuestra institución incluye a los Servicios de Radiología y Anatomía Patológica, pero no hay Servicio de Cirugía Torácica.

En la mencionada **Guía Clínica de OncoSur** (Donado et al, 2007), en general se considera que en el carcinoma de pulmón no microcítico:

1. Los estadios IA, IB, IIA y IIB son susceptibles de tratamiento quirúrgico.
2. Los estadios IIIA (N2T3), IIIB y IV no son quirúrgicos.
3. El estadio IIIA (excepto N2T3) puede ser tratado quirúrgicamente en algunos casos tras quimioterapia neoadyuvante si se cumple que:
 - a. Se consigue una infraestadificación (N0cy) tras la quimioterapia.
 - b. El enfermo no precisa neumonectomía.
 - c. No haya alteración de la difusión.
 - d. El tumor sea resecable.

En general y salvo negativa expresa del paciente, los casos no susceptibles de tratamiento quirúrgico deben ser derivados a Oncología. El resto serán asumidos por el servicio de Cirugía Torácica.

5.1.1. Tratamiento Quirúrgico

Menos del 20% de pacientes CPNM son candidatos a resección quirúrgica curativa. El objetivo de la cirugía es conseguir la resección tumoral completa.

- *Preparación preoperatoria*

Es necesario el abandono total del hábito tabáquico (si es posible, desde más de 8 semanas previas), efectuar ejercicios de fisioterapia respiratoria y rehabilitación, la administración de terapia broncodilatadora o cardíaca (si está indicada), y el establecimiento de anticoagulación profiláctica pre y postoperatoriamente.

- *Vía de abordaje quirúrgico*

Habitualmente, la vía de abordaje estándar es la toracotomía posterolateral con sección del gran dorsal y desinserción del serrato, accediendo a la cavidad pleural

por el 5º espacio intercostal. En ocasiones se realiza una esternotomía media, cuando el paciente presenta un funcionalismo respiratorio limitado dado que la recuperación es mejor, o bien cuando se trata de una lesión doble o está indicado explorar el mediastino contralateral y hay que acceder a los dos hemitórax en el mismo acto quirúrgico.

Las resecciones por esternotomía están limitadas a los lóbulos superiores y medio; no es factible técnicamente la práctica de otro tipo de exéresis más amplia por esta vía, deberíamos entonces plantear la práctica de una toracotomía anterior transesternal.

- *Tipos de cirugía de exéresis*

Las resecciones que cumplen criterios oncológicos son la lobectomía o bilobectomía, o extirpación de uno o dos lóbulos y la neumonectomía, o resección de todo un pulmón. Ambas, pueden ampliarse a estructuras o tejidos afectados por contigüidad como pared torácica, diafragma o mediastino (resecciones ampliadas). Otro tipo de resecciones, como la segmentectomía (extirpación de un segmento) o las resecciones pulmonares atípicas (extirpación de cualquier

fragmento pulmonar), están únicamente indicadas en pacientes funcionalmente comprometidos con T1N0M0, en tumores sincrónicos o en los del sulcus superior.

En los tumores de sulcus superior el abordaje quirúrgico se hará de acuerdo con las características del tumor, bien sólo por vía posterior mediante una toracotomía ampliada hasta el cuello que permita separar la escápula para trabajar sobre la pared a nivel de la primera costilla, bien combinada con una vía anterior por cervicotomía que nos permita el abordaje de las estructuras nerviosas y vasculares comprometidas, y además de la extirpación de todas las estructuras afectas se practicará la lobectomía superior.

- *Estadificación ganglionar intraoperatoria*

En cualquier tipo de resección pulmonar completa se debe realizar una disección ganglionar sistemática que se define como la extirpación de todos los ganglios en todas las estaciones ganglionares del pulmón y del mediastino del lado operado que en el pulmón derecho debe incluir el vaciamiento ganglionar mediastínico

paratraqueal derecho, pretraqueal, subcarinal y del ligamento inferior y en el lado izquierdo, además de los subcarinales y de los del ligamento inferior, los preaórticos y los de la ventana aortopulmonar a ser posible en bloque con la grasa circundante. El Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica publicó una normativa de la estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. También la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ha propuesto una definición consensuada.

Sus indicaciones, cuando no se realiza en todos los casos independientemente del estadio clínico, incluyen a todos los pacientes con tumores de más de 3 cm de diámetro; pacientes con tumores de hasta 3 cm en los que se comprueba intraoperatoriamente que hay afección de las estaciones N1; pacientes con tumores de hasta 3 cm sin afección N1 comprobada intraoperatoriamente, pero con afección en la estación ganglionar centinela correspondiente a la localización lobar del tumor comprobada intraoperatoriamente y pacientes en quienes el estudio intraoperatorio de los ganglios extirpados en un muestreo ganglionar evidencia una afección N2.

- *Estadificación patológica*

Tras la cirugía, el tumor se reestadifica en función de los hallazgos patológicos con una nueva clasificación denominada TNMp. La definición de N0p exige el examen histológico de una muestra procedente de una linfadenectomía mediastínica o hiliar debe contener ≥ 6 ganglios linfáticos. Para cualquier localización, es obligatorio el estudio anatomopatológico de todas las estaciones N1 (lobares, interlobares e hiliares). Dependiendo de la localización tumoral: para tumores del pulmón derecho se extirparán necesariamente ganglios de las estaciones paratraqueal derecha superior, la paratraqueal derecha inferior y la subcarínica; para tumores del pulmón izquierdo se extirparán necesariamente ganglios en la estación subcarínica; para tumores del LSI se extirparán necesariamente, además, ganglios de las estaciones subaórtica y mediastínica anterior; para tumores de los lóbulos inferiores se extirparán, además, ganglios de las estaciones ganglionares paraesofágicas y del ligamento pulmonar.

- *Terapia paliativa intervencionista*

En los casos de tumor endobronquial irresecable con atelectasia completa del pulmón y neumonía obstructiva, disnea o hemoptisis podemos optar por una alternativa paliativa mediante la recanalización de la luz bronquial con broncoscopio rígido y láser de Neodimio-Yag y/o la colocación de una endoprótesis. En pacientes con derrame pleural maligno, se puede realizar una pleurodesis con talco mediante drenaje torácico o toracoscopia. Si no se dispone de talco se puede realizar con bleomicina o tetraciclina.

5.1.2. Tratamiento sistémico y radioterápico

Los esquemas de quimioterapia más frecuentes se reflejan en el

En la planificación del tratamiento del CPNM se toma en consideración un número de variables dependientes del paciente, del tumor y sistema sanitario, entre las que destaca el estadio de la enfermedad. De acuerdo a ello, la mayoría de los autores coinciden en lo que debería de ser el tratamiento estándar para pacientes con tumores localizados, localmente avanzados resecables, con enfermedad locorregional irresecable y avanzados.

Tumores Localizados

Como se ha comentado previamente, la cirugía constituye la base del tratamiento de los pacientes operables con tumores resecables.

- *Radioterapia (RT) radical*

Los pacientes con tumores estadios I-II resecables pero inoperables por función respiratoria, edad, cardiopatía, o rechazo a cirugía tienen indicación de RT radical con intención curativa. Existe posibilidad de curación en los tumores con tamaño ≤ 4 cm. Estos enfermos reciben tratamiento con RT conformada tridimensional (3D), alcanzando dosis totales de 6600-7000 cGy. Esta opción terapéutica está contraindicada si FEV1 < 800 cc, PaO2 <50 mm Hg, o PaCO2 >45 mm Hg. En tumores pequeños con afectación endobronquial se debe valorar la asociación con braquiterapia.

- Tratamiento adyuvante
- Quimioterapia (QT)

Según diferentes estudios citados durante la realización de esta pauta, salvo que existan contraindicaciones para su indicación (complicaciones postquirúrgicas, estado funcional, co-morbilidad), se recomienda la prescripción de 4 ciclos de QT en pacientes con estadio pII-pIIIA. La indicación en pacientes con estadio pIB debe individualizarse. El régimen a utilizar incluirá una combinación basada en cisplatino (p.e. cisplatino/vinorelbina). Los dobletes con carboplatino (p.e. carboplatino/paclitaxel) pueden representar una alternativa para aquellos pacientes en los que el cisplatino está contraindicado.

- Radioterapia (RT)

En pacientes tratados con cirugía debe asociarse RT adyuvante si existen márgenes quirúrgicos positivos o afectación ganglionar mediastínica (pN2, N3). Es controvertida su indicación en pN1. Se utilizan dosis de 5000-7000 cGy. El tratamiento se realiza con RT conformada 3D. Estos enfermos reciben también QT adyuvante, combinando ambos tratamientos (QT/RT) de forma secuencial. No se suelen realizar tratamientos concomitantes por el posible incremento de toxicidad, sobre todo en pacientes con neumectomía. Si existe afectación del borde quirúrgico bronquial hay que valorar asociar braquiterapia endobronquial.

Tumores Localmente Avanzados Resecables

- Tratamiento neoadyuvante

Los pacientes con estadio IIIA (excepto N2T3) se consideran subsidiarios de tratamiento multimodal con QT de inducción seguido de cirugía si cumplen las condiciones indicadas en párrafos anteriores. Cualquier esquema de quimioterapia estándar es válido en este contexto, si bien ha de prestarse atención a los cambios en la difusión pulmonar. Tras 2-3 ciclos se ha de evaluar la respuesta, incluyendo la monitorización óptima (mediastinoscopia) de la enfermedad mediastínica. En el momento actual no existen datos concluyentes acerca de la eficacia relativa de la QT-RT pre-operatoria, y dado el escaso número de pacientes anualmente enmarcables en este subgrupo y la experiencia previa

en nuestro medio, no utilizamos el tratamiento concurrente en nuestra área. En los tumores del sulcus superior (Pancoast) habitualmente sí hay indicación de QT-RT preoperatoria dadas las actuales evidencias del beneficio obtenido con esta asociación.

Tumores Localmente Avanzados Irresecables

En los pacientes con tumores localmente avanzados no subsidiarios de cirugía curativa, el tratamiento de elección es la combinación de quimioterapia y radioterapia. En el momento actual tanto los programas secuenciales como los de aplicación concurrente se consideran válidos, si bien la evidencia más reciente tiende a refrendar el segundo tipo de planteamiento.

A efectos prácticos, se utiliza quimio-radioterapia concurrente temprana, iniciando la RT con el 2º ciclo de QT. Los pacientes candidatos para tratamientos concurrentes son aquellos con buen estado general, PS 0-1, menores de 80 años, sin gran volumen tumoral ($V_{20} < 35\%$) y con pruebas funcionales adecuadas (se recomienda tener una $FEV_1 > 1$ litro, $PaO_2 \geq 60$ mm Hg y $PaCO_2 < 45$ mm Hg). El tratamiento RT se realiza mediante conformación 3D, recibiendo una dosis de 6000-6600 cGy. Los restantes pacientes con estadio III no quirúrgico serán candidatos para RT secuencial, tras la evaluación de la actividad antitumoral con 2-4 ciclos de QT. En la planificación del tratamiento RT existe un parámetro que permite predecir el riesgo de incidencia de neumonitis. Orienta de forma indirecta sobre el volumen tumoral y por tanto sobre la idoneidad para realizar este tratamiento. Se denomina V_{20} , y se define como el porcentaje de volumen de ambos pulmones que va a recibir una dosis igual o superior a 2000 cGy. Cuando este porcentaje es igual o superior al 35% el riesgo de neumonitis es muy elevado, no debiéndose realizar tratamiento con RT. La futura incorporación del PET a la planificación del tratamiento RT permitirá seleccionar más adecuadamente los pacientes que deben recibir tratamiento radical (en un 30% de estos se modifica con el PET la estadificación TNM), así como discriminar con mayor precisión el volumen tumoral (sobre todo en el caso de atelectasias) y verificar la respuesta al tratamiento como factor predictivo de supervivencia. El tipo de QT óptimo en este contexto no ha sido definido. Tampoco se conoce cuál es la mejor estrategia de combinación de QT/RT. Los regímenes de

cisplatino/etopósido, cisplatino/vinorelbina y carboplatino/paclitaxel han sido estudiados en estudios aleatorizados y presentan potenciales ventajas de consistencia o toxicidad. El empleo de quimioterapia tras los programas de QT-RT no es una práctica establecida como estándar.

Enfermedad Metastásica

- Quimioterapia de primera línea

La quimioterapia basada en cisplatino ha demostrado, en ensayos realizados generalmente antes de 1990, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con CNCP avanzado. Estudios aleatorizados han reflejado que los costes por año de vida ganado son equivalentes a los de otras terapias médicas consideradas efectivas. Por estas razones, el tratamiento estándar en este contexto, como reflejan las recomendaciones de múltiples grupos y organizaciones incluida ASCO, incluye regímenes basados en platino para pacientes con buen estado funcional y enfermedad avanzada. Durante los últimos 15 años la gemcitabina, los taxanos paclitaxel y docetaxel, y la vinorelbina han mostrado actividad en monoterapia asociada a una toxicidad aceptable. Todos estos compuestos han sido comparados como agentes únicos con tratamiento de soporte con resultados positivos. De modo similar los cuatro compuestos han sido combinados con cisplatino (y carboplatino) dando lugar a dobles con perfiles de toxicidad predecibles y tasas de respuesta superiores a las obtenidas con cisplatino en monoterapia. Los dobles de cisplatino con gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina, y carboplatino más paclitaxel o gemcitabina también parecen ofrecer ventajas en comparación con los regímenes clásicos (cisplatino-etopósido = EP, mitomicina-ifosfamidacisplatino = MIC, mitomicina-vinblastina-cisplatino = MVP) en términos de supervivencia, tasa de respuesta y toxicidad. Otros estudios reflejan la superioridad de las combinaciones de platinos con vinorelbina, paclitaxel o gemcitabina sobre estos compuestos como agentes únicos.

Varios ensayos en los últimos cinco años han comparado entre sí diversos dobles de cisplatino o carboplatino con los nuevos fármacos mencionados. Globalmente, los resultados sugieren una equivalencia en términos de eficacia para carboplatino/paclitaxel, cisplatino/vinorelbina, cisplatino/gemcitabina,

cisplatino/docetaxel, con tasas de respuesta y supervivencia en el rango de 20%-35% y 7-11 meses, respectivamente. Estos estudios revelaron un diferente espectro de toxicidad para cada esquema, incluyendo una mayor neurotoxicidad con los agentes antimicrotúbulo (vinorelbina, taxanos), y mayor toxicidad hematológica con cisplatino/gemcitabina (particularmente con el esquema cada 4 semanas) o cisplatino/vinorelbina. Los análisis de calidad de vida y costes, frecuentemente no programados prospectivamente, favorecen las combinaciones de paclitaxel/carboplatino y de gemcitabina/cisplatino. En conclusión, todas las combinaciones de última generación de cisplatino o carboplatino con gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel pueden utilizarse de modo estándar en pacientes con CPNM avanzado, tal y como reconocen las agencias de aprobación de medicamentos. El régimen de elección para un paciente individual ha de considerar el perfil de toxicidad esperado, la comorbilidad del paciente (cardiaca, renal, alcoholismo, etc.) y sus preferencias (en hospital de día versus hospitalizado, semanal versus trisemanal, etc.), sistema de salud, implicaciones económicas para el paciente, sistema sanitario y experiencia del médico responsable.

Nuevos agentes biológicos

En un estudio en pacientes con CPNM no epidermoides, se ha comprobado la superioridad de la combinación del anticuerpo monoclonal antiangiogénico contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), bevacizumab, asociado a la combinación de carboplatino-paclitaxel comparado con el mismo esquema de quimioterapia solo, en términos de supervivencia, intervalo libre de progresión (ILP) y tasa de respuestas.

Duración de la quimioterapia

Estudios clínicos avalan que con los esquemas MVP y carboplatino/paclitaxel la duración del tratamiento quimioterápico de primera línea no debe de exceder los 3-4 ciclos. Las tasas de respuesta y supervivencia fueron equivalentes en los brazos de tratamiento corto en comparación con el de larga duración (8 ciclos o hasta progresión), mientras que la toxicidad fue proporcional al número de ciclos y dio lugar a un deterioro en la calidad de vida a partir del cuarto ciclo.

Regímenes alternativos

No está indicado el empleo de regímenes con tres o más fármacos, incluyendo o no inhibidores del receptor EGFR, en forma de tripletes o de dobletes secuenciales o alternantes. Existe más controversia acerca del uso de esquemas no basados en platinos. El análisis de los ensayos realizados en este contexto, algunos de ellos con diseño y desarrollo cuestionable, sugiere que tales esquemas (p.e. gemcitabina/docetaxel, gemcitabina/paclitaxel, etc.) son alternativas eficaces cuando el uso de platinos no es recomendable. Sin embargo, estos ensayos de reducido número de pacientes no permiten concluir con firmeza acerca de la equivalencia de estos regímenes con los basados en platino en los pacientes candidatos a estos.

Pacientes ancianos y con Performance Status (PS) = 2

En muchos países europeos se considera a la monoterapia con vinorelbina o gemcitabina como el tratamiento de elección para pacientes ≥ 70 años, basándose en los resultados de dos estudios en los que estos compuestos como agentes únicos fueron más efectivos que el tratamiento de soporte y equivalentes a la combinación gemcitabina/vinorelbina. Estos ensayos incluyeron, sin embargo, fundamentalmente pacientes mayores con buen estado funcional, que generalmente son candidatos a dobletes estándar como paclitaxel/carboplatino. La cuestión de cuál es la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con PS 2 no ha sido adecuadamente estudiada en ensayos aleatorizados. Evidencia indirecta sugiere que estos pacientes se benefician más de regímenes en combinación que no incluyan cisplatino (p.e. carboplatino/paclitaxel) que de monoterapias. Los pacientes con PS 3-4 han sido tradicionalmente considerados no subsidiarios de tratamiento sistémico. En base a los datos disponibles con inhibidores de TK (erlotinib) en pacientes no tratados, podría considerarse individualmente un intento terapéutico con erlotinib en aquellos pacientes más subsidiarios de beneficio (mutación de EGFR, adenocarcinomas, no fumadores, etc.).

Segunda y posteriores líneas

El tratamiento con docetaxel ha constituido la segunda línea estándar en

pacientes con CNCP durante los últimos años. Dos estudios recientes han mostrado que el antifolato pemetrexed y el paclitaxel poliglutamado (no comercializado) son equivalentes en eficacia y se asocian a un perfil de efectos secundarios más favorable. Recientemente el erlotinib ha demostrado en un estudio aleatorizado su superioridad frente al tratamiento de soporte en este contexto (segunda/tercera línea). Otros fármacos como gemcitabina y gefitinib, en estudios no aleatorizados, constituyen alternativas a considerar. La decisión del tratamiento óptimo de segunda línea ha de individualizarse para cada paciente en función de su estado general, comorbilidad, respuesta y tolerancia al tratamiento de primera línea, factores clínicos (histología, hábito tabáquico, raza, sexo) y moleculares (mutación, amplificación y expresión de EGFR). En función de la alternativa elegida para la segunda línea (erlotinib ó quimioterapia), la complementaria sería la tercera línea a utilizar, si procediese.

Radioterapia

El tratamiento RT debe considerarse indicado para la paliación de hemoptisis, disnea, dolor torácico, atelectasias, síndrome de vena cava superior, metástasis cerebrales y compresión medular. Es también muy útil como tratamiento antiálgico en metástasis óseas, y como medida preventiva en lesiones óseas con riesgo de fractura patológica. Se utilizan distintos esquemas de hipofraccionamiento en función de la expectativa de vida, localización tumoral y asociación o no a QT. La dosis más frecuentemente utilizada es 3000 cGy en 10 fracciones. En pacientes con metástasis cerebrales hay que realizar como primera medida RT craneal, y posteriormente si no existe deterioro de la situación basal se procede a valorar tratamiento sistémico con QT. En enfermos con buen estado general y escasa sintomatología neurológica se pueden realizar ambos tratamientos de forma concurrente. En el supuesto de metástasis cerebrales en pacientes con buen performance status, tumor extracraneal en situación de estabilización, menos de 3 metástasis, y tamaño tumoral de la lesión mayor no superior a 3 cm, hay que considerar la indicación de radiocirugía. Este tratamiento ofrece una alternativa a la cirugía, con resultados equiparables en supervivencia y fracaso local. En estos enfermos inicialmente se realiza RT craneal externa y posteriormente se asocia radiocirugía a las 3-4 semanas.

5.1.3. Seguimiento

En los pacientes operados con intención curativa se recomienda una revisión clínica con radiografía de tórax cada 3 meses los dos primeros años y cada 6 meses hasta los 5 años. No hay ninguna evidencia de que el seguimiento más allá del 5º año aporte algún beneficio. Se recomienda la realización de al menos una analítica anual. Otras exploraciones en el seguimiento, como la TC, en general sólo se consideran con indicación clínica. Los enfermos podrán ser seguidos indistintamente por Neumología o Cirugía Torácica. En los pacientes tratados con radioterapia radical con intención curativa, se deben realizar controles radiológicos frecuentes durante los primeros nueve meses para detectar complicaciones, especialmente la neumonitis postradioterapia. Este seguimiento lo realizará Oncología Radioterápica. Después el seguimiento es superponible al de los enfermos operados. Los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia paliativa serán seguidos por Oncología Médica. Tras finalizar el tratamiento se realizarán revisiones cada 3 meses los dos primeros años (con análisis trimestral y TAC torácico y de abdomen superior) y cada 6 meses hasta los 5 años (con análisis semestral y TAC torácico y de abdomen superior anual). El seguimiento de los enfermos en tratamiento paliativo lo realizará Oncología Médica y las visitas se programarán en función de los síntomas que vaya presentando el enfermo.

6. RADIOFRECUENCIA PULMONAR

6.1. Introducción

La terapia de ablación térmica percutánea representa un tratamiento local de tumores, en el cual se pretende la destrucción del tejido tumoral con energía térmica mediante el incremento o la disminución de la temperatura, de tal manera de conseguir daño celular irreversible y de manera circunscrita (Ahmed, Brace, Lee, & Goldberg, 2011; Clasen et al, 2009, p159; Goldberg et al., 2005). De manera amplia, estas estrategias pueden ser divididas en crioablación y ablación hipertérmica. En la ablación hipertérmica, el calor puede ser generado por ultrasonido o energía electromagnética (radiofrecuencia, microondas, láser, ultrasonido de alta intensidad focalizado, entre otros) (Ahmed et al., 2011; M. Beland, Mueller, & Gervais, 2007; Dodd III et al., 2000; Pua, Thornton, & Solomon, 2010; Simon, Dupuy, & Mayo-smith, 2005).

La guía mediante el uso de la imagen radiológica permite un abordaje mínimamente invasivo para la aplicación de la terapia de ablación hipertérmica. Dentro de estas técnicas, la ablación percutánea con radiofrecuencia ha alcanzado una notable consideración general, en la cual se hace uso fundamentalmente de la ecografía y la imagen de TC para guía del procedimiento (Beland et al., 2007; Clasen et al, 2009, p159; Gazelle, Goldberg, Solbiati, & Livraghi, 2000; Goldberg, Gazelle, & Mueller, 2000; Goldberg, 2001; Goldberg et al., 2005).

La terapia local mediante ablación guiada por imágenes ha ganado importancia sobre todo en el tratamiento de los tumores hepáticos primarios y metastásicos (Baere et al., 2001; Gazelle et al., 2000; Huang, Gervais, & Mueller, 2001; Izzo, Barnett & Curley, 2001; Wood et al., 2002). Además de su aplicabilidad en el hígado, esta técnica es considerada un tratamiento establecido para el osteoma osteoide y como alternativa en el tratamiento sintomático de los tumores óseos y tejidos blandos (Clasen et al, 2009, p159; Beland, Mueller y Gervais, 2007). También existe experiencia en el tratamiento del carcinoma de células renales en pacientes con Von-Hippel-Lindau y en pacientes no candidatos para nefrectomía

radical o nefrectomía parcial con conservación de la nefrona (Beland, Mueller y Gervais, 2007). Adicionalmente, desde hace unos años, existen indicaciones para el uso de la ablación por radiofrecuencia guiada por imagen para el tratamiento de los tumores pulmonares malignos primarios y secundarios, cuya primera publicación fue hecha por Dupuy et al en el año 2000. Desde entonces, la experiencia ha ido incrementándose debido a los resultados positivos que se han obtenido, tal como se comentará con más detalle en secciones subsiguientes.

Antecedentes históricos

Clasen et al (2009, p159) describe en su trabajo, de manera concisa, la evolución del uso de calor con diferentes propósitos. Según comenta, la aplicación de calor para producir coagulación de tejido vivo ya es mencionada en el papiro de Edwin Smith, que data aproximadamente del año 3000 AC. Se ha tenido conocimiento en la literatura egipcia y griega de que se utilizaban dispositivos tipo sondas que se calentaban con una llama para ser usado como emisor de calor. En el siglo XIX, se desarrolló el uso de la corriente directa, la cual comenzó a ser utilizada en la cauterización quirúrgica para controlar sangrado; en este caso, la corriente inducía un calentamiento por la resistencia existente en la punta de las sondas quirúrgicas.

El descubrimiento del calentamiento directo de tejidos vivos, mediante el uso de una corriente de radiofrecuencia, fue hecha por D'Arsonval en 1891 (J.-S. Huang et al., 2001). Él describió que una corriente alterna de alta frecuencia (10 kHz) no causa dolor ni contracciones musculares, pero provoca una elevación de la temperatura al pasar por el tejido vivo. Esta transformación de energía eléctrica en energía térmica dentro de los tejidos vivos, representa la base de la ablación con radiofrecuencia, la cual es actualmente la técnica más usada en el tratamiento de ablación térmica de tumores sólidos (Dupuy, 2011).

En el año 1900, Riviere demostró que al aumentar la densidad de la corriente eléctrica con un pequeño electrodo, se obtenían temperaturas mayores dentro del tejido con efectos destructivos. Al comienzo del siglo XIX, la electrocauterización era caracterizada por realizar coagulación inducida térmicamente en una extensión limitada. Ya en 1926, Cushing introdujo el uso de la energía de la

radiofrecuencia en neurocirugía para la ablación de los tumores intracraneales. En 1990, dos grupos independientes de investigadores introdujeron la ablación hepática por radiofrecuencia (Dodd III et al., 2000). La aplicación clínica de la ablación percutánea con radiofrecuencia para el tratamiento de tumores hepáticos fue posteriormente descrita por estos dos grupos al comienzo de la década de los 90. Desde entonces, el desarrollo técnico de la ablación por radiofrecuencia se ha centrado en la mejora de los sistemas de radiofrecuencia para inducir zonas de coagulación más grandes y predecibles (Clasen et al, 2009).

El tratamiento de los tumores pulmonares mediante ablación térmica por radiofrecuencia, fue descrito por primera vez en modelos animales con tumores pulmonares en el año 1995 (Dupuy, 2011; Lencioni et al., 2004) y posteriormente el grupo de Dupuy et al publicaron por primera vez su uso en pacientes en el año 2000. Desde entonces, se han ido publicado progresivamente múltiples experiencias relacionadas con el uso de RF percutánea en tumores pulmonares primarios y metastásicos, fundamentalmente en pacientes no operables por situación clínica desfavorable, con suficientes datos que actualmente demuestran su seguridad, pero con estudios de cohortes pequeñas y series de casos de una única institución, lo que traduce en datos prometedores pero débiles desde el punto de vista de evaluación científica mediante medicina basada en la evidencia (Chan, McDermott, Malone, & Dodd, 2011; Dupuy, 2011; Haasbeek et al., 2008; L. Huang et al., 2010; Monaco et al., 2006; Powell, Dexter, Scalzetti, & Bogart, 2009; Pua et al., 2010; Rose, Thistlethwaite, Sewell, & Vance, 2006; Zhu, Yan, & Morris, 2008). Incluso, se ha publicado alguna experiencia con la combinación de cirugía y RF (Sano et al., 2008), la combinación de RF y braquiterapia en altas dosis (M. D. Chan, Dupuy, Mayo-smith, Ng, & Dipetrillo, 2010), con resultados potencialmente beneficiosos.

Ya para el año 2004 se empezaron a realizar comunicaciones orales en diferentes congresos en España. Una de ellas, donde estuvo representado nuestra institución (Hospital Universitario Fundación Alcorcón) y el Hospital Sant Pau (Barcelona), fue en el Congreso de la SERAM (Sociedad Española de Radiología Médica) en el 2004 (Martel Villagrán et al., 2004). Posteriormente, el mismo grupo de trabajo, Hidalgo et al., publicaron en el año 2005, la primera experiencia en

España con el uso de radiofrecuencia para la ablación de tumores pulmonares (Hidalgo et al., 2005), con la participación de especialistas de radiodiagnóstico del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, y desde entonces se ha extendido su aplicación de manera progresiva en todo el país. Más tarde, en el año 2010, el grupo de trabajo del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, publicó en la revista Medicina Clínica de Barcelona su experiencia con una serie de casos de pacientes tratados con RF por tumores primarios de pulmón en dicha institución (Camacho et al., 2010), siendo la primera publicación de ese estilo dentro del grupo Sur de Madrid (OncoSur).

Actualmente, aunque se escasa la literatura nacional que verse sobre la RF percutánea en el tratamiento de tumores pulmonares primarios y metastásicos, se sabe de manera anecdótica, que dicha técnica es utilizada en algunas instituciones a nivel nacional.

6.2. Principios de la Radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia se ha definido de manera consensuada como la inducción de coagulación por medio de cualquier fuente de energía electromagnética con frecuencias inferiores a 30 MHz, aunque la mayoría de los generadores funcionan en el rango de 375-500 kHz (Goldberg et al., 2005). El principio de la ablación por radiofrecuencia (ARF) es la transformación de la energía electromagnética en energía térmica. Se basa en la aplicación de una corriente eléctrica alterna que oscila a una frecuencia alta (200-1200 kHz). La finalidad es crear un circuito cerrado en serie donde existe un generador, un electrodo dispersor grande (almohadillas-tierra), el paciente y el electrodo tipo aguja, creándose un circuito eléctrico alternante dentro del tejido del paciente. Debido a la alta resistencia del tejido tumoral en comparación a los electrodos metálicos, existe una marcada agitación de los iones en el tejido tumoral y adyacencias. También la alta frecuencia de la corriente eléctrica hace que los iones del tejido se agiten debido a los iones que intentan seguir los cambios en la dirección de la corriente eléctrica alterna a través de canales iónicos en los tejidos. La agitación de los iones produce calor por fricción dentro del tejido, el cual es considerado un conductor de electricidad imperfecto (llamada impedancia

eléctrica), fenómeno conocido como efecto Joule (Ahmed et al., 2011; Gazelle et al., 2000; Goldberg, 2001; P. Pereira et al., 2006; Rhim et al., 2001).

Para lograr la ablación del tumor localmente, evitando lesiones térmicas a las estructuras anatómicas críticas localizadas en las adyacencias del tejido diana, es esencial una inducción focalizada del calor. En los sistemas monopolares de RF, un polo eléctrico se coloca dentro del tejido diana y el segundo polo eléctrico se coloca sobre la superficie del cuerpo; en los sistemas bipolares de RF, ambos polos eléctricos se colocan dentro del tejido diana. De estos dos tipos de sistemas de radiofrecuencia, los dispositivos más utilizados son los sistemas monopolares, el cual comprende: el generador de RF, los cables, un electrodo tipo aguja "activo" colocado dentro del tejido diana, los electrodos dispersivos ("almohadillas de puesta a tierra") situados sobre la superficie del cuerpo, y el cuerpo del paciente (Rhim et al 2001). Como bien se ha comentado en el párrafo anterior, el tejido entre el electrodo "activo" y las almohadillas actúa como una resistencia. Dada la resistencia eléctrica relativamente elevada del tejido en comparación con la de los electrodos metálicos, existe una marcada agitación de los iones del tejidos (Ahmed et al., 2011; Gazelle et al., 2000; Goldberg, 2001; P. Pereira et al., 2006; Rhim et al., 2001). En consecuencia, el tejido es el que representa la fuente de calor y no el dispositivo caliente colocado en el tejido diana. Debido a la discrepancia entre la pequeña superficie del electrodo tipo aguja dentro del tejido diana y la del electrodo dispersivo grande en la superficie del cuerpo, la densidad del campo eléctrico se centra en las inmediaciones del electrodo tipo aguja, por lo tanto, el calentamiento se concentra en el tejido diana adyacente al electrodo tipo aguja. El uso de múltiples almohadillas grandes asegura una dispersión óptima de la corriente eléctrica dentro del cuerpo del paciente y minimiza el riesgo de calentamiento no deseado lejos del electrodo tipo aguja. Además, las almohadillas deben estar equidistantes al tejido diana y deben estar orientadas con el borde más largo de la superficie de cara al electrodo tipo aguja para evitar quemaduras en la piel en el lugar de las almohadillas (Clasen et al 2009, p159; Huang, Gervais y Mueller, 2001).

Efectos Biotérmicos

Los efectos térmicos dependen tanto de la temperatura del tejido como de la duración del calentamiento. La homeostasis de la célula se puede mantener si la temperatura normal del cuerpo se incrementa ligeramente en la región hasta 40°C. Un aumento de la temperatura a 42°C da como resultado que las células sean más susceptibles a los daños por quimioterapia o radiación. La exposición a 45°C durante varias horas causa daño celular irreversible. Un nuevo aumento de la temperatura a 50-55°C reduce el tiempo necesario para dañar de manera irreversible las células de 4-6 min. Con temperaturas entre 60 y 100°C, el daño térmico se produce casi inmediatamente, caracterizándose por la desnaturalización irreversible de las proteínas, el daño a las enzimas citosólicas y mitocondriales, y la destrucción de la estructura proteica del complejo ácido nucleico-histona tan importante del ADN. Este último evento ha sido evidenciado en el trabajo de Clasen et al, al verificar ultraestructuralmente la fragmentación final del ADN (Clasen et al., 2008). Histológicamente, estas altas temperaturas resultan en la llamada **necrosis coagulativa**, la cual clásicamente se puede observar en días posteriores a la radiofrecuencia (Ahmed et al., 2011; Jaskolka et al., 2010). Cuando la temperatura aumenta a más de 100 -110°C, el tejido se vaporiza y se carboniza (Rhim et al, 2001; Goldberg, 2001; Huang, Gervais y Mueller, 2001; Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Pereira et al, 2006). La vaporización y la carbonización es el resultado de un marcado aumento de la resistencia del tejido y, consecuentemente, en una menor eficacia de la energía de RF aplicada; por lo tanto, un aumento de la temperatura a más de 100°C debe ser evitada durante la ablación con RF. En consecuencia, alcanzar y mantener una temperatura dentro del rango de 60 - 100°C dentro del tejido diana, se considera óptimo para la ablación por radiofrecuencia (Goldberg, Gazelle y Mueller, 2000; Clasen et al 2009, p159; Pereira et al, 2006).

El umbral de temperatura de 50°C se usa solamente como referencia general, dado que la temperatura exacta a la cual las células mueren es dependiente de múltiples factores y del tipo de tejido. En base a diferentes estudios realizados que demuestran que la coagulación del tejido puede ser inducida por calor focalizado a una temperatura de 50°C por un tiempo menor a 5 minutos, se ha establecido esta

referencia estándar para las terapias térmicas tanto en estudios experimentales como en la práctica clínica (Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Pereira et al, 2006).

- *Interacción de la radiofrecuencia y las características del tejido*

Los parámetros físicos del tejido tumoral y del tejido circundante tienen un impacto significativo en la aplicación de la energía de RF. La conductividad eléctrica y térmica de cada tejido influye en la conducción de la corriente eléctrica alterna y la distribución de calor (Clasen et al 2009, p159; Huang, Gervais y Mueller, 2001).

El foco de calor generado por el campo eléctrico alterno se encuentra inmediatamente adyacente a la punta del electrodo de RF no aislado. Debido a que se producen altos gradientes térmicos durante la ablación por RF, la conducción térmica contribuye significativamente al calentamiento del tejido en la periferia de la zona de ablación. Por ello, se presentan varios escenarios en relación con la conductividad (Clasen et al 2009, p159).

La existencia de una alta conductividad térmica puede contribuir a la pérdida de calor en la periferia de la zona de ablación. Por otro lado, el aumento de la conductividad también térmica permite que el calor se difunda más rápido y profundamente en el tejido y, en consecuencia, permite una mayor afluencia de energía y mayores volúmenes de coagulación (Clasen et al 2009, p159).

También sucede que los tejidos con baja conductividad térmica localizados en las adyacencias del tejido tumoral hacen que se incremente el calor en el centro del tumor, particularmente cuando se aplica energía de radiofrecuencia por un largo período y en los tumores pequeños. Por ejemplo, el calentamiento de un carcinoma hepatocelular en un hígado cirrótico (el cual ya tiene una conductividad térmica baja) puede estar aumentado (Clasen et al 2009, p159).

Igualmente la conductividad eléctrica del tejido tumoral y del tejido circundante influye en el campo eléctrico. La modulación de la conductividad eléctrica en los alrededores del electrodo de radiofrecuencia puede lograrse inyectando un fluido conductor (tal como solución salina), la cual es dependiente de las capacidades

del generador, del tipo de fluido, del volumen y de la concentración del fluido inyectado. Se describe que la aplicación de pequeñas cantidades de solución salina en altas concentraciones aumenta la eficacia de la aplicación de la energía, mediante el aumento de la conductividad eléctrica en los alrededores del electrodo de radiofrecuencia. En contraste, existe una relación inversa entre el volumen de coagulación y la impedancia total del circuito eléctrico: una alta impedancia, que corresponde a una baja conductividad eléctrica, se correlaciona con mayores volúmenes de coagulación. Por lo tanto, una baja conductividad eléctrica del tejido que rodea al tumor puede aumentar la eficacia de la ablación con RF. Por ejemplo, la ablación de RF en el tejido pulmonar se caracteriza por una baja conductividad eléctrica del parénquima pulmonar normal, dando lugar a un calentamiento resistivo pronunciado en la interfaz de tejido tumoral (el cual tiene una alta conductividad eléctrica) y el tejido pulmonar (que tiene una baja conductividad eléctrica) (Clasen et al 2009, p159).

Por lo tanto, además del foco de calor adyacente al electrodo de RF, hay un segundo foco de calor en la periferia del tumor, el cual conduce a mayores volúmenes de coagulación. Por otro lado, una baja conductividad eléctrica en los límites tumorales puede restringir el flujo de corriente en el tejido periférico, y en consecuencia, podría obstaculizarse la inducción de un margen de seguridad (Clasen et al 2009, p159; Huang, Gervais y Mueller, 2001).

- *Interacción de la radiofrecuencia y flujo sanguíneo*

La convección que se produce por medio del flujo sanguíneo conduce a eliminación de calor; por lo tanto, la vascularización del tejido tumoral y el tejido circundante determinan significativamente la eficacia de la energía aplicada (Clasen et al 2009, p159).

Vasos macroscópicos con un diámetro de más de 1 mm pueden conducir a un efecto disipador de calor. En efecto, la forma de la coagulación se altera lejos del vaso sanguíneo, y el volumen global de coagulación se reduce. Este efecto de enfriamiento del flujo sanguíneo puede proteger los vasos macroscópicos de una lesión térmica y reduce el riesgo de hemorragia y trombosis (Clasen et al 2009,

p159).

Por otro lado, se incrementa la probabilidad de una ablación incompleta debido a la posibilidad de persistencia de células tumorales vivas adyacentes a dichos vasos, debido al efecto disipador de los mismos (Clasen et al 2009, p159).

Modelos realizados por ordenador han demostrado que incrementos en la perfusión disminuyen exponencialmente la zona de ablación y el tiempo para alcanzar el equilibrio. Para tumores más pequeños (2-3 cm), la ablación del tumor se supone que debe ser determinada principalmente por la perfusión del tejido exterior. Para tumores más grandes (4-5 cm), la perfusión interna del tumor se supone que es la predominante (Clasen et al 2009, p159).

Debido al impacto significativo del flujo sanguíneo en la eficiencia de la ablación por RF, se han desarrollado varias estrategias para superar esta limitación: disminución farmacológica del flujo sanguíneo, oclusión temporal con globo vascular de vasos específicos (por ejemplo, en la ablación por RF hepática, se ocluirían la arteria hepática, la vena suprahepática, la porta), la embolización intraarterial o quimioembolización, y la maniobra de Pringle (oclusión de la porta) en el caso de la ablación por RF hepática intraoperatoria (Goldberg, Gazelle y Mueller, 2000; Clasen et al 2009, p159).

En la Figura 26 se esquematizan estos conceptos comentados anteriormente.

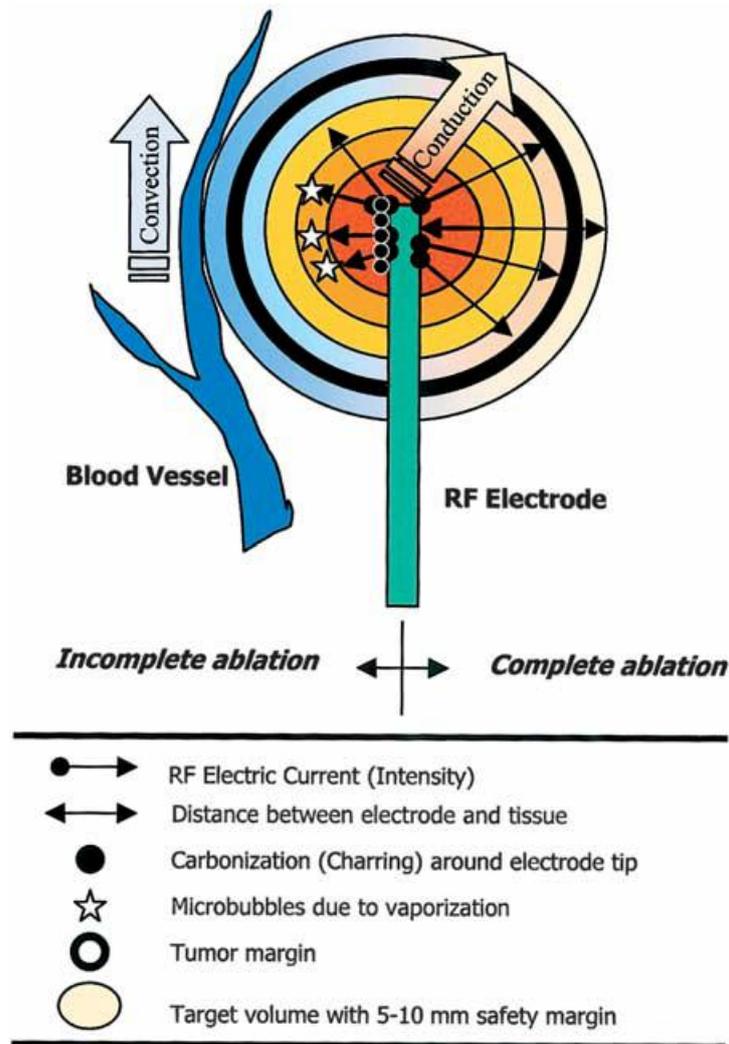


Figura 26. El esquema ilustra la eficacia del calor. Para lograr una ablación adecuada, es necesario un volumen de calentamiento objetivo eficaz (es decir, el tumor dentro de un margen de seguridad de parénquima hepática normal). La producción de calor se puede aumentar aumentando la cantidad de corriente eléctrica (flechas unidireccionales). La cantidad de calor conducido es disminuido por la distancia del tejido de la punta del electrodo (flecha bidireccional), microburbujas (estrellas), y la carbonización (puntos) alrededor de la punta del electrodo. La convección debido a la existencia de un vaso adyacente es un factor importante de la pérdida de calor, lo cual resulta en un calentamiento insuficiente para lograr una adecuada termoablación (Rhim et al, 2001)

6.3. Sistemas de Radiofrecuencia

Existen varios tipos de sistemas de radiofrecuencia comercialmente disponibles en el mercado (Tabla 12). Cada uno de los generadores de estos sistemas tiene un algoritmo predefinido para realizar la ablación del tejido tumoral, cuya duración está entre 6 y 20 minutos (Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Pereira et al, 2006).

Tabla 12. Datos técnicos y características de los sistemas de radiofrecuencia más usados (Clasen et al 2009, p159).

RF system	CC (Valleylab)	HiTT 106 (Integra)	Model 1500X (RITA)	RF 3000 (Boston Scientific)	CelonLab Power (Olympus)
Principle	Monopolar	Monopolar	Monopolar	Monopolar	Bi- and Multipolar
Maximum power output	200 W	60 W	250 W	200 W	250 W
Frequency	480 kHz	375 kHz	460 kHz	480 kHz	470 kHz
Applicator type	Internally cooled	Perfusion	Multitined expandable Christmas tree	Multitined expandable Umbrella	Internally cooled
Applicator tip configuration	Straight	Straight			Straight
Applicator shaft diameter	1.6 mm (single) 3 × 1.6 mm (cluster)	1.7 mm	2.2 mm	2.5 mm	1.8 mm (1–6 applicators)
Monitoring of ablation	Tissue impedance	Tissue impedance	Tissue impedance and temperature	Tissue impedance	Tissue resistance

Existe una llamada ecuación de bio-calor que puede ser sintetizada en el siguiente enunciado:

$$\text{Extensión de la coagulación} = \text{energía aplicada} \times \text{interacción local del tejido} - \text{pérdida de calor}$$

De acuerdo con esta ecuación, una estrategia para extender el volumen de coagulación es la de incrementar la cantidad de energía aplicada. Por ello, se han realizado investigaciones para optimizar la aplicación de energía en el sistema, mediante el desarrollo de las siguientes estrategias (Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Huang, Gervais y Mueller, 2001; Beland, Mueller y Gervais, 2007; Pereira et al, 2006; Goldberg et al, 2005):

- Electrodo con refrigeración interna
- Electrodo con perfusión
- Electrodo múltiple en racimo
- Electrodo múltiple expandible
- Electrodo bipolares y multipolares
- Modificación del algoritmo de aplicación de energía

Adicionalmente, también se puede modificar la interacción local del tejido incrementando su conductividad en el tejido diana, mejorando la conducción del

calor dentro del tejido o incrementando la vulnerabilidad del tejido al calor. La pérdida de calor puede ser modulada mediante enfriamiento del tejido mediado por perfusión (Clasen et al 2009, p159; Pereira et al, 2006).

Sistemas Monopolares de Radiofrecuencia

La mayoría de los sistemas de ablación por radiofrecuencia que se usan en la actualidad operan en modo monopolar. Como se ha comentado en párrafos anteriores, estos sistemas usan dos tipos de electrodos diferentes (Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Huang, Gervais y Mueller, 2001; Beland, Mueller y Gervais, 2007; Pereira et al, 2006):

- Un electrodo intersticial (conocido simplemente como electrodo)
- Un electrodo dispersivo (conocido como almohadilla)

La corriente alterna es emitida por un generador de RF, con una potencia de salida de 60W (HiTT 106©, Integra, Plainsboro, NJ, USA), 200W (RF 3000©, Boston Scientific, Mountain View, CA, USA, and CC©, Valleylab, Boulder, CO, USA), o 250W (1500X©, RITA Medical Systems, Mountain View, CA, USA). El electrodo intersticial se introduce en el tejido diana y dirige energía hacia el tumor, creando un volumen de corriente de alta densidad y calor localizados (Clasen et al 2009, p159).

Existen dos diseños de electrodos monopolares que son:

- Tipo aguja con punta metálica no aislada (expuesta)
- Tipo electrodo múltiple

Electrodos con refrigeración interna

Los electrodos con refrigeración interna son tipo aguja simple, en la cual está circulando un fluido internamente mediante perfusión (agua o suero salino), sin llegar a entrar en contacto con el tejido circundando el electrodo. Mediante el enfriamiento de la punta del electrodo se puede incrementar la salida de poder del generador, previniendo la vaporización y carbonización adyacente al tejido diana, debido a la reducción de la temperatura en la interfaz electrodo-tejido. Subsecuentemente, se previene o retrasa el efecto deletéreo que produce el

incremento de la impedancia. Para asegurar la completa coagulación del tejido circundante al electrodo de RF, el sistema de refrigeración debe apagarse al finalizar la aplicación de energía de RF por el generador.

La aplicación de energía adicional de manera pulsátil aumenta aún más la intensidad media de energía transmitida. Cuando se usan pulsos de RF, los períodos de alta potencia de salida se alternan rápidamente con períodos de salida de baja potencia. De esta manera, los períodos de baja potencia permiten enfriamiento preferente del tejido adyacente al electrodo de RF sin una disminución significativa del calor más profundamente en el tejido. La combinación de RF pulsátil y refrigeración interna conduce a un aumento sinérgico de la coagulación inducida.

Los electrodos de refrigeración interna están disponibles como un **electrodo recto único** (sistema *Cool-tip* de Valleylab, Covidien) o un **electrodo en racimo** (con tres electrodos rectos en un aplicador (Valleylab)). Se ha calculado que el electrodo tipo Cool-tip puede crear una zona de ablación de aproximadamente 2 cms (calculados en tejido hepático normal). La intención de los electrodos de racimo es aumentar la superficie del electrodo de radiofrecuencia y, posteriormente, a aumentar la cantidad de energía emitida hacia el tejido diana (Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Huang, Gervais y Mueller, 2001; Beland, Mueller y Gervais, 2007; Pereira et al, 2006).

Sistema de Electrodos Múltiples Expandibles

Este tipo de sistema de electrodos presenta múltiples electrodos que se despliegan de una aguja única. Existe un **sistema en tipo estrella**, que despliega 4, 9 o 12 electrodos desde una aguja 14G (RITA Medical Systems), y otro **sistema tipo paraguas**, que contiene 10 electrodos que se despliegan de una aguja 13G (LeVeen, Boston Scientific).

Los electrodos en estos sistemas múltiples están eléctricamente conectados en paralelo, lo que implica que la corriente que fluye por cada electrodo por separado puede variar dependiendo de las propiedades del tejido local. Estos sistemas de electrodos pueden crear zonas de ablación de aproximadamente 3 a 4 cms de diámetro, que debe tenerse en consideración debido a que se asocian a patrones

de calentamiento irregulares. Se consideran más invasivos y presentan mayores complicaciones asociadas (Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Huang, Gervais y Mueller, 2001; Beland, Mueller y Gervais, 2007; Pereira et al, 2006).

Electrodos con perfusión

El principio de estos electrodos es la infusión continua de fluido dentro del tejido diana, a través de 2 o 4 microporos en la punta del electrodo de RF (Integra, RITA). Se utiliza suero salino normal o hipertónico para incrementar la conductividad del tejido, con reducción subsecuente de la resistencia, permitiendo incrementar la energía aplicada. Estos electrodos permiten áreas de coagulación más amplias. La desventaja de la infusión de suero salino es su distribución impredecible y la posibilidad de zonas de coagulación irregulares (Clasen et al 2009, p159).

Sistemas Bipolares y Multipolares

En los sistemas de RF bipolares la corriente oscila entre dos electrodos intersticiales, sin necesidad de almohadillas. Pueden estar juntos en el mismo aplicador de manera longitudinal, o estar separados en diferentes aplicadores. Este tipo de sistema restringe el flujo de corriente a la zona de los electrodos, previniendo la refrigeración mediada por perfusión del tejido, resultando en mayor calor focal entre los electrodos. Requiere una colocación más precisa de los electrodos para crear una zona confluyente de necrosis, limitado por los cambios locales de conductividad debido a la ablación del tejido en sí. Por ello, estos sistemas usan infusión de suero salino para incrementar la cantidad de energía entre electrodos (Clasen et al 2009, p159; Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011; Huang, Gervais y Mueller, 2001; Beland, Mueller y Gervais, 2007; Pereira et al, 2006).

Los electrodos multipolares están formados por pares de electrodos bipolares en aplicadores o agujas individuales (Clasen et al 2009, p159).

Almohadillas y generadores

Los generadores de RF tienen tres funciones esenciales: generar potencia,

controlar y ser interfaz con el usuario. Son circuitos de resistencia que están gobernados por la *ley de Ohm*: $I = V/Z$, donde la I es la corriente en amperios, la V es el voltaje en voltios y la Z es la impedancia en Ohms (Ω). La potencia P está definida como el producto del voltaje y la corriente: $P = VI = V^2/Z = I^2Z$. Así tenemos que la potencia de salida está controlada por el voltaje de salida y la impedancia del circuito, en los cuales están incluidos todos los factores posibles, como lo son el diseño del electrodo, el microambiente del tejido diana, las propiedades del tejido afectado propiamente dicho, y la conectividad de las almohadillas. Debido a que la potencia depende de la impedancia, la ablación por RF puede estar limitada en áreas de alta impedancia tisular, como es el caso del pulmón, aún si el tejido tiene alta conductividad. Cuando la impedancia tisular aumenta, la potencia de salida tiende a disminuir. Los generadores con mayor disponibilidad en el mercado son de 150 a 250 W, lo cual es considerado en algunos escenarios (nuevamente, el pulmón). Diseños con mayor potencia están actualmente en desarrollo para lograr superar esta limitación (Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011).

El factor más importante que distingue a los generadores comercialmente disponibles es el sistema de "feedback" y control:

- Generadores basados en control por impedancia
- Generadores basados en control por temperatura

El control de la energía dirigida se realiza mediante un mecanismo de "roll-off" basado en la impedancia del tejido (Integra, Boston Scientific, Valleylab) o en la temperatura del mismo (RITA systems) (Clasen et al 2009, p159).

Es los sistemas desarrollados por Boston Scientific, la potencia se inicia en un nivel bajo (usualmente 20-50 W) y luego va incrementándose gradualmente hasta se eleva prácticamente hasta infinito. En los sistemas de Valleylab, se inicia el proceso en niveles máximos de potencia, realizándose un "roll-off" o apagado automático por corto período cuando la impedancia se eleva rápidamente, con la finalidad de permitir el enfriamiento y rehidratación tisular, para posteriormente permitir mayor potencia al encenderse nuevamente el generador de RF. Este algoritmo de pulsos de RF ha demostrado que aumenta la zona de ablación y

disminuye el tiempo del procedimiento.

La temperatura de la punta del electrodo también se monitorea en algunos sistemas, siendo el diseñado por RITA/AngioDynamics el que utiliza dicha información para controlar la potencia de salida. En este tipo de sistema, la potencia de salida se va aumentando de manera escalonada hasta alcanzar los 95°C, manteniendo esta temperatura por 20 a 30 minutos.

Las almohadillas usadas en los sistemas monopolares son diseñadas para permitir extensas superficies disipadoras de la corriente a través de la piel. No obstante, se debe tener en consideración que la corriente puede congregarse en los márgenes de las almohadillas que están más cercas del electrodo intersticial, produciendo quemaduras en la piel si se utilizan pocas almohadillas o se colocan de manera irregular (Ahmed, Brace, Lee y Goldberg, 2011).

6.4. Ablación con Radiofrecuencia en Tumores Pulmonares

La **resección quirúrgica** sigue siendo el **tratamiento de elección en los pacientes con estadios tempranos (estadios I y II)**, como lo establecen las diferentes guías de actuación a las cuales se hizo referencia en capítulos previos (NICE, 2011). Incluso la cirugía es catalogada como curativa por algunos autores (Saeed & Anderson, 2011).

Stage grouping by tumour/node/metastasis (TNM) subsets

		Tumour			
		T1	T2	T3	T4
Nodes	N0	IA	IB	IIB	IIIB
	N1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
	N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

Key	
	Patient should be offered surgery if no medical contraindications and adequate lung function
	Surgery may be suitable for some patients, based on clinical judgement
	Not suitable for surgery

Tabla 13. Esquema de selección de caso quirúrgico según estadificación (Saeed y Anderson, 2011)

No obstante, se ha estimado que *más del 15% de todos los en pacientes con CPNM en estadios I y II, y 30% de los que tienen más de 75 años de edad, no son considerados candidatos quirúrgicos* (Dupuy, 2011). Adicionalmente, Saeed y Anderson (2011) mencionan que sólo $\frac{1}{4}$ de los casos de cáncer de pulmón no microcítico tiene enfermedad resecable quirúrgicamente.

Por otro lado, aunque generalmente la existencia de metástasis en el pulmón es un indicador de diseminación de la enfermedad, en muchos casos la metástasis pulmonar es el único sitio afectado por la enfermedad. En pacientes con un número determinado de lesiones metastásicas en pulmón, que posean características biológicas favorables (sarcoma, carcinoma de células renales, carcinoma colorrectal, carcinoma de mama), la cirugía es considerada una opción viable, que podría mejorar el pronóstico, dependiendo del tamaño, resección de márgenes completa y estado de afectación ganglionar.

La categorización de “**médicamente inoperable**” o “**candidato no quirúrgico**”, incluye pacientes con comorbilidades o reserva pulmonar limitada, debido al riesgo no despreciable de complicaciones y muerte operatoria (Lanuti et al., 2009; Varela-Simó et al., 2005).

Para los pacientes con cáncer de pulmón catalogados como “*candidato no quirúrgico*”, la radioterapia externa ha sido considerada la opción terapéutica local estándar, con una supervivencia global a los 2 años de aproximadamente 51%. Más recientemente, las técnicas de radioterapia estereotáctica, que utilizan técnicas de imagen avanzadas y supresión de la respiración, están siendo usadas con mayor frecuencia debido a la evidencia acumulada en relación con los buenos resultados en control local, usando dosis más elevadas con menos fraccionadas, llegando a estimarse unos rangos de supervivencia global a los 3 años de 42 a 60% (Dupuy, 2011).

La **ablación por radiofrecuencia percutánea guiada por TC** es una alternativa a la radioterapia. Ofrece tanto al clínico como al paciente una alternativa terapéutica repetible, efectiva, económica y segura para tratamiento paliativo y, en algunos casos, curativo tanto para tumores primarios como metastásicos en el pulmón, potencialmente útil antes o concurrentemente con la terapia sistémica y radioterapia (Dupuy, 2011).

Paciente “medicamente inoperable” o “candidato no quirúrgico”

La Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico realizada por la SEPAR del año 2005 (Varela-Simó et al, 2005), define la **operabilidad u operabilidad funcional** del paciente como su capacidad para tolerar una cirugía de resección pulmonar sin que representen un elevado riesgo de muerte o de secuela invalidante. Por otro lado, la **resecabilidad u operabilidad oncológica**, es la capacidad, evaluada preoperatoriamente, para resecar completamente todo el tejido tumoral con un pronóstico de beneficio, demostrado o presumible.

En dicha normativa de la SEPAR, se concluye ofreciendo las siguientes recomendaciones:

“Consideraciones generales

Las consideraciones que figuran en este manual no pueden tomarse como criterios absolutos. No existen límites indiscutibles para la operabilidad del paciente con carcinoma broncogénico, y cualquier caso dudoso se debe someter a discusión individualizada por un equipo interdisciplinario en el que participen todos los facultativos implicados en el proceso (cirujanos torácicos, anestesiólogos, intensivistas, neumólogos, oncólogos...).

Situación general y comorbilidad

- La edad del paciente, por sí sola, no es una variable que permita decidir la inoperabilidad.
- En pacientes octogenarios se desaconsejan la neumonectomía y la lobectomía ampliada.
- Se desaconseja cualquier resección pulmonar en pacientes con un índice ECOG-WHO ≥ 2 o Karnofsky $\leq 50\%$.
- Cualquier comorbilidad con un pronóstico demostrado peor que el del carcinoma broncogénico sin tratamiento quirúrgico debe considerarse un criterio de inoperabilidad.

– En presencia de estenosis carotídea o coronaria con indicación quirúrgica, esta cirugía debe realizarse antes de la resección pulmonar.

Evaluación de la función pulmonar (Figura 27)

– Todos los pacientes en los que se indique una resección pulmonar por carcinoma broncogénico se deben estudiar mediante gasometría arterial y espirometría forzada.

– El estudio de difusión es recomendable en todos los casos y obligatorio en pacientes con patología pulmonar intersticial, disnea no justificable y/o quimioterapia de inducción, independientemente de los valores de los volúmenes pulmonares.

– La función pulmonar debe evaluarse cuando los pacientes están clínicamente estables y con la máxima broncodilatación, después de un período de abstinencia tabáquica. Es obligatorio optimizar el tratamiento farmacológico antes de la cirugía.

– Si el FEV1 es $> 80\%$ del teórico no se precisan más pruebas adicionales. En las demás situaciones se debe calcular el FEV1-ppo para la resección propuesta.

– Para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria se recomienda utilizar la gammagrafía pulmonar de perfusión con ^{99}Tc en posiciones PA y AP. En su defecto, es aceptable el cálculo basado en el número de segmentos pulmonares funcionantes que se van a resecar.

– Si la difusión es $< 60\%$ del valor teórico (al 50% para la lobectomía), es necesario realizar otras pruebas para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria.

– Si el FEV1-ppo es $< 30\%$ del valor teórico, se desaconseja la cirugía.

Pruebas de esfuerzo

– En pacientes con FEV1-ppo y/o TLCO $< 40\%$ se debe indicar una prueba de consumo de oxígeno en ejercicio.

- Un $\dot{V}O_2\text{máx} \geq 10\text{-}15$ ml/min/kg identifica pacientes operables, aunque con un riesgo operatorio importante.
- Un $\dot{V}O_2\text{máx} \leq 10\text{-}15$ ml/min/kg contraindica la cirugía de resección pulmonar.
- No se recomienda ningún estudio hemodinámico invasivo en la evaluación del riesgo de la resección pulmonar”.

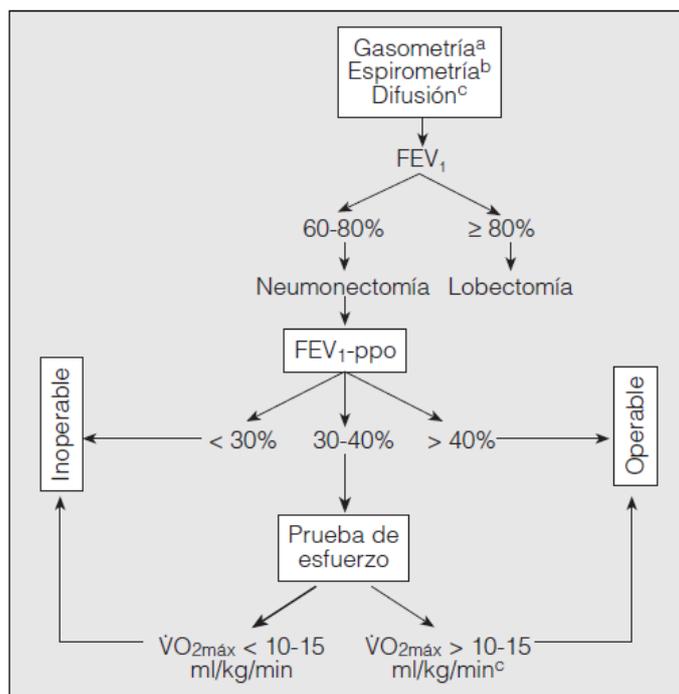


Figura 27. Algoritmo para la evaluación del riesgo quirúrgico en pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar. (Los criterios resumidos en este algoritmo no deben considerarse indiscutibles. No existen límites absolutos y cualquier caso dudoso se debe evaluar por un equipo multidisciplinar.) FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV₁-ppo: volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho postoperatorio; $\dot{V}O_2\text{máx}$: consumo de oxígeno en esfuerzo máximo. a) Los valores gasométricos no constituyen un criterio absoluto de operabilidad. b) El cálculo de la TLCO es recomendable en todos los casos y obligado en pacientes con disnea no justificable por los volúmenes pulmonares, enfermedad intersticial o quimioterapia de inducción. c) Aunque el paciente pueda considerarse operable, no lo es sin un riesgo importante.

Los criterios de inoperabilidad se han definido para la Guía del Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre (López Encuentra, 2010) y para la Guía Clínica para Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón (Donado et al, 2007) del grupo de OncoSur en Madrid (del cual es parte el Hospital Universitario

Fundación Alcorcón y que se fundamenta en gran parte en la del Grupo del Hospital 12 de Octubre).

Criterios de Inoperabilidad

1. Edad superior a 80 años y estadio superior a I clínico o si precisa resección mayor de lobectomía.
2. Edad superior a 70 y estadio clínico superior a II clínico fundamentalmente, si el tumor es central y precisa de neumonectomía.
3. Estado clínico general igual o inferior al 50% del grado de actividad de la escala de Karnofsky, no reversible. (Tabla 14).
4. Enfermedad asociada severa e incontrolable, tales como enfermedad mental, o cualquier otra patología o situación clínica que limite seriamente, y de forma permanente o prolongada, las capacidades psico-físicas más básicas del paciente, que limite la cirugía o cuyo pronóstico intrínseco sea fatal a corto plazo.
5. Rechazo del paciente a la terapia quirúrgica sola o combinada.
6. PaCO₂ superior a 45 mmHg irreversible no secundaria a alcalosis metabólica.
7. Capacidad vital menor del 45% irreversible excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
8. FEV1 preoperatorio real postbroncodilatador menor de 1 litro y del 30% del valor teórico, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón. En pacientes con FEV1 entre 1 y 2 litros, si el FEV1 predicho postoperatorio es menor de 800 ml y del 30%, considerando, también, otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, test de marcha, perfusión contralateral).
9. Difusión pulmonar (DLCO) preoperatorio menor del 40%, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
10. Difusión pulmonar (DLCO) predicho postoperatorio menor del 40%.
11. Cardiopatía grave e incontrolable (principalmente cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias o enfermedad valvular), tras evaluación conjunta con cardiología para el establecimiento de la inoperabilidad.
12. Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes

mayores de 75 años, incontrolable, tras evaluación conjunta con Cirugía vascular y Anestesia para el establecimiento de la inoperabilidad.

13. En pacientes en donde el riesgo, por cualquiera de los criterios previos, permanece en una zona de incertidumbre deben considerarse los siguientes factores cuya presencia es desfavorable: edad mayor de 65 años, lateralidad derecha, resección superior a lobectomía, comorbilidad (EPOC, hipertensión arterial, enfermedad vascular arterial periférica, diabetes), pérdida de peso, hipoalbuminemia y bajo índice de peso corporal (menor de 19).

Tabla 14

CLASIFICACIÓN ESTADO CLÍNICO GENERAL (Escala de Karnofsky)

Normal	100
Capaz de efectuar las actividades normales	90
Signos o síntomas menores	80
Se cuida a sí mismo; incapaz para efectuar una actividad normal total o para trabajar activamente	70
Requiere asistencia ocasional pero capaz para cuidarse para la mayoría de las necesidades	60
Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuente	50
Afectado; requiere cuidado y asistencia especial	40
Afectado severamente; indicación de hospitalización; muerte no inminente	30
Muy enfermo; hospitalización necesaria; tratamiento activo de soporte	20
Moribundo	10
Muerte	0

6.5. Ablación por Radiofrecuencia de Cáncer de Pulmón

Indicaciones

La decisión de realizar tratamiento del cáncer de pulmón con RF percutánea guiada por TC se debe realizar por un equipo multidisciplinario conformado por oncólogos, oncólogo radioterapeuta, neumólogos, radiólogos intervencionistas especializados en tórax, cirujanos torácicos y anatomopatólogos, debido a que esta técnica aún no es considerada un tratamiento establecido (Pereira y Salvatore, 2012; Sofocleou et al, 2011).

Según Dupuy (2011), quien tiene en su haber múltiples publicaciones en la literatura científica en relación con el uso de la ablación por radiofrecuencia de cáncer de pulmón (incluyendo el primer artículo publicado en el año 2000), esta técnica está indicada fundamentalmente en dos escenarios clínicos:

- **Terapia con intención curativa:**
 - Pacientes candidatos no quirúrgicos, debido a la presencia de condiciones de comorbilidad médica u otras contraindicaciones de cirugía, como la existencia de pobre reserva cardiopulmonar.
- **Terapia con intención paliativa**
 - Pacientes con limitada respuesta a radioterapia repetida o cirugía, con la finalidad de control local del dolor a nivel de la pared torácica o plexo braquial.

Se incluyen a los pacientes con cáncer primario de pulmón y pacientes con *metástasis pulmonares limitadas* (oligometastásicos: 5 o 6 lesiones) y a los catalogados como *biológicamente susceptibles o favorables* (sarcomas, carcinoma de células renales, carcinoma colorrectal, carcinoma de mama).

Recientemente se ha publicado el *Estándar de Práctica: Guía de Termoablación de Tumores Primarios y Secundarios de Pulmón, de la Sociedad de Cardiología y Radiología Intervencionista de Europa (CIRSE)*, en enero del año 2012 (P. L. Pereira & Salvatore, 2012). En dicha Guía Estándar también se establece que el uso de la **RF en el tratamiento de cáncer de pulmón, se debe reservar para pacientes que no son candidatos para la resección quirúrgica curativa,**

debido a comorbilidad cardiorrespiratoria o función vital insuficiente de los pulmones, indicación que comparten diferentes autores en sus últimas publicaciones (Dupuy, 2011; Sofocleous et al, 2011; Sharma et al, 2011; NICE, 2010; Gómez et al, 2009; Scott et al, 2007).

Adicionalmente, en dicha guía se establece que el máximo diámetro del tumor no debe ser superior a 3,5 cm. Por lo tanto, las limitaciones de tamaño indican que sólo el estadio IA y estadio IB del CPNM pueden ser tratados con ablación térmica.

Si el paciente tiene pocas probabilidades de vivir más de 1 año debido a su condición médica o cardiorrespiratoria de base y tiene el cáncer produce poca sintomatología, la RF no está clínicamente indicada (Dupuy, 2011).

Contraindicaciones

Las contraindicaciones pueden ser divididas en (Gómez et al, 2009):

- Dependientes del paciente
 - Diátesis hemorrágica o trastorno de la coagulación, sepsis, infección respiratoria o infección en el punto de punción.
- Dependientes del tumor
 - No se identifican contraindicaciones absolutas
 - Relativas:
 - Lesiones mayores a 4 cm y distancia al hilio menor a 1 cm, debido al riesgo de tratamiento incompleto y posible daño a órganos vecinos.
 - Lesión en contacto con grandes vasos (mayores a 3 mm de diámetro), por el efecto disipador del mismo.
 - Lesión en contacto con estructuras bronquiales menores a 2 mm o de localización central.
 - Expectativa de vida menor a 1 año

6.5.1. TÉCNICA DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA PERCUTÁNEA (ARF) EN CÁNCER PRIMARIO DE PULMÓN.

La técnica para realizar el procedimiento de ablación por radiofrecuencia de tumores pulmonares, es descrita de manera similar por diferentes autores (Pereira y Salvatore, 2012; Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Dupuy, 2011; Beland, Mueller, y Gervais, 2007; Dupuy et al, 2002), con diferencias sutiles que son propias del estilo de cada intervencionista y que no modifican sustancialmente el resultado que se pretende conseguir.

Pereira y Salvatore (2012) describen la técnica en su artículo “Estándares de la Práctica: Guías para la Ablación Térmica de Tumores Primarios y Secundarios de Pulmón”, publicado en la revista Cardiovascular Interventional Radiology del 2012, como parte de las guías del CIRSE.

Estos autores mencionan en dicha guía que, partiendo de la base de la preferencia del paciente o del radiólogo, el procedimiento de ablación se realiza con una técnica estéril y con el paciente bajo anestesia general o con anestesia local y sedación consciente, hechos también comentados en diferentes publicaciones (Chan et al., 2011; Dupuy, 2011; Zhu et al., 2008). Algunos autores han confirmado que no existen diferencias en el desarrollo del procedimiento ni en la evolución clínica postradiofrecuencia cuando el paciente ha estado bajo anestesia general o bajo sedación profunda, por lo que favorecen el uso de la sedación profunda, debido al menor tiempo para la recuperación del paciente (Hoffmann et al., 2006). Incluso el uso de anestesia epidural ha mostrado ser aplicable y válida para realizar el procedimiento de RF en pacientes con pobre función pulmonar (Pouliquen, Kabbani, Saignac, Gekiere, & Palussiere, 2010).

Después de seleccionar un abordaje adecuado, se inserta el electrodo a través de la piel, directamente en el tejido diana bajo la guía de TC. La TC es la técnica de imagen más precisa para realizar procedimientos de ablación percutánea en el pulmón. Es necesario colocar el dispositivo en la posición exacta (de acuerdo a las recomendaciones de los diferentes electrodos disponibles comercialmente) y debe confirmarse al menos en dos planos diferentes en el TC. Los signos vitales (pulso, presión arterial y la saturación de oxígeno) son monitoreados, y

administran analgésicos a demanda cuando el procedimiento se realiza bajo sedación consciente. Las lesiones localizadas cerca de la pleura y que pueden ser tratadas con RF, a menudo requieren tratamiento del dolor (Pereira y Salvatore, 2012).

Luego de confirmar la correcta posición del electrodo mediante cortes de TC, se aplica energía siguiendo el algoritmo recomendado para la ablación del tejido pulmonar. Durante la ablación térmica, se forma la opacidad en vidrio esmerilado que corresponde al tumor y hemorragia parenquimatosa circundante, por lo general más grande que el tumor inicial antes de la ablación, la cual debe ser vigilada mediante cortes de TC intermitentes. La extensión de la opacidad perilesional circundando la lesión tratada, valorada inmediatamente postablación, ha demostrado que predice la eficacia de la ablación térmica. El tejido tumoral se considera que está incluido en la zona de ablación cuando la opacidad en vidrio deslustrado ha rodeado completamente el tumor. Dicha opacidad debe en un margen circunferencial de al menos 5 mm alrededor del tumor para considerar completa la ablación del tumor. Algunos autores recomiendan que el área de postablación deba ser de 4 veces el área del tumor antes de la ablación. La tasa de ablación completa es de 96% a los 18 meses cuando la relación es superior a 4, frente a 81% de respuesta completa cuando esta relación es inferior a 4 ($p = 0,02$). Cuando se consigue ese margen de seguridad circunferencial de al menos 5 mm, el electrodo activo puede ser retirado, coagulando el trayecto de punción al menos desde 2 cm por encima de los bordes del tumor inicial. Se realiza un TC al final del procedimiento de ablación para excluir complicaciones y para evaluar el éxito técnico. Después de que el procedimiento de ablación, el paciente puede ser dado de alta de preferencia un día después de ser informados sobre el riesgo de neumotórax tardío. Se recomendamos realizar una radiografía de tórax 4 horas después del procedimiento para excluir un neumotórax asintomático (Pereira y Salvatore, 2012).

Los tumores pulmonares bilaterales no deberían ser tratados en la misma sesión por razones de seguridad, en particular debido al aumento del riesgo de neumotórax tardío (Pereira y Salvatore, 2012).

Se establece que deben evitarse las lesiones localizadas a una distancia menor

de 1 cm del hilio, un vaso grande o un bronquio principal, del esófago o de la tráquea. El contacto directo con un vaso mayor a 3 mm o con el miocardio ha sido descrito como factor predictivo negativo para una completa coagulación de las lesiones pulmonares (Pereira y Salvatore, 2012).

Cambios postradiofrecuencia

De manera general, inmediatamente después de la RF, se observa una opacidad en vidrio deslustrado en el parénquima pulmonar rodeando la lesión, que corresponde a las 3 zonas de cambios histológicos asociados a la RF (Palussière et al., 2011; Sharma, Moore, Lanuti, & Shepard, 2011; Solomon & Silverman, 2010). Histopatológicamente, en modelos animales, se ha descrito la composición de estas 3 zonas (Smith & Gillams, 2008): la capa externa, formada por hemorragia, infiltración de neutrófilos y deposición de fibrina; la capa intermedia, corresponde a líquido en el espacio alveolar; la capa interna, presenta alvéolos con núcleo y estructuras intactos, pero pérdida de dinucleótidos y, por ende, de viabilidad.

Esta opacidad en vidrio deslustrado que aumenta progresivamente por la continuidad de la necrosis en los días subsiguientes a la RF, produce un incremento del tamaño de la lesión tratada inicialmente, durante la primera semana (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Palussiere et al 2011; Smith y Gillams, 2007).

En el primer mes post-procedimiento, la opacidad se vuelve más densa desde la periferia de la lesión, observándose un área hiperatenuante más extensa que la lesión tratada. La densidad aumenta haciéndose prácticamente sólida a los 3 meses (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Palussiere et al 2011; Smith y Gillams, 2007).

La cavitación se puede observar hasta en 50% de los casos, correspondiéndose a la inducción de desvascularización del tumor y del parénquima circundante y la necrosis de la vía aérea. Se establece comunicación con la vía aérea central con tejido de granulación en la periferia, el cual forma la cápsula. Es estéril y no

requiere antibióticos, resolviéndose espontáneamente en 6 meses (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Smith y Gillams, 2007).

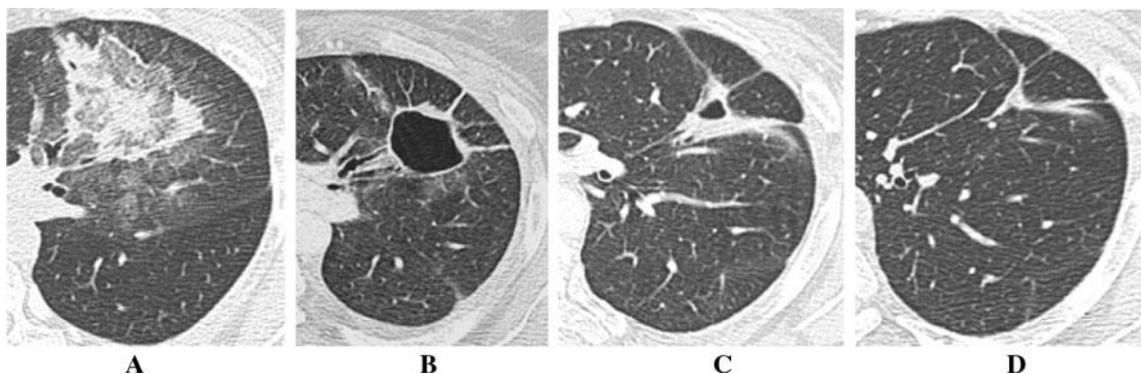
Es evidente la disminución o ausencia de captación de la zona tratada. No obstante, durante la fase reparativa puede haber realce periférico tras contraste (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Smith y Gillams, 2007).

El tamaño de la zona de ablación se estabiliza por 3 meses y luego disminuye durante los siguientes 6 meses. Durante este período, la morfología de la opacidad pasa de ser esférica a ser lineal o en cuña, debido a la fibrosis y la contracción del parénquima vecino. Luego se forma una cicatriz que es mayor que el tumor inicial. Puede asociarse pérdida de volumen y de la arquitectura focalmente y engrosamiento focal de la pleura (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Smith y Gillams, 2007).

Se observa aumento del tamaño de los ganglios regionales del hilio y mediastino durante los primeros 3 meses, y luego disminuyen en los 6 meses subsiguientes. Puede haber mínimo derrame pleural asintomático (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011; Smith y Gillams, 2007).

Palussiere et al (2011) realizan un estudio donde describen 5 patrones evolutivos posterior al procedimiento de ablación por RF de los tumores pulmonares, basado en la observación del comportamiento por imagen de TC de las lesiones tratadas (Figura 6.5.1).

Figura 6.5.1. Evolución de los cambios post-RF en pulmón (Fotos tomadas de Palussiere et al, 2011)



Tiempos post-RF: A: 48 horas = opacidad en vidrio deslustrado perilesional; B: 4 meses = cavitación; C: 9 meses = fibrosis; 12 meses = cicatriz

VII. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

7.1. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma primario de pulmón sigue siendo uno de los tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, y por ello considerado un importante problema de salud pública.

La supervivencia global expresada en tasas absolutas a los 5 años en Europa, incluyendo a España, no llega al 15% en ningún país.

Debido a esta gran relevancia epidemiológica dentro de las enfermedades oncológicas, y con el objetivo final de lograr mejorar las tasas de supervivencia, se han hecho modificaciones en diferentes niveles de aproximación al paciente con cáncer de pulmón, incluyendo la posibilidad de los avances en los estudios diagnósticos. En el 2009, la elaboración de la 7ª edición de la estadificación – TNM del cáncer de pulmón, ha llevado a la actualización de las pautas de actuación para diagnóstico, estadificación y terapéutica del carcinoma de pulmón no microcítico, tal como se evidencia en las actualizaciones realizadas en la Normativa SEPAR en el 2010 y en las Pautas de actuación del Grupo Cooperativo Médico Quirúrgico de Carcinoma Broncogénico del Hospital 12 de Octubre.

Tanto estas pautas actualizadas para el año 2010 en España, como las desarrolladas por otros grupos de trabajo científico formados localmente en diferentes países como Estados Unidos y Reino Unido, incluyen la actitud terapéutica a seguir de acuerdo a la estadificación clínica y patológica del carcinoma de pulmón no microcítico.

Para los pacientes categorizados como no operables, existen opciones terapéuticas específicas, dentro de las cuales el tratamiento de tumores pulmonares mediante la ablación por radiofrecuencia percutánea guiada por TC aún no está considerado en ninguno de los algoritmos de aproximación disponibles y actualizados recientemente en España.

En diferentes estudios revisados en la literatura se han demostrado que la radiofrecuencia pulmonar guiada por TC tiene una eficacia satisfactoria, con tasas de complicaciones tolerables y una supervivencia aceptable para los no

candidatos quirúrgicos. Este hecho ha sido considerado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Radiología (SERAM), para conformar un Grupo Español Multidisciplinario para el Estudio del Tratamiento de Tumores Pulmonares por Radiofrecuencia (GEMUR) desde el 2007, quienes están trabajando en un diseño de registro y guía médica dirigidos a especialistas en el tema. También ha habido varias iniciativas aisladas para expandir la técnica, como la publicación en la página web de la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica, de la Guía desarrollada por el Hospital Universitario de La Ribera en Alzira, Valencia, en el año 2007.

Si, adicionalmente, se considera la potencial disponibilidad más amplia de esta técnica al comparar con otras como la radioterapia estereotáxica, junto con el bajo coste que podría asociarse (baja estancia hospitalaria, uso de TC presente en prácticamente cualquier institución hospitalaria y material e insumos relativamente económicos), aún más teniendo en cuenta la situación actual local y globalmente, la ablación por radiofrecuencia pulmonar de carcinoma primario de pulmón podría considerarse una alternativa terapéutica válida, segura, factible y potencialmente altamente disponible en cualquier institución sanitaria en España.

Demostrar la eficacia, seguridad y factibilidad de la la ablación por radiofrecuencia percutánea guiada por TC, en una institución donde no existe la posibilidad de un servicio de radioterapia actualmente, podría presentar un valor agregado para considerar esta técnica terapéutica como una alternativa a ser incluida en las pautas de actuación nacionales en pacientes con carcinoma de pulmón seleccionados.

7.2. HIPÓTESIS

La ablación por radiofrecuencia percutánea guiada por TC es una técnica eficaz, segura y factible para el tratamiento de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón.

7.3. OBJETIVOS

7.3.1. Principal

Valorar la aplicabilidad clínica, efectividad y seguridad del tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia (ARF) guiada por tomografía computarizada (TC) en una serie de casos con diagnóstico de carcinoma de pulmón no microcítico.

7.3.2. Secundarios

1. Estimar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de todos los pacientes con diagnóstico de CPNM tratados con la ARF guiada por TC.
2. Estimar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes con CPNM tratados con RF guiada por TC para diferentes variables: grupo etario afectado, tamaño del tumor, el tipo histológico de la lesión, la estadificación, existencia de metástasis, estado del paciente al cierre del estudio, la existencia de metástasis, la localización de la lesión y el tipo de técnica utilizada en el procedimiento.
3. Valorar el control local de crecimiento tumoral con el uso de esta técnica.
4. Valorar la seguridad de la técnica mediante la estimación de las complicaciones post-procedimiento.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

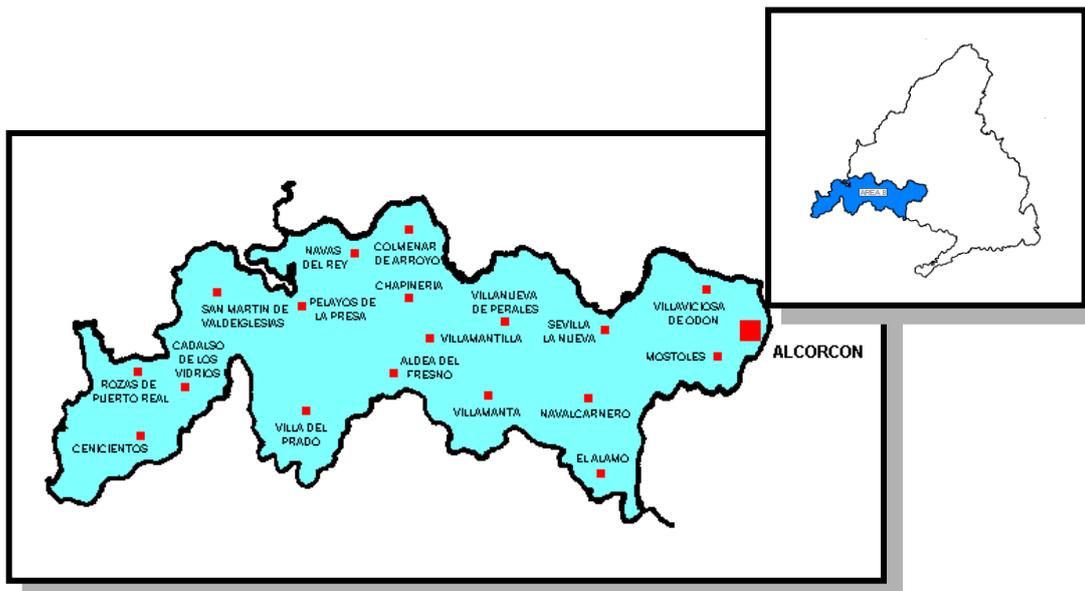
8.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio descriptivo longitudinal prospectivo de supervivencia de una serie de casos consecutivos de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), tratados con ablación por radiofrecuencia guiada por TC.

8.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en el Departamento de Diagnóstico por Imagen del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, el cual es centro de referencia del área sanitaria 8 de la Comunidad de Madrid.

El Área 8 Sur-Oeste de la Comunidad de Madrid está compuesta por 23 zonas básicas de salud distribuidas en 3 distritos sanitarios: Móstoles, Alcorcón y Navalcarnero. Comprende una extensión aproximada de 954 Km², con una densidad de población de unos 420 Hab./Km². Esta área de referencia es de ámbito rural y urbano y tiene una población aproximada de unos 270.000 habitantes, según la última actualización del censo de 2001 y del padrón municipal de 2006. Está constituida por la ciudad de Alcorcón y los municipios de Villaviciosa de Odón, Navalcarnero, El Álamo, Sevilla la Nueva, Villamanta, Villamantilla, Villanueva de Perales, Villa del Prado, Aldea del Fresno, Cadalso de los Vidrios, Cenicientos, Rozas de Puerto Real, San Martín de Valdeiglesias, Navas del Rey, Pelayos de la Presa, Chapinería y Colmenar de Arroyo. El distrito sanitario de Móstoles, con sus 10 zonas básicas de salud y sus correspondientes centros de salud, tienen como referencia al Hospital de Móstoles; mientras que el resto tiene como centro de atención especializada el Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Las características socio-demográficas y culturales comprenden grandes poblaciones dedicadas a la industria y servicios, y un importante porcentaje de población rural.



Mapa del área de referencia del HUFA.

8.3. TAMAÑO MUESTRAL

Se ha hecho una estimación de tamaño muestral teniendo en cuenta una probabilidad de supervivencia al año de 87,5%. Se ha estimado una confianza del 80% y una precisión del 10%. Así se ha estimado un tamaño de muestra necesario de 18 pacientes.

Se han incluido a todos los pacientes del HUFA con diagnóstico patológico confirmado de carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), en diferentes estadios de la enfermedad (del I al IV Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]) y que fueran tratados con radiofrecuencia percutánea guiada por TC, durante el período de estudio comprendido entre junio de 2003 y noviembre de 2011.

8.4. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes fueron remitidos para evaluación por un comité de pulmón desde las consultas de neumología u oncología clínica, con diagnóstico anatomopatológico confirmado de carcinoma de pulmón no microcítico y con estadificación clínicorradiológica. El diagnóstico patológico era realizado con muestras citológicas/histológicas obtenidas mediante PAAF/Biopsia percutánea

guiada por TC de la lesión, o mediante biopsia transbronquial, o citología de muestra esputo. La estadificación clínicorradiológica se realizó mediante valoración por el clínico responsable y mediante el estudio de imagen del tórax y abdomen superior mediante cortes axiales de TC torácico con contraste intravenoso. Se hizo uso de la 6ª Edición del Sistema de Estadificación TNM.

El comité de pulmón multidisciplinario estaba constituido por oncólogos, neumólogos, radiólogos clínicos e intervencionistas y anatomopatólogos. Dicho comité multidisciplinario se encargó de valorar y seleccionar consecutivamente cada caso según los criterios de inclusión definidos.

Los criterios de inclusión para la selección de los pacientes fueron los siguientes:

1. Estadio I clínicorradiológico:

a. *Criterios de inoperabilidad.*

Estos criterios están fundamentalmente basados en función pulmonar alterada o alto riesgo cardiovascular, considerándose los siguientes aspectos definidos en los algoritmos de actuación en cáncer de pulmón:

1. PaCO₂ superior a 45 mmHg irreversible no secundaria a alcalosis metabólica.
2. Capacidad vital menor del 45% irreversible excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.
3. FEV₁ preoperatorio real postbroncodilatador menor de 1 litro y del 30% del valor teórico, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón. En pacientes con FEV₁ entre 1 y 2 litros, si el FEV₁ predicho postoperatorio es menor de 800 ml y del 30%, considerando, también, otros factores de riesgo funcionales (difusión pulmonar predicha, test de marcha, perfusión contralateral).
4. Difusión pulmonar (DLCO) preoperatorio menor del 40%, irreversible, excepto en presencia de atelectasia completa de un pulmón.

5. Difusión pulmonar (DLCO) predicho postoperatorio menor del 40%.
6. Cardiopatía grave e incontrolable (principalmente cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias o enfermedad valvular), tras evaluación conjunta con cardiología para el establecimiento de la inoperabilidad.
7. Estenosis carotídea igual o mayor del 70%, o del 50% en pacientes mayores de 75 años, incontrolable, tras evaluación conjunta con Cirugía vascular y Anestesia para el establecimiento de la inoperabilidad.

b. *Edad avanzada.*

Se consideró paciente en edad avanzada a los mayores de 70 años.

c. *Petición propia o deseo del paciente.*

2. Estadios II al IV clinicorradiológico:

- a. *Recidivas únicas localizadas en el tórax, no susceptibles de tratamiento radioterapéutico (por haber recibido radioterapia previa en la región de recidiva) ni quirúrgico (por localización en vértices pulmonares o en íntimo contacto con estructuras mediastínicas, grandes vasos o diafragma, o por recidivas en lechos cicatriciales previos).*

En los pacientes de este segundo grupo (con recidiva única localizada en el tórax) se habían aplicado diferentes ciclos de quimioterapia (según protocolos clínicos conocidos) o sesiones de radioterapia previamente.

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión recibieron tratamiento con ARF percutánea guiada por TC. La ARF percutánea guiada por TC es una técnica validada y no experimental aprobada por el Comité de Ética de nuestra institución.

Se informó a todos los pacientes sobre el procedimiento terapéutico, sus beneficios, riesgos y posibles complicaciones. Todos los pacientes dieron su aceptación mediante la firma del consentimiento informado escrito, con más de 24 horas de antelación previas al procedimiento.

Se excluyeron los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión mencionados, los pacientes portadores de marcapasos o los pacientes cuya afectación pulmonar fuera por enfermedad metastásica.

8.5. MUESTREO

Los pacientes se reclutaron según un muestreo de inclusión consecutiva a medida que se evaluaban clínicamente y cumplían los criterios de inclusión definidos previamente.

8.6. TÉCNICA DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA PERCUTÁNEA DE TUMORES PULMONARES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN

Específicamente en nuestra institución, la técnica se realizó siguiendo los pasos que a continuación se describen:

Preparación del paciente

Los pacientes seleccionados por el comité de pulmón multidisciplinario del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, se les informaba íntegramente y con antelación sobre el procedimiento, haciendo énfasis en los beneficios y riesgos asociados al mismo. Posteriormente, al dar su aprobación para la realización de la intervención, firmaban el consentimiento escrito.

Se procedió al estudio preoperatorio anestésico, que incluyó la realización de una analítica con un estudio de coagulación básico (INR, tiempo de tromboplastina, recuento plaquetario).

Descripción del material

Las agujas de radiofrecuencia utilizadas fueron la aguja Radionics Cool-tip RF System Coviden ® 17G, y la aguja LeVeen Boston Scientific ® 17G tipo paraguas.

La aguja tipo Cool-Tip presenta una zona no aislada en la punta, que es la que se encuentra en contacto con la lesión tumoral, pudiendo ser de 1 a 3 cm. La longitud total de la aguja era de 15 cm (Figura 28).

La aguja tipo paraguas presenta varios electrodos que se despliegan en forma de paraguas, logrando una extensión de la zona de termoablación que varía entre 2 y 5 cms. La longitud total de la aguja era de 15 cm (Figura 30).

La decisión sobre el tipo de aguja a utilizar para cada caso fue basada fundamentalmente en el tamaño de la lesión y su localización:

- La aguja tipo Cool-Tip fue usada en nódulos menores a 3 cms y/o localizados cerca de la vía aérea o de grandes vasos (aorta, vena cava, arterias y pulmonares). En las Figuras 48 y 49 se observan ejemplos prácticos.
- La aguja tipo paraguas de Boston Scientific fue usada en el resto de las lesiones, es decir, mayores a 3 cms, localizadas más distantes de la vía aérea o de los grandes vasos. En las Figuras 50 se observa un ejemplo práctico.

Los generadores de RF usados fueron:

- El generador de ablación para aguja tipo Cool-Tip (Figura 29).
 - 200W de potencia
 - Monitorización continua de impedancia para ajustar potencia de salida
 - Medidor de temperatura tisular en la punta
 - Bomba de solución salina para generar refrigeración en la punta de la aguja.
- El generador de ablación RITA Medical System, modelo 500 para la aguja tipo paraguas.

- 200W de potencia
- Monitorización continua y controlada de impedancia tisular
- Apagado o “roll-off” automático al alcanzar impedancia específica para el tejido tratado (en este estudio, pulmón)

Las almohadillas o electrodos dispersores utilizados fueron:

- Dos electrodos dispersores o almohadillas en los muslos o en la espalda para el caso de la aguja Cool-tip según la posición del paciente.
- Cuatro electrodos dispersores o almohadillas en los muslos en el caso de la aguja LeVeen tipo paraguas (Figura 31).

Figura 28. Agujas tipo Cool-Tip; única y doble.

Fuente: Uso libre

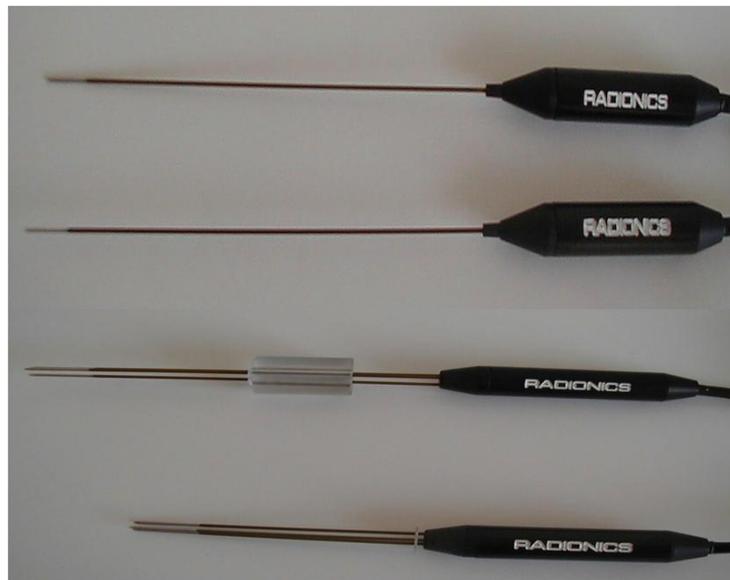


Figura 29. Generador de RF y bomba de refrigeración para aguja tipo Cool-Tip

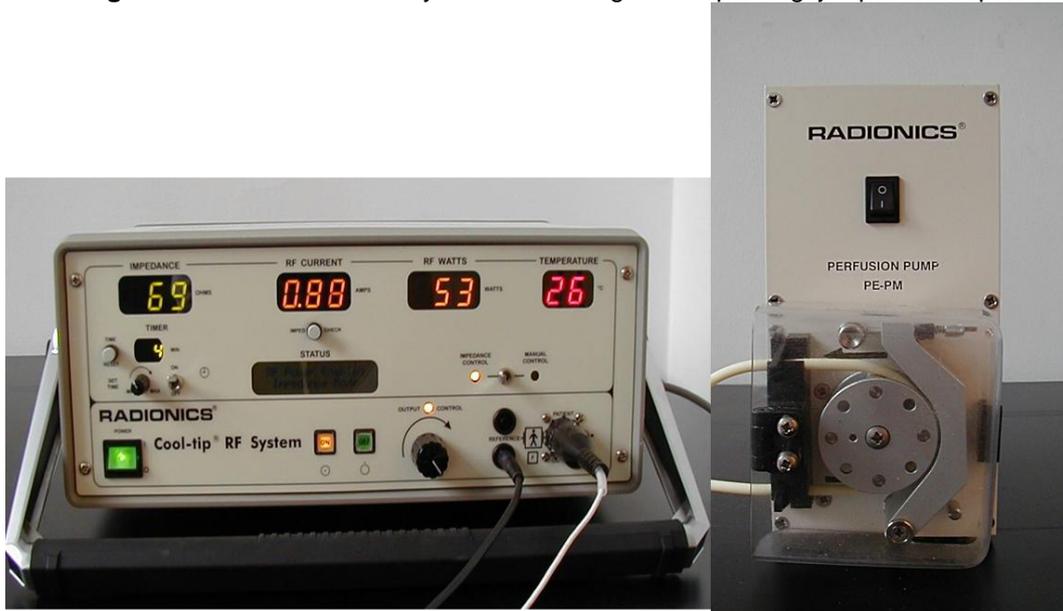


Figura 30. Aguja desplegable tipo Paraguas

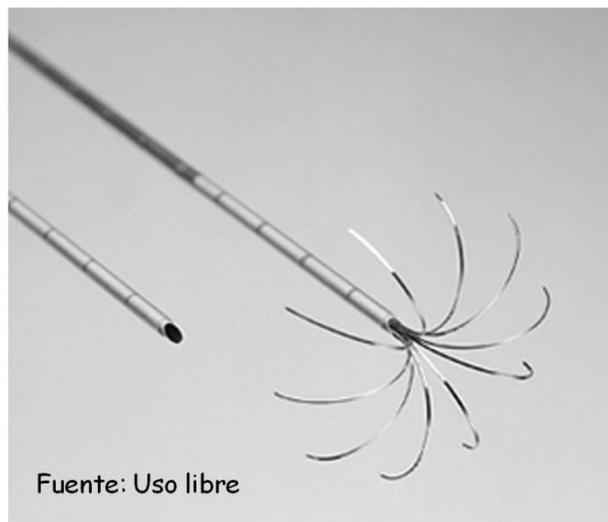


Figura 31: Material complementario: almohadillas, alargaderas, cables conectores.

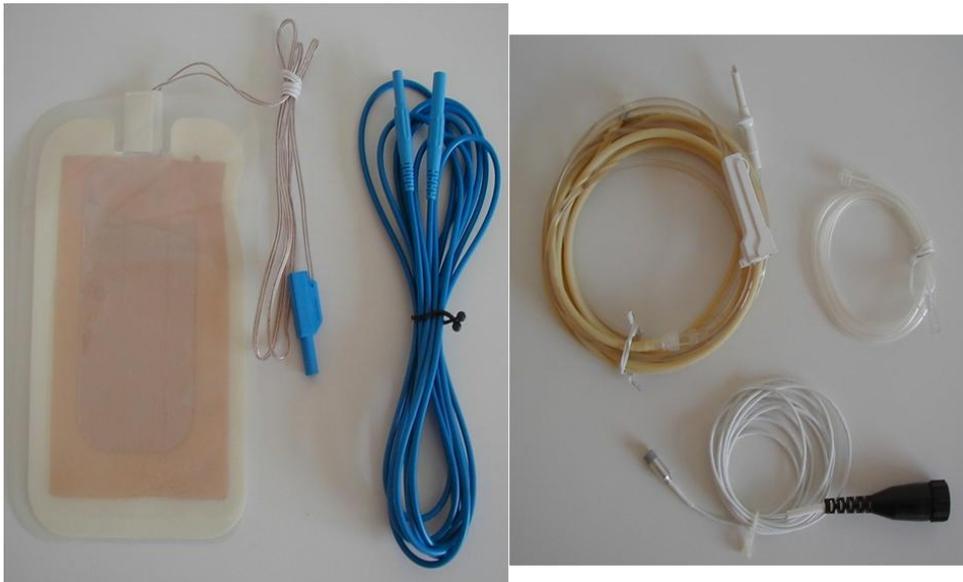


Figura 32: Almohadillas colocadas en ambos muslos.



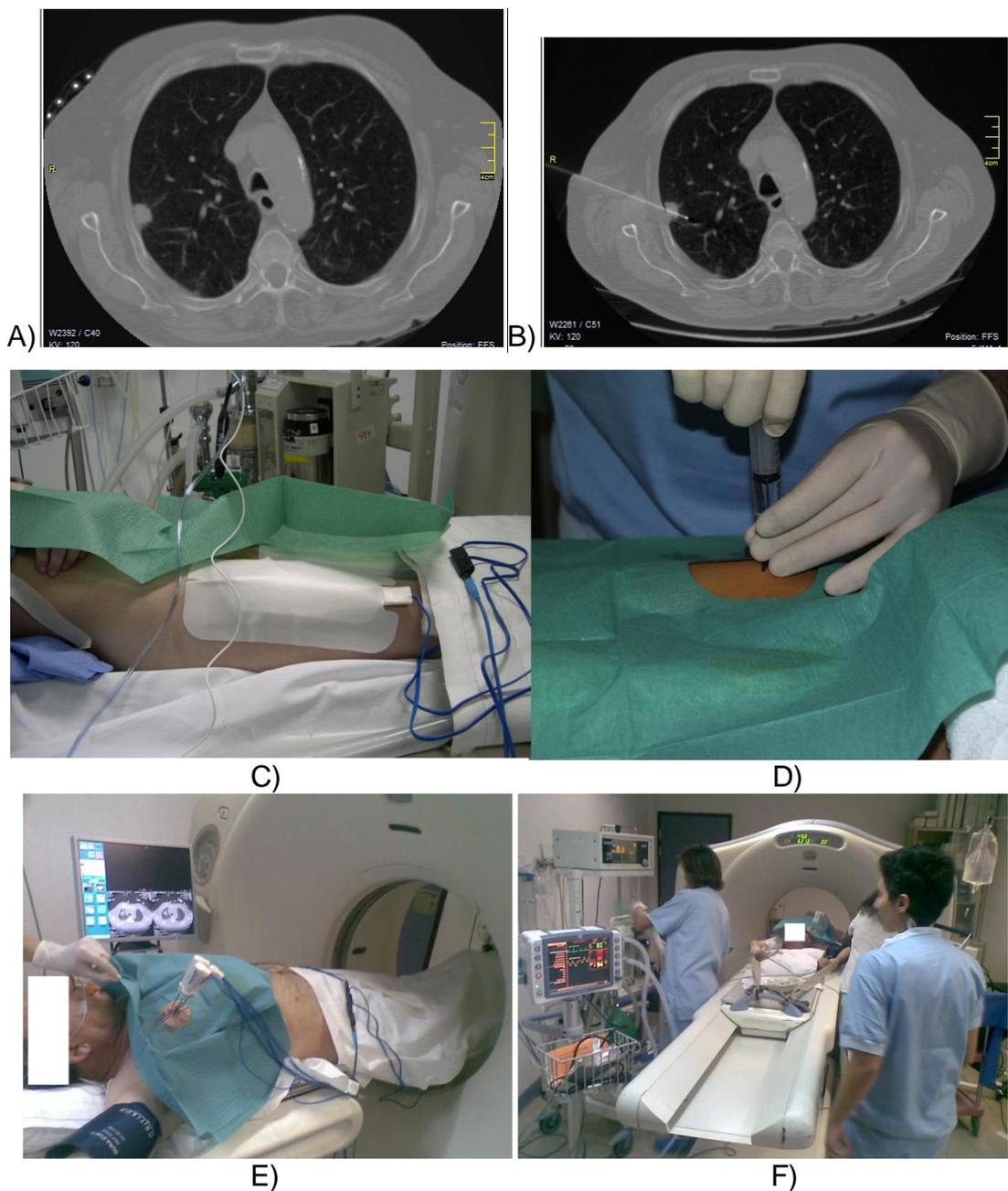
Procedimiento

1. La radioablación percutánea fue realizada por un especialista en radiología torácica clínica e intervencionista.
2. Se confirmaba que todo el material a usarse durante el procedimiento estuviera preparado: generador de RF, bomba de solución salina, cables y conectores bien colocados sin entorpecer el procedimiento, agujas de radiofrecuencia, entre otros. Se colocaron dos electrodos dispersores o almohadillas en los muslos o en la espalda para el caso de la aguja Cool-tip según la posición del paciente, o 4 electrodos dispersores o almohadillas en los muslos en el caso de la aguja LeVein.
3. El procedimiento se realizó bajo sedación profunda en todos los casos, con especialista en anestesia presente. Se monitorizaron los signos vitales, la tensión arterial y la saturación de oxígeno, con el paciente con oxígeno continuo por gafas nasales.
4. Se realizó una TC helicoidal (TC multicorte General Electric, de 64 cortes) para planificar la exploración y colocar al paciente en la posición más apropiada para situar la aguja. Una vez determinado el sitio de entrada en la piel, se limpió la zona con povidona yodada, colocándose campos estériles, y se introdujo una aguja intramuscular de 22G y luego se realizó

una TC helicoidal con 5 mm de grosor de reconstrucción para asegurar que el sitio elegido había sido el apropiado.

5. A continuación se inyectó anestésico local (lidocaína al 2%) a través de la aguja de 22G.
6. La profundidad desde la piel hasta el borde más profundo de la lesión se calcula mediante las imágenes obtenidas en la TC.
7. Una vez preparado el paciente, se procedió a la introducción de la aguja de radiofrecuencia. Mediante sucesivas imágenes de TC se controló que la punta de la aguja estuviera situada en el borde más profundo y en la zona más central de la lesión. En el caso de agujas de radiofrecuencia Cool-tip, se utilizaron agujas de 15 cm de longitud con un extremo distal no recubierto de 1 a 3 cm. La punta de la aguja se intentó colocar lo más profundo posible en la lesión para alcanzar la mayor cantidad de necrosis posible, ya que es el extremo distal no recubierto de la aguja el que permite la llegada de las ondas de radiofrecuencia a la lesión. Una vez colocada la aguja se comenzó el procedimiento, y se consideraba satisfactorio si se alcanzaba temperaturas de 50-60 °C en el interior de la lesión durante un tiempo de 12-15 min.
8. En el caso del uso de agujas de radiofrecuencia tipo paraguas de Boston Scientific, la aguja es de 15 cm de longitud con un extremo que despliega varios electrodos en forma de paraguas dentro de la lesión. Se introduce la aguja siguiendo el procedimiento anteriormente descrito, y al estar bien posicionado en el centro de la lesión, se abre el sistema de paraguas, que finalmente es el que posee el mecanismo de termorregulación en cada una de sus puntas: aplican calor por radiofrecuencia y a su vez controlan una variante llamada impedancia, que es la que determina el momento en el cual aumenta la resistencia tisular, produciéndose un "roll-off" o apagado automático al momento de llegar a un determinado nivel dependiendo del tejido tratado. El procedimiento se mantiene hasta llegar a este momento de "roll-off" siguiendo un protocolo establecido por la casa comercial.
9. Al momento de retirar el electrodo tipo Cool-tip, se aumentó la potencia en el generador para subir la temperatura por encima de los 90°C, con la intención de cauterizar el trayecto, para hemostasia y evitar potencial siembra tumoral en el mismo.

Figura 33. Procedimiento de RF en pulmón: A) Corte de TC para selección de sitio de punción, con marcadores radioopacos en pared anterior del tórax. B) Comparativo con aguja de RF ya posicionada. C) Colocación de almohadillas en muslos. D) Infiltración de anestesia local en sitio de punción, previa selección del sitio y abordaje de la lesión. E) Colocación de agujas con guía mediante cortes de TC. F) EL paciente ya bajo sedación profunda con monitorización continua de variables vitales y oxígeno continuo.



Cuidados Posteriores al Procedimiento

1. Una vez finalizado el procedimiento, se realizó TC de control al acabar y a las 24h, para evaluar el éxito técnico, valorando la extensión del margen de termoablación más amplio que la lesión (opacidad perilesional por hemorragia/neumonitis perilesional), o para detectar potenciales complicaciones (Figura 48).
2. En los casos de neumotórax (complicación más frecuente), cuando eran importantes o sintomáticos, se colocó un catéter de drenaje tipo Pig-tail de 8F, bajo guía por TC, en la misma mesa del TC (Figura 48).
3. Se realizó control del dolor en los casos en los que fuera necesario, mediante la administración de analgésicos vía intravenosa, según el caso.
4. Los pacientes permanecieron hospitalizados 24 h y al día siguiente se dieron de alta.

Seguimiento

1. Se realizaron controles radiológicos mediante TC torácicos con CIV a los 7 y 30 días, y en los 3, 6, 9 y 12 meses siguientes. En estos controles radiológicos se evaluaba la evolución radiológica del tratamiento: el control local del tumor, la persistencia de tumor residual, la recidiva local o a distancia, las potenciales complicaciones o secuelas.
2. El **control local se consideró negativo** en las TC torácico de control:
 - a. Según criterios de morfología: aumento del tamaño de la lesión a partir del segundo control, es decir, a partir del tercer mes.
 - b. Según criterios de atenuación tras administrar contraste intravenoso: realce en el interior del lecho de radiofrecuencia (Figura 48).Si estos criterios no se cumplían, el control local se consideraba positivo.
3. El seguimiento y control clínico fue realizado por el clínico responsable de cada caso, posterior y cercano a las fechas de controles radiológicos, a menos que la consulta fuera por otra causa o por urgencia.
4. En los casos de persistencia tumoral o recidiva local o a distancia, el comité de pulmón multidisciplinario volvía a evaluar una nueva sesión de RF, dependiendo de cada caso.

8.7. VARIABLES DE ESTUDIO

Para el registro de todas las variables de estudio, se elaboró una hoja de recogida de datos diseñada ad hoc. Se definieron como variables los datos de filiación, personales, clínicos/estadificación y relativos a los detalles técnicos del procedimiento de ablación por radiofrecuencia percutánea. También se incluyeron todas las variables del estudio definidas: edad (en años), sexo (F=1; M=2), diagnóstico histológico (carcinoma de células no pequeña=1; adenocarcinoma=2; broncoalveolar=3; carcinoma de células gigantes=4; carcinoma epidermoide=5; carcinoma microcítico=6; carcinoma pobremente diferenciado=7), estadificación (I=1; II=2; III=3; IIIa=4; IIIb=5; IV=6), estadificación por grupo (I-II=1; III-IV=2); criterios de inoperabilidad (ubicación de la lesión=1; situación clínica del paciente=2; extensión de la enfermedad=3; deseo del paciente=4; edad=5), situación clínica del paciente (alteración de función pulmonar=1; alto riesgo cardiovascular=2; otras comorbilidades=3); recidiva al diagnóstico (No=0; Sí=1), lado de recidiva al diagnóstico (No aplica=0; multifocal=1; multicéntrica=2; contralateral=3); existencia de metástasis al diagnóstico (No=0; recidiva local=1; multifocal=2; multicéntrica=3; a distancia=4), fecha de RF (mes y año); fecha de RF agrupada en períodos (2003-2006=1; 2007=2011=2); recidiva postRF (No=0; Sí=1), lado de recidiva postRF (No aplica=0; multifocal=1; multicéntrica=2; contralateral=3), existencia de metástasis postRF (No=0; recidiva local=1; multifocal=2; multicéntrica=3; a distancia=4), estado del paciente al cierre del estudio (muerto=0; vivo=1; no ha vuelto=3; recidivado=4; no recidivado=5), causa de la muerte (progresión de la enfermedad=1; insuficiencia respiratoria=2; relativa al procedimiento=3; otras causas=4), fecha de última revisión en consulta (mes y año); fecha de última recidiva (mes y año); fecha de fallecimiento (mes y año); tamaño inicial del nódulo (mm), localización del nódulo (pulmón derecho=1; pulmón izquierdo=2), lóbulo afectado (LSD=1; LM=2; LID=3; LSI=4; LII=5), lóbulo afectado agrupado (LS/LM=1; LI=2), número de nódulos tratados (n), número de sesiones de RF (n), número de punciones percutáneas (n), técnica (Tyco=1; Boston=2), complicaciones (ninguna=0; dolor local=1; fiebre=2; neumotórax=3; hemorragia pulmonar=4; derrame pleural=5; hemoptisis=6; infarto pulmonar=7; dolor abdominal=8), duración de la anestesia (minutos). Posteriormente se

registraron todas estas variables en una base de datos normalizada y relacional en Access 2007.

Luego de las consultas de control sucesivas de los pacientes incluidos en el estudio, realizadas posteriormente al procedimiento de radiofrecuencia percutánea, se registraron los datos básicos relativos al seguimiento según lo documentado por el clínico en la historia clínica electrónica de nuestra institución, para valorar las variables postRF enumeradas en el párrafo anterior, fundamentalmente relacionadas con la existencia de recidiva local o metástasis, complicaciones y estado actual del paciente (si estaba registrado como fallecido, se registraba explícitamente como tal). En los casos en los que se hubieran realizado nuevas sesiones de radiofrecuencia pulmonar, también se registraban los datos relativos al procedimiento en cada nueva sesión según las mismas variables postRF descritas: tamaño del nódulo, número de nódulos tratados, localización, técnica, número de punciones percutáneas recibidas, número de sesiones, complicaciones inmediatas.

8.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo un estudio descriptivo de los pacientes. Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias (valores absolutos y relativos con sus porcentajes) y se comparan con la prueba χ^2 de Pearson o con la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplen las condiciones de aplicación. La comparación de la proporción del sexo de los pacientes se ha estudiado con la prueba binomial.

Las variables cuantitativas se describen con sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar y los intervalos de confianza al 95 o los percentiles p25 y p75. La asociación o independencia de las variables cuantitativas, se ha estudiado con la prueba t de Student, o con la prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumplían las condiciones de aplicación de la primera. Para el análisis de la normalidad de las distribuciones se han utilizado los índices de asimetría, de curtosis y las pruebas de Shapiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnoff. La comparación de variables

cuantitativas de más de dos categorías se realizó con la prueba ANOVA. Cuando no se cumplían sus criterios de aplicación se utilizó la prueba no paramétrica de rangos de Kruskal-Wallis.

Se evaluó la supervivencia y se calcularon la supervivencia global (mortalidad) y la supervivencia libre de progresión. En el cálculo tanto de la supervivencia global como de la supervivencia libre de progresión, se consideraron el estado del paciente al cierre del estudio, el tipo histológico de la lesión, la estadificación por grupo (I-II y III-IV), la existencia de metástasis, el tamaño de la lesión (<30 mm o >30 mm), el grupo etario (<70 años o >70 años), la localización de la lesión (por lóbulo específico o agrupado en lóbulos superiores o inferiores; sólo para el cálculo de la supervivencia global) y el tipo de técnica o aguja utilizada en el procedimiento (aguja tipo cool-tip o tipo paraguas).

La probabilidad de supervivencia se calculó con un modelo de riesgos proporcionales de Kaplan-Meier. La comparación de las probabilidades de las diferentes curvas de supervivencia se realizó con la prueba de comparación de curvas de supervivencia del Log-Rank. Además, se estudió la supervivencia global mediante el ajuste de un modelo de regresión múltiple de supervivencia de Cox. Se introdujeron en los modelos de regresión las diferentes covariables para el estudio de los fenómenos de confusión e interacción. Se calcularon las razones de riesgo (hazard ratio: HR), ajustando la supervivencia por las diferentes covariables. Para todos los cálculos estadísticos se consideró significación estadística una $p < 0,05$.

El control local se consideró negativo en las TC de seguimiento: a) por criterios de morfología (aumento en el tamaño de la lesión a partir del segundo control), y b) por criterios de atenuación tras administrar contraste intravenoso (realce en el interior del lecho de radiofrecuencia). Si estos criterios no se cumplían, el control local se consideraba positivo.

El control local se describe en valores absolutos y porcentuales.

El análisis estadístico se ha realizado con la aplicación SPSS versión 19.0.

IX. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Durante el período comprendido entre junio de 2003 y noviembre de 2011, un total de 17 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), fueron tratados mediante ablación por radiofrecuencia percutánea guiada por TC.

1.1. Datos demográfico

De los 17 pacientes, 15 (88,2%) eran varones y 2 (11,8%) eran mujeres (Figura 34), con una media de edad de 67,94 años (DE=11,32), entre 46 y 88 años (rango 42), con IC95% 62,12 - 73,76 (Figura 35).

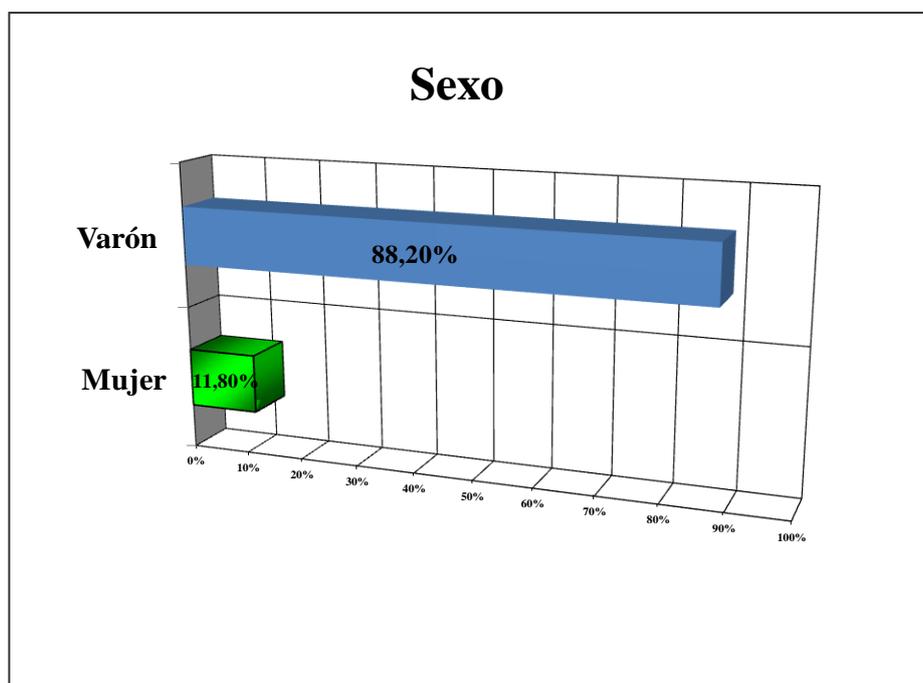


Figura 34. Pacientes tratados agrupados por sexo ($p < 0,05$)

La edad sigue una distribución normal tanto de manera general ($p = 0,963$), como por sexo ($p > 0,461$).

La edad media de los pacientes entre ambos sexos no presentaron diferencias significativas ($p > 0,331$) (Figura 35).

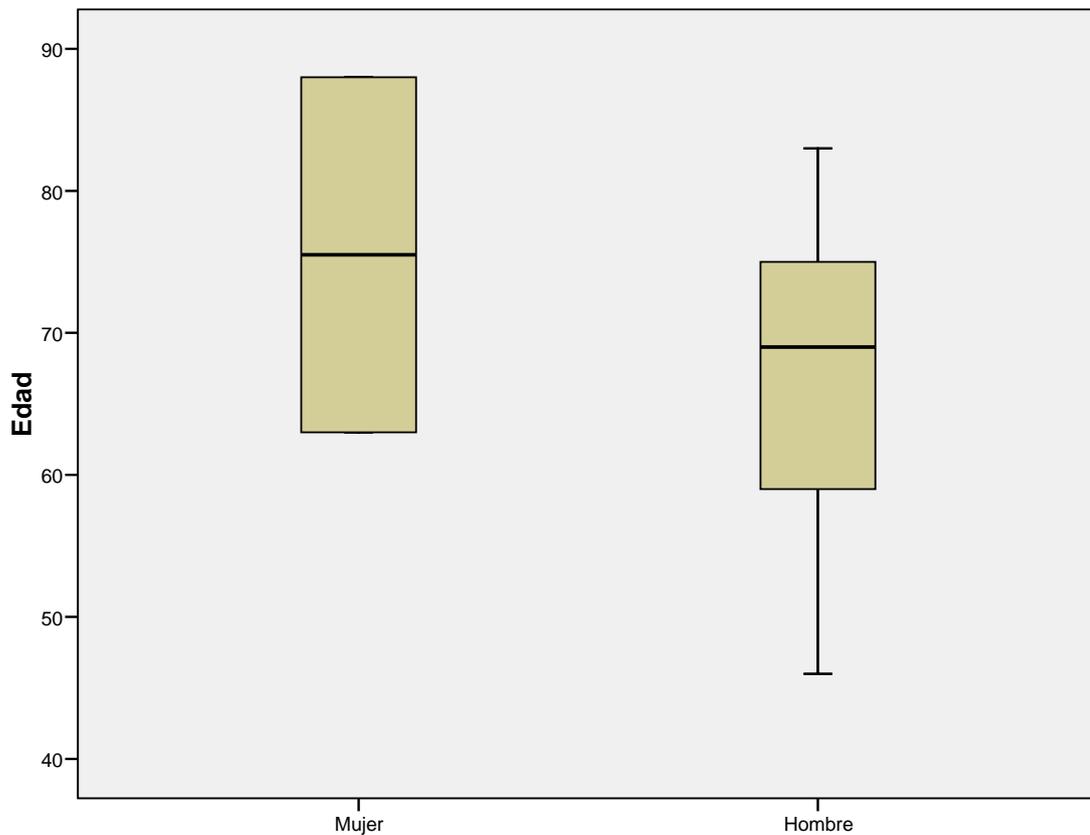
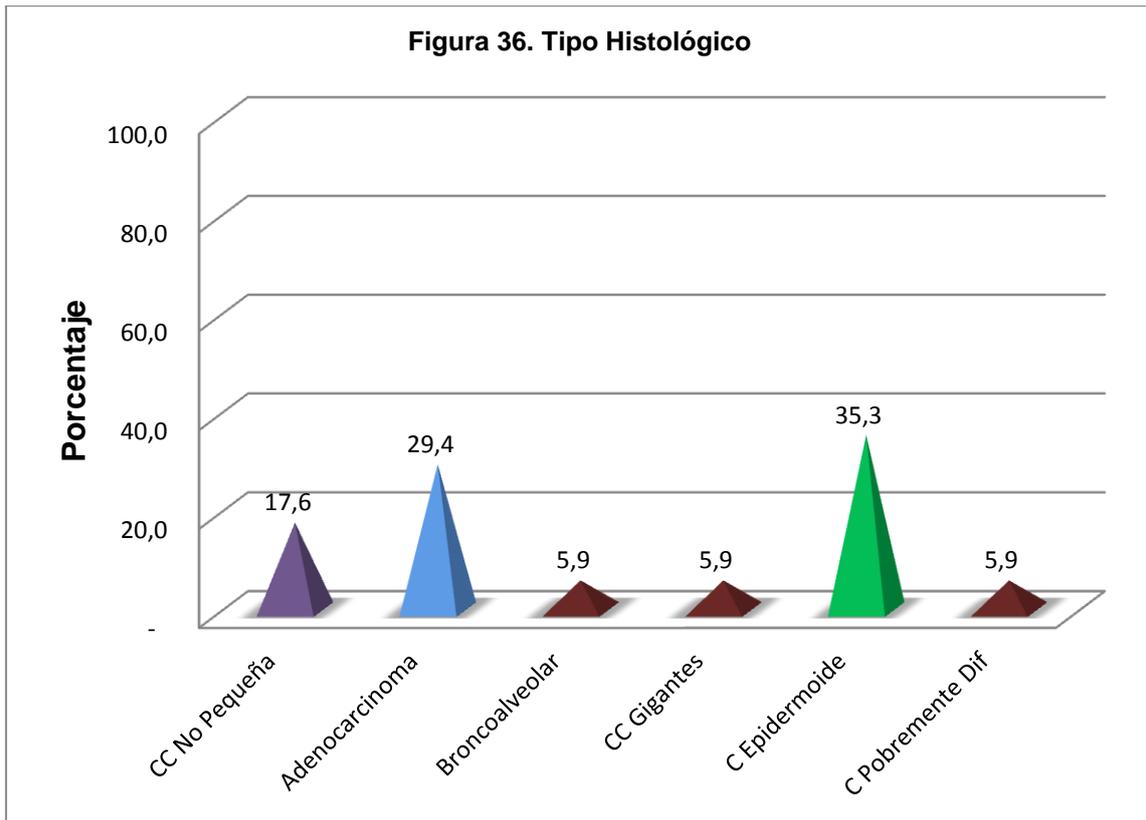


Figura 35. Edad media de los pacientes según el sexo ($p>0,331$).

1.2. Tipos histológicos

En la Figura 36 están los tipos histológicos de CPNM de los 17 pacientes, siendo los más frecuentes el carcinoma epidermoide en 6 pacientes (35,3%) y el adenocarcinoma (29,4%).



1.3. Estadificación

En relación a la estadificación TNM de la enfermedad, el 64,7% de los pacientes se encontraban en estadios precoces (I y II) previo al tratamiento con RF percutánea (Figura 37.1). El resto de los pacientes (35,3%) se encontraban en estadios avanzados (III y IV). En la Figura 37.2 se observa el porcentaje de pacientes por cada estadio de la enfermedad.

Figura 37.1. Estadios precoz y tardío

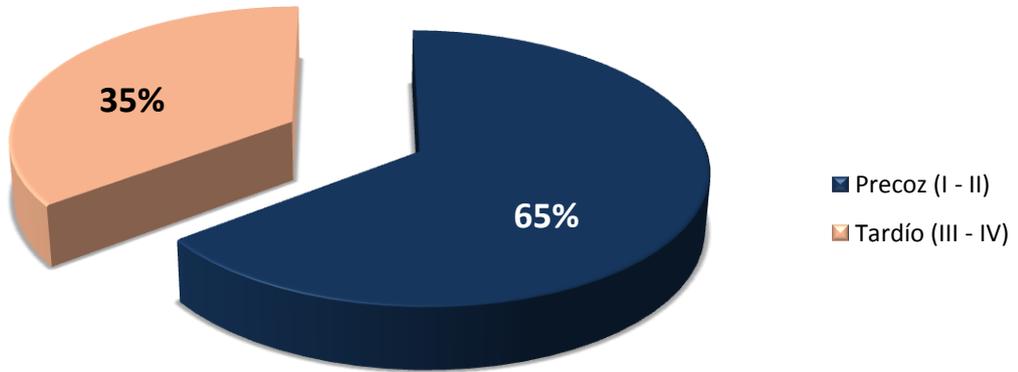
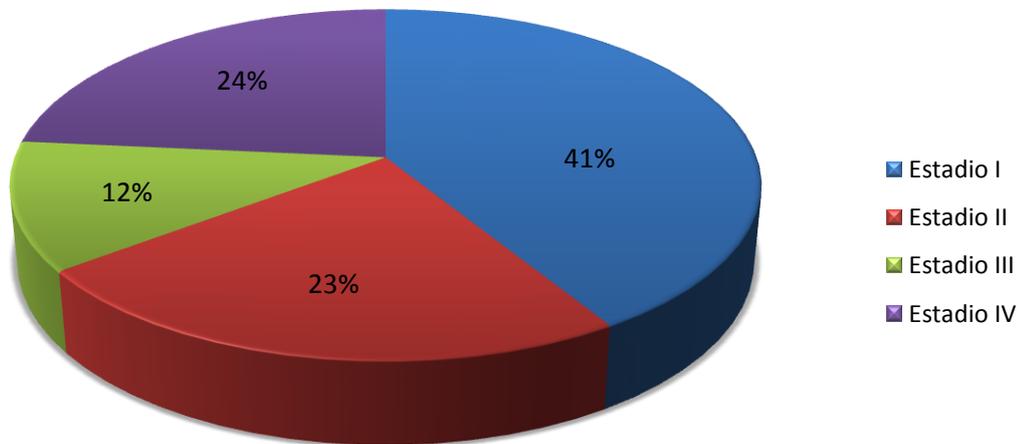


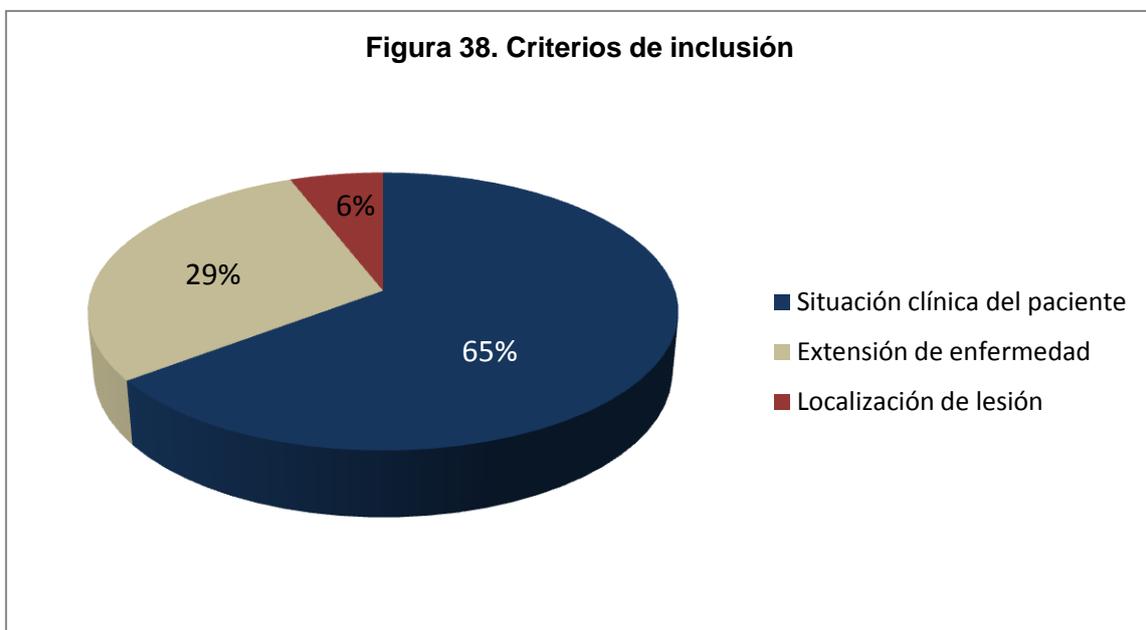
Figura 37.2. Estadificación



1.4. Situación clínica del paciente

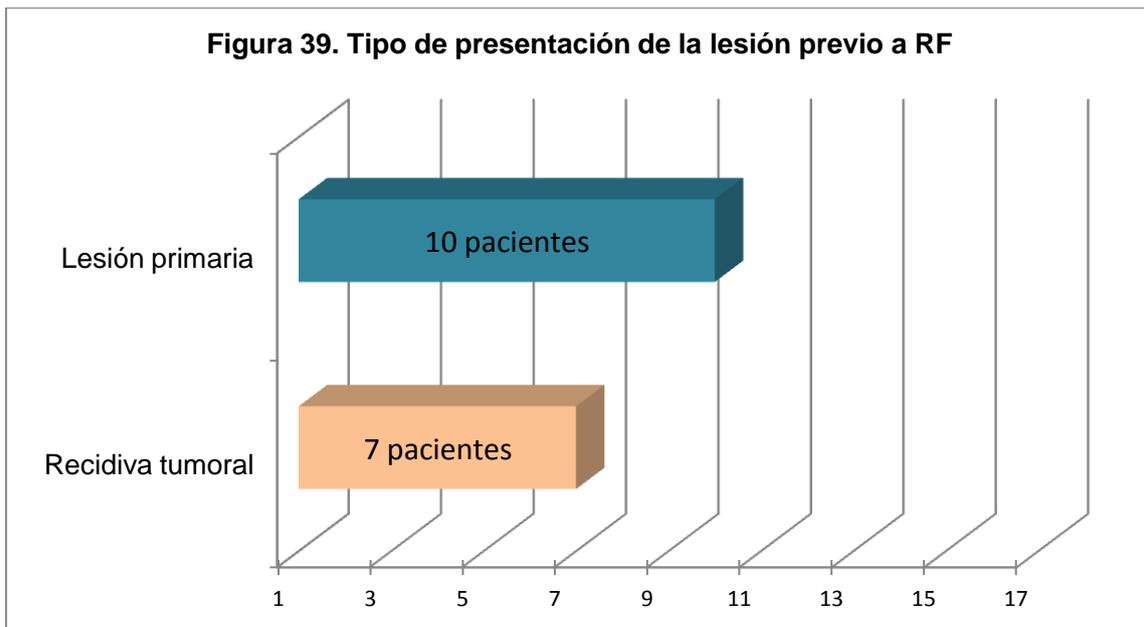
La situación clínica del paciente fue determinante para la decisión de realizar RF percutánea en 64,7% de los casos (11 pacientes) (Figura 38), siendo definida por la presencia de alteración de la función pulmonar en 10 pacientes (58,8% de los casos) y el alto riesgo cardiovascular en 1 paciente (5,9%).

La localización (1 paciente con tumor cerca de grandes vasos) y la extensión de la afectación tumoral (5 pacientes con afectación extensa) fueron determinantes en 35,3% de los casos.



1.5. Tipo de lesión pre-tratamiento: primaria o recidiva

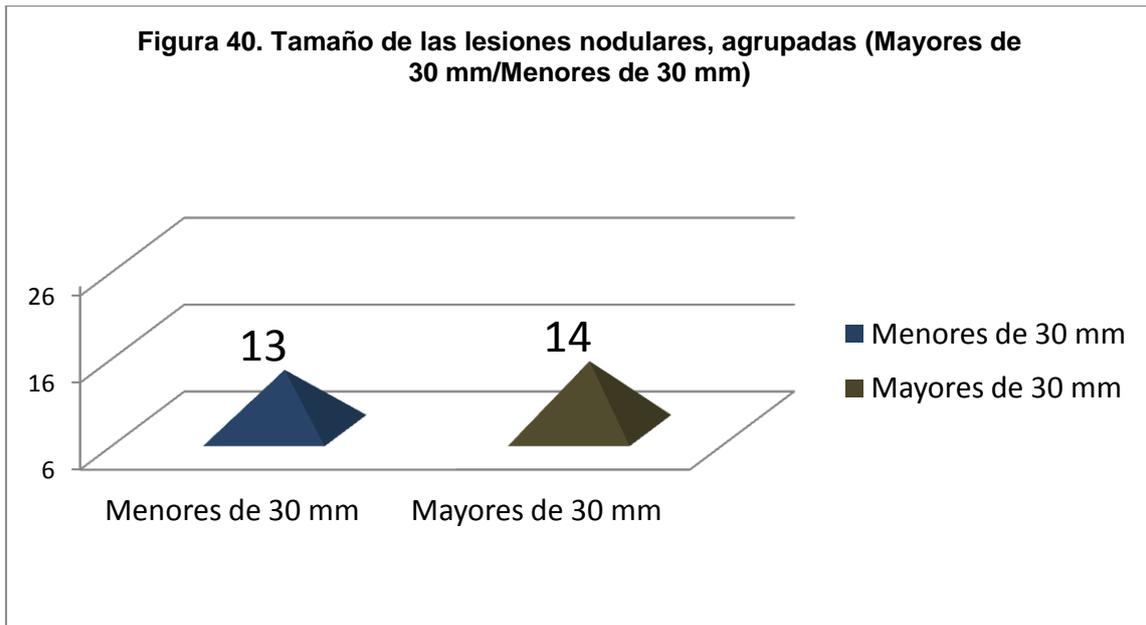
De los 17 casos, 10 correspondían a tumor primario, sin tratamiento previo a la RF (58,8%). Los otros 7 casos restantes (41,2%) correspondían a recidiva tumoral única en tórax en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo (radioterapia o quimioterapia) (Figura 39), siendo 5 casos por recidiva tumoral local, 1 caso por recidiva multicéntrica y 1 caso por metástasis a distancia.



Entre 2003 y 2006, se realizó RF percutánea guiada por TC en 5 casos, y en el período 2007-2011 el resto de los casos (12).

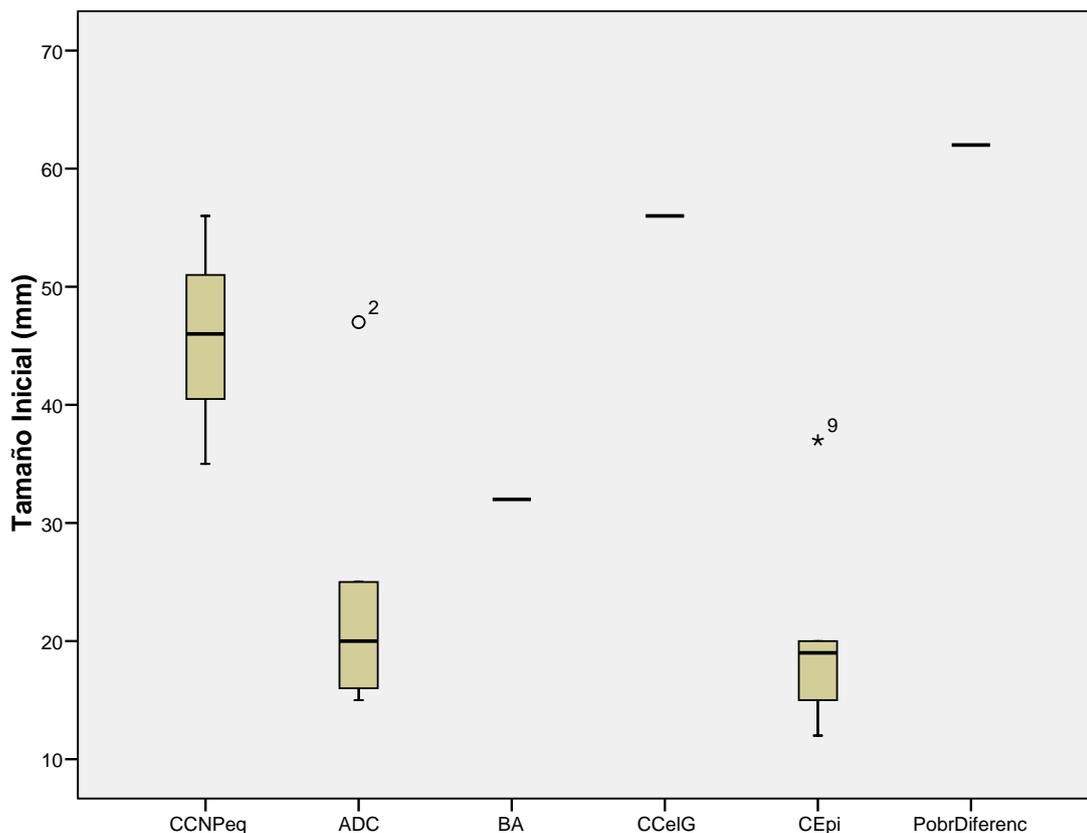
1.6. Características de la lesión y detalles técnicos

Fueron tratados un total de 27 lesiones tumorales o nódulos, con una media de diámetro inicial de 31,37 mm (DE=17,63), entre 4 y 65 mm y un IC95% 24,71–38,02. Hubo un total de 13 nódulos con diámetro menor de 30 mm y 14 nódulos con diámetro mayor de 30 mm (Figura 40).



Según el tipo histológico, el tamaño inicial del nódulo fue mayor en los carcinomas de células no pequeñas, con una media de 45,67 mm (DE=10,50; entre 35 y 56 mm (rango=21) y un IC95% 19,57 – 71,76). Seguidamente se encontró el adenocarcinoma, con un diámetro medio de 24,60 mm (DE=13,12; entre 15 y 47 mm (rango=32) y un IC95% 8,30 – 40,90). El carcinoma epidermoide fue el tercero en tamaño midiendo una media de 20,33 mm (DE=8,7; entre 12 y 37 mm (rango=25) y un IC95% 11,19 – 29,47) (Figura 41). No obstante, no hubo diferencias significativas en la media del tamaño de las lesiones en los diferentes tipos histológicos ($p=0,094$).

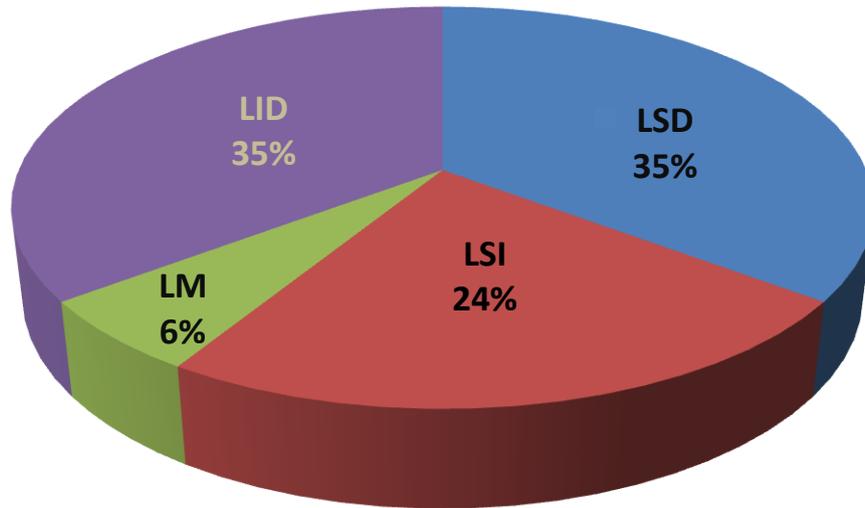
Figura 41. Tamaño del nódulo según tipo histológico de la lesión.



Se encontró afectación del pulmón derecho en 13 pacientes (76,5%): 6 en el LSD, 1 en el LM y 6 en el LID; el pulmón izquierdo fue afectado en 4 pacientes (23,5%), siendo todos en el LSI (Figura 43). EL LSD y el LID fueron los más afectados (70,6% de los casos).

Al agruparlos, la afectación de los lóbulos superiores/medio fue en 11 casos (64,7%) y los lóbulos inferiores en 6 casos (35,3%)

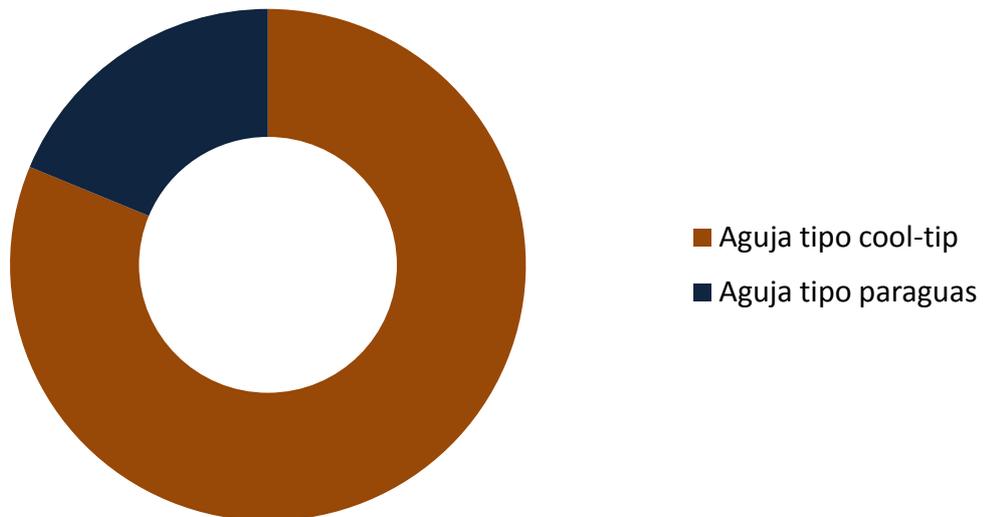
Figura 43. Localización de las lesiones tumorales



Se realizaron un total de 32 sesiones de RF percutánea: 26 con aguja tipo Cool-Tip y 6 con aguja tipo paraguas (Figura 44).

Hubo necesidad de un total de 54 punciones percutáneas o pases de aguja, en una media de 2 (DE=1,38) por procedimiento (IC95% 1,24 – 2,75).

Figura 44. Tipo de aguja utilizada

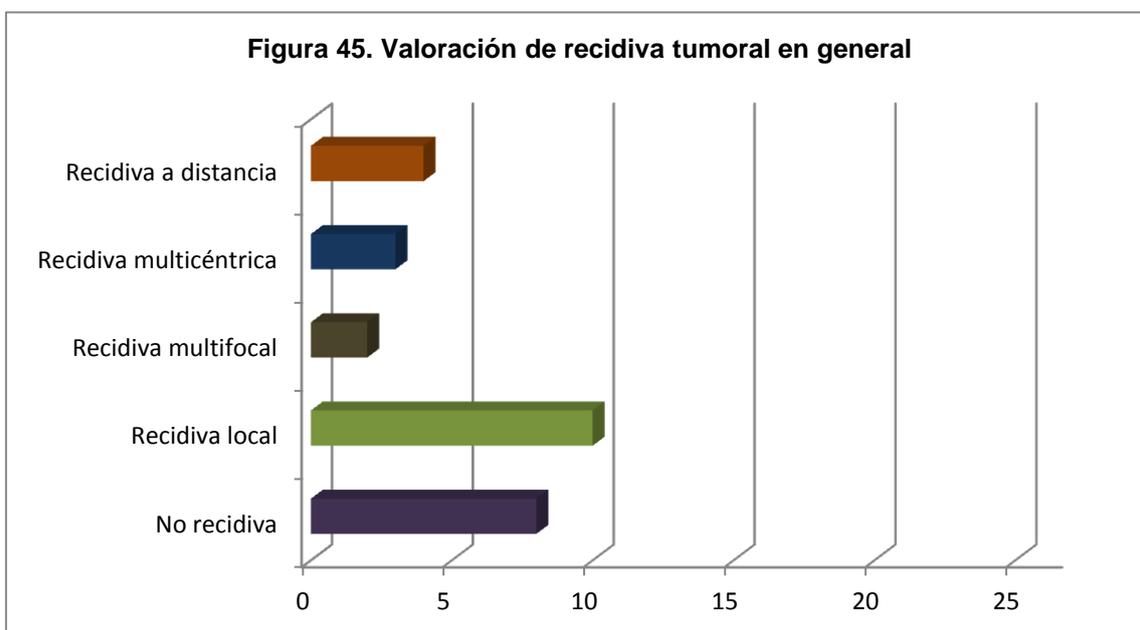


Todos los casos fueron hechos bajo sedación consciente (depresión de nivel de consciencia, conservando la habilidad de mantener la vía aérea permeable y responder de forma apropiada a estímulos y/o órdenes verbales). No se registraron incidencias relacionadas con la misma. La media de la duración de la anestesia fue de 95,83 minutos (DE=24,98).

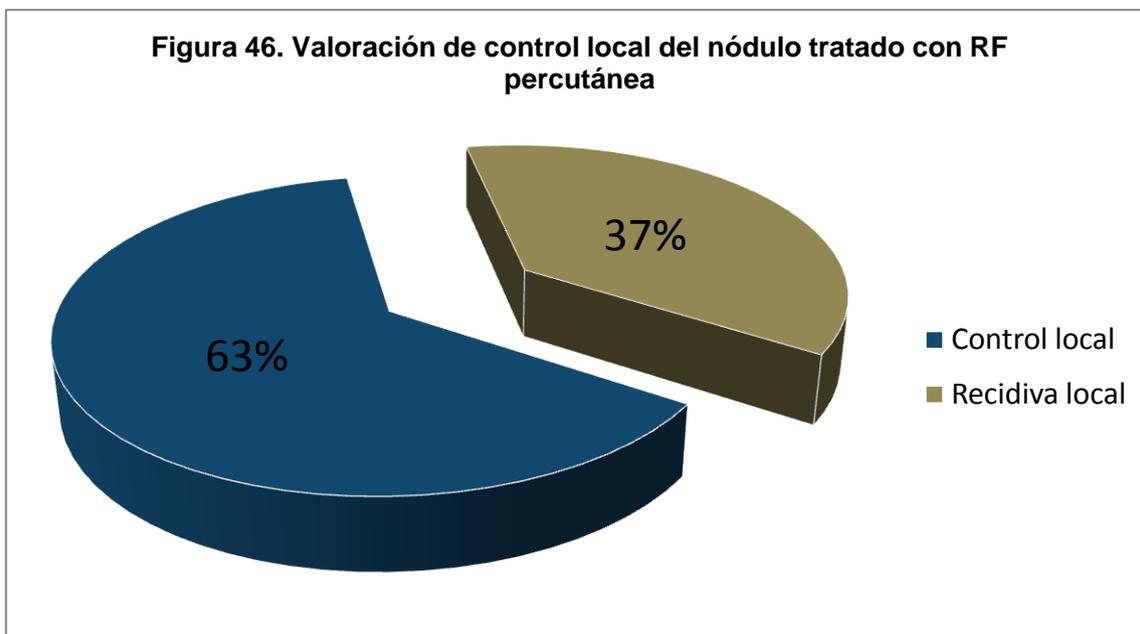
En todos los casos se pudo completar satisfactoriamente el procedimiento de RF hasta el final.

1.7. Valoración de respuesta tumoral post-procedimiento

Se valoró la recidiva tumoral de manera general tras el procedimiento: en el total de 27 nódulos tumorales tratados en 32 sesiones de RF percutánea realizadas, se observó recidiva tumoral en general en un total de 19 nódulos: 10 presentaron recidiva local (52,63% del total de recidivados), 2 fueron recidiva multifocal (10,52%), 3 recidiva multicéntrica (15,78%) y 4 con recidiva a distancia o metástasis (21,05%) (Figura 45).



De esta manera, considerando fundamentalmente los nódulos que no recidivaron localmente, se puede estimar que se logró conseguir el **control local** de la lesión tumoral en 17 nódulos tratados con RF percutánea (**62,96%**), con recidiva local en 10 de los nódulos tratados (37,03%), como se mencionó en el párrafo anterior (Figura 46).



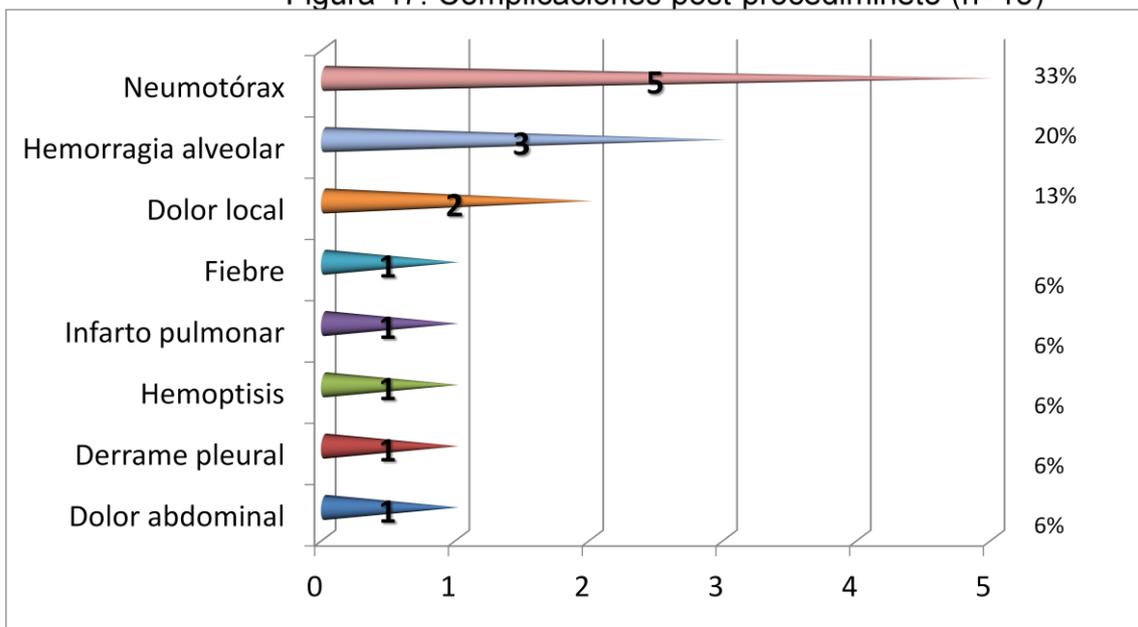
1.8. Complicaciones

Con respecto a las **complicaciones** relacionadas con el procedimiento de RF percutánea guiada por TC, del total de 32 sesiones realizadas en los 27 nódulos tumorales, hubo complicaciones en 9 sesiones (en el **28,12% del total de las sesiones**).

En términos absolutos, del total de complicaciones encontradas (15), 5 correspondieron a neumotórax (33,33%), 3 a hemorragia alveolar (20%) y 2 a dolor local tras procedimiento (13,33%). El resto de las complicaciones encontradas fueron: fiebre en 1 paciente (6,66%), derrame pleural (1 paciente, 6,66%), hemoptisis (1 paciente, 6,66%), infarto pulmonar (1 paciente, 6,66%) y dolor abdominal (1 paciente, 6,66%). De manera general, considerando a cada paciente por sesión, en 2 pacientes se presentaron neumotórax y hemorragia alveolar simultáneamente, y en 1 de ellos se observó hemorragia alveolar y

hemoptisis y en otro se observó neumotórax y dolor local. Un paciente tuvo derrame pleural, infarto pulmonar y fiebre al mismo tiempo. Un paciente en quien se trató una lesión adyacente al diafragma fue el que cursó con dolor abdominal (Figura 47).

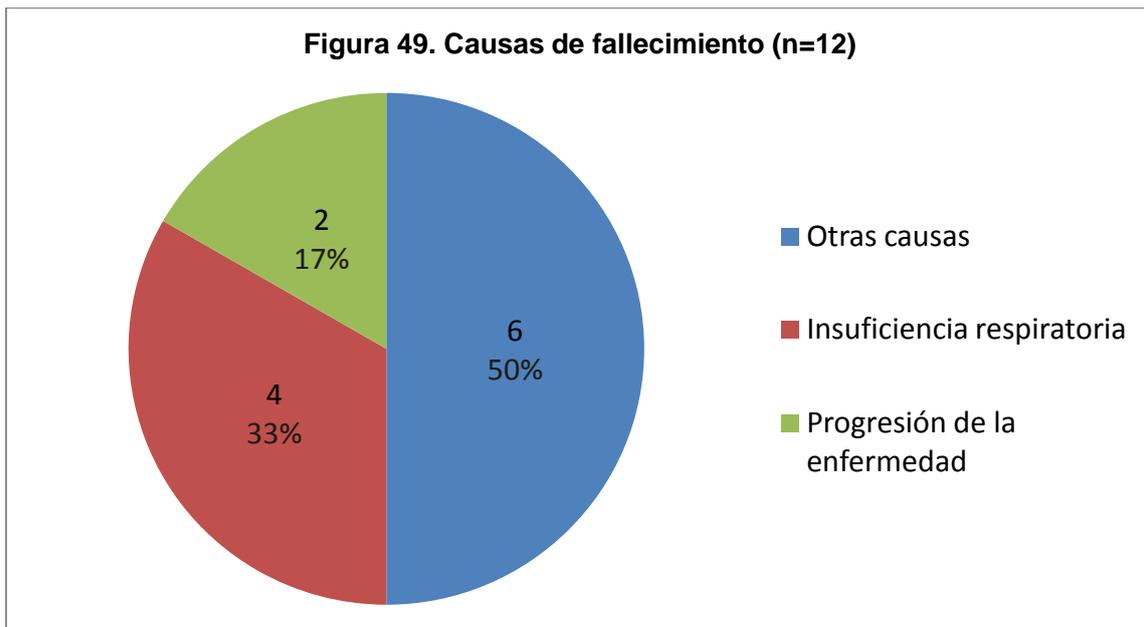
Figura 47. Complicaciones post-procedimiento (n=15)



Los casos sin neumotórax se dieron de alta en 24h. Los pacientes con neumotórax requirieron hospitalización de entre 3 - 7 días. En el caso de los neumotórax, cuando fueron moderados-sintomáticos, se colocó un catéter de drenaje pleural tipo pig-tail posprocedimiento en la misma mesa de la TC para evacuar el aire. De los 5 neumotórax que se observaron como complicación postprocedimiento, en 2 se necesitó drenaje pleural con catéter pig-tail (40%) (Figura 48).

1.9. Estado de los pacientes al cierre del estudio

Al final del estudio, 5 pacientes estaban vivos y 12 pacientes habían fallecido: 2 pacientes por progresión de la enfermedad, 4 pacientes por insuficiencia respiratoria y 6 pacientes muertos por otras causas (otra enfermedad concomitante, sepsis, entre otras) (Figura 49).



2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

2.1. Análisis de Supervivencia Global

La probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue de 64,7% (SE=11,6) y a los 20 meses de 46,2% (SE=13,8), con una media de 27,89 meses (SE=4,81; IC95% 18,45 – 37,32) y una mediana de 20 meses (Gráfico 1).

Según el tipo histológico, se observó que la probabilidad de supervivencia global más elevada parece corresponderse a los pacientes con CPNM del tipo adenocarcinoma, la cual es a los 11 y 20 meses del 60% (SE=21,9) y 30% (SE=23,9) respectivamente. Para el caso del carcinoma epidermoide, la supervivencia global se estimó en 33% (SE=25,5) a los 20 meses (Gráfico 2). No obstante, no se observaron diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia global según el tipo histológico ($p=0,752$).

Según la estadificación por grupo, los estadios precoces (I-II) presentaron una probabilidad de supervivencia global a los 11 meses de 72,7% (SE=13,4) y a los 20 meses de 58,2% (SE=16,9); en el caso de los estadios avanzados (III-IV), se observó una probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue de 50%

(SE=20,4) y a los 20 meses de 25% (SE=20,4) (Gráfico 3). No obstante, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ($p=0,256$).

Gráfico 1. Curvas de supervivencia global en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC.

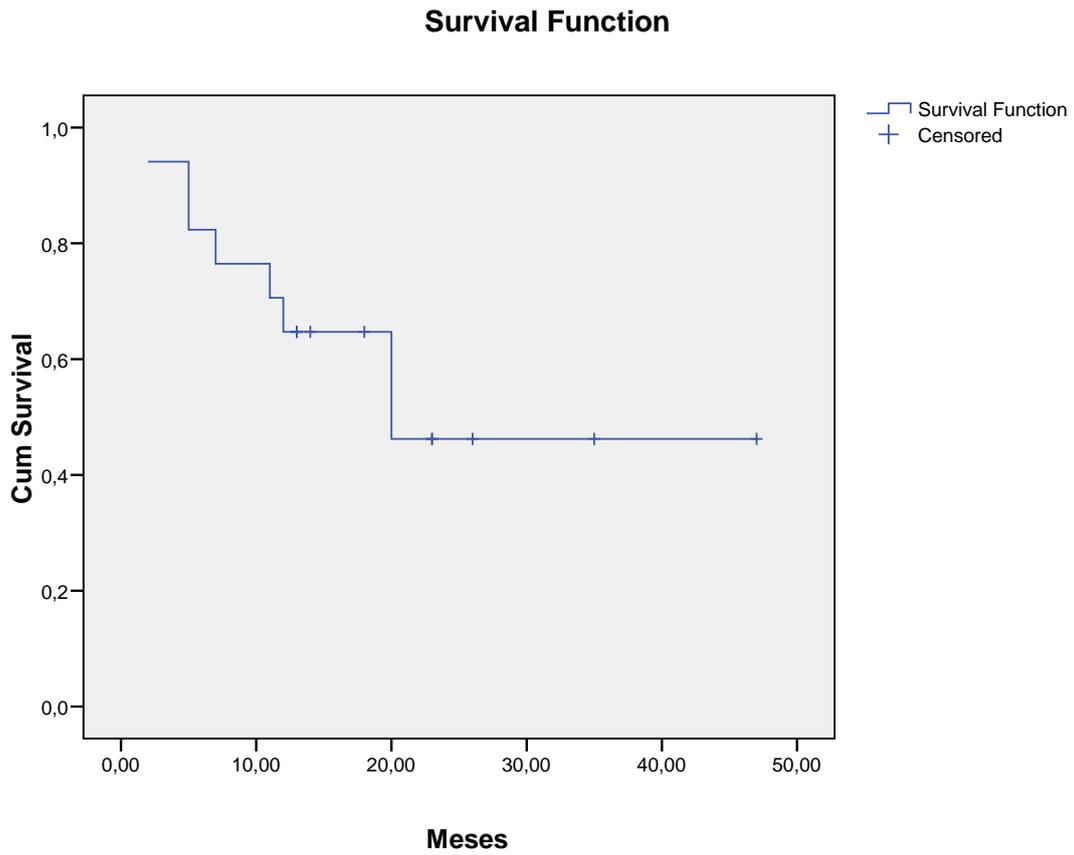


Gráfico 2. Curvas de supervivencia global en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según tipo histológico.

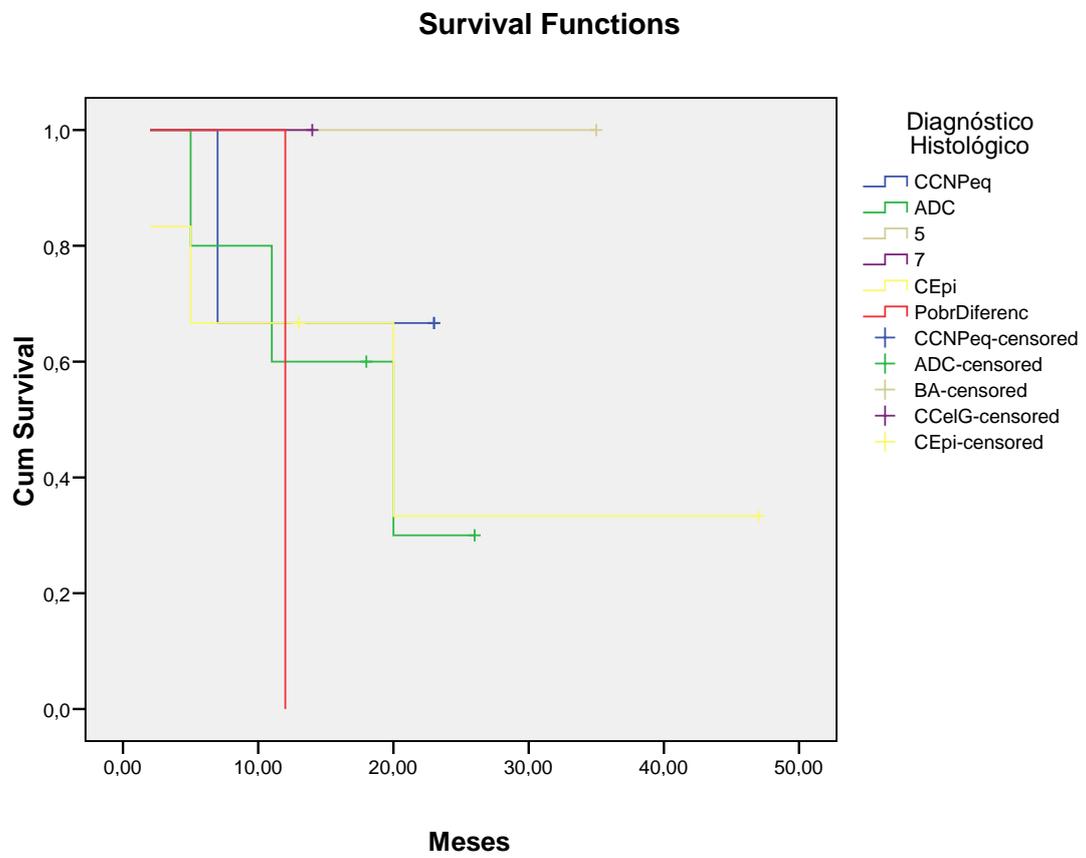
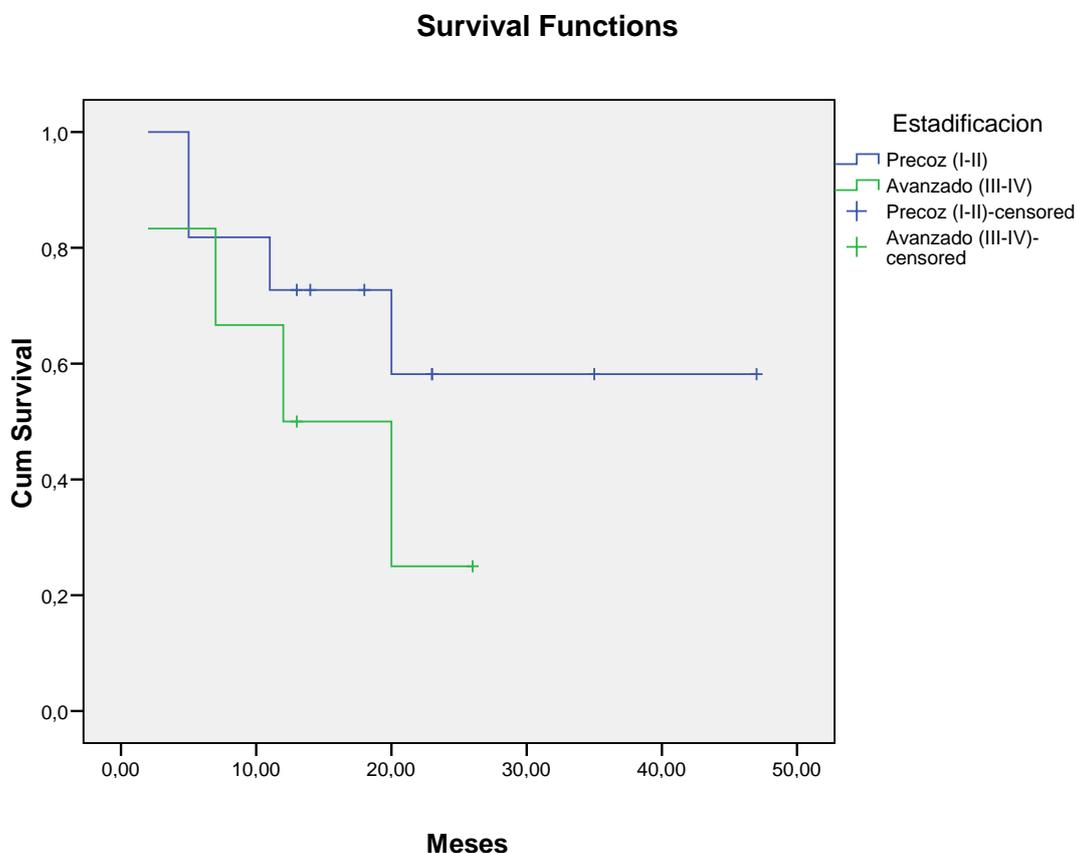
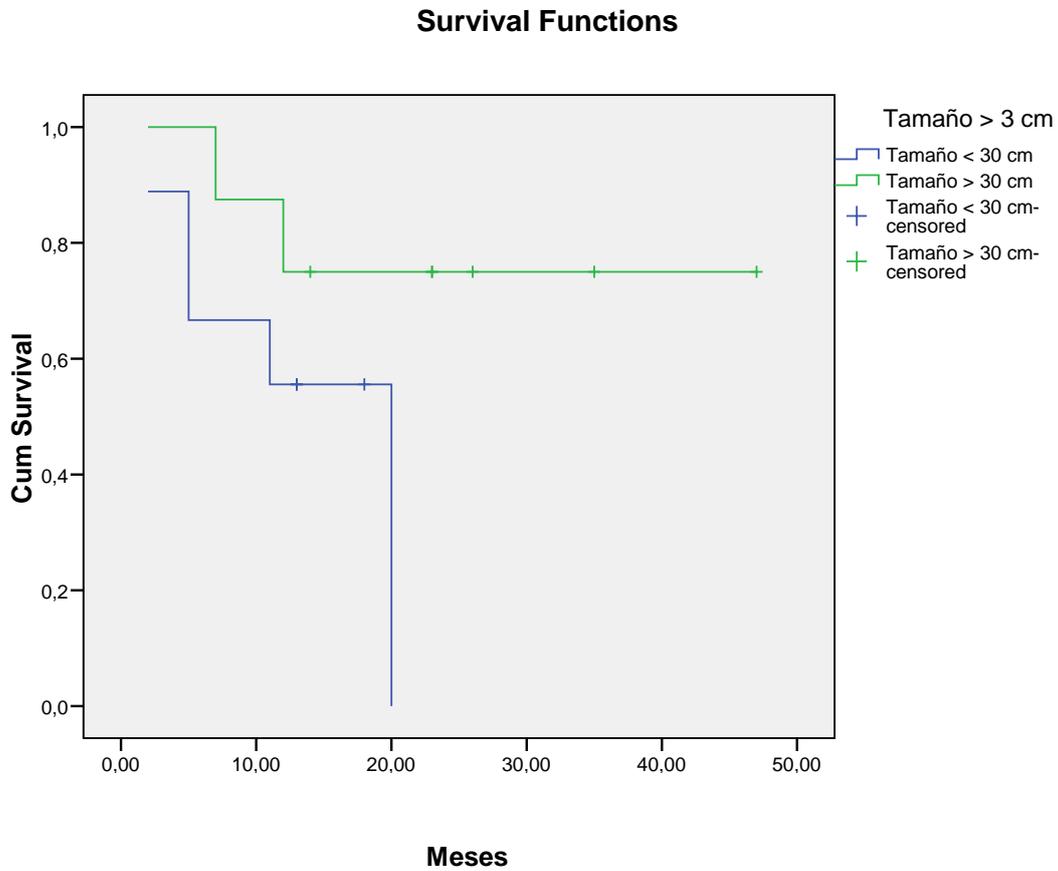


Gráfico 3. Curvas de supervivencia global en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según grupo de estadificación (precoz / avanzado).



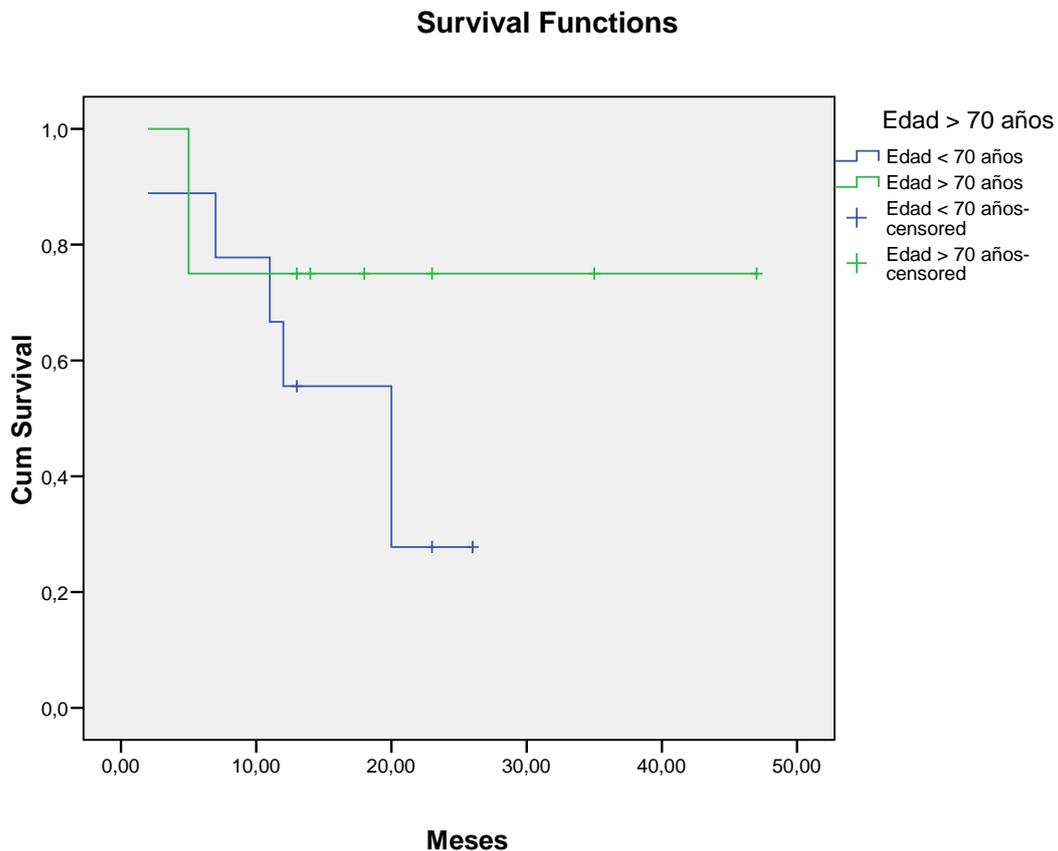
Curiosamente, en relación con el tamaño de las lesiones de los 17 nódulos tratados inicialmente por primera vez, en los pacientes con nódulos mayores a 30 mm se estimó una probabilidad de supervivencia a los 12 meses de 75% (SE=15,3), a diferencia de los pacientes con nódulos menores a 30 mm, que a los 12 meses se calculó en 55,6% (SE=16,6) (Gráfico 4). Sin embargo, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas según la prueba de Log Rank (Mantel-Cox) ($p=0,05$).

Gráfico 4. Curvas de supervivencia global en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según tamaño del nódulo (<30 mm / >30 mm).



En los pacientes menores de 70 años, la probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue de 55,6% (SE=16,6), y en los pacientes mayores de 70 años, fue estimada a los 5 meses en 75% (SE=15,3) (Gráfico 5). Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0,209$).

Gráfico 5. Curvas de supervivencia global en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según grupo etario (<70 años/ >70 años).



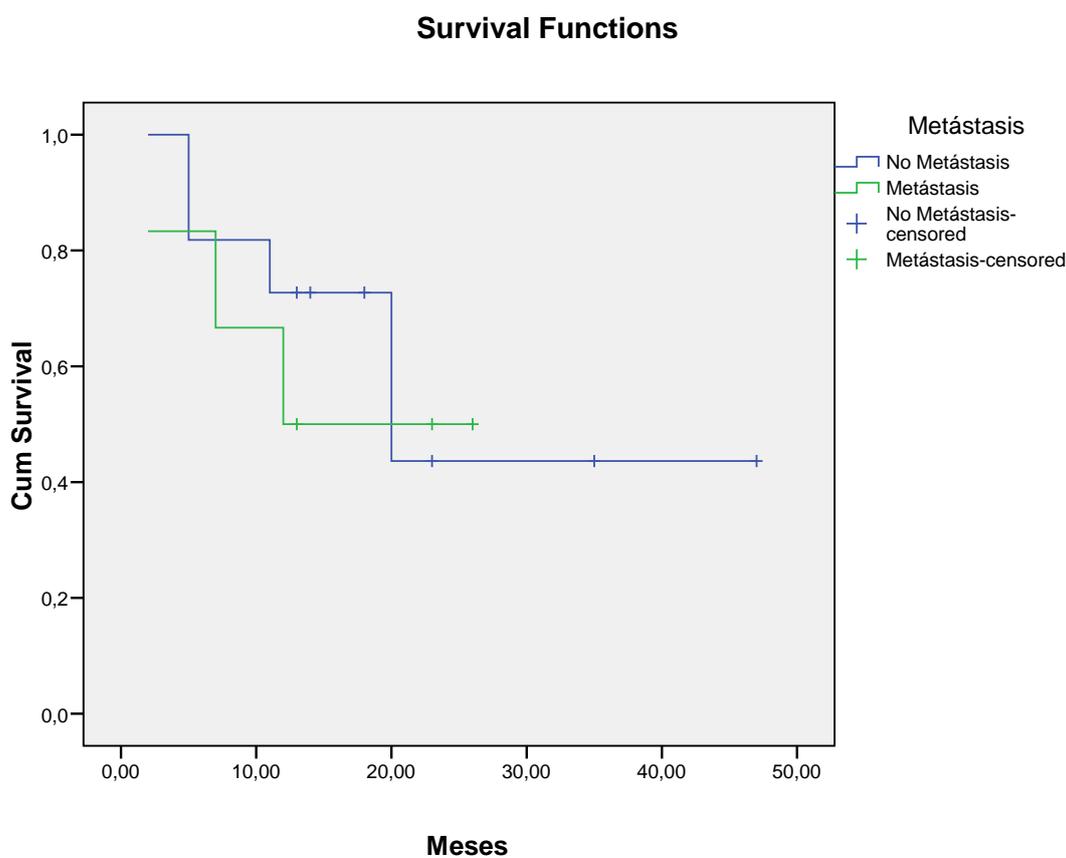
Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la estimación de supervivencia global ni para un lóbulo pulmonar específico afectado ($p=0,09$), ni al agruparlos en lóbulos superiores (LSD/LSI/LM) o inferiores (LID/LII) ($p=0,53$).

Al realizar la estimación de supervivencia global por técnica según el tipo de aguja utilizada (tipo cool-tip o tipo paraguas), tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,665$).

Para la existencia de metástasis previo al procedimiento, se estimó una supervivencia global de 72,7 \pm 8SE=13,4) y 43,6% (SE=17,9) a los 11 y 20 meses para los pacientes que no presentaban metástasis, con una mediana de 20

meses. En el caso de pacientes con enfermedad metastásica, la probabilidad de supervivencia a los 12 meses fue de 50% (SE=20,4), con mediana de 12 meses (Gráfico 6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,723).

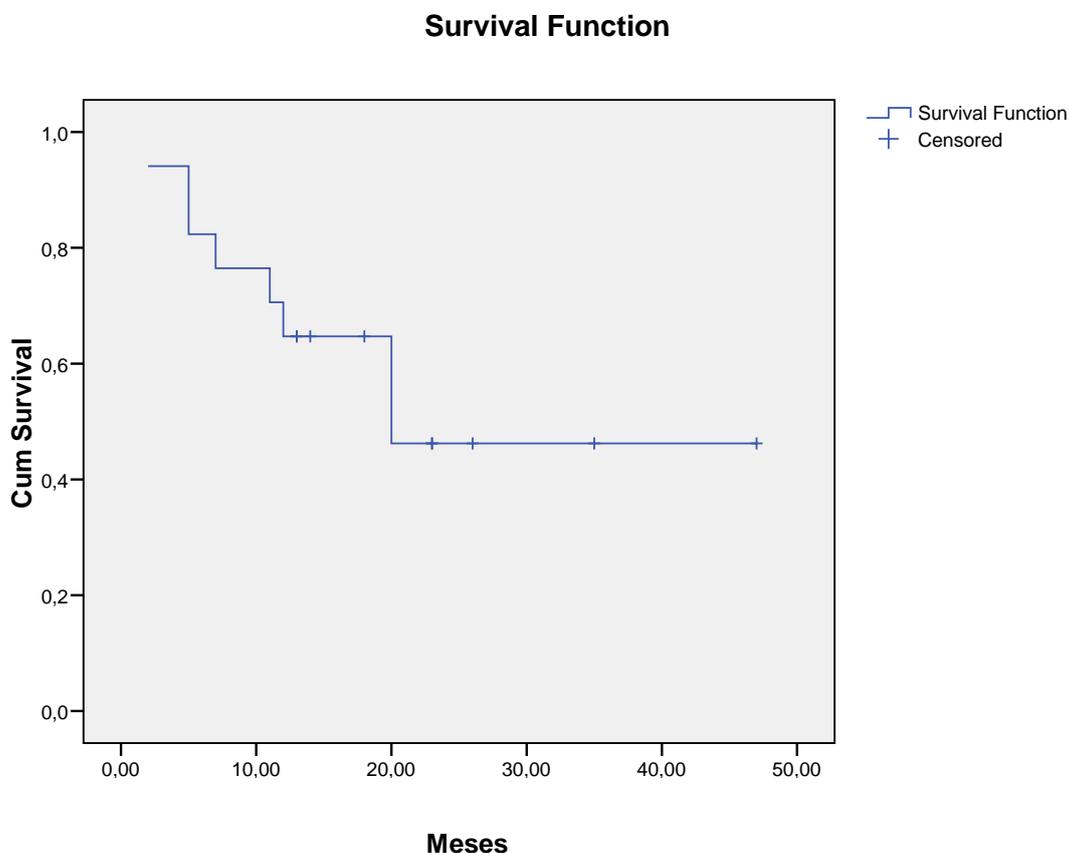
Gráfico 6. Curvas de supervivencia global en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según grupo etario (<70 años/ >70 años).



2.2. Análisis de Supervivencia Libre de Enfermedad

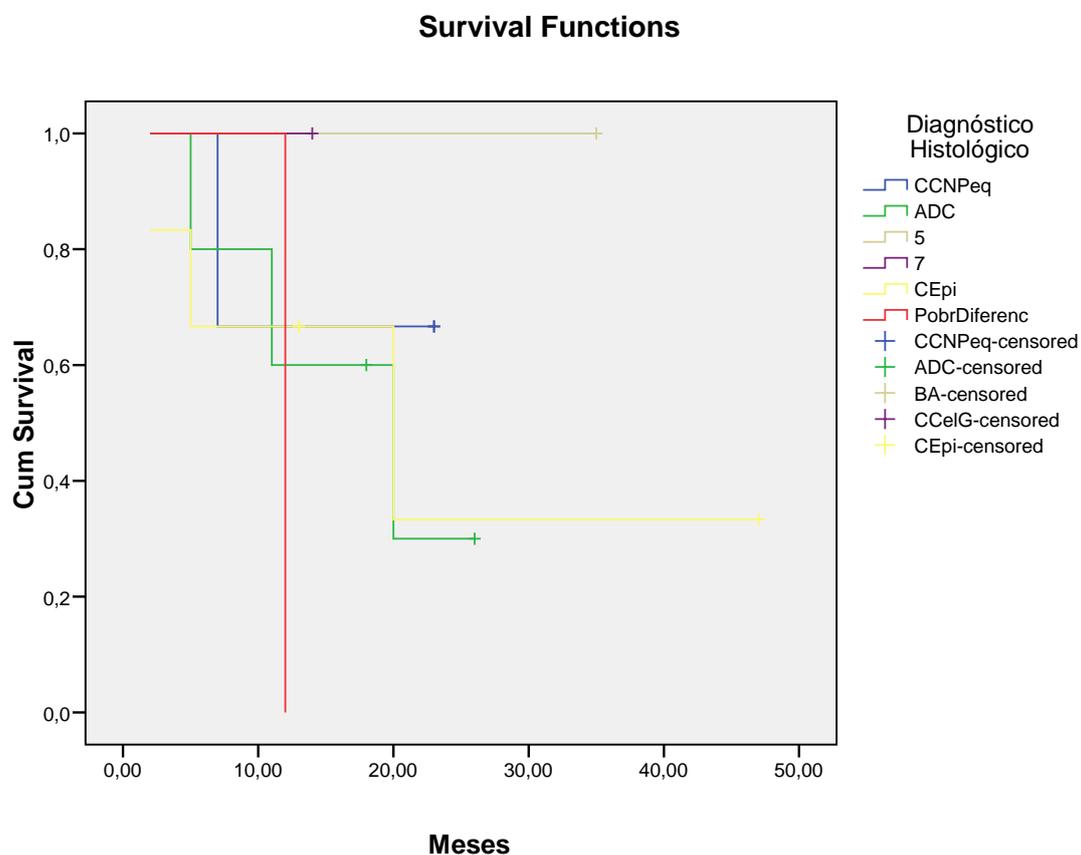
La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses fue de 64,7% (SE=11,6) y a los 20 meses de 46,2% (SE=13,8), con una media de 27,89 meses (SE=4,81; IC95% 18,45 – 37,32) y una mediana de 20 meses (Gráfico 7).

Gráfico 7. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC.



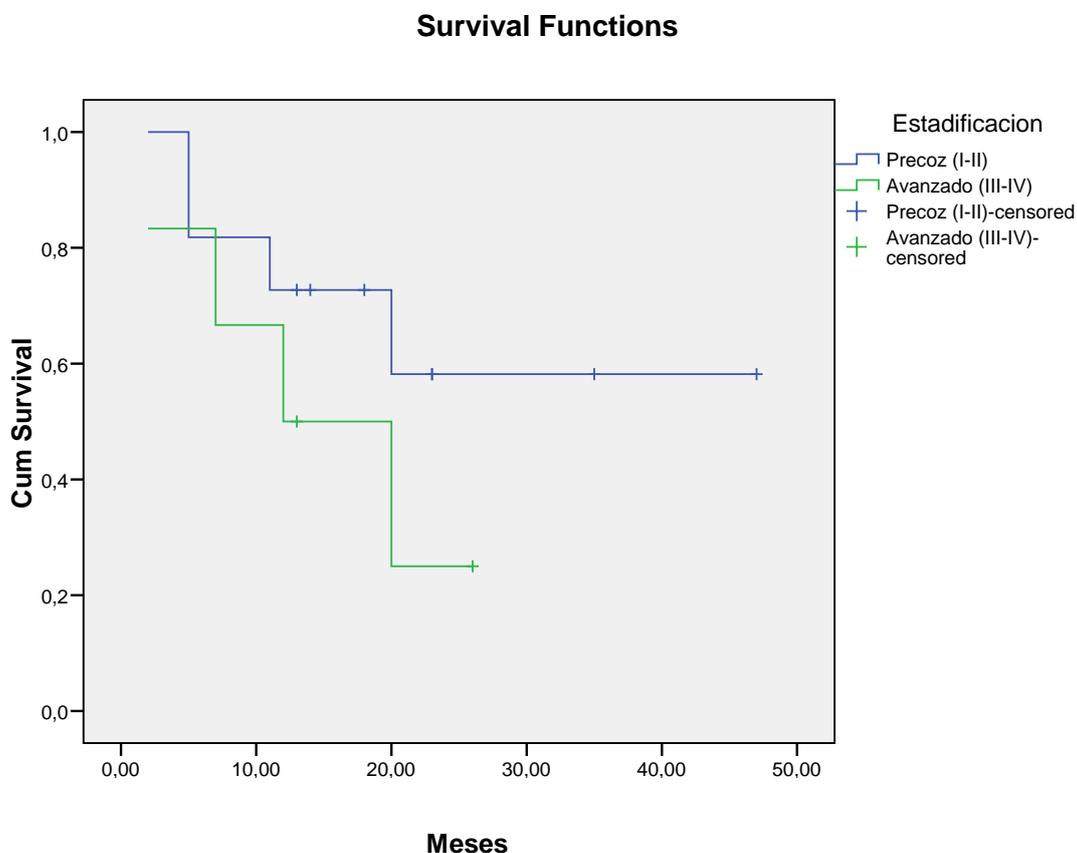
Para cada tipo histológico, se observó que la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en el tipo adenocarcinoma, la más elevada, es a los 11 y 20 meses del 60% (SE=21,9) y 30% (SE=23,9) respectivamente. Para el caso del carcinoma epidermoide, se estimó en 33% (SE=25,5) a los 20 meses (Gráfico 8). No obstante, no se observaron diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según el tipo histológico ($p=0,752$).

Gráfico 8. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según tipo histológico.



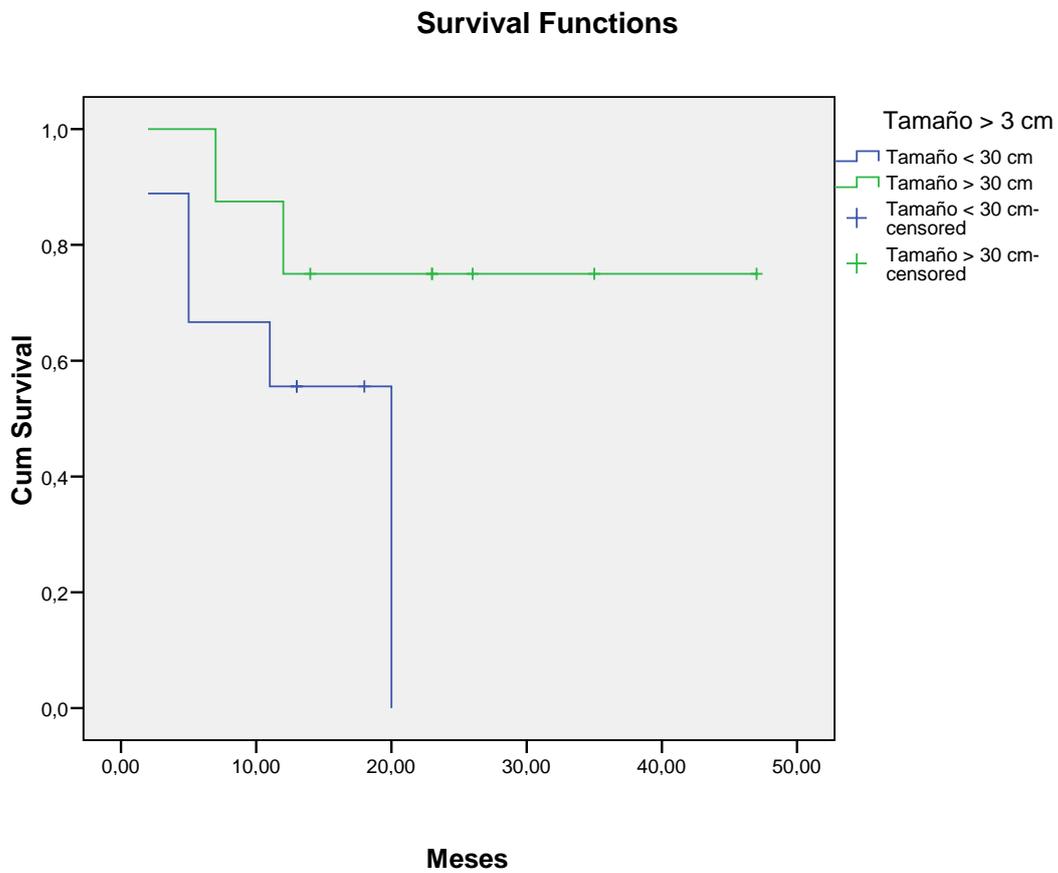
Según la estadificación por grupo, los estadios precoces (I-II) presentaron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 11 meses de 72,7% (SE=13,4) y a los 20 meses de 58,2% (SE=16,9); en el caso de los estadios avanzados (III-IV), se observó una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses fue de 50% (SE=20,4) y a los 20 meses de 25% (SE=20,4) (Gráfico 9). No obstante, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ($p=0,256$).

Gráfico 9. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según grupo de estadificación (precoz / avanzado).



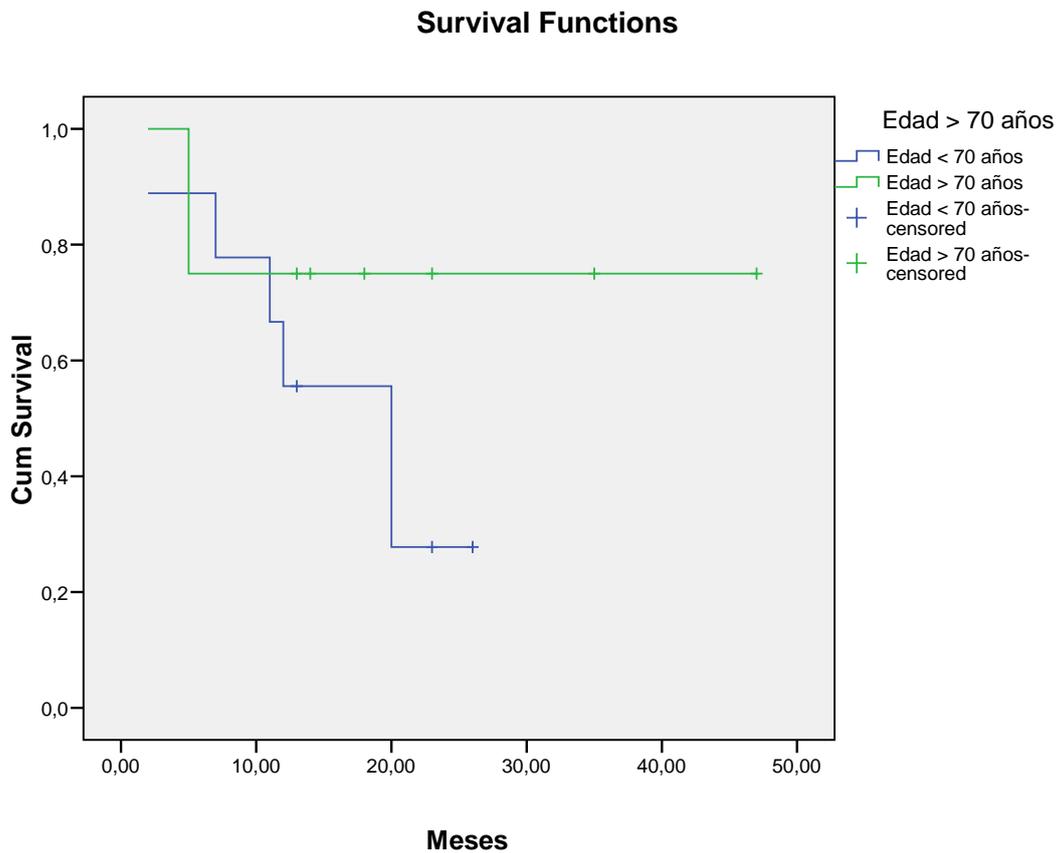
Nuevamente llama la atención que, en relación con el tamaño de las lesiones de los 17 nódulos tratados inicialmente por primera vez, en los pacientes con nódulos mayores a 30 mm se estimó una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses de 75% (SE=15,3), a diferencia de los pacientes con nódulos menores a 30 mm, que a los 12 meses se calculó en 55,6% (SE=16,6) (Gráfico 10), siendo estas diferencias estadísticamente no significativas ($p=0,05$).

Gráfico 10. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según tamaño del nódulo (<30 mm / >30 mm).



En los pacientes menores de 70 años, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses fue de 55,6% (SE=16,6), y en los pacientes mayores de 70 años, fue estimada a los 5 meses en 75% (SE=15,3) (Gráfico 11). Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0,209$).

Gráfico 11. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según grupo etario (<70 años/ >70 años).



La estimación de supervivencia global por técnica según el tipo de aguja utilizada (tipo cool-tip o tipo paraguas), tampoco presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=0,665$).

2.3. Análisis de Supervivencia de Cox

Con el modelo de regresión de supervivencia de Cox, se evaluaron las razones de riesgo para las diferentes covariables, evaluando los mecanismos de confusión e interacción. A continuación se describen las razones de riesgo (hazard ratio=HR) del modelo de supervivencia final calculado.

Para los nódulos menores de 30 mm, se estimó un HR=0,026 (IC95% 0,001 – 0,671), estadísticamente significativo (p=0,002), lo que traduce que los pacientes con tratamiento de nódulos menores de 30 mm mediante RF percutánea guiada por TC, tienen un riesgo menor de morir o de recidivar que los que tienen nódulos mayores a 30 mm (0,026 veces más riesgo) (Gráfico 12).

Por otro lado, los pacientes con enfermedad metastásica previo al procedimiento, presentaron un HR=3,615 (IC95% 1,259 – 10,378), el cual fue estadísticamente significativo (p=0,007), por lo que presentarían un riesgo 3,615 veces mayor de morir de que los pacientes que no tienen metástasis.

Gráfico 12. Estimación de probabilidad de supervivencia global y libre de enfermedad para la covariable tamaño del nódulo (<30 mm o >30 mm) mediante modelo de regresión de Cox en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC.

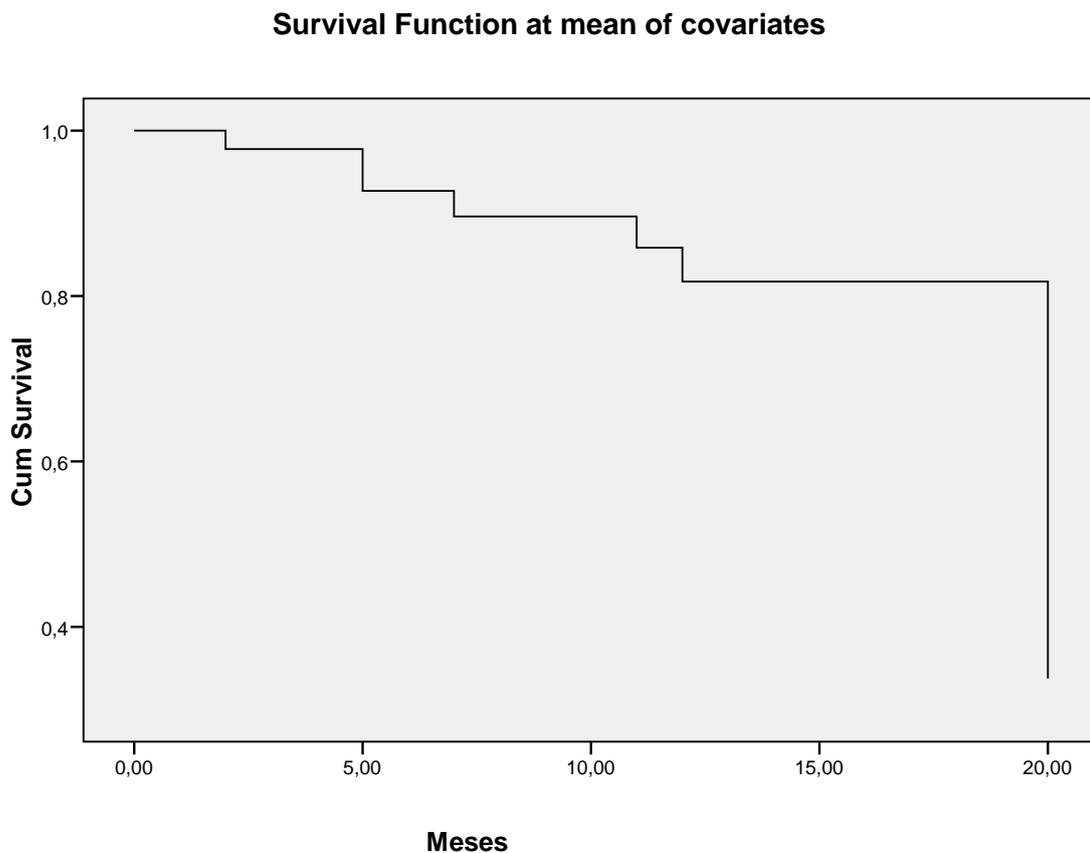
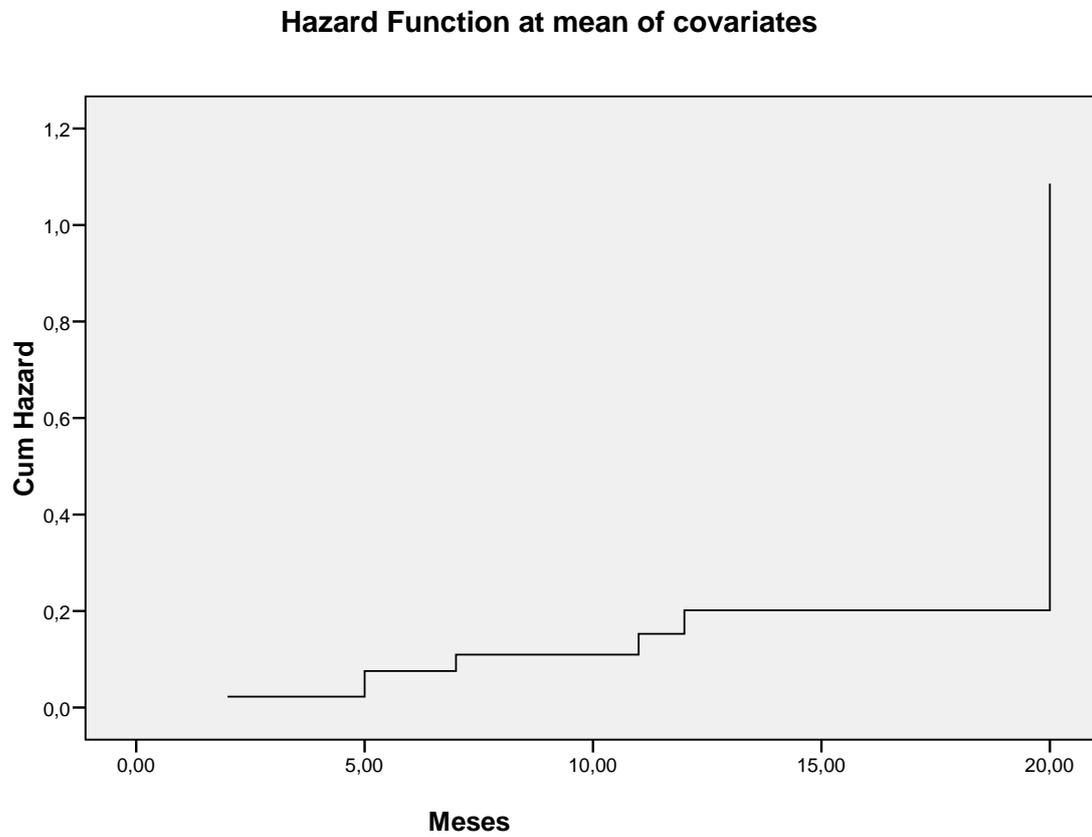


Gráfico 13. Estimación del riesgo relativo o hazard ratio (HR) en pacientes con CPNM tratados con RF percutánea guiada por TC, según tamaño del nódulo (<30 mm o >30 mm)



X. DISCUSIÓN

1. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1.1. Resultados generales

La resección quirúrgica, fundamentalmente la lobectomía, sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con CPNM en estadios tempranos (I-II) y ofrece la mejor oportunidad curativa (El-sherif et al., 2006; Saeed & Anderson, 2011; Zemlyak, Moore, & Bilfinger, 2010). Para los pacientes de alto riesgo quirúrgico, debido a reserva cardiopulmonar limitada o pobre situación basal, que se estima que corresponden al 15% de todos los pacientes y a 30% de los pacientes mayores de 75 años (Dupuy, 2011), el tratamiento local estándar ha sido la radioterapia convencional (Dupuy, 2011). En este tipo de pacientes también se realiza resecciones sublobares (segmentectomía o resección en cuña), pero se asocia a una mayor tasa de recurrencia tumoral y una reducción de la supervivencia a largo plazo en un 5 a 10% (Saeed & Anderson, 2011).

Más recientemente, han surgido alternativas terapéuticas como la radioterapia estereotáxica y la radiofrecuencia pulmonar. La radioterapia estereotáxica o radiocirugía, utiliza mayores dosis menos fraccionadas, mediante guía por imagen y supresión respiratoria, y tiene eficacia superior a la radioterapia convencional. La radiofrecuencia, como bien se ha comentado a lo largo de este trabajo, es otra de las opciones terapéuticas en este tipo de pacientes inoperables, considerada eficaz y segura para el tratamiento de tumores primarios y metastásicos (Bilal, Mahmood, Rajashanker, & Shah, 2012; Dupuy, 2011).

La mayoría de los artículos científicos publicados sobre ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de tumores malignos en el pulmón que se encuentran en la literatura, concluyen que la RF es una técnica efectiva y segura en el tratamiento del carcinoma primario de pulmón (Bojarski, Dupuy, & Mayo-smith, 2005; Casal, Tam, & Eapen, 2010; Crocetti & Lencioni, 2010; Dupuy, 2011; Helmberger, 2010; Herrera et al., 2003; L. Huang et al., 2010; Ishibashi et al., 2003; Lencioni et al., 2004; P. Pereira et al., 2006; Rose et al., 2006; Sano et al., 2007; Schaefer, Lohrmann, Ghanem, & Langer, 2003; Simon et al., 2007; Suh, Wallace, Sheehan, Heinze, & Goldin, 2003; VanSonnenberg et al., 2005; Yasui et

al., 2004; Yokouchi et al., 2008), aunque se reconoce que presentan un diseño de estudio basado en cohortes pequeñas o series de casos seleccionados y analizados en una sola institución (Chan et al., 2011; Dupuy, 2011; Haasbeek et al., 2008; L. Huang et al., 2010; Monaco et al., 2006; Powell et al., 2009; Pua et al., 2010; Rose et al., 2006; Zhu et al., 2008). No obstante, actualmente existe un estudio piloto prospectivo (ASOSOG Z4033) financiado por el Instituto Nacional de Cáncer (National Cancer Institute), a través del Grupo del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos (American College of Surgeons Oncology), diseñado para estimar la supervivencia a 2 años y el control local y recurrencia regional en pacientes con CPNM en estadio IA, además de valorar el papel del PET para predecir control local y evaluar los efectos de la RF en la función pulmonar a corto y largo plazo (Dupuy, 2011; Lanuti et al., 2009). En este estudio participan 25 instituciones y se esperan resultados preliminares para el año 2012 (Dupuy, 2011).

Varios de los artículos científicos de revisión de la literatura que se han publicado en revistas científicas reconocidas, recogen los resultados de diferentes estudios internacionales relacionados con la RF percutánea guiada por TC en el carcinoma de pulmón (Chan et al., 2011; Dupuy, 2011; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; Pua et al., 2010; Sofocleous, Sideras, Petre, & Solomon, 2011; Zhu et al., 2008). Estos artículos de revisión tienen en común que son basados en el estudio de series de casos, cuya conclusión común es que la ablación por RF tanto en tumores primarios de pulmón y metastásicos, tiene una eficacia y seguridad aceptables. Sin embargo, en prácticamente todos ellos se hace énfasis en la necesidad de mayor número de estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados o no, que posean mayor nivel de evidencia científica. También algunos autores han hecho énfasis en la dificultad que existente para poder comparar y realizar análisis de los datos de los diferentes estudios, debido a que no existe uniformidad estandarizada de las diferentes variables, como el sistema de RF utilizado, la valoración de la respuesta al tratamiento con RF, la heterogeneidad de las características del tumor y de la población de estudio, la variabilidad de la definición de progresión local del tumor y su evaluación radiológica, además del corto período de seguimiento (Zhu et al., 2008). En el trabajo de Fernando et al se hizo un intento de estandarizar la respuesta

terapéutica usando el criterio de evaluación de tumores sólido modificado (RECIST modificado) (Fernando et al., 2005), pero dichos criterios no son aceptados en la literatura relacionada con RF (Lanuti et al., 2009).

En la revista científica *Journal of Thoracic Imaging* del 2011, se publicó una revisión de la literatura evaluando las publicaciones científicas sobre la ablación por radiofrecuencia de tumores pulmonares (primarios y metastásicos), usando técnicas de medicina basada en la evidencia (Chan et al., 2011). En dicha evaluación de la literatura se utilizó la llamada “pirámide de evidencia”, que describe varios niveles de evidencia disponible en la literatura publicada. Para la búsqueda de la bibliografía disponible, se hacía uso de 4 componentes siguiendo la llamada técnica “PICO”: Paciente, Investigación, Comparación, *Outcome* (de “resultado” en inglés) de interés. Adicionalmente, se utilizaron las Tablas de Niveles de Evidencia de Oxford.

En dicho trabajo, se revisaron un total de 2905 ablaciones realizadas en 1584 pacientes. Ocho estudios evaluaron los tumores malignos primarios de pulmón por sí solos, 11 evaluaron metástasis pulmonares por sí solas, 25 evaluaron a ambas, y 2 no especificaban la histología. Los resultados revelaron tendencias hacia el aumento del uso de la sedación consciente durante la anestesia general, el aumento de uso de sondas múltiples, disminución del tamaño de los nódulos seleccionados, y el uso de PET-TC como la herramienta de seguimiento más óptima. Hubo 282 (12,2%) recidivas locales que se produjeron en una media de 13 meses. La tasa media de supervivencia global fue de 59,4%, y la tasa de supervivencia cáncer - específica fue de 82,6%. En la Tabla 1.1, se puede ver un resumen de algunas variables observadas en los diferentes estudios evaluados.

Más recientemente, se han publicado estudios comparando la supervivencia de los pacientes con CPNM tratados con cirugía y terapias ablativas (Lee et al., 2012; Zemlyak et al., 2010). Zemlyak et al (2010) estimó una probabilidad de supervivencia a los 3 años de 87,1%, 87,5% y 77% para la resección sublobar, la RF y la crioablación respectivamente, aunque enfatiza que se deben realizar estudios con mayor número de pacientes y a largo plazo para poder hacer alguna recomendación.

Tabla 1.1. Resumen: Seguimiento, Supervivencia Global y Específica por Cáncer en ablación por RF de tumores malignos de pulmón (Chen et al., 2014)

Study	Follow-up Imaging	Follow-up Duration (Range)		Lost to Follow-up	Overall Survival (%)	Cancer-specific (%)	Procedure-specific	Local Recurrence (%)	Time to Local Recurrence
		Duration	Range						
Nishida et al ²⁴	CT	33.5	(16-54)	0	5/6 (83.3)	1/6 (83.3)	0	1/6 (16.7)	NR
Suh et al ²⁵	CT	4.5	(1-12)	0	10/12 (83.3)	1/12 (91.7)	0	2/19 (10)	3.5
Steinke et al ²⁷	CT	35.7	(14.8-69)	1	NR	18/20 (90)	0	3/20 (15)	NR
Jin et al ²⁸	CT	17.8	(6-33)	0	7/21 (33.3)	0/21 (100)	0	NR	NR
Belfiore et al ²⁹	CT	6-12		7	25/33 (75.8)	3/33 (90.9)	0	1/33 (3)	4.5
Yasui et al ³⁰	CT	7.1	(1-17)	0	32/35 (91.4)	2/35 (93.9)	0	9/99 (9.1)	NR
Gadaleta et al ³¹	CT	8	(2-14)	0	17/18 (94.4)	17/18 (94.4)	0	7/18 (7.7)	NR
Steinke et al ³²	CT	14	(5.8-27.6)	0	18/23 (78)	5/23 (78.3)	0	2/23 (8.7)	NR
King et al ³³	CT	68.1	(10.6-77)	0	NR	9/20 (55)	0	2/20 (10)	2
Akeboshi et al ³⁴	CT+PET	9.2	(5-18)	0	(85)	1/31 (96.7)	0	NR	NR
Lee et al ³⁵	CT	12.5	(1-24)	0	12/30 (40)	13/30 (56.7)	0	7/30 (37)	NR
Bojarski et al ³⁶	CT	10.1	(1-30)	0	NR	NR	NR	NR	NR
Van Sonnenberg et al ³⁷	CT	3		NR	NR	4/30 (86.7)	0	1/30 (3.3)	3
Fernando et al ³⁸	CT	14		0	4/18 (80)	0/18 (100)	0	8/21 (33)	18
Hoffmann et al ³⁹	CT	18	(3-36)	0	NR	NR	0	5/21 (23.8)	NR
Gadaleta et al ³⁹	CT	8	(2-14)	0	17/18 (94.4)	1/18 (94.4)	0	1/18 (5.6)	3
Hiraki et al ⁴⁰	CT	12	(6-47)	0	NR	NR	0	94 (27)	1-30
Kishi et al ⁴¹	CT+MRI	7.5	(3-12)	0	NR	1/8 (87.5)	0	4/8 (50)	NR
DeBaere et al ⁴²	CT	18	(12-24)	0	42/60 (71)	NR	0	7/60 (11.7)	9
Rossi et al ⁴³	CT	11.4	(3-36)	0	19/31 (61.3)	9/31 (71)	0	5/36 (13.9)	6
Yan et al ⁴⁴	CT	NR		0	NR	NR	0	NR	NR
Okuma et al ⁴⁵	CT+PET	10.2	(6-20)	0	12/12 (100)	NR	0	11/17 (64.7)	6
Thanos et al ⁴⁶	CT	6		0	NR	3/22 (86.4)	0	1/22 (4.5)	26.4
Volpe et al ⁴⁷	NR	Hours		NR	NR	NR	0	NR	NR
Yan et al ⁴⁴	CT	24	(6-40)	0	25/55 (33)	NR	0	21/55 (38)	15
Lagana et al ⁴⁹	CT	3	(1-12)	2	NR	100	0	2/15 (13.3)	NR
Hiraki et al ⁵⁷	CT	20.1	(11.2-47.7)	0	13/27 (48)	7/27 (74.1)	0	15/49 (31)	7.3
Pennathur et al ⁵³	CT+PET	29	(9-52)	0	13/19 (68.4)	4/19 (79)	0	10/19 (52.6)	27
Ambroggi et al ⁵⁴	NR	NR		NR	NR	NR	0	NR	NR
Iguchi et al ⁵⁵	CT	11	(1-43)	0	NR	NR	0	17/42 (40.5)	NR
Cariati et al ⁵⁶	CT	6	(1-12)	0	9/11 (81.8)	2/11 (90.5)	0	2/11 (18)	3-6
Simon et al ¹⁰	CT+PET	20.5	(3-74)	0	27/57 (47)	NR	4	53/75 (71)	45/12
Yamakado et al ⁵⁸	CT+PET	19	(4-42)	0	33/71 (46)	21/71 (70.4)	0	33/155 (21)	NR
Hiraki et al ⁵⁹	CT+PET (3)	21.8	(2-52)	9 (> 12 mo)	15/20 (74)	2/20 (90)	0	7/20 (35)	13.6
Sano et al ⁶⁰	CT	Days		NR	NR	2/137 (98.5)	2	NR	NR
Yan et al ⁶¹	CT	37	(15-118)	0	13/30 (45)	0/30 (100)	0	13/74 (43)	21
Gillams and Lees ⁶²	NR	NR		NR	NR	NR	0	NR	NR
Lencioni et al ⁶⁹	CT	24		0	16/33 (48)	24/33 (73)	0	NR	NR
Lencioni et al ⁶⁴	CT	24		0	35/53 (68)	36/53 (68)	0	NR	NR
Choe et al ⁶⁶	CT	20.5		0	23/65 (35)	NR	0	8/67 (12)	NR
Pennathur et al ⁶⁴	CT+PET	27	(13.3-53.6)	1	9/22 (41)	10/22 (55)	0	NR	NR
Lanutti et al ⁶⁵	CT+PET	17.3	(NR)	0	23/31 (74)	3/31 (89.3)	0	12/38 (31.5)	NR
Zhu et al ⁶⁶	CT	NR		NR	NR	NR	0	NR	NR

*Results for NSCLC.

†Results for colorectal metastases.

NR indicates not recorded.

1.2. Perfil de Seguridad

Con respecto a las complicaciones observadas en relación con el procedimiento de ablación por radiofrecuencia de tumores pulmonares, se puede afirmar que varias de dichas complicaciones son similares a las observadas durante la realización de la punción-aspiración con aguja fina percutánea (PAAF percutánea) (Sharma et al., 2011; Yamagami et al., 2006). Se ha estimado que la tasa global de todas las complicaciones en las sesiones de RF en pulmón está alrededor del 58%, contando las complicaciones menores (50%) y mayores (8%) (Okuma et al., 2008).

- Mortalidad y Morbilidad

En estudios que incluyeron tratamiento con RF percutánea de pacientes con tumores primarios y metastásicos de pulmón, la morbilidad global se estimó entre 15,2% y 55,6% (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini, & Bartolozzi, 2011; Zhu et al., 2008) y la mortalidad entre 0% y 5,6% (Zhu et al., 2008). En la evaluación de la literatura realizada por Chan et al (2011), mencionada en párrafos anteriores, la morbilidad media fue estimada en 24,6% y la mortalidad relacionada al procedimiento oscilaba en el rango de 0 a 5,6%, con una tasa de mortalidad global relacionada al procedimiento de 0,21%. En dicha revisión, las complicaciones más prevalentes incluyeron el neumotórax (28,3%), el derrame pleural (14,8%), y el dolor (14,1%).

En un estudio donde se evaluó retrospectivamente las complicaciones de 1000 sesiones de RF de tumores pulmonares, hubo 4 muertes (que representan el 0,4%), 3 por neumonía intersticial y 1 por hemotórax (Kashima et al., 2011).

- Neumotórax y entidades asociadas

La complicación más frecuentemente observada es el **neumotórax**, el cual se reporta entre el 30 y 60% (Bargellini et al., 2011; Dupuy, 2011; Gillams, 2005; Okuma et al., 2008; P. L. Pereira & Salvatore, 2012; Sharma et al., 2011; Sofocleous et al., 2011; Yamagami et al., 2006). La mayoría son autolimitados y asintomáticos, resolviéndose de manera espontánea, y sólo entre 4% y 16% necesitan colocación de drenaje (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi,

2011; Dupuy, 2011; Pereira y Salvatore, 2012). De hecho, el neumotórax es considerado una complicación esperada del procedimiento de RF en el pulmón (Dupuy, 2011). Alrededor del 40% de los neumotórax pueden ser de aparición tardía o recurrente, y 12% de éstos necesitan tratamiento (Clasen et al., 2009; Pua et al., 2010; Yoshimatsu et al., 2009).

Como bien se comentó anteriormente, estos datos sobre el neumotórax como complicación de la RF en el pulmón, son muy similares a los resultados observados durante la realización de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF percutánea), al comparar con los resultados del trabajo de Geraghty et al. (2003). En dicho trabajo, de un total de 846 pacientes a quienes se les realizó PAAF transtorácica, 226 tuvieron neumotórax. Se observó neumotórax en 124 casos de un total de 324 (38%), cuando se utilizó la aguja 18G, y en 121 casos de un total de 522 (23%), cuando se utilizó la aguja 19G. También se deduce que el tamaño de la aguja y la edad del paciente pueden ser factores influyentes en la tasa de neumotórax como complicación (Geraghty et al., 2003).

Algunos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de neumotórax son: la edad (mayor a 60 años), enfisema, diámetro del tumor menor a 1,5 cm, lesiones en bases pulmonares, distancia atravesada por el electrodo en el pulmón aireado, cisura atravesada por electrodo (Hiraki et al., 2006; Nour-Eldin et al., 2009), cirugía torácica previa, número de tumores tratados y número de electrodos colocados, y el tamaño del electrodo (14 a 17G) (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011; Dupuy, 2011).

El neumotórax intratable debido a **fístula broncopleural** se ha reportado en 0,6% (Bargellini et al., 2011; Cannella et al., 2010). Se desarrolla dentro de las 4 semanas posteriores al procedimiento, debido a continuación de la necrosis de la lesión ablativa postablación periférica. Se pueden resolver espontáneamente, pero algunas pueden requerir evacuación quirúrgica o esclerosis con fibrina (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011). El neumotórax tardío también está descrito como complicación debido a una fístula broncopleural subyacente, con potencial para evolucionar hacia un neumotórax a tensión (Clasen et al., 2009).

De manera general, los neumotórax leves y asintomáticos, pueden ser tratados de

manera conservadora. Los neumotórax más importantes, que producen sintomatología, se deben evacuar mediante el uso de catéteres de drenaje o tubos de tórax (si fuera necesario, debido a la gravedad del neumotórax). Si este tipo de caso sintomático se presentara durante el procedimiento, se puede realizar aspiración del neumotórax mediante la punción con otra aguja, o incluso colocar un catéter de drenaje pleural en la misma mesa del TC y proseguir con el procedimiento si se ha logrado evacuar el aire y controlar los síntomas asociados (Shankar, Silverman, Tuncali, Morrison, & VanSonnenberg, 2003).

En el estudio de Kashima et al. (2011), donde se evaluó retrospectivamente las complicaciones de 1000 sesiones de RF de tumores pulmonares, dentro de las complicaciones mayores se encuentra que 1,6% de los casos de neumotórax requirieron esclerosis pleural.

También puede asociarse **enfisema subcutáneo** en 16% de los casos (Okuma et al., 2008).

- *Derrame pleural*

Puede ocurrir que exista un **pequeño derrame pleural** en lesiones periféricas, debido a la lesión térmica de la pleura, siendo asintomáticos y tratados de manera conservadora, debido a que son autolimitados (Dupuy, 2011). Se ha observado hasta en 13% de las sesiones (Okuma et al., 2008). No obstante, se ha descrito la existencia de derrame pleural masivo en un paciente con 3 sesiones consecutivas, que tuvo que ser tratado con drenaje pleural (Hiraki et al., 2006).

- *Hemorragia parenquimatosa y Hemoptisis*

La **hemorragia parenquimatosa** puede observarse en 8 a 10% de los casos (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011). Otros autores han descrito una incidencia del 1 al 6% (Nour-Eldin, Naguib, Mack, Abskharon, & Vogl, 2010).

Su forma de presentación puede ir desde una leve hemorragia parenquimatosa, clínicamente irrelevante, hasta una hemorragia pulmonar masiva que amenaza la vida del paciente. No obstante, la incidencia podría estar subestimada debido a que la mayoría de las veces se resuelve espontáneamente y en muchos casos no es clínicamente relevante (Nour-Eldin et al., 2010; Steinke, King, Glenn, & Morris,

2003).

En los casos de hemorragia pulmonar masiva, el procedimiento para evitar la asfixia y controlar la hipoxia por hemoptisis, es aplicar presión positiva en las vías respiratorias e intubación selectiva (si es necesario), seguido por succión y limpieza de la sangre acumulada en el árbol traqueobronquial, para mantener la vía respiratoria superior clara y patente. Además, para limitar la acumulación de sangre sólo al pulmón afectado, la posición del paciente podría ayudar. Los inotrópicos positivos se indican para proteger contra la hipoxia inducida por bradicardia y el paro cardiorrespiratorio (Nour-Eldin et al., 2010).

La **hemoptisis** se ha descrito en alrededor del 16,6% de los casos, siendo masiva en 0,4%, acompañando a la hemorragia pulmonar (Pua, Thornton y Solomon, 2011). En el trabajo de Okuma et al 2008, fue del 9%, siendo autolimitada a los 3 días cuando era leve.

- *Neumonía, Fiebre y Síndrome Postablación*

La **neumonía** se observa hasta en 16% de los casos, más comúnmente en pacientes con enfermedad obstructiva crónica y en lesiones centrales tratadas (por obstrucción lesiva del bronquio durante el procedimiento) (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011). En el estudio de Kashima et al. (2011), donde se evaluó retrospectivamente las complicaciones de 1000 sesiones de RF de tumores pulmonares, dentro de las complicaciones mayores se encuentra que 1,8% de los casos tuvo neumonía y 1,6% sufrió de absceso pulmonar.

La **tos productiva** con esputo marrón puede durar de 2 a 4 semanas después del procedimiento en algunos pacientes (Dupuy, 2011).

Se ha descrito el **síndrome postablación**: febrícula, fatiga y mialgias, que puede durar por 2 semanas. Se asocia a toxinas circulantes en torrente sanguíneo producidas por la necrosis tumoral y se puede aliviar con antiinflamatorios no esteroideos (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011).

También la **elevación de la temperatura corporal** (hasta 38°C) puede observarse en algún caso (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011).

- Dolor

El **dolor peri y post-procedimiento** es frecuente, pudiendo prolongarse hasta 7 días y requerir analgésicos para prevenir la disnea caso (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011; Dupuy, 2011). Se ha observado en el 46% de las sesiones de RF, más frecuentemente en los situados a menos de 1 cm de la pleura, y más frecuente que el neumotórax en algunas series (aunque lo consideran efecto colateral también) (Okuma et al., 2008).

- Lesiones térmicas

La **lesión del nervio frénico** se puede observar cuando el calor se transmite hacia el nervio al tratar una lesión próxima al mismo (Dupuy, 2011). La parálisis diafragmática resultante de la lesión del nervio frénico puede causar hipoxemia, hipercapnia y hasta 20% menos captación de oxígeno del pulmón ipsilateral.

El nervio frénico no es visible en los estudios radiológicos, pero se puede inferir su localización intratorácica mediante referencias anatómicas reconocibles. En el tórax, el nervio frénico inicialmente discurre paralelo al curso de la arteria mamaria interna y luego desciende por el aspecto lateral del mediastino medio, justo por debajo de la pleura mediastínica. Algunos puntos de referencia útiles para inferir la localización del nervio son: *A la derecha*, el nervio frénico pasa posterior a la vena subclavia, lateral a la vena braquiocefálica y vena cava superior y anterior al hilio derecho y continúa lateral a la cubierta pericárdica de la aurícula derecha y la vena cava inferior, antes de perforar el tendón central del diafragma, lateral a la abertura de la vena cava cerca del ángulo cavoatrial. En los pacientes con lóbulo de la ácigos, el nervio frénico derecho puede viajar en la fisura de la ácigos. *A la izquierda*, el nervio frénico se encuentra en la cara medial del vértice del pulmón izquierdo, en una ranura entre las arterias carótida común y subclavia izquierdas. Pasa por fuera del arco aórtico y continúa por delante del hilio izquierdo entre el pericardio y la pleura mediastínica, pasando justo superficial al ventrículo izquierdo antes de entrar al diafragma, lateral a la superficie cardíaca izquierda (Thornton, Solomon, Dupuy, & Bains, 2008).

Las **quemaduras a nivel de las almohadillas** son raras, y pueden ser debidas a la presencia de arrugas en la zona metálica de la almohadilla, donde circulan

minicorrientes en la piel, causando calor disipado de manera irregular (Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011).

- Siembra tumoral

La **siembra tumoral** en el tracto del electrodo se ha documentado como un incidente aislado (Dupuy, 2011; Guihaire, Verhoye, Latour, & Leguerrier, 2010; Yamakado et al., 2005). Podría tratarse con ablación adicional o resección quirúrgica (Dupuy, 2011).

- Otras complicaciones descritas

También se ha descrito el **reinicio de marcapaso** durante el procedimiento ablativo, por lo que es importante contar con la opinión del cardiólogo antes del procedimiento y observar cambios relacionados con el reinicio del dispositivo durante el procedimiento (Donohoo, Anderson, & Mayo-smith, 2007; Dupuy, 2011).

Un riesgo potencial asociado con la RF es la **embolización sistémica o embolismo aéreo**, con incremento del riesgo de accidente cerebro-vascular. No obstante, en diversos estudios visualizándose microburbujas a nivel de carótidas mediante el uso de ecografía doppler, no se observaron alteraciones a nivel del parénquima cerebral (Dupuy, 2011; Jeannin et al., 2009; Okuma et al., 2008, 2010; Okuma, Matsuoka, Tutumi, Nakmura, & Inoue, 2007; Yamamoto et al., 2004).

La existencia de **pseudoaneurisma de la arteria pulmonar**, aunque raro (incidencia de 0,2%), se ha descrito cuando la lesión está cercana a la división de la arteria pulmonar (Sakurai, Mimura, Gohara, Hiraki, & Kanazawa, 2010).

La **muerte** del paciente se ha descrito en casos de pulmón único y neumonectomía contralateral, hemoptisis masivas tardía en ablación de lesión central, síndrome de distress respiratorio del adulto, punción accidental del corazón, neumonía intersticial y hemotórax masivo (Kashima et al., 2011; Sharma et al., 2011).

1.3. Seguimiento y control

El seguimiento radiológico es fundamental para confirmar los hallazgos postablación esperado y descartar progresión tumoral local. Por ello se hace importante reconocer los cambios asociados con la ablación por RF, siendo el TC el método de imagen que con mayor frecuencia se emplea para este fin (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011; Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011).

Los protocolos de seguimiento varían dependiendo de la institución, siendo el más frecuentemente la realización de un estudio de **TC torácico con CIV al mes y luego cada 3 meses (mes 3, 6, 12). Luego se realizaría uno a los 18 meses y posteriormente cada año** (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011; Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011).

El PET-TC es la otra exploración que se está utilizando cada vez con mayor frecuencia, dependiendo de su disponibilidad. De manera general, se realiza un estudio al mes, a los 6 y a los 12 meses (Palussièrè et al., 2011; Purandare et al., 2011; Sharma et al., 2011; Sánchez de Cos et al., 2011). Se ha estimado que el tiempo de inicio del seguimiento con PET-TC es a los 3 meses, considerándose que el SUV_{máx} es un indicador predictivo útil (Higaki et al., 2008).

2. NUESTROS RESULTADOS

2.1. Resultados generales

Es importante resaltar nuevamente, que no existe uniformidad en el diseño de los diferentes estudios sobre RF en tumores pulmonares. También, muchos de los trabajos publicados presentan datos que incluyen tanto carcinomas primarios de pulmón como tumores metastásicos. Es por ello que la comparación entre los diferentes trabajos publicados, puede llegar a ser limitada (Zhu et al., 2008) y debe tenerse en cuenta al analizar nuestros resultados.

2.1.1. Análisis descriptivo

En nuestro estudio, desde el **punto de vista demográfico**, la edad media de 67,9 años (DE=11,32) observada en los pacientes incluidos en este estudio, es muy similar a la de la gran mayoría de estudios disponibles en la literatura (Chan et al., 2011).

Por otro lado, la proporción varón/mujer (aproximadamente 9/1) observada en nuestro trabajo, podría considerarse en concordancia con la tendencia epidemiológica del cáncer de pulmón, el cual afecta más frecuentemente a los varones. No obstante, dicha proporción difiere de la observada en varios de los trabajos publicados (Chan et al., 2011; Lanuti et al., 2009; Lencioni et al., 2008; Thanos et al., 2006), posiblemente en relación con la heterogeneidad de los grupos analizados, donde son incluidos los pacientes con metástasis pulmonares, pudiendo afectar el comportamiento epidemiológico de las muestras. Ciertamente, esta diferencia también se observa con uno de los trabajos realizados sólo con pacientes con carcinoma primario de pulmón (Simon et al., 2007), ya probablemente relacionado con el hábito tabáquico poblacional, o simplemente sea un hecho aleatorio.

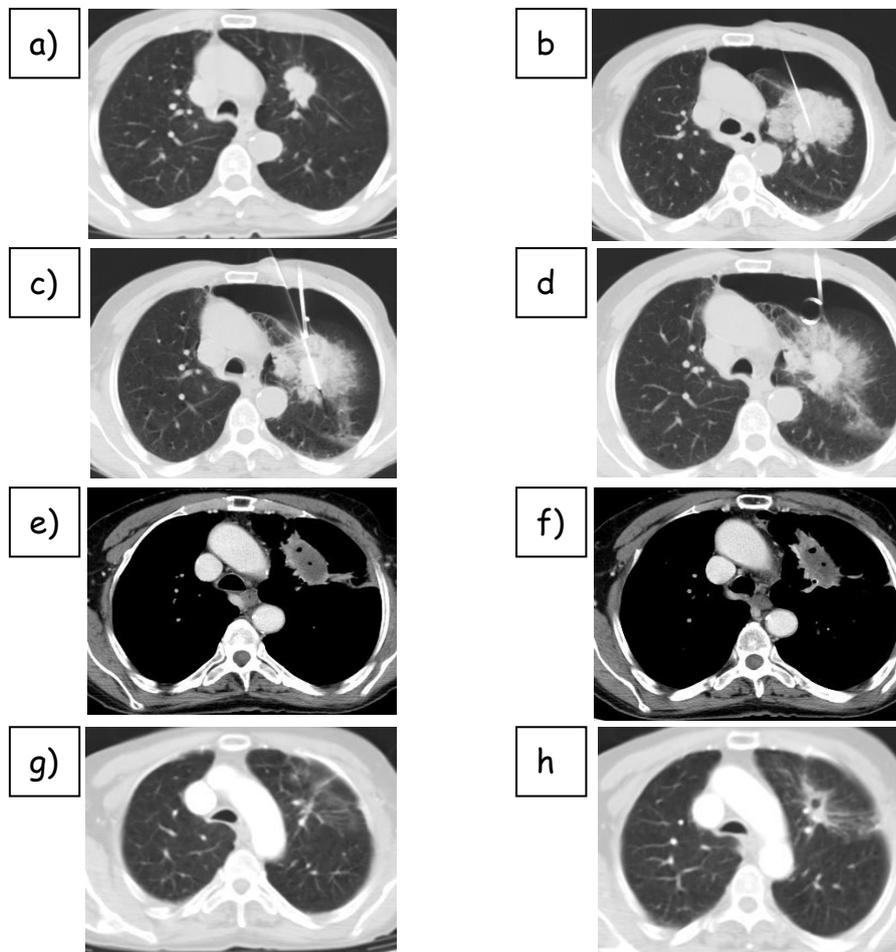
Según el **tipo histológico**, en nuestro estudio se sigue una tendencia epidemiológica similar a la descrita (Kligerman & White, 2011a), siendo el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma los más frecuentes (35,5% y 29,4% respectivamente).

En la revisión de la literatura realizada por Chan et al (2010), se observa que prácticamente sólo la mitad de los estudios publicados seleccionados, hacen un análisis descriptivo según el subtipo histológico de CPNM, donde se mantienen el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma como los más frecuentes. La otra mitad lo hacen de acuerdo al tipo de lesión según sea primaria o metastásica (y el origen de la misma) o sencillamente no hacen ninguna.

En el estudio de Lanuti et al (2009), donde se estudiaba el uso de RF en CPNM en estadio I y sus resultados a largo plazo, la clasificación según el subtipo histológico también mantenía al carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma como los más frecuentes.

En relación a la **estadificación TNM** de los pacientes de nuestro estudio, podemos observar que fueron tratados pacientes de todos los estadios del I al IV, siendo 65% correspondiente a los estadios precoces (I-II) (Figura 48) y 35% a los tardíos (III-IV). Hasta 24% correspondían al estadio IV específicamente.

Figura 48. Hombre 76 años con diagnóstico de carcinoma epidermoide de pulmón (37 mm) Estadio II. Inoperable por alteración de función respiratoria. a) Masa pulmonar en pulmón izquierdo; b) Aguja Cool-Tip en la lesión, con neumonitis perilesional por procedimiento de ARF, con hemorragia parenquimatosa perilesional asociada. Neumotórax moderado asociado al procedimiento; c) y d) Colocación de catéter de drenaje (pig-tail) durante procedimiento; e) y f) Control al primer mes post-procedimiento. Ausencia de realce de la lesión. G) y h) Control a los 12 meses. Cicatriz post-procedimiento. Ausencia de realce en la cicatriz. Control tumoral local conseguido.



Actualmente, la mayoría de los estudios se enfocan en evaluar la eficacia y seguridad de la RF en el tratamiento de CPNM en estadios tempranos (I-II) en pacientes considerados no candidatos quirúrgicos (M. D. Beland, Wasser, Mayo-smith, & Dupuy, 2010; Chan et al., 2011; Pua et al., 2010). La justificación de este hecho la describe Pua et al (2010) en su trabajo, comentando que ha sido el continuo debate sobre la terapia quirúrgica más adecuada para el tratamiento de los estadios tempranos del CPNM, es decir, la realización de lobectomía o resección sublobar (y sus variantes: segmentectomía y resección en cuña) y sus resultados controversiales en relación a la supervivencia global y el tiempo de recurrencia locorregional, con diferencias estadísticamente no significativas (Birdas et al., 2006; Kraev et al., 2007; Linden et al., 2005; Nakayama et al., 2007; Shiraishi, Shirakusa, Horatsuka, Yamamoto, & Iwasaki, 2006), lo que ha tenido un tremendo impacto positivo en otras terapias alternativas como la RF o la RT estereotáxica (El-sherif, Luketich, Landreneau, & Fernando, 2005; Linden, Wee, Jaklitsch, & Colson, 2008; Nguyen, Scott, & Goldberg, 2006; Pua et al., 2010).

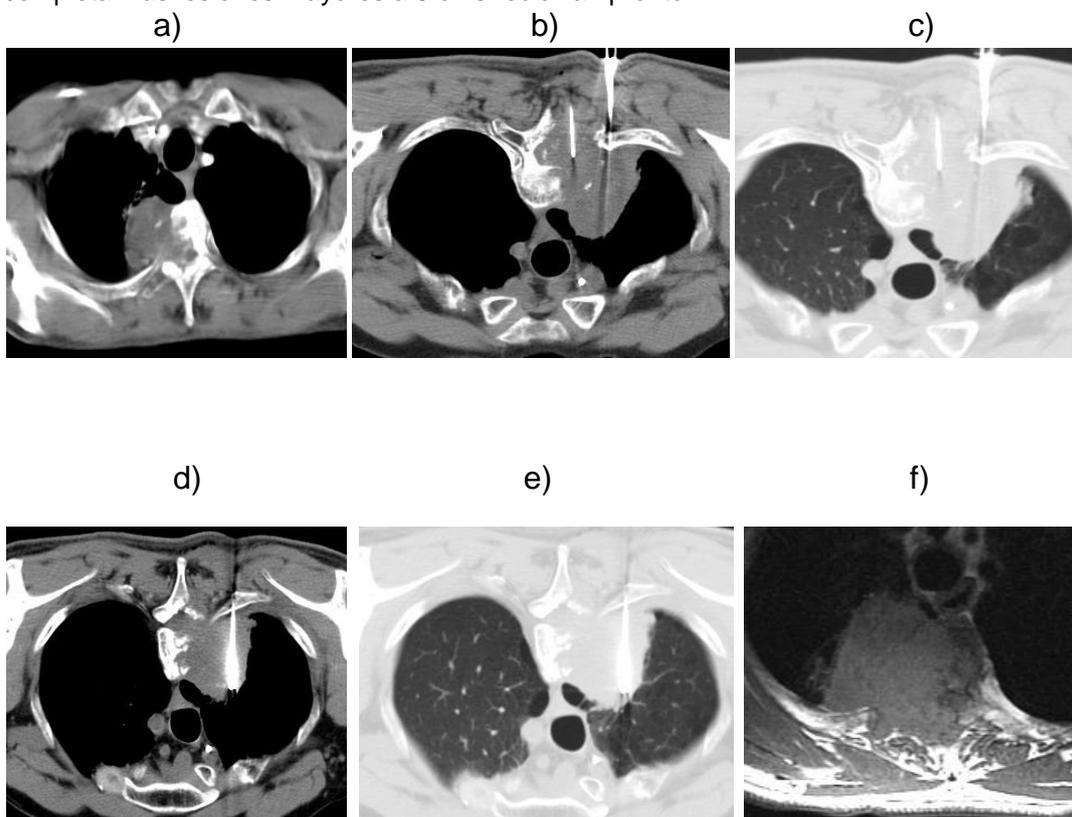
La indicación más común de resección sublobar es en el carcinoma primario de pulmón en pacientes con reserva pulmonar inadecuada para tolerar lobectomía. Es en este tipo de pacientes en los que el uso de la RF en pulmón ha ido incrementándose (Pua et al., 2010). En el estudio multicéntrico llamado RAPTURE (Lencioni et al., 2008), se demostró diferencia no significativa en la función pulmonar durante la evaluación clínica en las visitas de seguimiento sucesivas. Incluso se ha publicado un estudio con resultado satisfactorio en pacientes con pulmón único (M C Ambrogi, Fanucchi, Lencioni, Cioni, & Mussi, 2006; Hess et al., 2011).

No obstante, está descrita la indicación en pacientes con CPNM en estadios tardíos (III-IV), que incluye pacientes con metástasis consideradas estables, aunque no se conocen estudios evaluando específicamente los beneficios sobre la supervivencia, pero si se ha demostrado su factibilidad (Pua et al., 2010).

En nuestro estudio, la indicación para incluir a estos pacientes con estadios avanzados, es similar a la descrita en la literatura (Pua et al., 2010): *Recidivas únicas localizadas en el tórax, no susceptibles de tratamiento radioterapéutico* (por haber recibido radioterapia previa en la región de recidiva) *ni quirúrgico* (por

localización en vértices pulmonares o en íntimo contacto con estructuras mediastínicas, grandes vasos o diafragma, o por recidivas en lechos cicatriciales previos) (Figura 49). En los pacientes de este grupo (con recidiva única localizada en el tórax) se habían aplicado diferentes ciclos de quimioterapia (según protocolos clínicos conocidos) o sesiones de radioterapia previos.

Figura 49. Paciente de 45 años, con carcinoma epidermoide pulmón estadio IV. No responde a quimioterapia ni a radioterapia. a) TC diagnóstico inicial, donde se visualiza con ventana de mediastino la masa tumoral en LSD (paciente en supino). El tumor invade canal raquídeo; b), c), d) y e) al año se realiza RF mediante aguja tipo Cool-tip, con varios pases (paciente en prono); f) control al mes: recidiva de la lesión tumoral. No se consigue con esta técnica la destrucción completa. Las lesiones mayores a 5 cms recidivan pronto.



Por otro lado, la selección sólo de pacientes con CPNM, excluyendo a los pacientes con metástasis pulmonares, hace que nuestra muestra sea más homogénea en relación al tipo de afectación tumoral. No obstante, la inclusión de diferentes estadios, precoces y avanzados, les confiere diferencias en la evolución clínica dentro de los pacientes seleccionados, lo que podría repercutir en algunos análisis de resultados.

La **situación clínica del paciente**, definido por alteración de la función pulmonar y el alto riesgo cardiovascular, que en la gran mayoría de los estudios juega un rol esencial en la selección de los pacientes (Chan et al., 2011; Dupuy, 2011; Pua et al., 2010), fue determinante para la decisión de realizar la RF percutánea en 65% de los casos de nuestro estudio. La extensión de la enfermedad (26%) y la localización (6%) fueron los otros determinantes. Estos dos últimos determinantes podrían justificarse por la inclusión de pacientes no candidatos quirúrgicos pero por estadificación avanzada (36%). Dado lo avanzado de la estadificación y, por ende, de la enfermedad, el componente clínico como determinante podría considerarse implícito, aunque objetivamente este no fue valorado específicamente para este grupo.

Fueron tratados **10 casos por tumor primario (59%) y 7 casos por recidiva tumoral única (41,2%)**, los cuales incluían recidiva local, multicéntrica y metástasis a distancia. Uno de los casos de recidiva local aún se reestadió en estadio temprano. De esta manera, se puede deducir que la proporción de tumores primarios y recidivados corresponde prácticamente a la obtenida en la estadificación.

El número de lesiones a las cuales se le realizó RF en nuestro estudio, un **total de 27 nódulos tratados**, considerando que se tratan de tumores por CPNM, está muy por encima del número de lesiones tratadas en más de la mitad de varios de los estudios de buen diseño metodológico (11 estudios) publicados entre el 2003 y 2006 y seleccionados por Zhu et al. (2008) en su revisión. El centro de tratamiento Caserta fue el que tuvo más lesiones tratadas (33) (Belfiore et al., 2004; Zhu et al., 2008). Incluso los reconocidos trabajos de Lanuti et al (2009) y Lencioni et al (2008) (estudio RAPTURE), tuvieron un total de 34 y 38 tumores de CPNM tratados respectivamente.

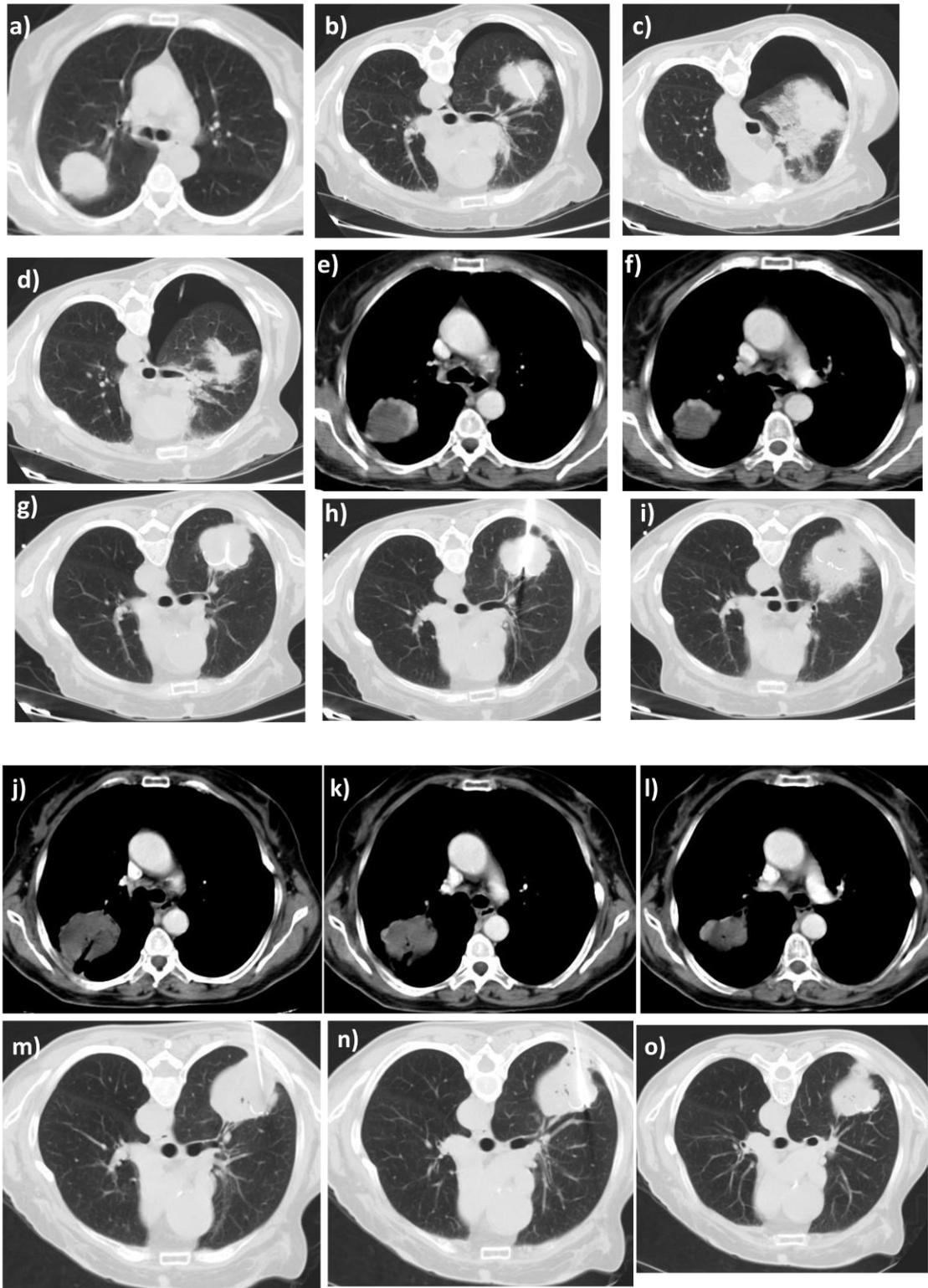
Con estos datos, se puede decir que el número de lesiones tratadas en nuestro estudio, está en un rango comparable con importantes estudio (como el estudio RAPTURE del 2008) e incluso por encima de un buen número de trabajos considerados de buen diseño metodológico en la literatura, por lo menos hasta el 2006.

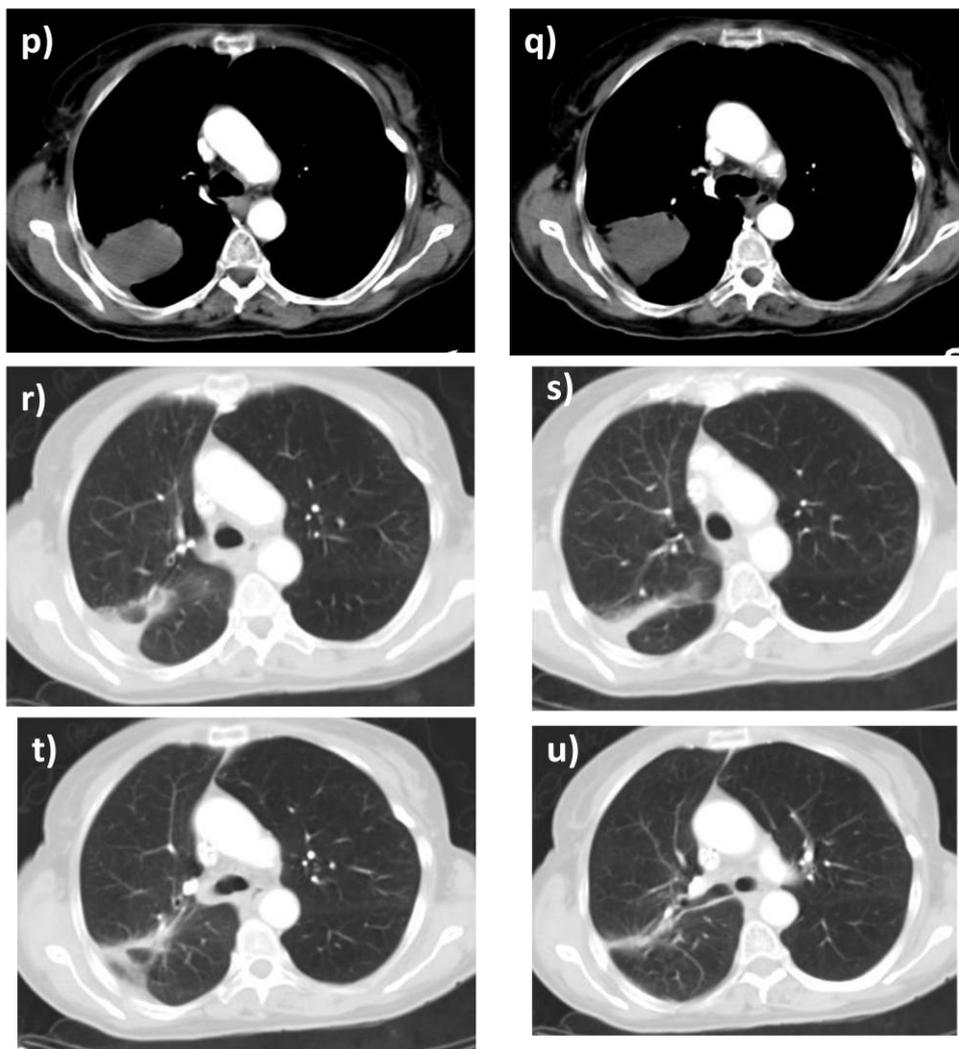
La **media del diámetro de los tumores** tratados inicialmente, fue de 31,3 mm (DE=17,6), en un rango entre 4 y 65 mm. La media del diámetro en nuestro estudio está ligeramente por encima de los estudios de Lanuti et al (2009) y el estudio RAPTURE, con medias de diámetro tumoral de 20 mm (DE=10 mm) y 22 mm (DE=7 mm) respectivamente. El diámetro máximo fue de 65 mm (Figura 49), menos comúnmente observado en la mayoría de los estudios, aunque se han observado publicaciones con lesiones de 70, 98 y hasta 120 mm (Zhu et al., 2008).

Para recapitular, fueron tratados 27 lesiones en 17 pacientes, en un total de 32 sesiones de RF percutánea (la mediana calculada por Zhu et al (2008) fue de 43,5) y 54 punciones percutáneas o pases de aguja (aproximadamente 2 por procedimiento).

En una mediana de tiempo de seguimiento de 20 meses, se logró conseguir el **control local de la lesión tumoral** en 17 nódulos tratados (63%) (Figura 48), lo que también podría traducirse como que hubo **recidiva local en 37% de los tumores tratados**, independientemente del tamaño de la lesión (Figura 49 y 50). En nuestra experiencia inicial publicada en Medicina Clínica del 2010 (Camacho et al., 2010), el control local se consiguió en 75% de los casos, pero la mediana de seguimiento fue de 12 meses y el número de pacientes incluidos era menor (15), algunos sin revisión final completa para la fecha de cierre de dicho estudio, factores que puede haber influido en la ligera disminución de la tasa de control local.

Figura 50. Mujer de 63 años con carcinoma de pulmón estadio II. a) TC diagnóstico inicial (en supino), donde se visualiza con ventana de pulmón una masa de 46 mm; b), c), d) RF percutánea de la lesión con aguja tipo Cool-tip (en prono). Neumonitis perilesional y pequeña hemorragia alveolar asociada. Neumotórax derecho con catéter de drenaje pleural posterior; e) y f) control al mes posterior al procedimiento. Realce focal anterior en la lesión, que traduce recidiva local; g), h), i) Segunda sesión de RF al siguiente mes, esta vez con aguja desplegable tipo paraguas. Neumonitis perilesional. Sin complicaciones; j), k), l) Control al mes posterior a la segunda RF. Captación nodular focal en la lesión, que traduce nueva recidiva tumoral local; m), n), o) Tercera RF a los dos meses posteriores, con aguja tipo paraguas. Sin complicaciones; p), q) Control de TC al mes, sin captaciones patológicas ni crecimiento tumoral; r), s), t), u) Control de TC a los 6 meses. Cicatriz en lecho de RF. No se observa lesión ni captación patológica (no se muestra ventana mediastínica con contraste en esta figura).





En la revisión realizada por Chan et al (2010), se estimó en el análisis de los estudios revisados, una recidiva local de 22,2% para los carcinomas primarios de pulmón, sin correlación con el tamaño de la lesión, la edad del paciente, la duración del seguimiento o el tiempo hasta la recidiva local. No obstante, en la revisión de Zhu et al (2008), se hace mucho énfasis en la dificultad para evaluar el control tumoral debido a la heterogeneidad de la característica de los tumores en los trabajos seleccionados, con mucha variabilidad en los resultados de recidiva tumoral local (mínimo 3% y máximo 38,1%), por lo que sugiere cautela al momento de analizar resultados en diferentes estudios.

En un estudio se valoró la **recidiva intrapulmonar y extrapulmonar** en pacientes con CPNM tratados con RF (Rossi et al., 2006), que fueron de 13,3% y 20% respectivamente, entre los 6 y 12 meses. En nuestro estudio, al definir recidiva

intrapulmonar como recidiva multifocal y recidiva multicéntrica, y la recidiva extrapulmonar como la metástasis a distancia, tenemos unos valores de 26,3% y 21,05% respectivamente, por lo que la recidiva intrapulmonar es ligeramente más elevada en nuestro estudio. En el estudio referido, los pacientes con CPNM no están categorizados según su estadificación, por lo que no es factible saber la proporción de estadio precoces/avanzados, importante debido al diferente comportamiento de la enfermedad según estadio. En los estudios de revisión, son muy pocos los artículos incluidos que valoran la recidiva tumoral intrapulmonar y extrapulmonar o conceptos similares (Chan et al., 2011; Zhu et al., 2008).

En los trabajos publicados sobre RF en CPNM de Ambrogi, Dini, Melfi, & Mussi (2007), Fernando et al. (2005) y Lanuti et al. (2009), se obtuvieron tasas de recidiva tumoral local de 31%, 38,1% y 31,5% respectivamente, resultados que son comparables a los obtenidos en nuestro estudio.

En múltiples estudios se ha observado que el tamaño del tumor puede afectar la efectividad de la ARF en el control local (los menores de 3 cm responden mejor). Aunque en este trabajo no se valoró específicamente el control local determinado para diferentes tamaños de los nódulos, se puede establecer que se logra un porcentaje alto de control local (63%) dentro de un amplio rango de diámetro de estos (entre 4-65 mm).

El uso de la técnica de sedación durante el procedimiento ha evolucionado de la anestesia general a la sedación consciente (Chan et al, 2010). En el estudio RAPTURE (Lencioni et al, 2008), todos los procedimientos fueron realizados exclusivamente bajo sedación consciente, lo que coincide con lo aplicado en nuestro estudio, sin que se registraran incidencias relacionadas con la misma.

El protocolo de seguimiento de nuestro estudio es similar a los descritos más frecuentemente en la literatura: estudio de TC torácico con CIV al mes y luego cada 3 meses (mes 3, 6, 12). Luego uno a los 18 meses y posteriormente cada año (Bargellini, Bozzi, Cioni, Parentini y Bartolozzi, 2011; Sharma, Moore, Lanuti y Shepard, 2011). La evolución individual de cada paciente, dictaba finalmente si se hacía algún cambio en los tiempos del protocolo de seguimiento.

2.1.2. Análisis de supervivencia

La estimación de la **probabilidad de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses fue de 64,7%** (SE=11,6) **y a los 20 meses de 46,2%** (SE=13,8), con una **mediana de seguimiento de 20 meses** (Gráficos 1 y 7 en la sección de Resultados).

Primero, es importante enfatizar la coincidencia en los resultados del cálculo de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. No es común encontrar coincidencias prácticamente iguales entre ellas. De hecho, en la literatura revisada no se ha encontrado tal observación. Una de las razones por las cuales se ha obtenido este resultado, puede estar en relación con la pequeña muestra de pacientes incluidos y el corto período de tiempo de seguimiento, lo que hace que puedan equipararse las observaciones relacionadas para la estimación de ambas. Esta apreciación es mantenida en el resto de cálculos de supervivencia realizados para este estudio.

Al analizar los datos de supervivencia de los diferentes estudios publicados, debemos recordar la heterogeneidad existente entre ellos. Pocos son los trabajos que analizan la supervivencia con RF en tumores pulmonares específicamente en pacientes con carcinoma primario de pulmón (Chan et al., 2011; Dupuy, 2011; Zhu et al., 2008). La mayoría incluye tanto tumores primarios como secundarios o metastásicos dentro del análisis, hecho que algunos autores reconocen como una limitación, incluso en trabajos considerados de referencia, como lo es el estudio RAPTURE del 2008 (Lencioni et al., 2008). En la revisión de Chan et al (2010), de un total de 38 trabajos evaluados, sólo 8 analizaban el carcinoma primario de pulmón específicamente. Adicionalmente, la tendencia es analizar la supervivencia en estadios precoces de CPNM, a diferencia de nuestro trabajo, que incluye pacientes en cualquier estadio de la enfermedad.

De cualquier manera, nuestros resultados sobre la supervivencia global específicamente, son comparables con los que se observan en la literatura relacionada con RF en pacientes con CPNM. En el estudio RAPTURE (Lencioni et al., 2008), publicación de referencia y considerado el primer estudio

prospectivo, multicéntrico, con intención de tratar para el año 2008, la supervivencia global para pacientes con CPNM tratados con RF fue de 70% (IC95% 51 – 83%) a los 12 meses y de 48% (30 – 65%) a los 24 meses, resultados comparables con los obtenidos en nuestro estudio, los cuales fueron de 64,7% (SE=11,6) a los 12 meses y de 46,2% (SE=13,8) a los 20 meses. Por otro lado, en el trabajo de evaluación de la literatura de Chan et al (2010), donde se valoraron los estudios publicados usando técnicas de medicina basada en evidencia como ya se ha mencionado anteriormente, al evaluar los 8 estudios sobre RF en carcinoma primario de pulmón, la supervivencia global fue de 58,3% en un período de seguimiento de $40,4 \pm 40,3$ meses, que es ligeramente inferior a la obtenida en nuestro estudio, aunque el período de seguimiento no es del todo comparable.

Según la estadificación por grupo, los estadios precoces (I-II) presentaron una probabilidad de supervivencia global a los 11 meses de 72,7% (SE=13,4) y a los 20 meses de 58,2% (SE=16,9), con una mediana de seguimiento de 20 meses, pero no fue estadísticamente significativa. No obstante, al comparar con los resultados de nuestra experiencia publicada en el año 2010 (Camacho et al, 2010), donde se obtuvo supervivencia global de 62,2% a los 12 meses y de 53,4% a los 24 meses, con mediana de seguimiento de 12,5 meses, se puede objetivar un ligero aumento de las tasas, probablemente por la inclusión de nuevos casos y mayor tiempo de seguimiento de los pacientes.

En relación con a la supervivencia libre de enfermedad, son pocas las publicaciones que hacen la estimación de la misma. En el trabajo prospectivo de Lanuti et al (2009), la supervivencia libre de enfermedad fue de 82%, 57% y 39% a los 12 meses, 24 meses y 36 meses respectivamente, mejores que los obtenidos en nuestro estudio, de 64,7% (SE=11,6) a los 12 meses y de 46,2% (SE=13,8) a los 20 meses. No obstante, Lanuti et al (2009) estudiaron pacientes con CPNM en estadio I, a diferencia de los incluidos en nuestro estudio, que eran de cualquiera de los estadios de la enfermedad, lo que modifica la curva de supervivencia tanto global como libre de enfermedad. En un estudio publicado en el 2006, donde se analizó la eficacia local y supervivencia de la RF pulmonar con un período mínimo de seguimiento de 1 año (de Baère et al.,

2006), se estimó una supervivencia libre de enfermedad a los 18 meses de 34%, inferior a la calculada en este estudio.

Aunque en valores relativos se pueden observar diferencias porcentuales para la supervivencia global y la libre de enfermedad según el tipo histológico, según el grupo de estadificación precoz (I-II) o avanzados (III-IV), según tamaño de las lesiones (< o > 30 mm), grupo etario (< o > 70 años) o tipo de aguja (Cool-tip o tipo paraguas), dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$), probablemente por lo pequeño de la muestra y el corto tiempo de seguimiento.

Por otro lado, al realizar el análisis de regresión multivariable, en nuestro estudio se demostró que los pacientes con tratamiento de nódulos menores de 30 mm mediante RF percutánea guiada por TC, tienen un riesgo menor de morir o de recidivar que los que tienen nódulos mayores a 30 mm (0,026 veces más riesgo, es decir, al multiplicarlo al final traduce menor riesgo). Este resultado está en concordancia con lo observado por Okuma et al (2010) en su trabajo sobre determinantes de progresión local, en su análisis multivariable, aunque el límite del tamaño fue marcado en 20 mm (mayor o menor a 2 cms). Por otro lado, si se hace una extrapolación de este resultado para compararlo con los análisis de datos univariados publicados en la literatura, se podría deducir con bastante seguridad, que también este resultado está en concordancia con lo descrito en las distintas publicaciones, en las cuales se establece una mejor supervivencia y menor riesgo de progresión en los tumores menores de 3 mm (Chan et al., 2011; Dupuy, 2011; Lanuti et al., 2009; Okuma et al., 2010; Zhu et al., 2008).

El análisis multivariable también determinó que los pacientes con enfermedad metastásica previo al procedimiento, presentarían un riesgo 3,615 veces mayor de morir de que los pacientes que no tienen metástasis. Aunque no se ha conseguido comparar este dato con alguno publicado en la literatura revisada, podría decirse que es un resultado que está en concordancia con lo que sería la evolución de la enfermedad, es decir, la presencia de metástasis es un factor conocido de peor pronóstico.

Al dividir el número de casos tratados con esta técnica según el período de tiempo en el que se realizó, podemos observar en los resultados del análisis descriptivo que 5 casos fueron tratados en el período comprendido entre el año 2003 y el año 2006, y 12 casos en el período 2007-2011. Aunque la hazard ratio calculada para estos datos no fue estadísticamente significativa, teniendo en consideración uno de los trabajos publicados en la literatura (Okuma et al., 2010), se podría especular que el aumento del número de casos del primero al segundo período, podría corresponderse a una inclinación positiva en la curva de aprendizaje, que al final podría impactar positivamente en los resultados técnicos, que probablemente no se hace evidente en el análisis univariable y multivariable de este estudio por tener una muestra pequeña.

Este aspecto fue publicado en un estudio sobre curva de aprendizaje realizado con dos grupos de 35 pacientes en distintos períodos, haciendo uso de RF percutánea en metástasis pulmonares de carcinoma de colon, evidenciándose disminución de la morbilidad con la experiencia acumulada (Yan et al., 2006).

2.2. Perfil de Seguridad

De manera similar a lo demostrado en otras publicaciones, el perfil de seguridad de la técnica de RF percutánea guiada por TC es aceptable, dado que no hubo mortalidad asociada a la misma ni se produjeron complicaciones que pusieran en peligro inminente la vida del paciente.

Solo en un poco menos de un tercio de las sesiones se produjo alguna complicación. Del total de todas las sesiones realizadas, 28,12% presentaron alguna incidencia relacionada con el procedimiento, tasa que está por debajo de la tasa de 58% calculada por Okuma et al (2008) en su estudio y que es comparable a la estimada de 24,6% (como morbilidad) en el estudio de revisión de Zhu et al (2008).

El neumotórax fue la complicación más frecuentemente observada en nuestro estudio, en un 33,33% de los casos (Figura 48 y 49). Esta cifra es similar a múltiples estudios relacionados con el procedimiento, tanto en el tratamiento de

tumores primarios como los metastásicos (Okuma et al., 2008; Zhu et al., 2008). De los 5 neumotórax observados en nuestro estudio, 2 necesitaron drenaje pleural (40%) (Figura 48), que porcentualmente es más elevado que el porcentaje estimado en el estudio de Zhu et al (2008), el cual fue de 14,4%, con una rango entre 0% y 63,2%. Nuevamente, la heterogeneidad de las variables valoradas en cada estudio, puede influir en los resultados y la comparación de los mismos entre estudios. Recordemos que existen factores de riesgo relacionados con el desarrollo de neumotórax, como la edad (mayor a 60 años), el enfisema, el diámetro del tumor menor a 1,5 cm, las lesiones en bases pulmonares, la distancia atravesada por el electrodo en el pulmón aireado, cisura atravesada por electrodo, cirugía torácica previa, número de tumores tratados, número de electrodos colocados, y el tamaño del electrodo (14 a 17G) (Bargellini et al., 2011; Dupuy, 2011; Hiraki et al., 2006; Nour-Eldin et al., 2009), que no son valoradas en la gran mayoría de los estudios, incluyendo el nuestro.

La hemorragia alveolar (Figura 48 y 50) y el dolor local tras el procedimiento fueron las otras dos complicaciones más frecuentes, en el 20% y 13,3% respectivamente.

Otras complicaciones fueron: fiebre (6,66%), hemoptisis (6,66%) y derrame pleural (6,66%), que son comparables con los observados por Zhu et al (2008) en su análisis (4,4%, 4,3% y 1,5% respectivamente). El porcentaje de derrame pleural es ligeramente mayor, pero en valores absolutos en nuestro estudio, corresponde a 1 sólo caso.

Hubo un caso de pequeño infarto pulmonar en nuestro estudio, en relación con una lesión en el LSD, sin repercusión clínica seria y con evolución favorable. No se ha encontrado ningún caso con infarto pulmonar como complicación de la ablación por RF de tumores pulmonares.

El caso con dolor abdominal (6,66%), posiblemente esté en relación con irritación diafragmática por proximidad de la lesión con el mismo. No se ha encontrado ningún caso descrito en la literatura revisada.

No se observaron complicaciones infecciosas, como neumonía o absceso pulmonar, descritos hasta en el 11,1% y 6,6% de los casos (Zhu et al, 2008).

3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación importante del presente estudio es el pequeño número de casos estudiados hasta el momento y el corto período de seguimiento. Estas limitaciones también son reconocidas en el estudio de Lanuti et al (2009), aun siendo realizado en una institución altamente especializada, como lo es el Massachusetts General Hospital, de Boston-EUA, y teniendo mayor experiencia con el uso de esta técnica y la aproximación terapéutica a este tipo de pacientes por parte de un equipo multidisciplinario.

Adicionalmente, aunque se pretendió mantener una homogeneidad del grupo de estudio incluyendo sólo pacientes con carcinoma primario de pulmón no microcítico, el hecho de que se seleccionaran casos en diferentes estadios de la enfermedad, tanto precoces como avanzados, paradójicamente hacen heterogénea a la muestra, debido que el análisis de resultados, fundamentalmente la valoración de la recidiva local y la estimación de la supervivencia, pueden verse afectados al incluir pacientes con estadios avanzados, con probable mayor comorbilidad. La heterogeneidad, como ya se ha comentado anteriormente en este trabajo, es un factor limitante reconocido en múltiples estudios (Lencioni et al., 2008; Zhu et al., 2008).

Sin embargo, podríamos considerar que, al ser una técnica relativamente novedosa, es la continua divulgación de las experiencias y el conocimiento de ventajas y limitaciones de esta técnica lo que permitiría que más especialistas empezasen a valorarla dentro de sus alternativas terapéuticas en pacientes con CPNM.

4. REFLEXIONES SOBRE NUESTRO TRABAJO

Como ya se ha expuesto en este trabajo, luego de revisar la literatura disponible durante la realización del mismo, se ha podido evidenciar que en la mayoría de los principales algoritmos generales a los cuales se ha hecho mención, sean internacionales o nacionales, no se incluye explícitamente el uso de la ablación por radiofrecuencia percutánea guiada por TC dentro de las opciones terapéuticas

para el tratamiento de los tumores primarios de pulmón en pacientes inoperables, fundamentalmente justificado por el hecho de no existir suficientes trabajos con diseño prospectivo, aleatorizados y multicéntricos que aporten una fuerte evidencia científica.

No obstante, sí es cierto que en la Guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón desarrollada por el National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido, actualizada en Abril de 2011, se hace mención a la ablación por radiofrecuencia en el algoritmo de valoración de estado general del paciente (Figura 12), en caso de no considerarse candidato quirúrgico. En el texto de dicha guía, también se hace un comentario sobre la necesidad de mayor número de estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados para poder valorar mejor esta técnica.

Por otro lado, y no directamente relacionado con la guía mencionada antes, el NICE ha desarrollado en el apartado sobre procedimientos intervencionistas, una guía específica relacionada con el uso de radiofrecuencia en tumores pulmonares. Dicha guía trata aspectos sobre el uso de esta técnica actualizados hasta Diciembre de 2010 y se llama “Percutaneous radiofrequency ablation for primary or secondary lung cancers”. En ella se hace referencia fundamentalmente a la evidencia científica que da soporte a la aplicabilidad clínica de esta técnica y a las indicaciones específicas.

También en la Guía de Clínica Práctica Basada en Evidencia del ACCP sobre Evaluación del Paciente con Nódulo Pulmonar Solitario: ¿Cuándo es Cáncer de Pulmón?, publicado en Chest 2007 (Gould et al., 2007), se hace una mención al procedimiento en una de las recomendaciones, como alternativa terapéutica para pacientes médicamente inoperables, junto con la radiocirugía estereotáxica, las cuales son consideradas en dicha guía como terapias experimentales (dándose el caso, en la guía se recomienda incluir al paciente en un ensayo clínico para poder beneficiarse de dichas terapias). Adicionalmente, en otra Guía del ACCP relacionada con el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios I y II, publicada en la revista Chest ese mismo año (2007), sí se hace mención a la RF para pacientes médicamente inoperables, pero también sólo para ser usada en un contexto experimental (Scott et al., 2007).

En España, existe una iniciativa auspiciada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Radiología (SERAM), para conformar un Grupo Español Multidisciplinario para el Estudio del Tratamiento de Tumores Pulmonares por Radiofrecuencia (GEMUR) desde el 2007, quienes han estado trabajando en un diseño de registro y guía médica de uso para todos los especialistas interesados en el tema (De Gregorio Ariza, José, & Rivas de Andrés, 2008). El proyecto REPeTTiR (Registro Español de Patología Pulmonar Tumoral Tratada con Radiofrecuencia) fue una de las iniciativas llevadas a cabo con la finalidad de dar más impulso y expandir el uso de la técnica. El grupo de trabajo de dicho proyecto estaba conformado por un equipo multidisciplinario, con especialistas en neumología, cirugía torácica, oncología clínica, oncología radioterapéutica, radiología torácica y radiología intervencionista, del cual el Dr. José María Oliver Goldaracena, radiólogo adjunto del Hospital Universitario Fundación Alcorcón en ese entonces y experimentado promotor de dicha técnica, era parte del Comité Ejecutivo. La inauguración de dicho Proyecto REPeTTiR, auspiciado por la industria de equipos médicos, se realizó en Madrid en febrero de 2009, con una reunión de los integrantes del grupo de trabajo multidisciplinario. Actualmente, probablemente debido al carácter confidencial del proyecto, no se ha hecho mención a algún resultado preliminar en las diferentes fuentes de búsqueda de información accesibles.

Dicho todo esto, la mayor relevancia que presenta este trabajo es la de exponer los beneficios y limitaciones de esta técnica para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de **CPNM no candidatos quirúrgicos**, reconociendo la valoración de la aplicabilidad clínica, efectividad y seguridad de la misma, haciendo uso de datos y experiencia local en una sola institución española. Luego, de esta manera, la intención es promover y expandir la utilización de la RF percutánea en tratamiento de tumores pulmonares principalmente en España, y eventualmente, en otros países.

Aparte del valor que puede tener la técnica como una alternativa terapéutica plausible, eficaz y segura, es importante resaltar que puede ser potencialmente disponible en cualquier institución de cualquier nivel que cuente con un TC

dentro de sus prestaciones. Dicha potencial disponibilidad, le da un valor agregado sobre otras alternativas terapéuticas existentes que, aún siendo comparables desde el punto de vista de su efectividad y seguridad, están disponibles sólo en instituciones seleccionadas, la mayoría de nivel de atención médica más avanzado y especializado.

Aunque no se ha realizado una evaluación de los costos directos e indirectos asociados a la técnica, sí se cuenta de manera nominal con la sencillez y potencial disponibilidad de los instrumentos y material necesario para realizar la técnica (aguja/electrodo, generados de RF, almohadillas y accesorios relacionados), los requerimientos mínimos dentro del tipo de infraestructura hospitalaria (unidad de observación de 24 h), gastos de personal especializado relacionados directamente con el procedimiento y el postprocedimiento inmediato (radiólogo, anestesista, técnico, enfermero) y la existencia de un TC multicorte (de 4 a 16 cortes para realizarlo de manera segura), podría especularse que los costos relacionados con el procedimiento pueden resultar económicos al comparar con alternativas terapéuticas con similar eficacia y/o seguridad, indicadas en estos pacientes considerados inoperables.

Ciertamente, la radioterapia estereotáxica es otra de las alternativas terapéuticas no invasiva que ha demostrado en varios estudios que puede tener un alto nivel de eficacia y seguridad. Se ha descrito hasta un 85% de control local tras 2 años de seguimiento en estadios precoces, con una toxicidad que llega a ser elevada en 5% de los casos, a pesar de altas dosis de radiaciones (Haasbeek et al., 2008). En otro estudio con 37 pacientes de alto riesgo quirúrgico, la respuesta tumoral fue del 87%, presentando una respuesta completa en 27% (Cesaretti, Pennathur, Rosenstein, Swanson, & Fernando, 2008). En ese mismo estudio, tras una mediana de seguimiento de 13 meses, 6 pacientes presentaron recidiva local; la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron de 50 y 64% respectivamente a los 15 meses.

Es relevante enfatizar que no se ha pretendido plantear la RF percutánea como una técnica cuya eficacia y seguridad permitan proponerla como una de las principales líneas terapéuticas, por encima de alguna de las otras opciones terapéuticas disponibles y con eficacia y seguridad también muy favorables.

Nuestro planteamiento es diferente a lo que se puede observar en algunos otros trabajos que valoran la eficacia de una técnica terapéutica contrastándola con alguna de las alternativas disponibles, como el estudio comparativo entre la radioterapia estereotáxica y la RF en tumores pulmonares, realizado por Haasbeeck et al (2008). Más bien, el planteamiento persigue confirmar que la eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia son aceptables, y que, por otro lado, la alta posibilidad de disponer de la técnica con más facilidad, su simplicidad técnica, escasa morbi-mortalidad, además de su potencial bajo coste, podrían hacer de la RF percutánea una técnica con mayor aplicación clínica de manera más amplia (Bilal et al., 2012).

Adicionalmente, la combinación de diferentes opciones terapéuticas, con la intención de obtener mejores resultados en el tratamiento del CPNM en pacientes inoperables, parece ser una tendencia atractiva para el tratamiento de este tipo de pacientes. La RF de tumores pulmonares, seguida de radioterapia convencional parecen tener mejores resultados que la radioterapia sola (Dupuy et al, 2006). Cesaretti et al (2008), ya proponían en su artículo la combinación de RF y radioterapia estereotáxica en el tratamiento de tumores pulmonares. Teniendo en cuenta que específicamente en los pacientes inoperables, tanto la RF como la radioterapia estereotáxica son consideradas clínicamente equivalentes a la resección quirúrgica, debido a que se asocian a un perfil menor de complicaciones y una recuperación más rápida de la función pulmonar y aceptable calidad de vida (Fernando, Schuchert, Landreneau, & Daly, 2010; Zemlyak et al., 2010), la combinación de ambas técnicas pudieran considerarse, de hecho, una de las alternativas terapéuticas más eficaces y con buen perfil de seguridad en este tipo de pacientes, y en las instituciones donde ambas opciones estén disponibles (Bilal et al., 2012). En algunos artículos con perspectiva quirúrgica (Abbas, Schuchert, Pennathur, Gilbert, & Luketich, 2007; Cesaretti et al., 2008; Pennathur, Luketich, et al., 2007; Pennathur et al., 2009; Pennathur, Abbas, Christie, Landreneau, & Luketich, 2007), ambas técnicas son consideradas como alternativas terapéuticas válidas y con un buen perfil de eficacia y seguridad, con sus beneficios y limitaciones particulares.

Por otro lado, se ha publicado la potencial ampliación de las indicaciones de la RF percutánea, con aplicación intraoperatoria, en casos bien seleccionados: a) cuando la lesión está cerca de estructuras vitales (grandes vasos, hilio y corazón), b) cuando la reseccabilidad es determinada al momento de la intervención, c) cuando se plantea una resección limitada para preservar parénquima pulmonar, en este caso combinándola con la RF en la misma intervención (Linden et al., 2008) . Nuevamente, la RF muestra su mayor potencial de efectividad al usarse en terapias combinadas.

Un punto más a considerar es que, aunque la curva de aprendizaje no mostró ser una variable de riesgo estadísticamente significativa en este estudio, probablemente por ser una muestra pequeña, es muy probable que sea un factor influyente en el éxito técnico del procedimiento y probablemente pueda impactar en los resultados obtenidos, como lo menciona Yen et al (2006) en su trabajo. Esta afirmación, aunque especulativa y ciertamente discordante con lo analizado en este estudio, es un factor que se considera que también debería tomarse en cuenta en los diferentes trabajos científicos.

Para finalizar, la crítica situación económica que actualmente afecta a España y que finalmente ha repercutido en la reconocida sanidad pública, debería impulsarnos a considerar todas las opciones terapéuticas y seleccionar la que potencialmente pueda lograr combinar eficacia, adecuado perfil de seguridad, simplicidad técnica y amplia disponibilidad, y potencial de bajo coste asociado. La radiofrecuencia pulmonar para el tratamiento de tumores pulmonares parece tener el potencial de cumplir las mencionadas características en conjunto. Es la extensión del conocimiento de dicha técnica, junto con todas sus ventajas y desventajas, lo que permitiría ampliar su aplicación clínica y comenzar a incluirla dentro del arsenal terapéutica de manera rutinaria y formando parte de la estructura de los protocolos clínicos de aproximación a los pacientes con CPNM inoperables o no candidatos quirúrgicos. Sin con este trabajo se ha logrado avanzar un paso más en la consecución de este punto, finalmente se considerarán superados con creces todos los objetivos de este trabajo.

XI. CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos realizar las siguientes conclusiones:

1. El carcinoma de pulmón no microcítico es más frecuente en varones que en mujeres, preferentemente entre la 5ª y 6ª décadas.
2. Los tipos histológicos de CPNM más frecuentes son el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma.
3. La situación clínica del paciente es el criterio que con mayor frecuencia determina la selección de un paciente para tratamiento con RF percutánea.
4. La tasa de complicaciones fue baja (28,12%), siendo el neumotórax el más frecuente, el cual puede ser tratado de manera conservadora en los casos leves/asintomáticos, o con drenaje percutáneo en casos sintomáticos, ya sea periprocedimiento o posterior al mismo.
5. Hemos obtenido en general una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión de 64,7% a los 12 meses, sin diferencias significativas según grupo etario, tipo histológico, localización del tumor o estadificación.
6. Un tamaño del nódulo menor a 3 mm y la ausencia de metástasis son determinantes en presentar un menor riesgo relativo de recaer o fallecer.
7. El control local inicial de la lesión se ha obtenido en 62,96% de los casos.
8. La comorbilidad y enfermedades asociadas de cada uno de nuestros pacientes individualmente, fue la causa más frecuente de fallecimiento.
9. En todos los casos, se ha podido realizar la RF guiada por TC en un tiempo aceptable, bajo sedación consciente, con baja morbilidad periprocedimiento asociada, lo que unido al escaso equipamiento necesario, minimiza los costes frente a otras técnicas disponibles para pacientes inoperables.
10. La RF percutánea guiada por TC es una técnica plausible, sencilla, con bajas tasas de morbi-mortalidad asociadas, con alta disponibilidad y de potencial bajo costo, con una aceptable eficacia y seguridad.
11. La combinación de varias alternativas terapéuticas, cuando están disponibles, se está reafirmando como una opción de tratamiento de pacientes inoperables muy atractiva, que podría resultar en mejores tasas de eficacia con un buen perfil de seguridad.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, G., Schuchert, M. J., Pennathur, A., Gilbert, S., & Luketich, J. D. (2007). Ablative treatments for lung tumors: radiofrequency ablation, stereotactic radiosurgery, and microwave ablation. *Thoracic Surgery Clinics*, 17(2), 261-71.
- Ahmed, M., Brace, C. L., Lee, F. T., & Goldberg, S. N. (2011). Principles of and Advances in Percutaneous Ablation. *Radiology*, 258(2), 351-369.
- Alberg, A. J., Ford, J. G., & Samet, J. M. (2007). Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 29S-55S.
- Alberts, W. M. (2007). Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 1S-19S.
- Ambrogi, M C, Fanucchi, O., Lencioni, R., Cioni, R., & Mussi, A. (2006). Pulmonary radiofrequency ablation in a single lung patient. *Thorax*, 61(9), 828-9.
- Ambrogi, Marcello Carlo, Dini, P., Melfi, F., & Mussi, A. (2007). Radiofrequency Ablation of Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2(5), 2-3.
- Baere, T. de, Denys, A., Wood, B. J., Lassau, N., Kardache, M., Vilgrain, V., Menu, Y., et al. (2001). Radiofrequency Liver Ablation : Experimental Comparative Study of Water-Cooled Versus Expandable Systems. *American Journal Of Roentgenology*, 176, 187-192.
- Baère, T., Palussière, J., Aupérin, A., Hakime, A., Abdel-Rehim, M., Kind, M., et al. (2006). Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology*, 240(2), 587-96.
- Bargellini, I., Bozzi, E., Cioni, R., Parentini, B., & Bartolozzi, C. (2011). Radiofrequency ablation of lung tumours. *Insights into imaging*, 2(5), 567-576.
- Beasley, M. B., Brambilla, E., & Travis, W. D. (2005). The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Seminars in Roentgenology*, 40(2), 90-97.
- Beckles, M. A., Spiro, S. G., Colice, G. L., & Robin, M. (2003). Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer *: Symptoms, Signs, Laboratory Tests , and Paraneoplastic Syndromes. *Chest*, 123, 97S-104S.
- Beland, M. D., Wasser, E. J., Mayo-smith, W. W., & Dupuy, D. E. (2010). Primary Non – Small Cell Lung Cancer : Review of Frequency , Location , and Time of Recurrence after Radiofrequency Ablation. *Radiology*, 254(1), 301-307.
- Beland, M., Mueller, P. R., & Gervais, D. A. (2007). Thermal ablation in interventional oncology. *Seminars in roentgenology*, 42(3), 175-90.
- Belfiore, G., Moggio, G., Tedeschi, E., Greco, M., Cioffi, R., Cincotti, F., et al. (2004). CT-Guided Radiofrequency Ablation: A Potential Complementary Therapy for Patients with Unresectable Primary Lung Cancer - A Preliminary Report of 33 Patients. *American Journal Of Roentgenology*, 183, 1003-1011.
- Berrino, F., De Angelis, R., Sant, M., Rosso, S., Bielska-Lasota, M., Coebergh, J. W., et al (2007). Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *The Lancet Oncology*, 8(9), 773-783.

- Bilal, H., Mahmood, S., Rajashanker, B., & Shah, R. (2012). Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 0, 1-8.
- Birdas, T. J., Koehler, R. P. M., Colonias, A., Trombetta, M., Maley, R. H., Landreneau, R. J., et al. (2006). Sublobar Resection With Brachytherapy Versus Lobectomy for Stage Ib Nonsmall Cell Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 81, 434-439.
- Bojarski, J. D., Dupuy, D. E., & Mayo-smith, W. W. (2005). CT Imaging Findings of Pulmonary Neoplasms After Treatment with Radiofrequency Ablation : Results in 32 Tumors. *American Journal Of Roentgenology*, 185, 466-471.
- Bonfill, X., Puig, M. T., Bolívar, I., & Quintana, M. J. (2008). El control del cáncer de pulmón en España: un análisis de la situación actual. Informe SESPAS 2008. *Gaceta Sanitaria*, 22(Supl 1), 169-178.
- Buccheri, G., & Ferrigno, D. (2004). Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *The European Respiratory Journal*, 24(6), 898-904.
- Camacho, J., Oliver Goldaracena, J. M., Rodríguez Caravaca, G., Polo, S. H., Martel Villagrán, J., & Trapero, M. (2010). Ablación por radiofrecuencia guiada por tomografía computarizada en el carcinoma de pulmón microcítico. *Medicina Clínica*, 135(13), 581-585.
- Cannella, M., Cornelis, F., Descat, E., Ferron, S., Carteret, T., Castagnede, H., et al (2010). Bronchopleural Fistula After Radiofrequency Ablation of Lung Tumours. *Cardiovascular and Interventional Radiology*.
- Casal, R. F., Tam, A. L., & Eapen, G. a. (2010). Radiofrequency ablation of lung tumors. *Clinics in chest medicine*, 31(1), 151-63.
- Cayuela, A., Rodríguez-Domínguez, S., López-Campos, J. L., Vigil, E., & Otero, R. (2008). Mortalidad por cáncer de pulmón en España . Evolución en 25 años (1980-2005). *Archivos de Bronconeumología*, 44(2), 70-74.
- Cesaretti, J. A., Pennathur, A., Rosenstein, B. S., Swanson, S. J., & Fernando, H. C. (2008). Stereotactic Radiosurgery for Thoracic Malignancies. *Annals of Thoracic Surgery*, 85, S785-S791.
- Chan, M. D., Dupuy, D. E., Mayo-smith, W. W., Ng, T., & Dipetrillo, T. A. (2010). Combined radiofrequency ablation and highdose rate brachytherapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Brachytherapy*. [Artículo en prensa].
- Chan, V. O., McDermott, S., Malone, D. E., & Dodd, J. D. (2011). Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation of the literature using evidence-based techniques. *Journal of Thoracic Imaging*, 26(1), 18-26.
- Chirlaque, M. D., Salmerón, D., Ardanaz, E., Galceran, J., Martínez, R., Marcos-Gragera, R., et al. (2010). Cancer survival in Spain : estimate for nine major cancers. *Annals of Oncology*, 21(Supplement 3), iii21-iii29.
- Clasen, S., Kettenbach, J., Kosan, B., Aebert, H., Schernthaner, M., Krober, S.-M., et al. (2009). Delayed Development of Pneumothorax After Pulmonary Radiofrequency Ablation. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 32, 484-490.

- Clasen, S., Krober, S.-martin, Kosan, B., Aebert, H., Bomches, A., et al. (2008). Pathomorphologic Evaluation of Pulmonary Radiofrequency Ablation. Proof of Cell Death Is Characterized by DNA Fragmentation and Apoptotic Bodies. *Cancer*, 133(11), 3121-3129.
- Clasen, S., Pereira, P.L. (2009). Radiofrequency Ablation - Technical Basics. En: Mahnken, AH; Ricke, J ed. *CT - and MR - Guided Interventions in Radiology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 159-166.
- Crocetti, L., & Lencioni, R. (2010). Radiofrequency ablation of pulmonary tumors. *European Journal of Radiology*, 75(1), 23-27.
- De Gregorio Ariza, M. A., José, J., & Rivas de Andrés, J. J. (2008). Cirugía sin bisturí en los tumores de pulmón . ¿ Ficción o realidad ? Ablación por radiofrecuencia de tumores primarios y secundarios de pulmón. *Archivos de Bronconeumología*, 44(2), 55-57.
- Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., & Tanoue, L. T. (2009). The new lung cancer staging system. *Chest*, 136(1), 260-71.
- Dodd III, G. D., Soulen, M. C., Kane, R. A., Livraghi, T., Lees, W. R., Yamashita, Y., et al. (2000). Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors : At the Threshold of a Major Breakthrough. *Radiographics*, 20, 9-27.
- Doll, R., & Hill, A. B. (1950). Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *British Medical Journal*, 2(4682), 739-748.
- Donado, J. R. (2007). *Cáncer de Pulmón*. Madrid: Fundación Médica Mutua Madrileña.
- Donohoo, J. H., Anderson, M. T., & Mayo-smith, W. W. (2007). Pacemaker Reprogramming After Radiofrequency of a Lung Neoplasm. *American Journal Of Roentgenology*, 189, 890-892.
- Dupuy, D. E. (2011). Image-guided Thermal Ablation STATE OF THE ART. *Radiology*, 260(3), 633-655.
- El-sherif, A., Gooding, W. E., Santos, R., Pettiford, B., Ferson, P. F., Fernando, H. C., et al. (2006). Outcomes of Sublobar Resection Versus Lobectomy for Stage I Non – Small Cell Lung Cancer : A 13-Year Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 82, 408-416.
- El-sherif, A., Luketich, J. D., Landreneau, R. J., & Fernando, H. C. (2005). New therapeutic approaches for early stage non-small cell lung cancer. *Surgical Oncology*, 14, 27-32.
- Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Retrieved from <http://globocan.iarc.fr> [Acceso el 05 de febrero de 2012].
- Fernando, H. C., Hoyos, A. D., Landreneau, R. J., Gilbert, S., Gooding, W. E., Buenaventura, P. O., Christie, N. A., et al. (2005). Radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer in marginal surgical candidates. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 129, 639-644.
- Fernando, H. C., Schuchert, M., Landreneau, R., & Daly, B. T. (2010). Approaching the High-Risk Patient : Sublobar Resection , Stereotactic Body Radiation Therapy , or Radiofrequency Ablation. *Annals of Thoracic Surgery*, 89, S2123-S2127.

- Fong, K. M., Sekido, Y., Gazdar, A. F., & Minna, J. D. (2003). Lung cancer • 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax*, 58(10), 892-900.
- García Prim, J. M. (2008). *Incidencia del Cáncer de Pulmón en el Area Sanitaria de Santiago de Compostela: Características Clínicas, Anatomopatológicas y Factores Pronósticos*. Universidad de Santiago de Compostela.
- Gazelle, G. S., Goldberg, S. N., Solbiati, L., & Livraghi, T. (2000). Tumor Ablation with Radiofrequency Energy. *Radiology*, 217, 633-646.
- Geraghty, P. R., Kee, S. T., Mcfarlane, G., Razavi, M. K., Sze, D. Y., & Dake, M. D. (2003). CT-guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Pulmonary Nodules : Needle Size and Pneumothorax Rate. *Radiology*, 475-481.
- Gillams, A. R. (2005). Complications of percutaneous therapy. *Cancer Imaging*, 5, 110-113.
- Ginsberg, M., Grewal, R., & Heelan, R. (2007). Lung Cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 45(1), 21.
- Goldberg, S. N. (2001). Radiofrequency tumor ablation : principles and techniques. *European Journal of Ultrasound*, 13, 129- 147.
- Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., & Mueller, P. R. (2000). Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy : *American Journal Of Roentgenology*, (February), 323-331.
- Goldberg, S. N., Grassi, C. J., Cardella, J. F., Charboneau, J. W., Iii, G. D. D., Dupuy, D. E., et al. (2005). Standards of Practice Image-guided Tumor Ablation : Standardization of Terminology and Reporting Criteria. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 16(3), 765-778.
- Gould, M. K., Fletcher, J., Iannettoni, M. D., Lynch, W. R., Midthun, D. E., Naidich, D. P., et al (2007). Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 108S-130S.
- Guihaire, J., Verhoye, J.-philippe, Latour, B. D., & Leguerrier, A. (2010). Parietal tumor recurrence of lung metastasis after radiofrequency ablation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 10, 650-651.
- Gómez Raposo, C., Castro, J. D., & González, M. (2007). Factores etiológicos del cáncer de pulmón : fumador activo , fumador pasivo , carcinógenos medioambientales y factores genéticos. *Medicina Clínica*, 128(10), 390-396.
- Haasbeek, C., Senan, S., Smit, E., A, P. M., Slotman, B. J., & Lagerwaard, F. J. (2008). Critical Review of Nonsurgical Treatment Options for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*, 13, 309 -319.
- Hackshaw, A. K., Law, M. R., & Wald, N. J. (1997). The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *British Medical Journal*, 315(7114), 980-988.
- Hamilton, W., Peters, T. J., Round, a, & Sharp, D. (2005). What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*, 60(12), 1059-65.
- Helmberger, T. K. (2010). Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology - Radiofrequency Ablation. In T. J. Vogl, T. K. Helmberger, M. G. Mack, & M. F. Reise (Eds.), *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology* (pp. 7-20).

- Herrera, L. J., Fernando, H. C., Perry, Y., Gooding, W. E., Buenaventura, P. O., Christie, N. A., et al (2003). Radiofrequency ablation of pulmonary malignant tumors in nonsurgical candidates. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125(4), 929-937.
- Hess, A., Palussière, J., Goyers, J.-F., Guth, A., Auperin, A., & Baere, T. de. (2011). Pulmonary Radiofrequency Ablation in Patients with a Single Lung: Feasibility, Efficacy, and Tolerance. *Radiology*, 258(2), 635-642.
- Hidalgo, A., Martel Villagrán, J., Oliver Goldaracena, J. M., Franquet, T., Cuartero, V., & Giménez, A. (2005). Ablación por radiofrecuencia de lesiones malignas pulmonares guiada por tomografía computarizada . Experiencia preliminar. *Radiología*, 47(4), 201-205.
- Higaki, F., Okumura, Y., Sato, S., Hiraki, T., Gobara, H., Mimura, H., Akaki, S., et al. (2008). Preliminary retrospective investigation of FDG-PET / CT timing in follow- up of ablated lung tumor. *Annals of Nuclear Medicine*, 22, 157-163.
- Hiraki, T., Tajiri, N., Mimura, H., Yasui, K., Gobara, H., Mukai, T., Hase, S., et al. (2006). Pneumothorax, Pleural Effusion, and Chest Tube Placement after Radiofrequency Ablation of Lung Tumors: Incidence and Risk Factors. *Radiology*, 241(1), 275-283.
- Hoffmann, R. T., Jakobs, T. F., Lubienski, A., Schrader, A., Trumm, C., Reiser, M. F., et al. (2006). Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary tumors — Is there a difference between treatment under general anaesthesia and under conscious sedation ? *European Journal of Radiology*, 59, 168-174.
- Huang, J.-S., Gervais, D. A., & Mueller, P. (2001). Radiofrequency Ablation : Review of Mechanism , Indications , Technique , and Results. *Chinese Journal of Radiology*, 26, 119-134.
- Huang, L., Han, Y., Zhao, J., Wang, X., Cheng, Q., Li, X., Xu, H., et al. (2010). Is radiofrequency thermal ablation a safe and effective procedure in the treatment of pulmonary malignancies ? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 4-7.
- Ishibashi, H., Takahashi, H., Ashino, Y., Suzuki, S., Shibuya, J., Hosaka, T., et al. (2003). Radiofrequency ablation for metastatic lung tumor. *Kyobu geka The Japanese journal of thoracic surgery*.
- Izzo, F. M., Barlett, C.C., Curley S.A. (2001). Radiofrequency ablation of primary and metastatic malignant liver tumors. *Advances in Surgery*, 35:225-50.
- Janssen-Heijnen, M. L. G., & Coebergh, J.-W. W. (2003). The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*, 41(3), 245-258.
- Jaskolka, J. D., Kachura, J. R., Hwang, D. M., Tsao, M. S., Waddell, T. K., Asch, M. R., et al. (2010). Pathologic Assessment of Radiofrequency Ablation of Pulmonary Metastases. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 1-8.
- Jeannin, A., Saignac, P., Palussière, J., Gékière, J.-P., Descat, E., Lakdja, F., & Gekiere, J.-P. (2009, August). Massive systemic air embolism during percutaneous radiofrequency ablation of a primary lung tumor. *Anesthesia & Analgesia*, 109, 484-486.
- Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C., & Ward, E. M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(8), 1893-907.

- Jemal, A., Thun, M. J., Ries, L. A. G., Howe, H. L., Weir, H. K., Center, M. M., et al. (2008). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(23), 1672-1694.
- Jiménez Ruiz, C. A., & Ruiz Manzano, J. (2010). La sociedad española de neumología y cirugía torácica, SEPAR ante la nueva ley reguladora del consumo del tabaco en España. *Archivos de Bronconeumología*, 46(8), 402-404.
- Kashima, M., Yamakado, K., Takaki, H., Kodama, H., Yamada, T., Uraki, J., et al. (2011). Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *American Journal Of Roentgenology*, 197(4), W576-80.
- Khuder, S. A. (2001). Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*, 31(2-3), 139-148.
- Kligerman, S., & Abbott, G. (2010). A radiologic review of the new TNM classification for lung cancer. *American Journal Of Roentgenology*, 194(3), 562-73.
- Kligerman, S., & White, C. (2011a). Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *American Journal Of Roentgenology*, 196(2), 287-95.
- Kligerman, S., & White, C. (2011b). Imaging characteristics of lung cancer. *Seminars in Roentgenology*, 46(3), 194-207.
- Kraev, A., Rassias, D., Vetto, J., Torosoff, M., Clement, C., Kadri, A., & Ilves, R. (2007). Wedge Resection vs Lobectomy: 10-Year Survival in Stage I Primary Lung Cancer. *Chest*, 131, 136-140.
- Lanuti, M., Sharma, A., Digumarthy, S. R., Wright, C. D., Donahue, D. M., Wain, J. C., Mathisen, D. J., et al. (2009). Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137, 160-166.
- Lee, H., Jin, G. Y., Han, Y. M., Chung, G. H., Lee, Y. C., Kwon, K. S., et al (2012). Comparison of survival rate in primary non-small-cell lung cancer among elderly patients treated with radiofrequency ablation, surgery, or chemotherapy. *Cardiovascular and interventional radiology*, 35(2), 343-50.
- Lencioni, R., Crocetti, L., Cioni, R., Mussi, A., Fontanini, G., Ambrogi, M., et al. (2004). Radiofrequency Ablation of Lung Malignancies : Where Do We Stand ? *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 27, 581-590.
- Lencioni, R., Crocetti, L., Cioni, R., Suh, R., Glenn, D., Regge, D., et al. (2008). Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours : a prospective , intention-to-treat , multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncology*, 9, 621-628.
- León Atance, P. (2010). *ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO Y SUS IMPLICACIONES PRONÓSTICAS EN LOS ESTADIOS INICIALES DEL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO RESECADO*. Universidad Complutense de Madrid.
- Linden, P. A., Bueno, R., Colson, Y. L., T, M., Lukanich, J., Mentzer, S., & Sugarbaker, D. J. (2005). Lung Resection in Patients With Preoperative FEV 1 < 35 % Predicted. *Chest*, 127, 1984-1990.

- Linden, P. A., Wee, J. O., Jaklitsch, M. T., & Colson, Y. L. (2008). Extending indications for radiofrequency ablation of lung tumors through an intraoperative approach. *The Annals of Thoracic Surgery*, 85(2), 420-423.
- López, M. J., Pérez-Ríos, M., Schiaffino, A., Nebot, M., Montes, A., Ariza, C., García, M., et al. (2007). Mortality attributable to passive smoking in Spain, 2002. *Tobacco Control*, 16(6), 373-377.
- Martel Villagrán, J., Hidalgo, A., Oliver Goldaracena, J. M., Franquet, T., Cuartero, V., & Giménez, A. (2004). *Ablación por radiofrecuencia guiada mediante tomografía computarizada de lesiones malignas pulmonares. Experiencia preliminar*. EN: SERAM Ed. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica, 28 - 31 de mayo de 2004, Bilbao. España: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica, pp. 100
- Monaco, M., Scisca, C., Pavia, R., Sibilio, M., La Rocca, A., Familiari, D., Pavone, A., et al. (2006). Percutaneous radio frequency thermal ablation of non-resectable lung cancer: state of the art. *Il Giornale Di Chirurgia*, 27(3), 113-118.
- Mountain, C. F. (2009). A New International Staging System for Lung Cancer for Lung Cancer. *Chest*, 136(5 Suppl):e25.
- Mountain, C. F., & Hermes, kay E. (2008). Cancer Imaging. Lung and Breast Carcinomas. *Academic Radiology* ,10, 163-169.
- Mountzios, G., Dimopoulos, M.-A., Soria, J.-C., Sanoudou, D., & Papadimitriou, C. A. (2010). Histopathologic and genetic alterations as predictors of response to treatment and survival in lung cancer: a review of published data. *Critical reviews in oncology/hematology*, 75(2), 94-98
- Munden, R. F., Swisher, S. S., Stevens, C. W., & Stewart, D. J. (2005). What the Clinician Wants to Know Radiology Imaging of the Patient with Non – Small Cell Lung Cancer. *Radiology*, 237, 803-818.
- Nair, A., Klusmann, M. J., Jogeessvaran, K. H., Grubnic, S., Grenn, S. J., Vlahos, I., et al (2011). Revisions to the TNM Staging of Non – Small Cell Lung Cancer: Rationale, Clinicoradiologic Implications, and Persistent Limitations. *Radiographics*, 31(1), 215-238.
- Nakayama, H., Yamada, K., Saito, H., Oshita, F., Ito, H., Kameda, Y., et al (2007). Sublobar Resection for Patients With Peripheral Small Adenocarcinomas of the Lung : Surgical Outcomes is Associated With Features on Computed Tomographic Imaging. *Annals of Thoracic Surgery*, 84, 1675-1679.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010). Percutaneous radiofrequency ablation for primary and secondary lung cancers. NICE interventional procedure guidance 372 [Internet]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/IPG372. [Acceso el 16 de abril de 2012]
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2011). The diagnosis and treatment of lung cancer. Update of NICE clinical guideline 24 [Internet]. Disponible en: www.nice.org.uk/CG121. [Acceso el 16 de abril de 2012].
- Nguyen, C. L., Scott, W. J., & Goldberg, M. (2006). Radiofrequency Ablation of Lung Malignancies. *Annals of Thoracic Surgery*, 82, 365-371.
- Nour-Eldin, N.-E. A., Naguib, N., Mack, M., Abskharon, J. E., & Vogl, T. J. (2010). Pulmonary hemorrhage complicating radiofrequency ablation , from mild hemoptysis to life-threatening pattern. *European Radiology*. [Publicado en Internet].

- Nour-Eldin, N.-E. A., Naguib, N., Saeed, A.-S., Ackermann, H., Lehnert, T., Korkusuz, H., & Vogl, T. J. (2009). Risk Factors Involved in the Development of Pneumothorax During Radiofrequency Ablation of Lung Neoplasms. *American Journal Of Roentgenology*, *193*, W43-W48.
- Okuma, T., Matsuoka, T., Tutumi, S., Nakmura, K., & Inoue, Y. (2007). Air embolism during needle placement for CT-guided radiofrequency ablation of an unresectable metastatic lung lesion. *Journal of vascular and interventional radiology*, *18*, 1592-1594.
- Okuma, T., Matsuoka, T., Yamamoto, A., Oyama, Y., Hamamoto, S., Toyoshima, M., et al. (2010). Determinants of Local Progression After Computed Tomography- Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation for Unresectable Lung Tumors : 9-Year Experience in a Single Institution. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, *33*, 787-793.
- Okuma, T., Matsuoka, T., Yamamoto, A., Oyama, Y., Toyoshima, M., Nakamura, K., et al (2008). Frequency and Risk Factors of Various Complications After Computed Tomography – Guided Radiofrequency Ablation of Lung Tumors. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, *31*, 122-130.
- Palussière, J., Marcet, B., Descat, E., Deschamps, F., Rao, P., Ravaud, A., Brouste, V., et al. (2011). Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovascular and interventional radiology*, *34*(5), 989-97.
- Pennathur, A., Abbas, G., Christie, N., Landreneau, R., & Luketich, J. D. (2007). Video assisted thoroscopic surgery and lobectomy, sublobar resection, radiofrequency ablation, and stereotactic radiosurgery: advances and controversies in the management of early stage non-small cell lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *13*(4), 267-270.
- Pennathur, A., Abbas, G., Qureshi, I., Schuchert, M. J., Wang, Y., Gilbert, S., et al. (2009). Radiofrequency Ablation for the Treatment of Pulmonary Metastases. *Annals of Thoracic Surgery*, *87*(4), 1030-1039.
- Pennathur, A., Luketich, J. D., Burton, S., Abbas, G., Heron, D. E., Fernando, H. C., et al. (2007). Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Lung Neoplasm : Initial Experience. *Annals of Thoracic Surgery*, *83*, 1820-1825.
- Pereira, P., Boss, A., Clasen, S., Gouttefangeas, C., Schmidt, D., & Claussen, C. D. (2006). Radiofrequency Ablation: The percutaneous Approach. *Recent Results in Cancer Research*, *167*, 39-52.
- Pereira, P. L., & Salvatore, M. (2012). Standards of practice: guidelines for thermal ablation of primary and secondary lung tumors. *Cardiovascular and interventional radiology*, *35*(2), 247-54.
- Pouliquen, C., Kabbani, Y., Saignac, P., Gekiere, J.-P., & Palussiere, J. (2010). Radiofrequency Ablation of Lung Tumours with the Patient Under Thoracic Epidural Anaesthesia. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. [Publicado en línea].
- Powell, J. W., Dexter, E., Scalzetti, E. M., & Bogart, J. A. (2009). Treatment advances for medically inoperable non-small-cell lung cancer : emphasis on prospective trials. *Lancet Oncology*, *10*(September), 885-894.
- Pua, B. B., Thornton, R. H., & Solomon, S. B. (2010). Ablation of Pulmonary Malignancy : Current Status. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, *21*(8), S223-S232.

- Purandare, N. C., Rangarajan, V., Shah, S., Sharma, A., Kulkarni, S., Kulkarni, A. V., et al (2011). Therapeutic Response to Radiofrequency Ablation of Neoplastic Lesions: FDG PET/CT Findings. *Radiographics*, 31, 201-213.
- Reck, M., Hermes, A., Tan, E.-H., Felip, E., Klughammer, B., & Baselga, J. (2011). Tissue sampling in lung cancer: a review in light of the MERIT experience. *Lung Cancer*, 74(1), 1-6.
- Rhim, H., Goldberg, S. N., Dodd, G. D., Solbiati, L., Lim, H. K., Tonolini, M., & Cho, O. K. (2001). Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*, 21 Spec No(suppl 1), S17-35.
- Rose, S. C., Thistlethwaite, P. A., Sewell, P. E., & Vance, R. B. (2006). Lung Cancer and Radiofrequency Ablation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 17(6), 927-951.
- Rossi, S., Dore, R., Cascina, A., Vespro, V., Garbagnati, F., Rosa, L., et al. (2006). Percutaneous computed tomography- guided radiofrequency thermal ablation of small unresectable lung tumours. *European Respiratory Journal*, 27(3), 556-563.
- Saeed, I., & Anderson, J. (2011). Cancer of the lung: staging, radiology, surgery. *Surgery (Oxford)*, 29(5), 221-226.
- Sakr, L., Roll, P., Payan, M.-J., Liprandi, A., Dutau, H., Astoul, P., et al. (2012). Cytology-based treatment decision in primary lung cancer: is it accurate enough? *Lung cancer*, 75(3), 293-9.
- Sakurai, J., Mimura, H., Gobara, H., Hiraki, T., & Kanazawa, S. (2010). Pulmonary artery pseudoaneurysm related to radiofrequency ablation of lung tumor. *Cardiovascular and interventional radiology*, 33(2), 413-6.
- Sano, Y., Kanazawa, S., Gobara, H., Mukai, T., Hiraki, T., Hase, S., et al. (2007). Feasibility of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Intrathoracic Malignancies. *Cancer*, 109(7), 1397-1405.
- Sano, Y., Kanazawa, S., Mimura, H., Gobara, H., Hiraki, T., Fujiwara, H., Toyooka, S., et al. (2008). A Novel Strategy for Treatment of Metastatic Pulmonary Tumors : Radiofrequency Ablation in Conjunction with Surgery. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(3), 283-288.
- Schaefer, O., Lohrmann, C., Ghanem, N., & Langer, M. (2003). CT-guided radiofrequency heat ablation of malignant lung tumors. *Medical science monitor international medical journal of experimental and clinical research*, 9(11), MT127-T131.
- Schwartz, A. G. (2004). Genetic predisposition to lung cancer. *Chest*, 125(5 Suppl), 86S-9S.
- Scott, W. J., Howington, J., Feigenberg, S., Movsas, B., Pisters, K., Socinski, M. A., et al. (2007). Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 234S-242S.
- Shankar, S., Silverman, S. G., Tuncali, K., Morrison, P. R., & VanSonnenberg, E. (2003). Management of Pneumothorax During Percutaneous Radiofrequency Ablation of a Lung Tumor : Technical Note. *Journal of Thoracic Imaging*, 18(2), 106-109.
- Sharma, A., Moore, W. H., Lanuti, M., & Shepard, J.-A. O. (2011). How I do it: radiofrequency ablation and cryoablation of lung tumors. *Journal of Thoracic Imaging*, 26(2), 162-74.

- Shiraishi, T., Shirakusa, T., Horatsuka, M., Yamamoto, S., & Iwasaki, A. (2006). Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lobectomy for c-T1N0M0 Primary Lung Cancer : Its Impact on Locoregional Control. *Annals of Thoracic Surgery*, 82, 1021-1026.
- Silvestri, G. A., Gould, M. K., Margolis, M. L., T, L., Mccrory, D., Toloza, E., & Detterbeck, F. C. (2007). Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer *: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, 132, 178S-201S.
- Silvestri, G. A., Gould, M. K., Margolis, M. L., Tanoue, L. T., McCrory, D., Toloza, E., et al (2007). Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 178S-201S.
- Simon, C. J., Dupuy, D. E., Dipetrillo, T. A., Safran, H. P., Grieco, C. A., Ng, T., et al (2007). Pulmonary Radiofrequency Ablation: Long-Term Safety and Efficacy in 153 Patients. *Radiology*, 243(1), 268-275.
- Simon, C. J., Dupuy, D. E., & Mayo-smith, W. W. (2005). Microwave Ablation: Principles and Applications. *Radiographics*, 25, S69-S84.
- Slebos, R. J., Hruban, R. H., Dalesio, O., Mooi, W. J., Offerhaus, G. J., & Rodenhuis, S. (1991). Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *Journal Of The National Cancer Institute*, 83(14), 1024-1027.
- Smith, S., & Gillams, A. (2008). Imaging appearances following thermal ablation. *Clinical Radiology*, 63, 1-11.
- Sofocleous, C., Sideras, P., Petre, E., & Solomon, S. (2011). Ablation for the Management of Pulmonary Malignancies. *American Journal Of Roentgenology*, W581.
- Solomon, S. B., & Silverman, S. G. (2010). Imaging in Interventional Oncology. *Radiology*, 257(3), 624-640.
- Steinke, K., King, J., Glenn, D., & Morris, D. L. (2003). Pulmonary hemorrhage during percutaneous radiofrequency ablation : a more frequent complication than assumed ? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2, 462-465.
- Suh, R. D., Wallace, A. B., Sheehan, R. E., Heinze, S. B., & Goldin, J. G. (2003). Unresectable Pulmonary Malignancies: CT-guided Percutaneous Radiofrequency Ablation — Preliminary Results. *Radiology*, 229, 821-829.
- Sánchez De Cos Escuín. Julio. (2009). Lung Cancer in Spain . Current Epidemiology , Survival , and Treatment. *Archivos de Bronconeumología*, 45(7), 341-348.
- Sánchez, J., Escuín, D. C., Miravet, L., Abal, J., Núñez, A., Hernández, J., Castañar, A. M., et al. (2006). Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Lung Cancer*, 42(9), 446-452.
- Sánchez, M. J., Payer, T., De Angelis, R., Larranñaga, N., Capocaccia, R., & Martinez, C. (2010). Cancer incidence and mortality in Spain : estimates and projections for the period 1981-2012. *Annals of Oncology*, 21(Supplement 3), 30-36.
- Sánchez de Cos, J., Hernández, J. H., López, M. F. J., Sánchez, S. P., Gratacós, A. R., & Porta, R. R. (2011). SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Archivos de Bronconeumología*, 47(9), 454-65.

- Thanos, L., Mylona, S., Pomoni, M., Athanassiadi, K., Theakos, N., Zoganas, L., et al. (2006). Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic lung tumors. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 30(5), 797-800.
- Thomas, L., Doyle, L. A., & Edelman, M. J. (2005). Lung Cancer in Women * : Emerging Differences in Epidemiology , Biology , and Therapy. *Chest*, 128, 370-381.
- Thornton, R. H., Solomon, S. B., Dupuy, D. E., & Bains, M. S. (2008). Phrenic Nerve Injury Resulting from Percutaneous Ablation of Lung Malignancy. *American Journal Of Roentgenology*, 191, 565-568.
- Travis, W. D. (2011). Classification of lung cancer. *Seminars in Roentgenology*, 46(3), 178-86.
- Travis, W. D., Brambilla, E., Müller-hermelink, H. K., & Harris, C. C. (2004). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics Tumours of the Lung , Pleura , Thymus and Heart*. (W. D. Travis, E. Brambilla, H. K. Müller-hermelink, & C. C. Harris, Eds.)Heart (World Heal.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- UyBico, S. J., Wu, C. C., Suh, R. D., Le, N. H., Brown, K., & Krishnam, M. S. (2010). Lung Cancer Staging Essentials : The New TNM Staging System and Po- tential Imaging Pitfalls. *Radiographics*, 30, 1163-1181.
- VanSonnenberg, E., Shankar, S., Morrison, P. R., Nair, R. T., Silverman, S. G., Jaklitsch, M. T., et al. (2005). Radiofrequency Ablation of Thoracic Lesions : Part 2 , Initial Clinical Experience — Technical and Multidisciplinary Considerations in 30 Patients. *American Journal of Roentgenology*, 184, 381-390.
- Varela-Simó, G., Barberà-Mir, J. A., Cordovilla-Pérez, R., Duque-Medina, J., López-Encuentra, A., & Puente-Maestu, L. (2005). Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Archivos de Bronconeumología*, 41(12), 686-697.
- Verdecchia, A., Francisci, S., Brenner, H., Gatta, G., Micheli, A., Mangone, L., & Kunkler, I. (2007). Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *The Lancet Oncology*, 8(9), 784-796.
- West, H., Harpole, D., & Travis, W. (2009). Histologic Considerations for Individualized Systemic Therapy Approaches for the Management of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 136, 1112-1118.
- William, W. N., Lin, H. Y., Lee, J. J., Lippman, S. M., Roth, J. A., & Kim, E. S. (2009). Revisiting Stage IIIB and IV Non-small Cell Lung Cancer : Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Data. *Chest*, 136, 701-709.
- Wingo, P. A., Ries, L. A. G., Giovino, G. A., Miller, D. S., Harry, M., Shopland, D. R., Thun, M. J., et al. (1996). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer ., *Journal of The National Cancer Ins*, 91, 675-690.
- Wood, B. J., Ramkaransingh, J. R., Fojo, T., D, P., Walther, M. M., & Libutti, S. K. (2002). Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer*, 94(2), 443-451.
- Worldwide cancer statistics. [Internet] Disponible en: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/> [Acceso el 05 de febrero de 2012].

- Wynder, E. L., & Graham, E. A. (1950). Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *Journal Of The American Medical Association*, 143(4), 329-336.
- Yamagami, T., Kato, T., Hirota, T., Yoshimatsu, R., Matsumoto, T., & Nishimura, T. (2006). Pneumothorax as a Complication of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Lung Neoplasm. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 17, 1625-1629.
- Yamakado, K., Akeboshi, M., Nakatsuka, A., Takaki, H., Takao, M., Kobayashi, H., et al. (2005). Tumor Seeding Following Lung Radiofrequency Ablation : A Case Report. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 28(June), 530-532.
- Yamamoto, A., Matsuoka, T., Toyoshima, M., Okuma, T., Oyama, Y., Hamuro, M., et al. (2004). Assessment of cerebral microembolism during percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors using diffusion-weighted imaging. *American Journal of Roentgenology*, 183(6), 1785-1789.
- Yan, T. D., Mbbs, M., King, J., Sjarif, A., Glenn, D., Steinke, K., & Morris, D. L. (2006). Learning Curve for Percutaneous Radiofrequency Ablation of Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma : A Prospective Study of 70 Consecutive Cases. *Annals of Surgical Oncology*, 13(12), 1588-1595.
- Yang, P., Allen, M. S., Aubry, M. C., Wampfler, J. A., Marks, R. S., Edell, E. S., et al. (2005). Clinical Features of 5628 Primary Lung Cancer Patients * : Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003. *Chest*, 128, 452-462.
- Yasui, K., Kanazawa, S., Sano, Y., Kagawa, S., Mimura, H., Dendo, S., Mukai, T., et al. (2004). Thoracic Tumors Treated with CT-guided Radiofrequency Ablation : Initial Experience. *Radiology*, 231(3), 850-857.
- Yokouchi, H., Yasumoto, T., Murata, K., Tomimaru, Y., Ide, Y., Matsunaga, H., et al. (2008). Radiofrequency ablation of malignant lung tumors--preliminary report of 12 cases. *Gan to kagaku ryoho Cancer chemotherapy*, 35(12), 2204-2206.
- Yoshimatsu, R., Yamagami, T., Terayama, K., Matsumoto, T., Miura, H., & Nishimura, T. (2009). Delayed and Recurrent Pneumothorax After Radiofrequency Ablation of Lung Tumors. *Chest*, 135(4), 1002-1009.
- Youlden, D. R., Cramb, S. M., & Baade, P. D. (2008). The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(8), 819-831.
- Zemlyak, A., Moore, W. H., & Bilfinger, T. V. (2010). Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 211(1), 68-72.
- Zhu, J. C., Yan, T. D., & Morris, D. L. (2008). A Systematic Review of Radiofrequency Ablation for Lung Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, 15(6), 1765-1774.